



Atualização em reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

Update on local anesthetics hypersensitivity reactions

Fernanda Casares Marcelino¹, Mara Morelo Rocha Felix^{2,3}, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira⁴, Maria Fernanda Malaman⁵, Marcelo Vivolo Aun^{6,7}, Gladys Queiroz⁸, Inês Cristina Camelo-Nunes⁹, Ullissis Pádua Menezes¹⁰, Adriana Teixeira Rodrigues¹¹, Denise Neiva de Aquino⁹, Luiz Alexandre Ribeiro da Rocha⁸, Ana Carolina D'Onofrio e Silva⁶, Tânia Maria Gonçalves Gomes¹², Diogo Costa Lacerda⁶

RESUMO

Os anestésicos locais são essenciais em diversos procedimentos médicos e odontológicos. Funcionam estabilizando as membranas neuronais e inibindo a transmissão de impulsos neurais, o que permite a realização desses procedimentos com mais segurança e sem dor. As reações adversas a drogas são definidas pela Organização Mundial da Saúde como todos os efeitos nocivos, não intencionais e indesejáveis de uma medicação, que ocorrem em doses usadas para prevenção, diagnóstico e tratamento. As reações de hipersensibilidade são reações adversas do tipo B, imprevisíveis, que clinicamente se assemelham a reações alérgicas e podem ou não envolver um mecanismo imune. As reações de hipersensibilidade verdadeiras aos anestésicos locais são raras, apesar de superestimadas. Nesta revisão destacamos a necessidade de uma avaliação completa dos pacientes com suspeita de reação alérgica aos anestésicos locais, incluindo a investigação de outros possíveis alérgenos que tenham sido utilizados no procedimento, como analgésicos, antibióticos e látex. A estratégia de investigação e seleção de pacientes para testes deve se basear na história clínica. Dessa forma, poderemos fornecer orientações mais assertivas e seguras aos pacientes.

Descritores: Anestésicos locais, ésteres, amidas, hipersensibilidade a drogas, lidocaína.

ABSTRACT

Local anesthetics are essential in many medical and dental procedures. They work by stabilizing neuronal membranes and inhibiting the transmission of neural impulses, which allows these procedures to be performed more safely and without pain. Adverse drug reactions are defined by the World Health Organization as all harmful, unintended and undesirable effects of a medication, which occur at doses used for prevention, diagnosis and treatment. Hypersensitivity reactions are unpredictable type B adverse reactions that clinically resemble allergic reactions and may or may not involve an immune mechanism. True hypersensitivity reactions to local anesthetics are rare, although overestimated. In this review, we highlight the need for a thorough evaluation of patients with suspected allergic reaction to local anesthetics, including investigation of other possible allergens that may have been used in the procedure, such as analgesics, antibiotics and latex. The investigation strategy and patient selection for testing should be based on clinical history. In this way, we will be able to provide more assertive and safe guidelines to patients.

Keywords: Local anesthetics, esters, amides, drug hypersensitivity, lidocaine.

1. Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Serviço de Alergia e Imunologia - Brasília, DF, Brasil.
2. Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Universidade Tiradentes, Faculdade de Medicina - Aracaju, SE, Brasil.
6. Universidade de São Paulo (FMUSP), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
7. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Disciplina Agente Hospedeiro - São Paulo, SP, Brasil.
8. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas - Recife, PE, Brasil.
9. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
10. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMUSP - Ribeirão Preto), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica e Pediátrica - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
11. Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.
12. Hospital Central do Exército (HCE), Ambulatório de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 05/09/2021, aceito em: 04/12/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):63-70.

Introdução

O alívio, controle e bloqueio da dor foi um dos avanços mais importantes da Medicina e enorme salto para humanidade. Hoje são inúmeros os procedimentos que se beneficiam do uso de anestésicos locais (AL), substâncias que geram bloqueio das funções sensitivas, motoras e autonômicas sem causar inconsciência¹.

A utilização dos anestésicos locais nos remonta às civilizações mais antigas, quando os Incas mascavam as folhas de coca para obter a sensação de bem-estar. A cocaína propriamente dita foi isolada em 1860 pelos trabalhos do estudante de Medicina Albert Niemann e o Professor Frederick Woller, mas sua utilização prática como anestésico de forma isolada só aconteceu anos depois, com os estudos de Carl Koller, sobre os efeitos dela no olho, e de Sigmund Freud a respeito dos efeitos estimulantes dessa substância sobre o cérebro. A partir de então, diversos AL seguros vêm sendo sintetizados, sendo que alguns deixaram de ser utilizados por apresentarem graves efeitos tóxicos nos sistemas cardiovascular e nervoso².

Estima-se que as reações adversas aos AL ocorram entre 2,5 a 10% dos pacientes expostos a essa classe de medicamentos, mas reações de hipersensibilidade são raras e descritas em menos de 1% dos casos de reações adversas³.

As reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais podem ser inicialmente divididas em *locais* ou *sistêmicas*, e essa distinção é importante na investigação. De acordo com o tempo de início dos sinais e sintomas, mas considerando também as manifestações clínicas, podemos classificar as reações em imediatas (instalação dos sinais e sintomas até uma hora, podendo ocorrer até 6 horas) e tardias (depois de uma hora, até dias ou semanas)⁴.

Levando-se em consideração a raridade das reações de hipersensibilidade alérgica aos AL, a dificuldade em esclarecer o real mecanismo causador da reação e o receio dos profissionais de saúde e do próprio paciente para realização de um novo procedimento diante da ocorrência de um evento adverso com uso de AL, é necessária a realização do protocolo de investigação através dos testes cutâneos e de provocação. Tais testes ajudam na identificação e confirmação dos possíveis agentes suspeitos, de modo a conhecermos a real prevalência da alergia aos AL, e ainda a descartar o diagnóstico ou fornecer outros AL alternativos para uso⁵.

Portanto, nessa revisão, feita a partir de buscas por artigos originais, revisões, diretrizes e consensos nas bases de dados MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os termos: *local anaesthetics hypersensitivity*, *local anaesthetics adverse effects*, *pharmacology*, *diagnostic tests*, atualizamos a prevalência das reações aos AL, discorreremos sobre a farmacologia dessas medicações, descreveremos as características de cada tipo de reação e finalizamos com as indicações e protocolo de investigação, e consequentemente os desfechos de seus resultados.

Farmacologia dos anestésicos locais

Os AL são a única classe de medicamentos capaz de bloquear completamente a chegada dos impulsos nociceptivos ao córtex cerebral, prevenindo assim a percepção desses estímulos pelo paciente⁶.

A lidocaína foi sintetizada em 1948 para uso tópico ou infusão intravenosa, e desde então novas drogas foram criadas, variando suas características quanto ao tempo de início, duração de ação e potencial toxicidade⁶.

A molécula do AL é composta de três partes: um anel aromático lipofílico, um ligante éster ou amida e um terminal amina (Figura 1)^{7,8}.

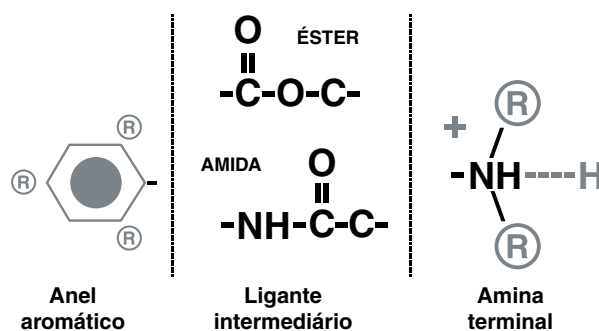


Figura 1
Estrutura química dos anestésicos locais

O grupo funcional amina e suas ramificações são ligadas ao anel aromático por uma cadeia intermediária de éster ou amida, que determinará o mecanismo metabólico de cada AL. Isto é importante, pois os anestésicos locais do tipo amida são mais estáveis quimicamente, têm menor risco de reações alérgicas

e apresentam maior meia-vida devido a sua degradação hepática, em comparação ao grupo éster, que é metabolizado primariamente pela colinesterase plasmática⁷.

A reatividade cruzada entre as drogas do grupo éster é frequente devido ao metabólito comum deste grupo, o ácido para-aminobenzoico (PABA). Os AL do grupo amida geralmente não apresentam reação cruzada entre eles, mas existem alguns relatos de caso dessas reações. Entre os grupos éster e amida não há reatividade cruzada^{9,10}. A Tabela 1 apresenta os AL comumente utilizados.

Tabela 1
Anestésicos locais

Grupo 1 (Ésteres)	Grupo 2 (Amidas)
Benzocaína	Lidocaína
Cocaína	Mepivacaína
Procaína	Prilocaína
Proparacaína	Articaína
Cloroprocaína	Bupivacaína
Tetracaína	Levobupivacaína
	Ropivacaína

Quatro propriedades físico-químicas determinam a atividade dos anestésicos locais: pKa (constante de dissociação em uma solução, isto é, define o pH no qual as formas da droga estarão em equilíbrio: 50% ionizada e 50% não ionizada), peso molecular, solubilidade lipídica e grau de ligação proteica^{6,11}.

Em geral, os anestésicos locais com baixo pKa terão um início de ação mais rápido, pois apresentam menor grau de ionização em pH fisiológico, ou seja, é através da forma não ionizada que a droga se difunde pela membrana neural e então, dentro da célula, estabelece sua forma ionizada ou ativa, ligando-se ao canal de sódio intracelular para exercer sua função. O peso molecular é inversamente relacionado à capacidade de difusão tecidual do AL⁶.

A estrutura molecular, com a presença do anel aromático e suas ramificações, é o principal determinante da solubilidade dessa classe de medicamentos. AL com maior lipossolubilidade apresentam maior difusão através da membrana neural, e, com isso, maior será a potência desses fármacos. Entretanto, AL com maiores solubilidades lipídicas são absorvidos mais

lentamente, pois essa propriedade físico-química pode influenciar na dispersão desses fármacos através dos fluidos dos tecidos, bem como nas concentrações comerciais em que são formulados⁶.

Já o grau de ligação proteica determina a fração livre da droga disponível para se ligar aos receptores alvo, assim a duração de ação da droga está diretamente relacionada à capacidade de ligação proteica do anestésico local¹².

O mecanismo de ação dos AL se baseia no bloqueio da transmissão dos potenciais de ação dentro dos neurônios através da inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes. Quando em repouso, os canais estão fechados, abrindo-se quando despolarizados e logo após entrando em estado inativo, a fim de facilitar a repolarização da membrana celular nervosa. Assim, quando o AL se liga aos canais de sódio, o estado inativo dele inibe o potencial de ação nas fibras nervosas, gerando condições favoráveis para ligação da droga; portanto, o estímulo das fibras nervosas facilita o início dos seus efeitos^{6,11}.

O bloqueio das fibras nervosas ocorre gradualmente com o início da perda de sensibilidade à dor, à temperatura, ao toque, à propriocepção e, por fim, do tônus músculo esquelético. Assim, os indivíduos podem ainda sentir o toque quando a dor já está ausente¹².

Em termos farmacocinéticos, observa-se que os AL têm sua absorção de acordo com o local da administração, determinada por sua lipossolubilidade, vascularização do sítio de atuação e pela presença ou não de vasoconstritor incorporado à solução⁶.

Com relação ao uso de vasoconstritores na solução, sua presença diminui a absorção sistêmica do anestésico, que conseqüentemente permanece por maior tempo no local de administração. Outros fatores que podem influenciar a concentração plasmática máxima são a quantidade da droga, o débito cardíaco do paciente, e a vasodilatação no sítio do bloqueio neural⁶.

Em relação à distribuição dos AL, os do tipo amidas são melhores distribuídos devido a sua metabolização mais lenta do que os amino ésteres, e ambos apresentam excreção renal⁶.

Reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

As reações de hipersensibilidade são reações adversas tipo B, imprevisíveis, independentes da dose,

que se relacionam à predisposição individual e que se assemelham clinicamente a reações alérgicas. Podem ter mecanismo imunológico ou não envolvido em sua patogênese, sendo classificadas em alérgicas e não alérgicas, respectivamente¹³.

A grande maioria das reações aos AL não são reações de hipersensibilidade alérgica e envolvem outros mecanismos, como os relacionados a seguir¹⁴.

- Tóxico: ocorre pela administração intravascular acidental ou em altas doses do AL e tem sintomas como tremores, agitação, arritmia, hipotensão, torpor, náuseas, vômitos, apneia, excitação, convulsão e disfunção miocárdica.
- Psicossomático: relacionados a ansiedade ou medo, incluem sintomas como hiperventilação (taquipneia e dispneia), parestesias, palpitação, taquicardia, náuseas, tonturas e sudorese.
- Vasovagal: bradicardia e palidez.
- Efeito farmacológico dos vasopressores: palpitação, taquicardia, tremores, cefaleia e aumento dos níveis pressóricos.
- Idiosincrasias: meta-hemoglobinemia relacionada à administração de doses mais elevadas de AL, em especial da prilocaína.

Os AL são utilizados tanto na forma injetável como em preparações tópicas, podendo levar à grande variedade de manifestações. Diferenciar o processo alérgico do não alérgico nem sempre é fácil, pois em geral a história é imprecisa, a droga envolvida é desconhecida, os sinais e sintomas são muito variados, transitórios e na maioria das vezes não requerem tratamento^{9,15}. A presença de sintomas cutâneos generalizados e hipotensão relacionados ao uso de AL foi descrita como fator preditor de testes cutâneos ou de provocação positivos⁵.

Os AL do grupo éster são os mais associados a reações de hipersensibilidade alérgica, sendo seu metabólito ativo e potencial epítipo alergênico, o ácido paraminobenzoico (PABA)⁹. A reatividade cruzada entre os AL do grupo éster é atribuída a esse metabólito em comum. O PABA tem em sua estrutura componentes semelhantes aos parabenos (metilparabenos, propilparabenos), encontrados em maquiagens, protetores solares e cremes. Em relação aos AL do grupo amida, o componente metaxileno é o possível epítipo alergênico e pode estar presente em outros fármacos como antirretrovirais, antiarrítmicos e antidiarreicos^{16,17}. Portanto, os dois grupos de AL

podem levar à reação de hipersensibilidade alérgica já na primeira exposição ao fármaco devido à sensibilização primária por reatividade cruzada¹⁷.

Dois tipos de reações alérgicas aos AL são reconhecidos: as reações *imediatas* mediadas pela IgE (tipo I), caracterizadas pela liberação de histamina e outros mediadores, e as reações *tardias*, mediadas pela célula T (tipo IV).

As reações imediatas correspondem a menos de 1% das reações de hipersensibilidade, ocorrem tipicamente até 1 hora após a administração do AL e se apresentam como urticária, angioedema, prurido, broncoespasmo e anafilaxia^{5,18}. A gravidade da reação depende da dose do alérgeno, via de administração e a quantidade de IgE específica. Em caso de suspeita de anafilaxia, a dosagem de triptase pode ser útil no diagnóstico¹⁸.

As reações tardias são mais frequentes, observadas em 2,4 a 4,1% dos pacientes¹⁹. Podem ser locais ou sistêmicas. As reações locais ocorrem dentro de horas ou mesmo dias após a aplicação tópica ou injeções subcutâneas/submucosas do AL, podendo persistir por vários dias. São caracterizadas por dermatite de contato alérgica ou edema e eritema local, semelhante à celulite. A dermatite de contato tipicamente se apresenta com eczema, vesiculação, bolhas e exsudação. O edema de início tardio no local da injeção do AL pode ou não acompanhar a dermatite de contato, e quando acomete mucosas leva à formação de bolhas e descamação²⁰. Além do AL do grupo éster benzocaína, a cinchocaína é frequentemente identificada como alérgeno de contato. As reações tardias sistêmicas podem se apresentar com erupções cutâneas generalizadas, como o exantema maculopapular²⁰.

Diagnóstico diferencial das reações de hipersensibilidade aos anestésicos locais

Reações adversas mais comumente confundidas com as reações de hipersensibilidade incluem síncope, ataques de pânico e efeitos tóxicos devido à administração inadvertida intravascular da droga^{20,21}.

Os possíveis diagnósticos diferenciais e seus sintomas são relacionados a seguir.

Alergia a outros agentes

Reações alérgicas envolvendo preparações anestésicas locais podem ser decorrentes de outros constituintes da solução de injeção ao invés da própria droga. Excipientes, tais como conservantes (por

exemplo, benzoatos – usados em frascos multidose) e antioxidantes (por exemplo metabissulfitos - usados em anestésicos locais em solução contendo adrenalina), podem causar reações de hipersensibilidade²¹. Historicamente, os componentes mais sensibilizantes em soluções anestésicas locais eram conservantes como os metilparabenos, utilizados em tubetes plásticos de anestésicos para evitar perdas devido a contaminantes microbiológicos. Entretanto, os AL empregados em odontologia são itens de uso único, os quais não necessitam da inclusão de parabenos. Existem concentrações variáveis de metilparabeno em tubetes plásticos, embora os mesmos não tragam indicação na sua bula. Considerando a presença do metilparabeno, os tubetes de vidro são mais seguros. Uma vez que a quantidade de metilparabeno não é especificada nas embalagens, e não é regulada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é importante alertar aos profissionais sobre sua presença.

Alergia ao látex

O látex contido em tampões de borracha, luvas de borracha natural e outros materiais odontológicos também deve ser considerado²².

Reações psicogênicas

Reações psicogênicas são uma das mais comuns reações adversas associadas ao uso de anestésicos locais em odontologia. Elas podem se manifestar de muitas maneiras, sendo a síncope a mais comum, mas outros sintomas incluem ataques de pânico, hiperventilação, náusea, vômitos e alterações na frequência cardíaca ou pressão arterial, o que pode causar palidez. Essas reações podem ser diagnosticadas erroneamente como reações alérgicas e também podem imitá-las com sinais como vermelhidão da pele, erupção cutânea com manchas vermelhas, edema e broncoespasmo. Todos os pacientes têm algum grau de resposta autonômica a injeções, variando de leve taquicardia e suor até a síncope²².

Reações tóxicas

Reações tóxicas podem ocorrer se altos níveis de anestésico entram na corrente sanguínea. Os anestésicos locais podem atingir a circulação como resultado de injeções repetidas, administração intravascular inadvertida, ou superdosagem em pacientes que têm problemas de eliminação ou metabolização desses fármacos. Efeitos colaterais tóxicos são predominantemente neurológicos e incluem excitabilidade ou agitação, sedação, tontura, fala arrastada, altera-

ção do humor, diplopia, desorientação e espasmos musculares. Níveis sanguíneos mais elevados podem resultar em tremores, depressão respiratória e convulsões²².

Agentes vasoconstritores, como adrenalina, também podem causar efeitos adversos. A toxicidade da adrenalina pode resultar em sintomas tais como ansiedade, inquietação, tremores, dor de cabeça latejante, palpitações, suor, palidez, fraqueza, tontura e taquipneia²². As reações tóxicas podem ser minimizadas quando se utilizam doses corretas do anestésico, e técnicas de injeção segura²².

Prevenção de efeitos adversos

Quando o paciente experimenta sinais e sintomas que são sugestivos de reação alérgica, possíveis causas alternativas devem ser consideradas, como o contato com outros alérgenos comuns, dose tóxica ou reação psicogênica. As possíveis causas dos sintomas experimentados devem ser discutidas com o paciente. O uso dos termos “alérgico” e “alergia” devem ser evitados ao discutir qualquer evento adverso²².

Reações adversas causadas por toxicidade ou ansiedade podem ser minimizadas por:²²

- administrar injeções com uma seringa de aspiração para evitar injeção intravascular;
- em pacientes nervosos, utilizar relaxantes para aliviar a ansiedade. Para pacientes extremamente ansiosos, pode ser necessária sedação;
- tratar pacientes em posição supina para evitar desmaios;
- dar injeções lentamente para reduzir desconforto e melhorar a localização de solução;
- restringir a dose total do anestésico dada ao paciente para prevenir a ocorrência de efeitos tóxicos por *overdose*. A dose máxima para o paciente pode ser calculada usando a informação de dosagem contida em bula e dados da literatura, levando sempre em consideração a idade e o peso do paciente, qualquer terapia medicamentosa concomitante e condições médicas subjacentes.

Métodos diagnósticos e fluxograma

Todos os pacientes com história clínica sugestiva de reação de hipersensibilidade alérgica aos AL devem ser avaliados e submetidos a preenchimento do questionário da *European Network for Drug Allergy*

(ENDA). A partir dessas informações, é feita a análise de indicação de testes para investigação^{23,24}.

Ao se suspeitar de uma reação alérgica a medicamentos, a estratégia inicial é a suspensão imediata da droga e após 4 a 6 semanas a investigação pode ser realizada através de testes cutâneos, como: teste de contato, *prick test* ou punção seguido ou não pelo teste intradérmico (ID) e testes de provocação, sempre baseado na história clínica e estratificação de risco²⁵. Nesse intervalo é possível excluir o AL utilizado e liberar alguma alternativa com base na reatividade cruzada aos anestésicos locais.

Diversos trabalhos avaliaram a aplicação de protocolos de investigação para os AL. Um estudo retrospectivo dinamarquês avaliou 189 testes de provocação realizados em pacientes com suspeita de reação alérgica imediata aos AL, sendo que nenhum obteve resultado positivo¹⁹. Outra avaliação retrospectiva na Alemanha excluiu alergia aos AL em pacientes com história sugestiva de anafilaxia. Foram realizadas 771 provocações subcutâneas com resultado positivo em apenas dois casos, evidenciando o valor preditivo do teste ID negativo nas investigações desses fármacos¹⁴. Kallan e cols. evidenciaram uma frequência de apenas 3,52% de testes positivos para anestésicos locais em uma amostra de 398 pacientes, totalizando 452 provocações realizadas⁵.

No Brasil, Aun e cols. realizaram estudo retrospectivo no Ambulatório de Alergia a Medicamentos da Universidade de São Paulo avaliando 93 testes de provocação com AL em pacientes com história de hipersensibilidade imediata a essas drogas e obtiveram três resultados positivos, sendo um deles no teste de punção²⁶. Tanno e cols. estudaram 33 pacientes com história de reação durante ou após (até 24 horas) procedimento em que se utilizou AL. Todos os testes de provocação tiveram resultados negativos, e dois pacientes apresentaram teste de punção positivo para látex, que foram confirmados também com dosagem de IgE específica⁸. Em pesquisa realizada num centro de referência brasileiro (UNIFESP), cinco pacientes apresentavam história de reações cutâneas (urticária e angioedema) ou anafilaxia após uso de anestésicos locais em procedimentos odontológicos. Na investigação, nenhum paciente apresentou positividade aos testes cutâneos e provocação com as drogas suspeitas ou opção terapêutica (AL da classe amida, sem vasoconstritor)²⁷.

Portanto, de acordo com os relatos da literatura, as reações alérgicas aos AL são raras, devendo-se

sempre investigar concomitantemente outro agente suspeito, como por exemplo, antimicrobianos e látex^{9,24}.

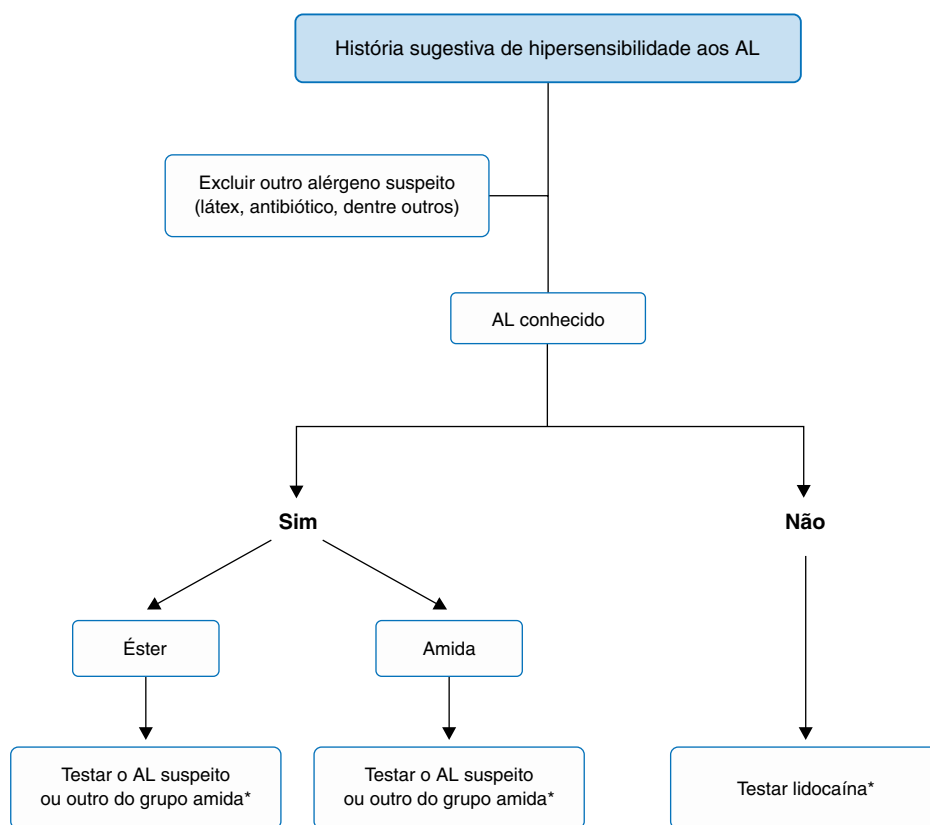
As reações alérgicas ao látex podem se apresentar com sintomas imediatos (urticária, angioedema, espirros, sibilância e anafilaxia) ou tardios (eczema). A investigação deve ser realizada especialmente nos grupos de risco como atópicos, profissionais da saúde e outros trabalhadores expostos ao látex, pacientes submetidos a múltiplas cirurgias, crianças com má formação urogenital ou espinha bífida, e naqueles com história de anafilaxia perioperatória. Inicialmente deve ser feita a história clínica minuciosa, seguindo questionário especializado para alergia ao látex. O diagnóstico se baseia nos testes cutâneos com extrato padronizado (sensibilidade 93% e especificidade de 100%), dosagem de IgE específica para látex (sensibilidade de 80% e especificidade > 95%) e, em caso de história sugestiva e testes negativos, podem ser realizados os testes de provocação. Apesar de eficazes, os testes de provocação são de alto risco para o desencadeamento de anafilaxia, sendo reservados para casos inconclusivos²⁸.

Em relação às reações aos AL, estas geralmente são reações imediatas, e em sua maioria causadas pela toxicidade do medicamento ou do vasoconstritor associado. Sendo assim, muitas vezes o medicamento acaba sendo suspenso sem uma real necessidade, limitando as opções terapêuticas dos pacientes¹⁴.

Antes de iniciar a investigação, alguns dados sobre a reação devem ser considerados: tipo de procedimento realizado no momento da reação, administração do anestésico local em relação ao aparecimento de sinais e sintomas, revisão completa do mecanismo da reação, a classificação, a quantidade e a concentração do anestésico local usado, se o AL continha vasoconstritor e a história patológica pregressa do paciente, particularmente história renal, hepática, cardíaca e psiquiátrica⁹.

O AL a ser testado não deverá conter vasoconstritor, pois há possibilidade deste agente inibir a formação de pápulas durante o procedimento, levando a resultados falso-negativos ou ainda a eventos adversos associados com seu uso^{29,30} (Figura 2).

A escolha do tipo de teste deverá ser realizada baseada nos mecanismos de reação de Gell e Coombs, sendo os testes cutâneos de leitura imediata e o teste de provocação indicados para investigação de reações do tipo I e o teste de contato para reações do tipo IV³¹. É fundamental obter o Termo de



AL = Anestésico local.

* Todos os testes cutâneos devem ser realizados com AL sem vasoconstritor. No caso da impossibilidade da realização de testes cutâneos e provocação, devido ao baixo risco de reatividade cruzada, os anestésicos da classe éster devem ser substituídos pela classe amida, e os da classe amida, substituídos por outro anestésico local da classe amida.

Figura 2

Fluxograma para investigação de alergia aos anestésicos locais

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização dos testes.

As concentrações das medicações para realização de testes cutâneos são: teste de punção com AL puro, ID 1/10³² e teste de contato com a medicação pura^{4,33}. Caso o teste cutâneo seja negativo, prossegue-se a investigação fazendo o teste de provocação com 2 mL do anestésico local puro e sem vasoconstritor, por via subcutânea, mantendo o paciente em observação clínica por pelo menos uma hora após a aplicação⁸.

O teste de provocação com droga é considerado o padrão ouro na investigação de alergia a medicamentos, devendo ser realizado em ambiente controlado

e com equipe capacitada³⁴. Através da resolução do CFM de nº 2153/2016, os serviços que realizam testes de punção, imunoterapia, teste intradérmico, dessensibilização e teste de provocação com antígenos foram categorizados como grupo 3, sendo exigidos os insumos e equipamentos (desfibrilador externo automático-DEA, fonte de oxigênio, cânulas orofaríngeas, ventilador manual) para o tratamento de emergências como anafilaxia e parada cardiorrespiratória.

Conclusão

As reações de hipersensibilidade verdadeiras aos AL são raras, mas são queixas bastante frequentes nos consultórios de Alergologia. O diagnóstico di-

ferencial com as reações tóxicas, psicogênicas ou por outros agentes como o látex é fundamental. A investigação através de uma anamnese detalhada poderá ser muito útil. Deve-se caracterizar o tipo de manifestação clínica, cronologia dos eventos e necessidade de tratamento medicamentoso para reversão da reação. Caso a reação seja sugestiva de hipersensibilidade alérgica, os testes cutâneos de leitura imediata e tardia poderão ser utilizados. O teste de provocação SC é a última etapa da investigação diagnóstica, e deve ser realizado por profissionais treinados, em ambiente com suporte para reversão de uma eventual reação anafilática. Assim, após todo o procedimento, o paciente poderá ser aconselhado sobre o tipo de reação apresentada e quais são os AL seguros para utilização futura.

Referências

- Cordeiro LP, Pettersen VA. Toxicidade dos anestésicos locais: avanços na terapêutica. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*. 2019;3(2):69-79.
- Ormonde L. *Anestésicos locais*. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2006.
- Milgrom P, Fiset L. Local anaesthetic adverse effects and other emergency problems in general dental practice. *Int Dent J*. 1986;36(2):71-6.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
- Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, et al. Identification of Risk Factors and Cross-Reactivity of Local Anesthetics Hypersensitivity: Analysis of 14-Years' Experience. *J Asthma Allergy*. 2021;14:47-58.
- Barletta M, Reed R. Local Anesthetics Pharmacology and Special Preparations. *Vet Clin Small Anim*. 2019; 49:1109-25.
- Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New Local Anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):179-85.
- Tanno LK, Ensina LFC, Kalil J, Motta AB. Teste de provocação em indivíduos com suspeita de hipersensibilidade a anestésicos locais – Proposta de uma abordagem prática. *Rev bras alerg imunopatol*. 2008;31(3):113-8.
- Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):525-46.
- De Pasquale TMA, Buonono A, Pucci S. Delayed-type allergy to articaine with cross-reactivity to other local anesthetics from the amide group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):305-6.
- Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol*. 2020;95:82-90.
- Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog*. 2012;59:90-102.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty Years' Experience with Anaphylaxis-Like Reactions to Local Anesthetics: Genuine Allergy is Rare. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:2051-8.
- Ruzicka T, Gerstmeier M, Przybilla B, Ring J. Allergy to local anesthetics: Comparison of patch test with prick and intradermal test results. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:1202-8.
- Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, et al.; French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):595-601.
- Chagoya RC, Pantoja RAC, Romero JH, Oviedo CL. Alergia a anestésicos locais: serie de casos y revisión literatura. *Rev Mex Anestesiol*. 2019;42(4):296-301.
- Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):903-11.
- Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of Immediate-Type Allergy to Local Anesthetics Is Overestimated-Results from 5 Years of Provocation Testing in a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1217-23.
- Trautmann A, Stoevesandt J. Differential diagnosis of late-type reactions to injected local anaesthetics: Inflammation at the injection site is the only indicator of allergic hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 2019;80:118-24.
- Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):782.
- Henderson S. Allergy to Local Anaesthetic Agents used in Dentistry – What are the Signs, Symptoms, Alternative Diagnoses and Management Options? *Dent Update*. 2011;38(6): 410-2.
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis workup. *Allergy*. 2002;57:37-40.
- Herper DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg*. 2003;96:1219-29.
- Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):60.
- Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensina LF, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(4):301-6.
- Aquino DNS. Tradução e Validação do Questionário de Qualidade de Vida em Hipersensibilidade a Drogas (DrHy-Q) para a língua portuguesa (cultura brasileira). [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria; 2020.
- Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021;14(8):100569.
- Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, Lopez N, Anale R, Borges R. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol*. 2002;30:14-9.
- Gall H, Kaufmann R, Kalveran CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases; *J Allergy and Clin Immunol*. 1996;97:933-7.
- Bernd LAG. Alergia a medicamentos. *Rev bras alerg. Immunopatol*. 2005;28:125-32.
- Solé D, Spindola MAC, Aun MV, Azi LA, Bernd LAG, Bianchi D, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: Documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Parte II: etiologia e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(1):35-60.
- Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz GRS, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):390-8.
- Garvey LH, Ebo DG, Krøigaard M, Savic S, Clarke R, Cooke P, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e126-e134.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Fernanda Casares Marcelino
E-mail: fcmalergia@hotmail.com