

# Alergia aos anestésicos locais: aspectos atuais

## *Allergy to local anesthetics: current aspects*

Gladys Reis e Silva de Queiroz<sup>I</sup>

Ana Maria Ferreira Cunha<sup>II</sup>

Paula Ferdinanda Conceição de Mascena Diniz Maia<sup>III</sup>

José Ângelo Rizzo<sup>IV</sup>

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho<sup>V</sup>

Recebido em 20/02/2008

Aprovado em 11/06/2008

### RESUMO

**Introdução:** O sistema imunológico engloba uma série de elementos celulares e humorais cuja função é a de proteger o organismo contra agentes agressores. Porém, pode responder de modo inadequado e causar reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas. Dentre as várias substâncias que causam essas reações, destacam-se os anestésicos locais. A alergia aos anestésicos locais foi considerada durante muito tempo, uma reação pseudo-alérgica, mas se sabe atualmente que eles podem causar reações do tipo anafilática ou do tipo de hipersensibilidade retardada<sup>2,8</sup>. Os anestésicos locais são muito utilizados, e as reações alérgicas que eles desencadeiam podem ser muito graves, embora pouco freqüentes. **Objetivos:** Realizar revisão não-sistemática da literatura, visando atualizar profissionais que fazem uso destas medicações sobre o mecanismo de ação destas drogas, a maneira como elas desencadeiam as reações alérgicas, como se faz o diagnóstico das alergias, como se faz o manejo nos casos de reações e qual o papel do alergologista nestes casos. **Metodologia:** A fonte de dados foram artigos originais e revisões, publicados no período de 1994 a 2008 e indexados no MEDLINE e PubMed, utilizando as seguintes palavras-chaves: anestésicos locais, hipersensibilidade aos anestésicos, epidemiologia, diagnóstico. É apresentada uma revisão epidemiológica da alergia a anestésicos locais, mecanismo de ação dessas drogas, classificação das drogas, manifestações clínicas nos casos de alergia, diagnóstico e manejo terapêutico. **Considerações finais:** a alergia aos anestésicos locais acontece pelos mecanismos de hipersensibilidade anafilática ou tipo I (rara) e de reação retardada ou tipo IV (um pouco mais freqüente), entretanto outros diagnósticos devem ser lembrados, quando um paciente apresenta uma reação, dentre elas (por ordem de freqüência), as reações psicossomáticas, dose excessiva do anestésico, reação ao vasoconstritor, alergia ao látex e reações aos aditivos usados no anestésico. Alergia a anestésico local é evento muito raro, contudo todo profissional deve encontrar-se apto para o diagnóstico e para o manejo clínico adequado enquanto providencia o internamento rápido do paciente, pois é situação ameaçadora da vida.

**Descritores:** Alergia e Imunologia. Hipersensibilidade. Anestésicos/efeitos adversos.

### ABSTRACT

**Background:** The immunological system includes cellular and humoral elements whose function is the protection of the organism against aggressive agents. However, it may respond in an inappropriate way and cause hypersensitivity or allergic reactions. Among the various substances that cause these reactions local anesthetics

<sup>I</sup> Alergista e Pediatra Pesquisadora do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia e Mentora do Ambulatório de Alergia a Drogas, Mestre pela UFPE, Recife/PE.

<sup>II</sup> Residente de Alergologia e Imunologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE.

<sup>III</sup> Residente. Serviço de Pediatria, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE.

<sup>IV</sup> Professor Adjunto II do Departamento de Clínica Médica da UFPE e Pesquisador Doutor do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia UFPE.

<sup>V</sup> Professor Adjunto III da Disciplina de Pediatria e Pesquisador Doutor do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia UFPE.

merit particular attention. Allergy to the local anesthetics was long considered a pseudo-allergic reaction, but it is now known that they can cause type I or type IV reactions. **Objective:** As local anesthetics are very commonly used and the allergic reactions that they trigger, although infrequent, may be very serious, this study was conducted for the purpose of reviewing the literature in order to update professionals using these medications on the mechanism of action of these drugs, how they trigger allergic reactions, how the diagnosis of the allergies is made, what conduct to adopt in the event of reactions, and the role of the allergist in these cases. **Methodology:** The sources of the data were original articles and reviews published in the period from 1994 to 2008 and indexed in MEDLINE and PubMed, using the following the keywords: local anesthetics, hypersensitivity to anesthetics, epidemiology, diagnosis. The article presents an epidemiological review of allergy to local anesthetics, the mechanism of action of these drugs, their classification, clinical manifestations in cases of allergy, diagnosis and therapeutic management. **Conclusions:** Allergy to local anesthetics occurs through the mechanisms of anaphylactic or type I hypersensitivity (rare) and delayed reaction or type IV (a little more frequent); however, other diagnoses should be borne in mind when a patient presents a reaction, including (in order of frequency) psychosomatic reactions, an excessive dose of the anesthetic, reaction to the vasoconstrictor, allergy to the latex, and reactions to the additives contained in the anesthetic. Allergy to local anesthetic is a very rare event, but all professionals should be able to make the diagnosis and perform a suitable clinical management while organizing the prompt hospitalization of the patient, since the situation is a life-threatening one.

**Keywords:** Alergy and Immunology. Hypersensitivity. Anesthetics/adverse affects.

## INTRODUÇÃO

O sistema imunológico engloba uma série de elementos celulares e humorais, cuja função é a de proteger o organismo contra agentes agressores. Porém, pode responder de modo inadequado e causar reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas. Dentre as várias substâncias que causam essas reações, destacam-se os anestésicos locais. Os seres humanos se beneficiam dos anestésicos locais há mais de 100 anos, pois sua descoberta se deu em 1884 por Koller, mas, somente em 1905, a procaína foi introduzida como primeiro anestésico local seguro<sup>1</sup>. O primeiro relato na literatura de alergia a estes medicamentos ocorreu em 1920, por Mook, quando descreveu um caso de dermatite de contato após uso de procaína<sup>2</sup>. Em 1943, Löefgren sintetizou a lidocaína, um derivado de éster<sup>1</sup>, e, a partir de então, outros anestésicos deste grupo foram sintetizados, e as reações alérgicas diminuíram. A alergia aos anestésicos locais foi considerada por muito tempo uma reação de hipersensibilidade não alérgica, mas

se sabe atualmente que eles podem causar reações do tipo anafilática ou do tipo retardado<sup>3,4</sup>.

Como os anestésicos locais são muito utilizados, e as reações alérgicas que eles desencadeiam podem ser muito graves, embora, pouco freqüentes, é necessário que os profissionais que fazem uso destas medicações tenham conhecimento sobre o mecanismo de ação dessas drogas, como elas desencadeiam as reações alérgicas, como se faz o diagnóstico das alergias, como se faz o manejo nos casos de reações e qual o papel do alergologista nestes casos. Visando atualizar esses conhecimentos, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre este tema. A fonte de dados foram artigos originais e revisões, publicados no período de 1994 a 2008 e indexados no MEDLINE e PubMed, utilizando as seguintes palavras-chaves: anestésicos locais, hipersensibilidade aos anestésicos, epidemiologia, diagnóstico.

## Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos com incidência,

prevalência e outras informações sobre alergia a qualquer medicamento em geral são limitados. Nos estudos, principalmente americanos e europeus entre as reações adversas a qualquer medicamento até um terço pode ser decorrente de alergia<sup>5</sup>. Este dado pode apresentar um excesso de estimativa, já que trabalhos que consideram que apenas entre 6 % e 10% dos efeitos adversos dos vários medicamentos é que são constituídos de verdadeira alergia<sup>6</sup>.

Entre as drogas que causam reações alérgicas, os anestésicos locais são freqüentemente referidas pelos pacientes, porém reações verdadeiramente alérgicas com anestésicos locais são raras, correspondendo a menos de 1% do que é comumente relatado por pacientes e até por profissionais<sup>14,7,8</sup>. Estima-se que a prevalência das reações anafiláticas aos anestésicos locais está entre 1:3.500 e 1:20.000 com uma mortalidade estimada de 3 a 6%<sup>8</sup>. Um estudo francês evidenciou que o grupo de anestésico local que mais causa alergia é o do tipo amida (91%)<sup>9</sup>.

### **Classificação dos anestésicos locais**

Os anestésicos locais são substâncias que interrompem todas as modalidades de influxo nervoso, causando anestesia através do bloqueio dos canais de sódio da membrana nervosa<sup>4,10,11</sup>. Quase todos são sintéticos com exceção da cocaína<sup>10</sup>. São compostos de três partes: porção aromática (hidrofóbica e lipofílica e responsável pela difusão do anestésico através da membrana da célula nervosa); porção amina (hidrofílica e responsável pela solubilidade do anestésico) e a cadeia intermediária que contém um éster ou uma amida, e esta diferença classifica os anestésicos locais em dois grupos: tipo éster e tipo amida<sup>1,8,12</sup>.

Os anestésicos do tipo éster incluem a cocaína, a procaína, a tetracaína e a benzocaína. Este grupo de anestésicos locais são hidrolisados pela pseudocolinesterase formando o ácido paraaminobenzóico (PABA) principal responsável pelas reações alérgicas dos anestésicos. Pode ocorrer sensibilização

prévia ao PABA, mesmo em pacientes que nunca tenham utilizado o produto em anestesia local através de aditivos parabenos presentes em cosméticos, loções e comidas que parecem ter reação cruzada com o PABA<sup>2</sup>.

Já os anestésicos do tipo amida incluem a lidocaína, a bupivacaína, a mepivacaína, a etioocaína e a prilocaína. São metabolizados pela enzima microsomal hepática<sup>8</sup>. O anestésico do tipo amida foi descoberto por Löfgren em 1943 e desde a sua descoberta e aplicação na clínica, as reações alérgicas diminuíram significativamente<sup>1,2</sup>.

Os sulfitos funcionam como preservativos dos anestésicos e, também, podem ser os causadores de algumas reações, sendo assim fator de confusão. O antioxidante sulfito freqüentemente adicionado a comidas e vinhos pode causar reações de hipersensibilidade, quando presente como adjuvante do anestésico local em indivíduos susceptíveis.

### **Mecanismo das reações dos anestésicos locais**

Todas as reações alérgicas necessitam de uma substância que funcione como antígeno e inicie o mecanismo em cadeia. Uma molécula alergênica típica precisa ter um peso molecular entre 10 e 20 KDa, para desencadear uma resposta alérgica<sup>4,5</sup>. As moléculas com peso molecular menor do que 10KDa não são capazes de desencadear este processo e, portanto, necessitam se ligar a um carreador tipo albumina para adquirirem função antigênica. Alguns autores<sup>3</sup> apontam esta possibilidade para os anestésicos locais, pois estes são muito pequenos e pesam entre 200 e 300Da.

Quanto aos tipos de reações alérgicas, Finucane afirma que os anestésicos podem desencadear as quatro reações de Gell e Coombs: tipo I ou hipersensibilidade imediata, tipo II ou citotóxica, tipo III ou doença por imuno-complexos e tipo IV ou hipersensibilidade tardia<sup>3</sup>. Já a grande maioria dos autores citam apenas o tipo I ( anafilático) e o tipo IV ( reação de hipersensibilidade tardia) de Gell

e Coombs<sup>3,4, 8,13,14,18</sup>. Os anestésicos do tipo éster causam do tipo IV, e os do tipo amida podem causar os dois tipos de reações<sup>3</sup>.

A reação tipo I é a mais grave e pode causar a morte. É mediada por IgE e, quando este anticorpo se liga à superfície dos mastócitos, ocorre degranulação destes com conseqüente liberação de histamina, leucotrienos, citocinas e proteases. O resultado é a conhecida reação anafilática e pode ocorrer dentro de minutos, após a exposição ao agente causador. Quando o mastócito é ativado por outra via que não a IgE, o resultado clínico é o mesmo, porém a reação é chamada de reação de hipersensibilidade não alérgica<sup>4</sup>.

A reação do tipo IV é tardia e não mediada por anticorpo, mas, por um mecanismo que ativa linfócitos T. Quando o antígeno é introduzido na pele, as células de Langerhans processam este antígeno e o apresentam aos linfócitos T auxiliares sensibilizados. Os linfócitos sensibilizados pelo antígeno liberam interleucinas após um segundo contato com o antígeno. Os sintomas surgem 12 a 48 horas após a exposição, em pacientes sensibilizados. A manifestação clínica mais comum é a dermatite de contato, e a lidocaína parece ser o anestésico local, que mais está relacionado com esta manifestação<sup>1,3,4,8,13</sup>.

Existe uma hipótese que tenta explicar um desses mecanismos que ativam as células T nas reações do tipo IV conhecida como interação farmacológica com receptor imune (conceito p-i), em que a estrutura do fármaco se encaixa de um lado a um complexo peptídeo- do complexo de histocompatibilidade maior e, do outro lado, ao receptor da célula<sup>5,17</sup>. Esse mecanismo pode ser visto com a lidocaína, mepivacaína e outras drogas. As manifestações clínicas podem ser: erupção máculo-papular, eritema exsudativo, dermatite de contato, pustulose e outras lesões de pele<sup>5</sup>.

## **Manifestações clínicas na alergia aos anestésicos locais**

As manifestações clínicas de hipersensibilidade alérgicas ou não alérgicas aos medicamentos se manifestam em vários órgãos. Com os anestésicos locais é comum uma variedade de sintomas que erroneamente são referidos como alérgicos: mal-estar, náusea, tontura, aperto no peito, sensação de sufocação, eritema facial e até desmaios (lipotímia)<sup>16</sup>.

Em casos de reações alérgicas, ou seja, imunologicamente mediada, as principais manifestações são: prurido, urticária/angioedema, dermatite e anafilaxia. A dermatite é a reação mais comum, e a anafilaxia é muito rara<sup>9,18</sup>.

A anafilaxia é a reação mais grave que pode acontecer, podendo envolver vários órgãos simultaneamente. A urticária e o angioedema estão presentes em 90% dos casos<sup>16</sup>. Edema de laringe, broncoespasmo, dor abdominal e vômitos podem ocorrer. Vasodilatação periférica com queda da pressão arterial sistêmica e perda da consciência nos casos mais graves. Diferentemente da lipotímia em que a pele do paciente é pálida, com sudorese e fria, na anafilaxia, a pele pode-se apresentar com urticária, eritematosa e quente.

## **Fatores de risco**

De maneira geral, o organismo humano é submetido à uma exposição contínua a substâncias estranhas, mas consegue manter uma tolerância, ou seja, o sistema imunológico não desencadeia reação alérgica. As medicações e, no caso, os anestésicos locais, fazem parte dessas substâncias que são frequentemente usadas e bem toleradas. A partir de um dado momento, essas substâncias passam a funcionar como corpo estranho. É a quebra da tolerância imunológica.

Alguns fatores de risco estão implicados nesta reação imunológica. Os principais fatores estão relacionados com o próprio fármaco, e o mais importante é a hipersensibilidade prévia ao fármaco em questão ou

a fármacos similares. Moléculas muito complexas ou com peso molecular acima de 10KDa são altamente imunogênicas e constituem outro fator de risco. A via de administração também se relaciona com uma maior sensibilização, e a cutânea é a que mais se relaciona com alergia. Evitar usar pomada de anestésico tópico no indivíduo com alergia prévia a medicamentos é um bom procedimento preventivo.

A dose, a duração e a frequência da exposição também são considerados fatores de risco. Há, também, os fatores relacionados ao paciente: idade (adultos, são mais acometidos) bem como grupos populacionais específicos e grupos que compartilham antígenos leucocitários humanos específicos (HLA).

Os pacientes com história de rinite alérgica, asma ou dermatite atópica apresentam risco de desenvolver reações alérgicas igual ao da população em geral, mas, no entanto, se houver reação alérgica, esta pode ser mais intensa. Um outro fator que aumenta o risco para alergia são algumas doenças como fibrose cística, infecções por Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), deficiência imunológica, HIV, dentre outras<sup>15,17</sup>.

## Diagnóstico

Quando há suspeita de reação alérgica aos anestésicos, o primeiro passo é fazer uma história clínica detalhada sobre os tipos de medicações usadas, a dose, o tempo de aparecimento dos sintomas e fatores outros que podem interferir no metabolismo da droga. Assim, os sintomas poderão ser classificados em psicossomáticos, vasomotores e alérgicos<sup>4</sup>.

Para estratégia de investigação laboratorial, pode-se realizar testes de investigação *in vivo*, como testes cutâneos e provas de provocação e investigação *in vitro* com testes laboratoriais<sup>14</sup>.

Os testes cutâneos são do tipo prick tests, testes intradérmicos e patch tests.

Os patch testes são utilizados para reações tardias, tipo IV, em que há o envolvimento de células T, e devendo ser realizados em pacientes com

suspeita de dermatite de contato. O anestésico local deverá ser diluído e aplicado no dorso do paciente, e o local, coberto com adesivo hipoalergênico. As leituras serão realizadas com intervalos de 48h. Esse teste apresenta como limitações o tempo demorado para o resultado e também o fato em que diferentes populações de células T podem estar envolvidas<sup>5,12</sup>.

Os testes cutâneos positivos não confirmam necessariamente alergia a drogas. O padrão-ouro para este diagnóstico é o teste de provocação no subcutâneo com doses crescentes do anestésico suspeito ou anestésico alternativo<sup>3,14</sup>, ou a demonstração de IgE específica, porém este último exame ainda não foi identificado para os anestésicos locais<sup>4</sup>.

É importante ressaltar que, na prática clínica cada vez mais, o prick tests e os testes intradérmicos estão sendo cada vez menos utilizados devido à prevalência alta de falso-positivos<sup>4</sup>.

Para o teste de provocação, existe o protocolo de Vervloet et al., porém, por possuir muitas etapas, não é muito utilizado<sup>3,20</sup>. Outro protocolo muito utilizado é o de Petersson em que a cada 15 minutos, se aplica-se o anestésico local na pele. Iniciar com prick test solução não diluída (espalhar na pele); se negativo, injetar 0,1 ml de uma diluição 1:100 subcutâneo; se negativo, injetar 0,1ml de uma solução diluída 1:10; se negativo, injetar 0,1ml do anestésico não diluído. Se não houver nenhuma reação, injetar 1ml e 2ml, respectivamente do anestésico não diluído<sup>15</sup>.

Dos exames *in vitro* existem a dosagem de triptase sérica e a dosagem de histamina. A dosagem da triptase deve ser realizada entre uma hora após a reação anafilática e seis horas após, depois deste tempo, perde seu valor, pois é metabolizada no organismo. A triptase é uma enzima liberada pelos mastócitos, e quando acima de 25 microgramas/kg é sugestiva de reação alérgica. Já a histamina tem um metabolismo muito mais rápido, e sua aplicação se restringe a fins de pesquisa.

Alguns outros testes são utilizados, apenas,

para pesquisa. A avaliação da proliferação das células T na presença de concentrações não tóxicas do fármaco suspeito em cultura com sensibilidade e especificidade diagnóstica estimada em 78 e 85%, respectivamente. Outro teste é a dosagem de Interleucina-5 secretada por células mononucleares do sangue periférico na presença da medicação suspeita com sensibilidade de 92%<sup>5</sup>.

Para a lidocaína, já existe, no mercado, o CAST (Cellular Antigen Stimulation Test), embora ainda não exista uma boa definição para o seu uso no diagnóstico de alergia<sup>20</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Concluir que um paciente desenvolveu alergia a um tipo de anestésico local é difícil. É preciso uma história detalhada dos sintomas, conhecimento da dose e das substâncias que são associadas a estes, pois estas últimas podem desencadear vários sintomas que levam à confusão diagnóstica<sup>13</sup>.

Reações tóxicas podem fazer parte do diagnóstico diferencial. Dose excessiva do anestésico com rápida absorção pode atingir diretamente os sistemas nervoso central e cardiovascular. O quadro clínico pode ser: náusea, vômitos, desorientação, tremores, inconsciência, convulsões, depressão respiratória, coma, hipotensão arterial e, mesmo, a morte, sem significar reação alérgica, mas, tóxica<sup>3</sup>.

A epinefrina é um vasoconstrictor frequentemente associado aos anestésicos locais, cuja finalidade é a de diminuir a absorção daqueles. Em geral, os vasoconstrictores são mais efetivos em prolongar e intensificar a ação dos anestésicos hidrofílicos do que os hidrofóbicos<sup>11</sup>. Por serem absorvidos, a adrenalina e alguns outros vasoconstrictores podem causar reações sistêmicas, como palpitações, ansiedade, dor de cabeça, hipertensão arterial e taquicardia<sup>3,4</sup>.

Os sulfitos como já mencionados são antioxidantes usados para estabilizar os vasoconstrictores que estão presentes nas preparações da articaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína e prilocaína.

Há relatos dessas substâncias (sulfitos), causando reações alérgicas.

O parabeno, ou seja, termo abreviado do ácido-para-hidroxibenzoico, apresenta cinco subtipos (metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e benzilparabeno) e estão presentes nos anestésicos do tipo éster. Alguns estudos apontam a possibilidade de este preservativo desencadear reações alérgicas<sup>20</sup>. Mas como os anestésicos do tipo éster são usados a cada dia com menos frequência, essas reações têm sido bem raras.

A alergia ao látex também faz parte do diagnóstico diferencial dos anestésicos locais<sup>4,12</sup>. São encontrados nas luvas ou em materiais de procedimento e podem causar dermatite de contato, além de reação de hipersensibilidade imediata, inclusive anafilaxia em consultório<sup>4</sup>.

É importante não se esquecer das respostas psicossomáticas no diagnóstico diferencial que, em alguns casos, podem originar sintomas muito semelhantes aos causados pela reação à epinefrina.

### Manejo clínico

As medidas de tratamento às reações alérgicas, às vezes, precisam ser instituídas antes mesmo da confirmação diagnóstica, visto que, nos casos de anafilaxia, a vida do paciente está em risco. Quando os sintomas são leves, não há necessidade de tratamento medicamentoso, sendo a suspensão do fármaco causador, a única medida necessária<sup>15</sup>.

O tratamento das reações graves depende do grau de envolvimento sistêmico. Diante de uma reação anafilática, deve-se instituir, imediatamente, todas as drogas de suporte: adrenalina, anti-histamínico, de preferência a difenidramina, corticoesteróides, beta-agonista de curta ação e líquidos para reposição de volume. O paciente deverá ser transferido para uma unidade de cuidados intensivos<sup>8</sup>. Quando a manifestação clínica é apenas em um órgão específico, deve-se tratar de acordo com o sintoma, porém quase sempre se faz necessário

colocar o paciente em posição de Trendelenburg, para facilitar o retorno venoso e administrar, de urgência, a tríade de drogas que deve existir no consultório do profissional: adrenalina 1:1000 ( 0,1 ml/10 kg com dose máxima em crianças de 0,3 ml IM, e em adultos 0,5ml, no músculo vasto lateral da coxa ), anti-histamínicos ( difenidramina 50mg/ml: 1mg/kg/dose em crianças; adultos 10-50mg/dose IM) e corticoesteróides: (dexametasona 4mg/ml: uso IM ou IV em 0,2 a 0,6mg/kg/dose em criança e dose adulto 10mg ), administrar oxigenioterapia sob máscara 8 litros/minuto, enquanto o transfere imediatamente para uma unidade de terapia intensiva.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alergia aos anestésicos locais se dá pelos mecanismos de hipersensibilidade anafilática ou tipo I (rara) e de reação retardada ou tipo IV (um pouco mais freqüente), entretanto outros diagnósticos devem ser lembrados, quando um paciente apresenta uma reação após procedimento com estes medicamentos, dentre elas (por ordem de freqüência), as reações psicossomáticas, dose excessiva do anestésico, reação ao vasoconstrictor, alergia ao látex e reações aos aditivos usados no anestésico.

É importante lembrar que alergia a anestésico local é evento muito raro especialmente no que se refere à reação anafilática. Todo profissional deve encontrar-se apto para o diagnóstico e manejo clínico adequado, enquanto providencia o internamento rápido do paciente, pois é situação ameaçadora da vida.

### REFERÊNCIAS

- Amado A, Sood A, Taylor JS. Contact allergy to lidocaine: a report of sixteen cases. *Dermatitis*. 2007; 18(4):215-22.
- Finucane BT. Allergies to local anesthetics- the real truth. *Can. J. Anesth*. 2003; 50(9): 869-874.
- Araújo LMT, Amaral JLG. Alergia à lidocaine. relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*.2004;54(5):672-6..
- Phillips JF, Yates AB, Deshazo RD. Approach tot patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am J Med Sci*. 2007; 334:(3):190-6.
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Sole D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr*. 2004;80(4):259-66.
- Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in the surgical population. *Can J Anesth*.1994;41(12):1149-55.
- Morais-Almeida M, Gaspar A, Marinho S, Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *Allergy*. 2003;58:827-8.
- Haugen RN, Brown CW. Type I hypersensitivity to lidocaine. *J Dru Dermatol*.2007;6(12):1222-3.
- Gunera-Saad N, Guillot I, Cousin F, Phillips K, Bes-sard A, Vicent L, Nicolas JF. Immediate reactions to local anesthetics: diagnostic and therapeutic procedures. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;141(4):333-6.
- Vasconcelos RJH, Nogueira RVB, Leal AKR, Oliveira CTV, Bezerra JGB. Alterações sistêmicas decorrentes do uso da lidocaína e Prilocaína na prática odontológica. *Rev Cir Traumat Buco-Maxilo-facial*.2002;1(2): 13-9.
- Berde C. Local anesthetics in infants and children: an update. *Pediatric Anesthesia*. 2004;14:387-93.
- Pregal AL. Alergia Medicamentosa -Diagnóstico in vivo Testes Cutâneos. *Rev Port Imunoalergol*. 2003;10(11):185-8.
- Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: Analysis of 197 cases. *J*

14. Pregal AL. Alergia Medicamentosa -Diagnóstico in vivo Testes de Provocação. Rev Port Imunoalergol. 2003(11): 189-92.

15. Caron AB. Allergy to multiple local anesthetics. Allergy Asthma Proc. 2007; 28: 600-1.

16. Demoly P, Picheler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in allergy: 1-drug allergy/hypersensitivity. Allergy. 2008; 63:616-9.

17. Bernd LAG. Alergia a Medicamentos. Rev Bras Alerg Immunopatol. 2005; 28(3):125-32.

18. Ditto AM. Drug allergy. Grammer LC, Greenberger PA, editor. Petersson's Allergic diseases. 6th ed. Chicago: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; p. 295-386.

19. Santos AS. Alergia a fármacos e cirurgia. Rev Port Imunoalergol. 2002;10(3):199-200.

20. Cashman A, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. Dermatitis. 2005; 16(2): 57-66.

**Endereço para correspondência:**

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho  
Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento Materno-Infantil  
Av. Professor Moraes Reg S/N - Cidade Universitária  
- 50739-000 - Recife, PE - Brasil