



---

---

## ARTIGO DE REVISÃO

---

---

### ANAFILAXIA

### ANAPHYLAXIS

Débora Cristina Besen<sup>1</sup>

André Motta Ribeiro<sup>2</sup>

#### RESUMO

A anafilaxia constitui uma reação sistêmica, severa, potencialmente fatal e com importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Recentes estudos mostram aumento da incidência e prevalência da doença. O manejo inicial é baseado nas manifestações clínicas. Os exames complementares são indicados para a investigação do agente desencadeante. A adrenalina, base de seu tratamento, apresenta boa resposta clínica quando devidamente administrada. Com abordagem emergencial, a anafilaxia é tema de necessário domínio entre os clínicos. Esse trabalho tem o objetivo de revisar o diagnóstico e abordagem terapêutica da anafilaxia incluindo os últimos consensos sobre o tema.

**Palavras-chaves:** Anafilaxia. Doença alérgica. Adrenalina. Emergência clínica.

#### ABSTRACT

Anaphylaxis is a systemic reaction, severe, potentially fatal and with important impact on the quality of life of people affected. Recent studies show increases in incidence and prevalence of the disease. The initial management is based on the clinical manifestations. The complementary examinations are indicated for the investigation of the triggering agent. The adrenaline, the basis of their treatment, presents good clinical response when properly administered. With emergency approach, this disease is the subject of necessary domain between clinicians. This article aims to review to diagnosis and treatment of anaphylaxis including the recent consensus on the topic.

**Keywords:** Anaphylaxis. Allergic disease. Adrenaline. Emergency clinic.

#### INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças alérgicas está crescendo mundialmente, em especial entre os jovens <sup>[1]</sup>. O aumento é atribuído principalmente a maior exposição ambiental a alérgenos e poluentes. Entre as doenças alérgicas destaca-se a anafilaxia, uma reação de hipersensibilidade sistêmica, severa e com ameaça a vida, caracterizada por início rápido e usualmente com alterações de pele e mucosas, mas com possíveis manifestações em outros órgãos <sup>[2]</sup>.

---

<sup>1</sup> Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Celso Ramos, Florianópolis/ SC. E-mail: deborabesen@gmail.com.

<sup>2</sup> Título de especialista em Clínica Médica e Certificado de Atuação na Área de Medicina de Urgência.



Com incidência de 4-50 casos por 100.0000 pessoas/ ano e uma prevalência de 0,05% a 2% no mundo, a anafilaxia permanece subdiagnosticada e subtratada <sup>[3,4]</sup>. Alimentos, drogas e picadas de insetos estão entre seus desencadeantes, porém em até 20% dos casos a etiologia não é identificada <sup>[2]</sup>. O alérgeno envolvido difere conforme a idade <sup>[5]</sup>. Nas crianças, os principais fatores alérgicos são os alimentos. Já entre os adultos, os fármacos <sup>[3,6]</sup>.

## MÉTODOS

Foram utilizados nesta pesquisa bibliográfica artigos selecionados a partir de um levantamento nas bases de dados PUBMED e Scielo publicados entre 2005 e 2015, além de capítulos de livros de medicina referentes ao tema. Utilizou os seguintes descritores: anafilaxia, tratamento emergencial e etiologia com destaque para estudos de revisão e consensos. Segundo estes critérios foram encontrados 288 artigos, sendo selecionados 32 com base na relevância do tema e com prioridade para o tratamento da anafilaxia.

## MECANISMO DE AÇÃO

O padrão de sensibilização e a presença de cofatores estão entre os elementos que contribuem para a reação anafilática <sup>[7]</sup>. Exercício, febre, infecção aguda, período pré-menstrual, estresse emocional, álcool e anti-inflamatórios são exemplos de cofatores <sup>[2,4]</sup>. Relatados em 20-30% dos episódios, tais condições podem aumentar o risco e a severidade da reação <sup>[8]</sup>.

O mecanismo clássico da anafilaxia envolve a produção de anticorpos IgE contra alérgenos do ambiente. A ligação de IgE a mastócitos e basófilos é responsável pela ativação destas células após novo contato com o antígeno específico. A manifestação clínica é decorrente dos mediadores liberados por estas células<sup>[8,9]</sup>. A histamina, por exemplo, com receptores (H1 e H2) presentes na musculatura lisa, endotélio, glândulas e terminações nervosas determina, respectivamente, vasodilatação e broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, hipersecreção mucosa e ativação do sistema nervoso autônomo <sup>[9]</sup>.

A fase efetora da resposta imune dependente do IgE ocorre em três padrões que diferem quanto ao alérgeno, o intervalo entre a exposição e os sintomas e aos tipos celulares envolvidos <sup>[9]</sup>. A reação aguda ocorre segundos a minutos após a exposição, decorrente da ação de mediadores preformados. A reação tardia ou bifásica surge horas depois, mesmo sem reexposição, quando as manifestações da fase aguda já diminuíram ou desapareceram. Neste caso, leucócitos são recrutados por substâncias quimiotáteis liberadas na fase aguda e influenciam novas reações <sup>[9,10]</sup>. A fase crônica



ocorre com a exposição prolongada ao alérgeno, com possibilidade de modificação estrutural do local envolvido; pouco frequente na anafilaxia.

Além do mecanismo clássico, mastócitos e basófilos podem sofrer ativação direta sem sensibilização prévia ou ainda por ação de complemento, moduladores de ácido araquidônico e por condições especiais como a associada a exercícios<sup>[8]</sup>. Neste último caso a anafilaxia pode ocorrer por dependência alimentar ou associada à ingestão de medicamentos (anti-inflamatórios, antibióticos) e “energizantes anticatabólicos” antes da prática da atividade física<sup>[8]</sup>.

Um fator desencadeante pode levar a anafilaxia através de mais de um mecanismo<sup>[4]</sup>. Entretanto existem casos sem um agente aparente, classificados como anafilaxia idiopática. Uma anamnese detalhada e exames complementares de exclusão contribuem neste diagnóstico.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A anafilaxia é caracterizada por manifestações clínicas isoladas ou uma combinação de sinais e sintomas. Em até 90% dos episódios ocorre envolvimento cutâneo, incluindo urticária, prurido, eritema e angioedema. Entretanto, outros sistemas também podem ser acometidos<sup>[11]</sup>. Sintomas respiratórios (coriza, alteração na qualidade da voz, dispnéia e tosse) ocorrem em até 70% dos casos. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são relatados em 45% dos pacientes. Já o acometimento cardiovascular (síncope, tontura, taquicardia, hipotensão, choque) está presente em torno de 45% dos casos.

O tempo estimado para a instalação do quadro clínico é de 30 minutos para reação a alimentos, 15 minutos para venenos de insetos e 5 minutos para medicamentos, embora com situações que se desenvolvam após horas do contato<sup>[8]</sup>. A apresentação da anafilaxia difere entre os pacientes e pode variar com a exposição ao mesmo alérgeno em diferentes ocasiões<sup>[5]</sup>.

As reações bifásicas ocorrem em até 20% dos casos, mais comumente desencadeadas por alimentos. As manifestações podem ser idênticas, mais graves ou menos intensas do que a apresentação inicial. A maioria dos episódios ocorre nas primeiras 8 horas, mas com relatos em até 72 horas após a resolução do evento inicial. Doses inadequadas de adrenalina ou atraso na sua administração podem contribuir para esta reação.

A anafilaxia pode ser amenizada ou se resolver espontaneamente devido a produção endógena de mediadores compensatórios (ex. epinefrina, angiotensina II, endotelina) ou ter uma evolução severa e progressiva em minutos levando ao óbito<sup>[12]</sup>. Os fatores que determinam o processo em cada paciente não são totalmente compreendidos.



O óbito usualmente resulta de asfixia devido a obstrução das vias aéreas ou ao colapso cardiovascular<sup>[11]</sup>. O choque anafilático caracteriza-se inicialmente por um padrão hiperdinâmico com taquicardia e diminuição da resistência vascular periférica devido à liberação dos mediadores inflamatórios. Na evolução, há aumento da permeabilidade vascular e hipovolemia<sup>[3]</sup>. Um estudo envolvendo 294 pacientes em um hospital universitário dos Estados Unidos admitidos por 10 anos na Emergência mostrou que idade avançada e sintomas iniciais de cianose, síncope e tontura estavam associados ao desenvolvimento de choque anafilático<sup>[13]</sup>.

Há fatores bem estabelecidos relacionados a uma reação mais grave, entre estes alérgenos específicos (amendoim, nozes e picadas de abelhas), idade avançada e doenças concomitantes<sup>[14]</sup>. A coexistência de asma é um fator de risco especialmente se severa e não controlada<sup>[15]</sup>. Doenças cardiovasculares subjacentes aumentam a gravidade do evento, seja pela condição clínica do paciente ou pelo uso de medicações como beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina que interferem na resolução do quadro<sup>[2, 17]</sup>. Os portadores de mastocitose sistêmica também apresentam um risco maior de anafilaxia severa<sup>[16]</sup>.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos atuais (quadro 1) foram publicados por um grupo de especialistas entre 2005 e 2006 com a intenção de ajudar os clínicos a reconhecer um amplo espectro de sinais e sintomas que compreendem a anafilaxia<sup>[18,19]</sup>. Em um estudo de coorte retrospectivo de 214 pacientes atendidos em Emergências, estes critérios apresentaram sensibilidade de 97%, bem como uma especificidade de 82% comparados com o diagnóstico de um alergista revisando cada caso<sup>[20]</sup>.

Apesar destes critérios, estudos apontam a dificuldade no diagnóstico tanto por parte dos pacientes quanto dos médicos<sup>[21]</sup>. Em uma pesquisa com adolescentes e adultos jovens com idade entre 13-21 anos, apenas 36% relataram um episódio de anafilaxia, porém quando os sintomas individuais foram questionados o valor foi próximo a 71%<sup>[22]</sup>. Outro estudo incluiu um questionário com 207 profissionais que trabalham em emergências nos Estados Unidos. Aproximadamente 9% relataram usar os critérios vigentes, 42% administravam adrenalina na maioria dos episódios atendidos e menos de 50% liberam os pacientes com prescrição de adrenalina auto-injetável e/ ou encaminhavam a um alergista<sup>[23]</sup>.



## EXAMES COMPLEMENTARES

A determinação de triptase sérica é o teste mais útil para confirmação diagnóstica da anafilaxia. O aumento de seus níveis permanece por seis horas ou mais após a reação. Já a determinação da histamina plasmática permanece elevada apenas nos primeiros 60 minutos <sup>[8,26]</sup>. Níveis elevados de triptase são geralmente encontrados em processos alérgicos por picadas de insetos, medicamentos e reações que envolvam hipotensão <sup>[24,25]</sup>. Mesmo quando detectados no início do quadro, estão elevados em apenas 60% dos adultos com anafilaxia clinicamente confirmada <sup>[2]</sup>. Devido à baixa sensibilidade do teste, determinações seriadas aumentam a sensibilidade e também a especificidade <sup>[8,25]</sup>.

A avaliação laboratorial de triptase e histamina não está regularmente disponível em nosso meio, assim a soberania dos critérios clínicos prevalece no diagnóstico da anafilaxia. A história do episódio é fundamental para a identificação do fator desencadeante.

Na anafilaxia mediada por IgE detectar a presença destes anticorpos é um passo importante na caracterização do agente causal. Entre os exames disponíveis para avaliação específica destacam-se os testes cutâneos de leitura imediata com alérgenos e a pesquisa de anticorpos IgE *in vitro* <sup>[8]</sup>.

Nos testes cutâneos, após anamnese detalhada, é possível definir quais alérgenos podem estar envolvidos. O melhor período para sua realização é a partir de três a quatro semanas após um episódio de anafilaxia <sup>[8]</sup>. A intensidade da resposta não está relacionada à gravidade do quadro <sup>[8]</sup>. A causalidade deve ser estabelecida com base na análise da história clínica.

Técnicas laboratoriais recentes permitem a identificação dos diversos alérgenos e seu sequenciamento. Especialmente entre alérgenos alimentares o reconhecimento de alguns de seus componentes pode trazer informações relevantes e diferenciar os pacientes com risco de reações graves.

## ABORDAGEM NA EMERGÊNCIA

A adrenalina é a medicação de escolha no tratamento da anafilaxia, sendo as outras drogas consideradas adjuvantes. As ações da adrenalina ocorrem por seu efeito alfa-adrenérgico, que aumenta a resistência vascular periférica, a pressão arterial e a perfusão das artérias coronarianas, ao mesmo tempo em que reduz o angioedema e a urticária. Seu efeito  $\beta_1$  adrenérgico aumenta a frequência e as contrações cardíacas, enquanto seu efeito  $\beta_2$ - adrenérgico promove broncodilatação e inibe a liberação de mediadores inflamatórios <sup>[27]</sup>.



A via de administração da adrenalina deve ser a intramuscular, o que proporciona absorção mais rápida e minimiza efeitos adversos quando utilizada em doses adequadas <sup>[27,28]</sup>. Os principais efeitos colaterais são: palidez, ansiedade, cefaléia e palpitações. Uma história de doença coronariana não deve atrasar o uso de adrenalina por via muscular <sup>[3]</sup>. As doses de 0,3mg a 0,5mg em adultos (ampola padrão com concentração 1:1000) ou 0,01mL/kg/dose em crianças podem ser repetidas a cada 5-10 minutos se a resposta for insuficiente (figura 1).

A abordagem emergencial inclui o manejo das vias aéreas e uma adequada hidratação endovenosa em uma etapa praticamente simultânea a aplicação da adrenalina <sup>[3,11]</sup>. Ofertar oxigênio em alto fluxo e considerar a intubação orotraqueal quando houver sinais de insuficiência respiratória.

Administração intravenosa de adrenalina pode ser considerada em pacientes pouco responsivos a adrenalina intramuscular. Não existe dose estabelecida para o uso intravenoso, sendo o controle de acordo com resposta clínica ou os efeitos colaterais <sup>[8]</sup>.

Quando não há melhora do quadro de hipotensão com a ressuscitação volêmica e o uso de adrenalina, estão indicados agentes vasopressores (noradrenalina, vasopressina). Os pacientes em uso de  $\beta$ -bloqueadores podem necessitar de um tratamento mais agressivo com maior volume de fluido. O glucagon (1mg por via endovenosa), cujos efeitos ino e cronotrópicos positivos são independentes dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos bloqueados também deve ser considerado <sup>[3,27]</sup>.

Depois da fase inicial considera-se a administração dos fármacos de segunda linha. Os anti-histamínicos anti-H1 não previnem os sintomas de obstrução das vias aéreas ou o choque, embora reduzam prurido, urticária e sintomas nasais <sup>[27]</sup>. Outras medicações que podem ser administradas são os broncodilatadores de curta ação por via inalatória ( $\beta_2$  agonistas: salbutamol, fenoterol ou terbutalina) nas doses habituais, como tratamento sintomático de broncoespasmo isolado ou sem resposta à dose inicial de adrenalina administrada <sup>[27]</sup>.

Os glicocorticóides são habitualmente usados na anafilaxia, porém o início de ação destes fármacos é de algumas horas e não contribuem para o quadro inicial. A justificativa para o uso seria evitar as reações bifásicas. No entanto, uma revisão sistemática não conseguiu obter ensaios clínicos randomizados que confirmassem sua eficácia nesta doença <sup>[29]</sup>.

Os pacientes com anafilaxia devem ser observados por no mínimo 6-12 horas. Nas reações graves de início lento e de causa idiopática, nos pacientes com asma ou história anterior de reação bifásica devem permanecer em observação por no mínimo 24 horas <sup>[3,27]</sup>. Todas as condições que simulem as manifestações mais graves ou mais comuns da anafilaxia devem ser consideradas em um diagnóstico diferencial <sup>[24]</sup>.



## PREVENÇÃO

Para reduzir o risco de recorrência da anafilaxia, os pacientes devem procurar conhecer o fator desencadeante e, assim, evitar o contato. Um plano de cuidado emergencial com o rápido reconhecimento do quadro deve ser considerado, incluindo idealmente o uso de adrenalina auto-injetável [11,30]. No Brasil, a adrenalina é comercializada em ampolas, não sendo disponível nos dispositivos autoinjetores, exceto em empresas de importação. Uma opção é o uso de seringas preenchidas com a dose recomendada [8].

A conscientização da população sobre o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas da reação anafilática assim como a utilização da adrenalina deve ser intensamente difundida, uma vez que esta é a base do tratamento e o meio de diminuir a mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simons FER, Arduso LRF, Bilo MB et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:9.
2. Muraro A, Roberts G, Worm, M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; 69: 1026-1045.
3. Tallo FS, Graff S, Vendrame LS, Lopes RD, Lopes AC. Anafilaxia: reconhecimento e abordagem. Uma revisão para o clínico. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*, 2012 jul-ago; 10 (4): 329-33.
4. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S161-81.
5. Gupta RS. Anaphylaxis in the Young Population. *The American Journal of Medicine*, 2014; 127: 17-24.
6. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-28.
7. Wölbing F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assesment. *Allergy* 2013; 69: 1499-1508.
8. Bernd LAG, Sá AB, Watanabe AS et al. Guia Prático para o Manejo de Anafilaxia – 2012. *Revista Bras. Alergia e Imunologia*, 2012; 35 (2): 53-70.
9. Martins HS et al. Emergências clínicas: abordagem prática. 8ed. rev e atual. Barueri, SP, Manole, 2013.
10. Lieberman PL. Recognition and First-Line Treatment of Anaphylaxis. *The American Journal of Medicine*, 2014; 127: 6-11.
11. Simons FE, Camargo CA. Anaphylaxis: Rapid recognition and treatment. *Uptodate*, dezembro de 2014.
12. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 367-377.
13. Park HJ, Kim SH. Factors associated with shock in anaphylaxis. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012; 30 1674-1678.
14. Clark S, Wei W, Rudders AS, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1125-30.



15. Pérez AG, Rodríguez LAG. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (5): 1098-1104.
16. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clinical Et Experimental Allergy*, 2014; 44: 914-920.
17. Lieberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy*, 2015.
18. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-397.
19. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:584-591.
20. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:748-752.
21. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: Underdiagnosed, underreported, and undertreated. *The American Journal of Medicine*, 2014; 127: 1-5.
22. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 1440-1445.
23. Russell WS, Farrar JR, Nowak R et al. Evaluating the management of anaphylaxis in US emergency departments: guidelines VS practice. *World J Emerg Med*, 2013; 4 (2): 98-106.
24. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006; 26:451-463.
25. Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Alergy*, 2011; 66 (Suppl. 95): 31-34.
26. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124: 625-636.
27. Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N et al. Projeto Diretrizes. Anafilaxia: tratamento. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011.
28. Nowak RM, Macias CG. Anaphylaxis on the other front line: Perspectives from the Emergency Department. *The American Journal of Medicine*, 2014; 127: 34-44 .
29. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD007596. 8ed.
30. Sicherer SH, Simons FER. Self-injectable Epinephrine for First-Aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*, 2007; 119 (3): 638-646.
31. Zilberstein J, McCurdy MT, Winters ME. Anaphylaxis. *The Journal of Emergency Medicine*, 2014; 47 (2): 182-187.
32. Dhani S, Panesar SS, Roberts G et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*, 2014 (69): 168-175.



**Quadro 1:** Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia.

Critério 1. Doença de início agudo (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, tecido mucoso ou ambos (ex: urticária generalizada, prurido ou rubor facial, edema de lábios, língua, úvula) e pelo menos um dos seguintes:

- a) Comprometimento respiratório (ex: dispnéia, sibilância, broncoespasmo, estridor, redução de pico de fluxo expiratório [PFE], hipoxemia).
- b) Redução da pressão arterial ou sintomas associados de disfunção terminal de órgão (ex: hipotonia [colapso], síncope, incontinência).

Critério 2. Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após a exposição à provável alérgeno para um determinado paciente (minutos ou várias horas):

- a) Envolvimento de pele e mucosas (urticária generalizada, prurido e rubor, edema de lábio-língua-úvula).
- b) Comprometimento respiratório (dispnéia, sibilância-broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo expiratório [PFE], hipoxemia).
- c) Redução da pressão sanguínea ou sintomas associados (ex: hipotonia [colapso], síncope, incontinência)
- d) Sintomas gastrointestinais persistentes (ex: cólicas abdominais, vômitos).

Critério 3. Redução da pressão sanguínea após exposição a alérgeno conhecido para determinado paciente (minutos ou várias horas):

- a) Lactantes e crianças: pressão sistólica baixa (idade específica) ou maior do que 30% de queda da pressão sistólica.
- b) Adultos: pressão sistólica abaixo de 90mmHg ou queda maior que 30% do seu basal.

Na criança pressão sistólica baixa é definida como inferior a 70mmHg para a idade 1 mês a 1 ano, menor do que ( 70mmHg + [2x idade]) para os de 1 ano a 10 anos, e abaixo de 90mmHg para os entre 11 a 17 anos.

**Figura 1:** Fluxograma para abordagem emergencial