

ANAFILAXIA E REAÇÕES ANAFILACTÓIDES

ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTOID REACTIONS

Paulo Louzada Jr¹; Fabíola Reis de Oliveira² & Willy Sarti¹

¹Docentes. ²Médica Assistente. Disciplina de Imunologia Clínica. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

CORRESPONDÊNCIA: Paulo Louzada Júnior. Disciplina de Imunologia Clínica. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900 Ribeirão Preto - SP- Brasil. Telefone (16) 6022566. Fax: 6336695. email: plouzada@fmrp.usp.br

LOUZADA Jr P; OLIVEIRA FR & SARTI W. Anafilaxia e reações anafilactóides. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 399-403, abr./dec.2003.

RESUMO - A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade imediata - tipo I - ocasionada pela liberação de mediadores inflamatórios, oriundos de mastócitos e basófilos e dependente da imunoglobulina E, sendo a mais grave de todas as manifestações alérgicas. As reações anafilactóides são clinicamente semelhantes às reações anafiláticas, embora tenham etiologia distinta, não relacionada à presença da Ig E. Ambas são graves, podendo cursar com urticária, angioedema, broncoconstricção, hipotensão e choque, causando óbito em alguns casos. Deve-se fazer o diagnóstico precoce e instituir o tratamento adequado o mais rapidamente possível, a fim de que complicações sejam evitadas.

UNITERMOS - Anafilaxia. Reações Anafilactóides. Tratamento.

1- DEFINIÇÃO

O termo anafilaxia refere-se à reação de hipersensibilidade imediata sistêmica (tipo I), ocasionada por liberação de mediadores inflamatórios a partir de mastócitos e basófilos, mediada pela imunoglobulina E (IgE). O termo reação anafilactóide refere-se a um evento clinicamente semelhante à anafilaxia, porém sem a participação da classe de imunoglobulinas da anafilaxia.

2- AGENTES CAUSAIS

Os **alérgenos** mais comumente implicados são: **drogas, venenos de insetos e alimentos**, sendo que a reação pode ser desencadeada mesmo por *pequenas* quantidades de alérgenos. Vários fatores podem influenciar apenas parcialmente a incidência de anafilaxia, entre eles a atopia, a via de administração do antígeno, sexo e idade do paciente (Tabela I).

3- PATOGÊNESE

A condição essencial para um indivíduo desenvolver choque anafilático é ele ter sido previamente sensibilizado à determinada substância, que, no contato, tenha produzido IgE específica contra o imunógeno. A produção de IgE pode ocorrer em qualquer contato prévio e prepara o sistema imune para responder imediatamente, com desgranulação mastocitária, a uma nova exposição.

Na *anafilaxia sistêmica clássica*, os anticorpos IgE ligam-se a receptores de membrana de mastócitos e a ativação celular ocorre, quando as imunoglobulinas E de superfície ligam-se a alérgenos multivalentes, promovendo o aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico e cálcio, com subsequente liberação de histamina, triptase, quinase, heparina e citocinas. Estudos recentes mostram a presença de citocinas, como interleucina-4 (IL-4) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), pré-formadas em grânulos de mastóci-

Tabela I: Agentes causais, implicados nas anafilaxias e reações anafilactóides

Agentes	
Drogas	Antibióticos (penicilina, cefalosporinas, tetraciclina, nitrofurantoína e outros) Anestésicos, Relaxantes Musculares, Opióides Cisplatina, Ciclofosfamida, AINH e AAS Hormônios e Enzimas (insulina, corticotrofina, tripsina, papaína e outros)
Alimentos	Crustáceos, Peixes e Moluscos (mariscos, camarão, caranguejo, ostras) Frutas (morango, amora, framboesa, kiwi) Amendoim e castanhas, Legumes (aipo, cenoura), Clara de ovo, Leite
Aditivos Alimentares	Sulfitos
Veneno de Insetos	Hymenópteros (marimbondos, vespas, abelhas), Percevejos e Saúva
Substitutos do plasma	Polissacarídeos (dextran, albumina)
Anti-soro heterólogo	Globulina antilinfócitos (GAL), Antitoxinas tetânica e botulínica
Outros	Látex, Protamina, Óxido de etileno Derivados de sangue e plasma, Líquido seminal, Vacinas (sarampo, caxumba, gripe e febre amarela)
Desencadeantes físicos	Exercício, Frio e Calor, Alimentação (frango, aipo, camarão) seguida de exercício físico
Radiocontraste	Materiais de radiocontraste hiperosmolar e, em menor freqüência, os de baixa osmolaridade
Idiopática	A anafilaxia idiopática é um diagnóstico de exclusão, mas pode representar até 1/3 dos casos

tos humanos. Além delas, ocorre, também, a liberação de prostaglandina D₂, leucotrieno B₄, fator ativador plaquetário e cisteinoleucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄. Na Figura 1, estão representados os principais mecanismos envolvidos na anafilaxia sistêmica.

Assim, é fundamental obter a informação de contato prévio com o alérgeno durante a anamnese, pois só é possível o desenvolvimento de uma reação anafilática, se o indivíduo já foi sensibilizado anteriormente. Tais considerações não se aplicam às **reações**

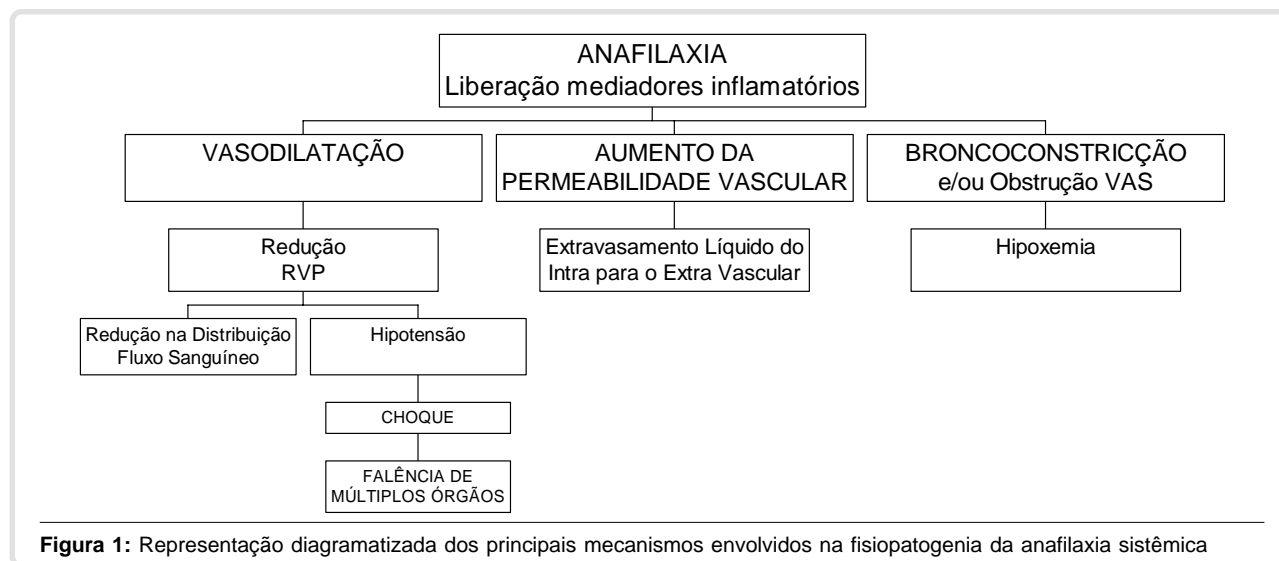


Figura 1: Representação diagramatizada dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da anafilaxia sistêmica

anafilactóides, por não ocorrer a formação de IgE contra a substância desencadeadora, apesar da intensa desgranulação mastocitária existente, e são casos, em que os mecanismos desencadeantes incluem:

- a- ativação do sistema complemento, como no caso dos contrastes iodados;
- b- desgranulação não específica de mastócitos e basófilos, como com opióides e relaxantes musculares ou por estímulos físicos, como o exercício, e extremos de temperatura;
- c- formação de imunocomplexos, na administração de imunoglobulinas endovenosas;
- d- citotoxicidade, como nas reações transfusionais.

Algumas outras doenças de fisiopatologias distintas podem mimetizar um quadro de anafilaxia ou reação anafilactóide, devendo ser consideradas para o diagnóstico diferencial. Entre elas, os choques de outras etiologias, reação vasovagal, síndromes carcinóides, mastocitose sistêmica, feocromocitoma e causas não orgânicas (síndrome do pânico, disfunção de cordas vocais).

4- QUADRO CLÍNICO

Os sintomas e sinais da anafilaxia sistêmica refletem os efeitos farmacológicos dos mediadores liberados, e estes iniciam-se dentro de **5 a 30 min** após a **exposição** ao agente causal. **Em geral, a gravidade é diretamente proporcional à rapidez de início do quadro.** Contudo, os sintomas podem tardar uma hora ou mais, especialmente quando o antígeno tiver sido ingerido.

O episódio pode melhorar e recrudescer algumas horas após os sintomas terem desaparecidos. Tal condição é definida como anafilaxia bifásica.

4.1- Manifestações Cutâneas

- **Urticária:** a histamina e outros mediadores estimulam receptores cutâneos, ocasionando edema, eritema e prurido. Os pacientes podem apresentar eritema difuso e prurido generalizado, ou desenvolver urticária. A urticária caracteriza-se pela presença de pápulas eritematosas, elevadas, arredondadas, de dimensões variadas, podendo ser confluentes ou não ou apresentar centro claro, associadas a intenso prurido. No tecido subcutâneo e na derme profunda, esse edema difuso caracteriza o angioedema. Dependendo da área e da extensão do angioedema (mais comumente em lábios, língua, pálpebras, pés, mãos e genitais) ele pode contribuir substancialmen-

te para o seqüestro de volume do compartimento intravascular. A urticária e o angioedema são as manifestações mais comuns da anafilaxia, ocorrendo como os sinais iniciais ou como acompanhantes de anafilaxia grave. Entretanto, as manifestações cutâneas podem estar ausentes na anafilaxia rapidamente progressiva.

4.2- Trato Respiratório

- Congestão, prurido nasal e rinorréia.
- Edema da hipofaringe, da epiglote e da laringe são achados comuns, devendo ser identificados e tratados precocemente devido ao risco de vida.
- Broncoespasmo, edema de parede e infiltração eosinofílica da árvore brônquica e a hipersecreção de muco podem ser indistinguíveis de uma crise de asma. Geram **hipóxia** com subsequente **acidose láctica**, agravando o quadro.

4.3- Aparelho Cardiovascular

Os sintomas podem ser periféricos ou centrais.

- **Hipotensão e choque** refletem a vasodilatação generalizada das arteríolas e o aumento da permeabilidade vascular, com rápida transudação de plasma pelas vênulas pós-capilares. A troca de fluido do intra para o extravascular leva ao choque hipovolêmico, acarreta hemoconcentração no sistema venoso e aumenta a viscosidade sanguínea.
- **Queda do débito cardíaco** produz baixa perfusão coronária, hipóxia miocárdica, arritmias supraventriculares e ventriculares e choque cardiogênico secundário. A estimulação de receptores H_1 pode levar a vasoespasmos coronarianos, com **angina pectoris** e, eventualmente, **infarto agudo do miocárdio**. Com o progredir do choque, comprometimentos **renais e cerebral** podem ocorrer. É importante enfatizar que o choque circulatório pode acontecer antes do aparecimento de sintomas cutâneos ou respiratórios, especialmente nas reações associadas a procedimentos anestésicos.

4.4- Trato Gastrointestinal

- São manifestações que não acarretam risco de vida ao paciente e caracterizam-se por **náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia**.

4.5- Outras

Cefaléia, rinite, dor subesternal, prurido sem eritema, espasmos uterinos, liberação esfinteriana e convulsões são observados em menos de 5% dos pacientes.

5- ACHADOS LABORATORIAIS

- **Hematológicos:** elevações de glóbulos brancos e do hematócrito, pela hemoconcentração e eosinofilia.
- **Eletrocardiograma:** elevação do segmento S-T, achatamento ou inversão das ondas T e arritmias; aumento sérico das enzimas cardíacas também pode ocorrer.
- **Radiografia de Tórax:** hiperinsuflação, com áreas de microatelectasias.

6- TRATAMENTO

6.1- Intervenção Imediata

O tratamento da anafilaxia deve começar com a rápida avaliação do nível de consciência do paciente, a manutenção de vias aéreas pérvias e de acesso venoso calibroso, além de monitoramento cardíaco. Se houver comprometimento do sistema cardiovascular, administra-se oxigênio nasal e adrenalina aquosa 1:1.000 (1mg/ml), injetada via intramuscular, preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa, que proporciona absorção mais rápida e completa, com níveis séricos mais elevados. A dose de 0,3 a 0,5 ml para adultos, ou 0,01mg/kg de peso corporal para crianças, até no máximo 0,3 ml, pode ser repetida em intervalos de até 5 min, conforme a gravidade do caso. A **adrenalina** é a droga de escolha no **tratamento da anafilaxia sistêmica**, por suas propriedades **alfa-adrenérgicas**, aumentando a resistência vascular periférica e elevando a pressão arterial diastólica, e também por suas propriedades **betaadrenérgicas**, produzindo broncodilatação e efeitos cronotrópico e inotrópico positivos.

6.2- Abordagem em Situações Específicas

6.2.a- Hipotensão e choque

- O paciente deve ser colocado em decúbito dorsal, com as pernas elevadas, na posição de Trendelenburg.
- A **adrenalina** pode ser administrada endovenosamente, 1 a 5 ml, durante 5 min, de uma solução 1:10.000 (1ml de adrenalina 1:1.000, diluída em 9 ml de soro fisiológico, 0,1mg/ml), para adultos, ou 0,01 a 0,05 ml/kg para crianças, caso a pressão arterial sistólica seja menor que 60 mm de Hg. Esse procedimento pode ser repetido a cada 5-10 min, conforme a necessidade. Sempre monitorar a ocorrência de arritmias.

- A administração intravascular concomitante de **soro fisiológico**, para repor volume, deve ser feita rapidamente, podendo-se infundir até 6 l, durante as 12 h subseqüentes ao início do choque. No caso de hipotensão refratária à adrenalina e à reposição com cristalóides, a administração de **colóides**, como plasma ou solução de albumina humana 5% (10ml/kg), torna-se necessária. Nesses casos, a necessidade de volume deve ser monitorada por intermédio de **pressão venosa central**.
- Nos casos em que a pressão arterial não é controlada com as condutas já referidas, deve-se utilizar drogas vasopressoras, como a **dopamina**, infundida por gotejamento, na dose de 5 ug/kg/min.
- **Anti-histamínicos: anti-H₁** (cloridrato de prometazina 50mg ou dexclorfeniramina 5mg intramuscular) e **anti-H₂** (cimetidina 800 mg/d ou ranitidina 300 mg/d por via intramuscular ou endovenosa) são eficientes na prevenção de queda da pressão arterial diastólica, induzida pela histamina.
- **Corticosteróides:** utiliza-se classicamente a **hidrocortisona**, na dose total de 10 a 20 mg/kg/dia, fracionada 4 vezes, a fim de prevenir a ocorrência do efeito rebote durante as primeiras 24 h e ajudar no combate das manifestações inflamatórias cutâneas e respiratórias.

6.2.b- Edema laríngeo

A obstrução laríngea deve ser identificada e tratada precocemente. A presença de edema intenso pode dificultar a passagem da cânula endotraqueal. Nesses casos, se o primeiro atendimento é realizado fora do hospital, deve-se proceder a **cricotirotomia** e, no hospital, procede-se a **traqueostomia**.

6.2.c- Broncoconstricção

O tratamento da obstrução brônquica é realizado da mesma forma que o de crise **asmática**. Habitualmente, a administração de **adrenalina** já promove broncorrelaxamento, mas drogas **beta₂-adrenérgicas**, como salbutamol, terbutalina ou fenoterol, podem ser usadas, com auxílio de nebulizadores. Em casos de broncoconstricção persistente, administra-se **aminofilina** endovenosa, na dose de 6 mg/kg, diluída em soro fisiológico e injetada lentamente, seguida de dose de manutenção de 0,9mg/kg/h em bomba de infusão, até a melhora dos sintomas. Os **corticóides** devem também ser administrados, na forma previamente descrita. Finalmente, deve-se utilizar **oxigênio** por cateter nasal 4 a 6 L/min, se a PaCO₂ for menor que 55 mm

de Hg. Quando há insuficiência respiratória, por fadiga ou PaCO₂ acima de 65 mm de Hg, recomenda-se **a intubação orotraqueal com ventilação mecânica assistida, ciclada a volume.**

6.2.d- Urticária e angioedema

Nos casos **leves**, pode-se utilizar **anti-histamínicos** por **via oral**, como o cloridrato de dextroclorfeniramina, 2 mg, inicialmente, e, a seguir, em intervalos de 6 ou 8 h. Se as manifestações forem mais **graves**, usa-se a prometazina 50 mg, ou a dexclorfeniramina 5 mg, **via intramuscular**, para adultos, ou 1 a 2 mg/kg de peso para crianças. Em casos **refratários**, pode-se associar **ranitidina** 150 mg a cada 12 h, por via oral ou parenteral. **Nos casos de reações anafiláticas a picadas de insetos, os ferros devem ser removidos prontamente, usando-se bisturis ou estiletos, mas nunca pinças.** As reações locais, geralmente, requerem compressas de gelo para aliviar a dor e reduzir o edema. Os corticóides tópicos podem ser utilizados para inflamação local intensa.

6.2.e- Pacientes em uso de betabloqueadores

Os pacientes que estão em uso de medicamentos betabloqueadores têm um risco maior de experimentar reações anafiláticas graves, caracterizadas por bradicardia paradoxal, hipotensão e broncoespasmo graves. Como os bloqueadores beta-1 e beta-2 inibem o receptor betaadrenérgico, os pacientes que os usam apresentam uma resistência às medidas terapêuticas habituais, mantendo bradicardia e hipotensão. **A atropina e o glucagon** devem ser utilizados em tais casos. A atropina é eficiente para bradicardia, mas pouco efetiva no efeito inotrópico. A dose de atropina é de 0,3 a 0,5 mg a cada 10 min, até 2mg. O glucagon tem efeito cronotrópico e inotrópico positivo, independente dos receptores de catecolamina, sendo, então, a droga de escolha. A dose é de 1 a 5 mg, EV, em *bolus*, com a administração, em bomba de infusão, em seguida, na dose de 5 a 15 ug/min, até a obtenção da resposta clínica.

Todo paciente deve permanecer em observação, no hospital, por 24 h.

LOUZADA Jr P; OLIVEIRA FR & SARTI W. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. **Medicina, Ribeirão Preto**, **36**: 399-403, apr./ dec 2003.

ABSTRACT - Anaphylaxis is the most urgent and potentially serious manifestation of allergic disease. The term anaphylaxis must be used to describe consequences of Ig E-mediated release of potent biologically active substances, upon a given target organ, and may include: upper respiratory obstruction, bronchospasm and shock. Sometimes the clinical syndrome of systemic anaphylaxis is due to a non-Ig E mediated stimulation, called anaphylactoid reaction. Both of them requires prompt recognition of symptoms and aggressive therapeutic intervention, for a successful management

UNITERMS - Anaphylaxis. Anaphylactoids Reactions. Treatment.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1 - BECKER EL. Elements of the history of our present concepts of anaphylaxis, hay fever and asthma. **Clin Exp Allergy** **29**: 875-895, 1999.
- 2 - ELIS A. Food allergy. **BMJ** **325** (7376):1368-1369, 2002
- 3 - KAY AB. Advances in Immunology: Allergy and Allergic Diseases (First of Two Parts). **N Engl J Med.** **344**: 30-37, 2001.
- 4 - KAY AB. Advances in Immunology: Allergy and Allergic Diseases (Second of Two Parts). **N Engl J Med.** **344**: 109-113, 2001.
- 5 - LIEBERMAN P. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In: MIDDLETON E; ELLIS EF; REED CE; ADKINSON NF; YUNGINGER JW & BUSSE WW, eds. **Allergy – principles and practice**, 5th ed, Mosby, Saint Louis, p.1079-1092, 1998.