

# Abordagem e Registo da Anafilaxia em Portugal



## Approach and Registry of Anaphylaxis in Portugal

Inês MOTA<sup>1</sup>, Ana Margarida PEREIRA<sup>1,2,3</sup>, Celso PEREIRA<sup>4</sup>, Elza TOMAZ<sup>5</sup>, Manuel Branco FERREIRA<sup>6,7</sup>, Filipa SABINO<sup>8</sup>, Anabela COELHO<sup>8,9</sup>, Anabela SANTOS<sup>10</sup>, Henrique MARTINS<sup>11</sup>, Mário MORAIS-ALMEIDA<sup>1,2,12</sup>  
Acta Med Port 2015 XXX-XXX;XX(X):xxx-xxx

### RESUMO

A anafilaxia apresenta uma incidência crescente, particularmente em idade pediátrica. Constituinte de uma emergência médica, o sucesso terapêutico depende de uma intervenção precoce e adequada. A adrenalina por via intramuscular constitui o fármaco de eleição para o seu tratamento, devendo a dose ser ajustada ao peso e à idade. Resolvida a reação aguda, o doente deve ser mantido sob vigilância médica por um período de 6 a 24 horas, pelo risco de ocorrência de reações bifásicas. Deverá ser considerada a prescrição de um dispositivo de autoadministração de adrenalina em todos os doentes com diagnóstico ou suspeita de anafilaxia; adicionalmente estes doentes têm indicação formal para estudo em consulta de imunoalergologia, de modo a permitir uma adequada intervenção diagnóstica e terapêutica que reduzirá o risco futuro. Todos os episódios de anafilaxia devem ser registados no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA), constituindo este um instrumento fundamental de partilha de informação clínica dentro do Sistema de Saúde. Este manuscrito pretende divulgar as orientações para o diagnóstico e tratamento da anafilaxia, tornando a sua abordagem clínica mais eficiente e consertada a nível nacional, e promover a adesão ao Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas como um instrumento essencial de registo e partilha de informação dos episódios de anafilaxia ocorridos em Portugal.

**Palavras-chave:** Anafilaxia; Epinefrina; Portugal; Sistema de Registos.

### ABSTRACT

Anaphylaxis has a growing incidence, especially in children. It represents a medical emergency and its successful therapy depends on early and proper intervention. Intramuscular epinephrine, with dose adjustment according to weight and age, is the drug of choice for anaphylaxis treatment. After resolution of the acute reaction, the patient should be kept under clinical surveillance for 6 to 24 hours, due to possible biphasic reactions. Prescription of an epinephrine auto-injectable device should be considered in all patients with diagnosed or suspected anaphylaxis; additionally these patients should always be referred to an Immunology consultation, to perform adequate investigation and management in order to reduce future risk. All anaphylaxis episodes must be recorded in The Portuguese Catalogue of Allergies and other Adverse Reactions (Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas, CPARA), which represents a fundamental tool to share clinical information within the Health System. The present manuscript intends to disclose the most recent Portuguese guidelines for the diagnosis and treatment of anaphylaxis, making its clinical approach more effective and homogeneous, and to promote the use of The Portuguese Catalogue of Allergies and other Adverse Reactions as an essential tool to register and share information on anaphylaxis in Portugal.

**Keywords:** Anaphylaxis; Epinephrine; Portugal; Registries.

### INTRODUÇÃO

A anafilaxia é uma reação sistémica de gravidade variável, habitualmente com início rápido, potencialmente fatal.<sup>1</sup> Apesar dos consensos clínicos que estabelecem os critérios de diagnóstico e intervenção terapêutica adequada, continua a ser uma entidade pouco reconhecida. Este desconhecimento condiciona um diagnóstico e tratamento incorretos, passando nomeadamente pela subutilização da principal terapêutica recomendada, isto é, da adrenalina.<sup>2</sup>

Nos últimos anos o impacto da anafilaxia tem vindo a

crescer, particularmente em alguns grupos de risco como as crianças e os adolescentes.<sup>3</sup> Sendo uma situação angustiante, quer para o próprio, quer para os seus conviventes, a sua adequada gestão e subsequente referenciação têm implicações a nível clínico, social e económico. Na ausência de identificação da causa da anafilaxia (Fig. 1), quer por não ser feita uma conveniente investigação etiológica, quer por insucesso na identificação do agente causal apesar de investigação apropriada, não serão instituídas as medidas

1. Centro de Alergia. Hospitais CUF Descobertas e CUF Infante Santo. Lisboa. Portugal.
2. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto Portugal.
3. Unidade de Imunoalergologia. CUF Porto Hospital e Instituto. Porto. Portugal.
4. Departamento de Imunologia Clínica. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.
5. Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.
6. Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
7. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
8. Divisão da Gestão da Qualidade. Direção-Geral da Saúde. Lisboa. Portugal.
9. Centro de Malária e Outras Doenças Tropicais. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.
10. Centro de Terminologias Clínicas em Portugal. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Lisboa. Portugal.
11. Serviços Partilhados. Ministério da Saúde. Lisboa. Portugal.
12. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mário Morais Almeida. [mmoraismorais@netcabo.pt](mailto:mmoraismorais@netcabo.pt)

Recebido: 14 de Julho de 2015 - Aceite: 19 de Outubro de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

de prevenção adequadas. O desconhecimento da causa da anafilaxia, por conseguinte, poderá levar à manutenção de exposições de risco, com eventual recorrência e aumento da gravidade das reações, ou a evicções desajustadas, condicionando restrições alimentares ou medicamentosas injustificadas. As evicções extensas, instituídas sem base

num adequado processo diagnóstico, para além de frequentemente desnecessárias, podem implicar a substituição por alternativas menos favoráveis em termos clínicos e nutricionais, tendo muitas vezes também um significativo impacto económico.<sup>4</sup> O diagnóstico de anafilaxia idiopática deve ser considerado um diagnóstico de exclusão.

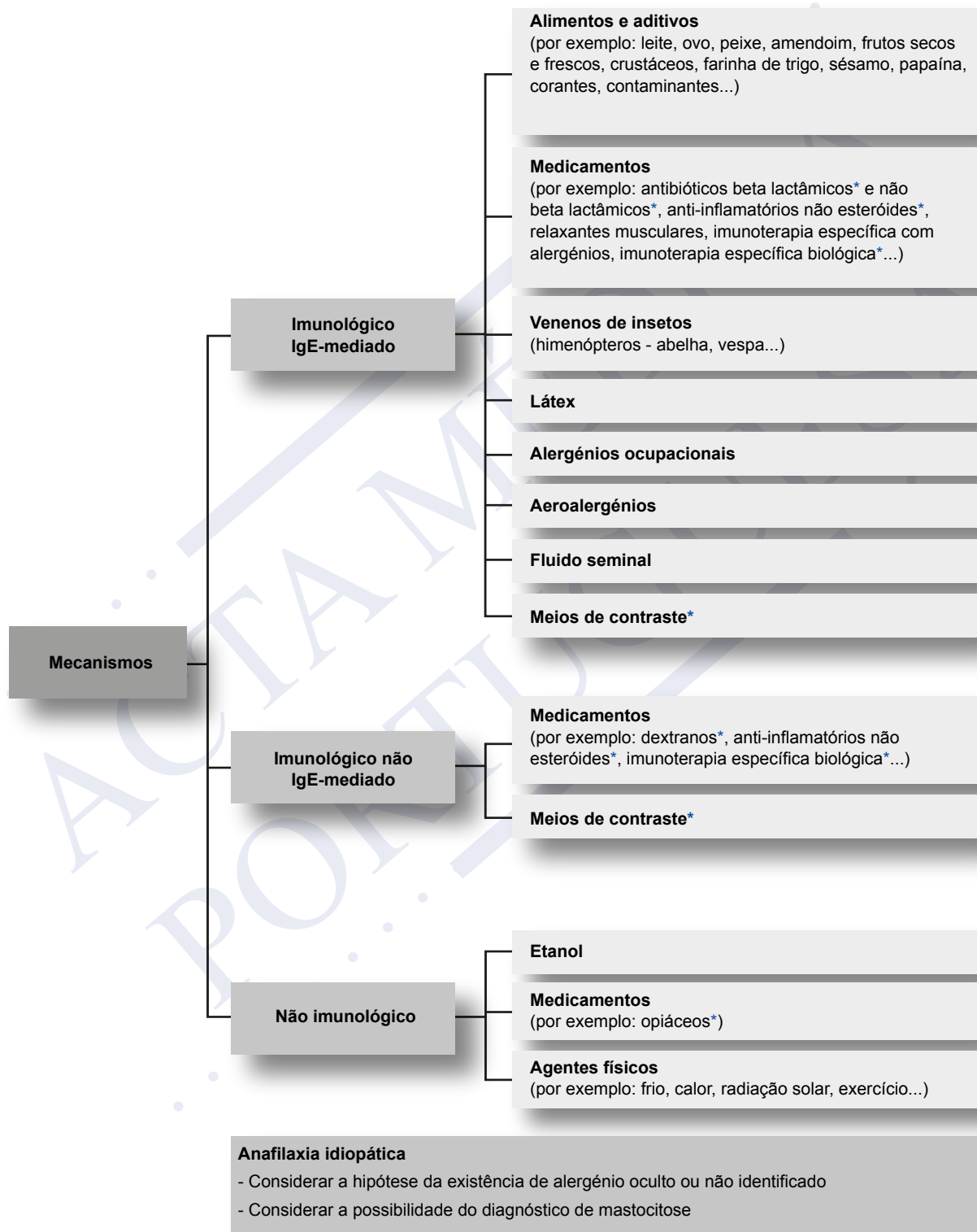


Figura 1 – Desencadeantes de anafilaxia por mecanismo envolvido (alguns agentes, assinalados com asterisco (\*), podem relacionar-se com vários mecanismos, imunológicos e não imunológicos). Figura adaptada a partir da referência 17.

O presente artigo pretende divulgar as orientações para o diagnóstico e tratamento da anafilaxia em Portugal, promovendo a uniformização dos critérios e abordagens clínicas utilizadas nos diferentes níveis de cuidados médicos. Adicionalmente, pretende alertar para a importância e obrigatoriedade do registo sistemático das situações clínicas compatíveis com o diagnóstico de anafilaxia.

## EPIDEMIOLOGIA

Os dados disponíveis sobre a incidência e prevalência da anafilaxia são frequentemente pouco rigorosos, correspondendo a estimativas por defeito resultantes do seu subdiagnóstico e subnotificação. Fatores como a heterogeneidade demográfica, a utilização de diferentes critérios de avaliação e classificação, os diversos graus de diferenciação dos cuidados de saúde onde são avaliados os doentes com anafilaxia, entre outros, contribuem adicionalmente para a heterogeneidade dos dados publicados.<sup>5</sup>

Em Portugal, até 2011, os dados sobre anafilaxia eram provenientes, fundamentalmente, do sistema de notificação implementado pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). No entanto, este sistema, para além de estar restrito aos sócios da SPAIC, baseava-se em notificações feitas voluntariamente, o que limitava os dados obtidos. Mais recentemente, foi proposto e implementado o Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA)<sup>6</sup> e foi instituída a obrigatoriedade de notificação da anafilaxia por Norma da Direção-Geral da Saúde.<sup>7</sup> Estes factos contribuíram para o aumento das notificações, alargando-as a profissionais de saúde sem formação específica em Imunoalergologia e aos próprios doentes. Desta forma pretendeu-se melhorar a informação disponível sobre estas reações e promover a sua partilha no Sistema de Saúde. Segundo os dados preliminares obtidos a partir dos registos efetuados no CPARA durante os seus primeiros 10

meses de utilização (julho de 2012 a maio de 2013), foram notificados 11,2 casos de anafilaxia por 100 000 habitantes ( $n = 1\ 209$ , sendo 71% no sexo feminino) e a idade média (desvio padrão) de 51,8 (20,2) anos. Na Fig. 2 e na Tabela 1 são apresentadas as frequências relativas das principais causas de anafilaxia registadas no CPARA.<sup>8</sup>

A nível europeu, dados recentes provenientes de uma plataforma piloto de registo de anafilaxia, incluindo 10 países (Portugal não incluído), referem 3 333 casos reportados (entre Junho de 2011 e Março de 2014), 27% dos quais em idade inferior a 18 anos. As diferentes causas encontram-se resumidas na Fig. 2.<sup>9</sup> É de referir a elevada prevalência relativa de reações associadas a medicamentos e a baixa frequência relativa de reações com alimentos e, principalmente, com venenos de himenópteros, registadas em Portugal, quando comparadas com outros países Europeus (Fig. 2). Estas diferenças entre Portugal e os restantes países da Europa resultam em larga medida da diferente organização dos sistemas de saúde e da heterogeneidade dos sistemas de notificação/registo, nomeadamente relacionadas com o notificador (por exemplo, em Portugal a informação pode ser fornecida pelo doente, o médico – especialista ou não especialista – ou outro profissional de saúde), com o tipo de reações notificadas (confirmadas *versus* em estudo/suspeitas) e com o acesso aos meios de notificação (em Portugal, a notificação no CPARA não está ainda acessível em todos os *softwares* clínicos). Adicionalmente, as assimetrias regionais, com consequentes diferenças em termos de regime alimentar, prescrições farmacológicas e exposições ambientais, explicam também, em parte, as diferenças entre os vários países. No caso específico da diferença de prevalência de anafilaxia a medicamentos entre Portugal e os restantes países europeus avaliados, os elevados consumos de antibióticos e de anti-inflamatórios não esteróides verificados

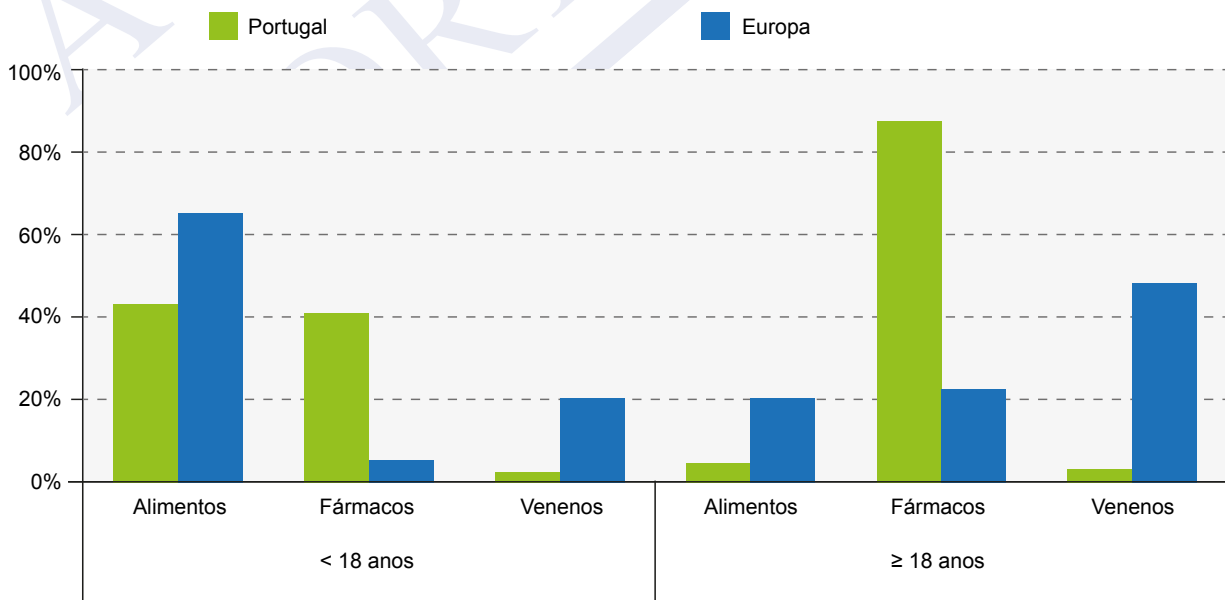


Figura 2 – Principais grupos de alergénios implicados em reações de anafilaxia em Portugal (dados do CPARA<sup>8</sup>) e na Europa (dados do *European Anaphylaxis Registry*<sup>9</sup>), para a população adulta ( $\geq 18$  anos) e população em idade pediátrica ( $< 18$  anos).

**Tabela 1** - Principais alérgenos indutores de anafilaxia em Portugal (n = 1209). São apresentados os dados relativos à população total, à população adulta (≥ 18 anos) e à população em idade pediátrica (< 18 anos) (adaptado da referência 8 – dados CPARA).

Alérgenos	Total (n = 1 209)		< 18 anos (n = 77)		≥ 18 anos (n = 1132)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Alimentares</b>	87	(7)	38	(43)	49	(4)
Marisco	20	(23)	5	(13)	15	(31)
Frutos secos	15	(17)	8	(21)	7	(14)
Leite e laticínios	11	(13)	9	(24)	2	(4)
Frutas e legumes / vegetais	9	(10)	2	(6)	7	(14)
Peixe	7	(8)	4	(10)	3	(6)
Ovo	5	(6)	4	(10)	1	(2)
Outros ou não especificados	20	(23)	6	(16)	14	(29)
<b>Fármacos</b>	1 008	(83)	36	(41)	972	(87)
Antibióticos	503	(57)	21	(67)	482	(56)
Beta-lactâmicos	409	(46)	15	(48)	394	(46)
Outros antibióticos	94	(11)	6	(19)	88	(10)
Anti-inflamatórios não esteróides	194	(22)	5	(16)	189	(22)
Outros fármacos	187	(21)	5	(16)	182	(21)
<b>Venenos</b>	40	(3)	2	(2)	38	(3)
<b>Outros</b>	74	(6)	12	(15)	62	(5)

em Portugal,<sup>10,11</sup> poderão estar na base do maior número de reações a fármacos. No entanto, não é de excluir um viés relacionado com a notificação preferencial de reações a medicamentos em relação a outras etiologias.

Uma revisão sistemática a nível europeu estimou uma incidência populacional de dois a oito casos por 100 000 pessoas-ano e com tendência crescente. Estima-se que aproximadamente 0,3% da população europeia desenvolverá anafilaxia em algum momento da vida.<sup>5</sup>

A falta de dados clínicos e de exames laboratoriais específicos, bem como a pouca especificidade dos achados nos exames pós-morte, levam a que a taxa de mortalidade seja difícil de determinar. São referidas na literatura até 0,05 mortes por 100 000 habitantes,<sup>12</sup> o que pode ser considerado uma taxa de mortalidade baixa. No entanto pensa-se que existirá uma subnotificação, nomeadamente em doentes com asma. São de realçar os vários fatores de risco para mortalidade já identificados na literatura:<sup>13,14</sup>

- Ausência ou atraso na administração de adrenalina;
- Existência de comorbilidades, como asma, mastocitose sistémica ou outras doenças crónicas (por exemplo: cardiovasculares ou pulmonares);
- Ausência de diagnóstico prévio;
- Precocidade do início dos sintomas (até 30 minutos);
- Tipo de desencadeante (por exemplo: frutos secos, amendoim);

- Idade (adolescentes e idosos);
- Terapêutica concomitante com β-bloqueantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

A necessidade de melhorar o reconhecimento, notificação e gestão desta entidade de prevalência crescente, realça a importância de se generalizar a implementação efetiva das Normas Clínicas sobre Anafilaxia, publicadas pela Direção-Geral da Saúde e Ordem dos Médicos.<sup>7,15</sup>

### CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A maioria das reações anafiláticas ocorre na primeira hora após a exposição ao desencadeante, podendo contudo ocorrer casos em que os sintomas surgem algumas horas após o contacto. A reação pode ocorrer por ingestão, injeção, inalação ou contacto mucocutâneo com o alérgeno ou outro agente desencadeante.

A anafilaxia, pelo seu carácter sistémico, pode traduzir-se numa combinação de diversas manifestações clínicas, sendo fundamental conhecer os seus critérios de diagnóstico (Tabela 2), as suas manifestações mais frequentes (Tabela 3), a classificação da gravidade (Tabela 4), bem como os diagnósticos diferenciais (Tabela 5). As reações traduzem-se geralmente pelo envolvimento de pelo menos dois sistemas, sendo os sintomas mucocutâneos os mais frequentes<sup>16,17</sup> (Tabelas 2 e 3). Em situações menos frequentes pode ocorrer apenas compromisso

Tabela 2 - Critérios Clínicos de Diagnóstico de Anafilaxia (de acordo com as recomendações da World Allergy Organization)<sup>17</sup>

Deve considerar-se anafilaxia como muito provável quando exista uma reação sistémica grave, na presença de pelo menos 1 dos 3 critérios clínicos seguintes:

I	II	III			
<p>Início súbito (minutos a horas) de <b>reação com envolvimento da pele e/ou mucosas</b> (urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula) e, <b>pelo menos, um</b> dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Compromisso <b>respiratório</b> - dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV1 ou PEF, hipoxemia;</li> <li>2. <b>Hipotensão</b> ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal - hipotonia [colapso], síncope, incontinência.</li> </ol>	<p>Ocorrência de <b>2 ou mais</b> dos seguintes, de forma súbita, <b>após exposição a um alérgeno provável</b> para aquele doente (minutos a algumas horas):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Envolvimento da <b>pele e/ou mucosas</b> - urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula;</li> <li>2. Compromisso <b>respiratório</b> - dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV1 ou PEF, hipoxemia;</li> <li>3. <b>Hipotensão</b> ou sintomas associados (por exemplo, hipotonia [colapso], síncope, incontinência);</li> <li>4. Sintomas <b>gastrointestinais</b> - cólica abdominal, vômitos.</li> </ol>	<p><b>Hipotensão após exposição a um alérgeno conhecido</b> para aquele doente (minutos a algumas horas):</p> <p><b>Adultos:</b> Pressão arterial sistólica &lt; 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%.</p> <p><b>Lactentes e crianças:</b> Pressão arterial sistólica reduzida</p> <table border="1"> <tr> <td>&lt; 1 ano: &lt; 70 mmHg</td> </tr> <tr> <td>1 - 10 anos: &lt; [70 mmHg + (2 x idade)]</td> </tr> <tr> <td>11 - 17 anos: &lt; 90 mmHg</td> </tr> </table> <p>ou diminuição da pressão arterial sistólica superior a 30%</p>	< 1 ano: < 70 mmHg	1 - 10 anos: < [70 mmHg + (2 x idade)]	11 - 17 anos: < 90 mmHg
< 1 ano: < 70 mmHg					
1 - 10 anos: < [70 mmHg + (2 x idade)]					
11 - 17 anos: < 90 mmHg					

FEV1: Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo (*Forced Expiratory Volume in 1<sup>st</sup> second*); PEF: Débito Expiratório Máximo Instantâneo (*Peak Expiratory Flow*).

Tabela 3 - Frequência relativa (%) das manifestações clínicas de anafilaxia de acordo com a faixa etária (adaptado da referência 18)

Adultos			Crianças
Sinais e sintomas	%	%	Sinais e sintomas
<b>Respiratórios</b>			<b>Respiratórios</b>
Dispneia, pieira, broncospasmo	45 - 50	83	Dificuldade respiratória, respiração ruidosa
Edema das vias aéreas superiores	50 - 60	59	Sibilância
Rinite	15 - 20	33	Tosse
		13	Edema da língua
		11	Edema / aperto laríngeo
		13	Dificuldade em falar / rouquidão
<b>Cutâneos</b>			<b>Cutâneos</b>
Urticária e angioedema	85 - 90	72	Urticária
<i>Flushing</i>	45 - 55	55	Angioedema
Prurido (sem rash)	2 - 5	11	Prurido
<b>Gastrointestinais</b>			<b>Gastrointestinais</b>
Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal	25 - 30	29	Vômitos, diarreia, cólicas
<b>Cardiovasculares</b>			<b>Cardiovasculares</b>
Tonturas, síncope, hipotensão	30 - 35	17	Hipotensão, palidez, síncope

cardiocirculatório (hipotensão, vasospasmo, taquiarritmia, bradicardia). O tipo de manifestações da anafilaxia depende também da sua etiologia; por exemplo, na anafilaxia de causa alimentar, os sintomas gastrointestinais (vômitos e diarreia) são muito comuns. Importa salientar que, independentemente da causa, a anafilaxia pode manifestar-se na ausência de sintomas cutâneos e que o aparecimento súbito de prurido palmar e/ou plantar e a referência a um 'sabor metálico' são muito sugestivos de manifestações iniciais de anafilaxia.<sup>17</sup> As suas manifestações clínicas, incluindo o

início dos sintomas e gravidade da reação, dependem também da quantidade de alérgeno, bem como de diversos cofatores (por exemplo: jejum, doença concomitante, febre, exercício, ingestão de álcool ou de medicação simultânea, ciclo menstrual, entre outros).<sup>18</sup> Em alguns indivíduos, a exposição a quantidades mínimas de alérgenos ou outros agentes etiológicos podem desencadear reações com um curso fatal.

O diagnóstico de anafilaxia é primariamente clínico; no entanto, nem sempre é um diagnóstico fácil e isento de



Tabela 4 - Classificação da anafilaxia de acordo com a gravidade<sup>7</sup>

Classificação	Órgãos / Sistemas				
	Pele	Aparelho Gastrointestinal	Aparelho Respiratório	Aparelho cardiovascular	Sistema Neurológico
Ligeira	Prurido generalizado, <i>flushing</i> , urticária, angioedema	Prurido orofaríngeo, edema labial, sensação de opressão orofaríngea, náuseas, dor abdominal ligeira	Rinite, sensação de opressão na garganta, broncospasmo ligeiro	Taquicardia	Ansiedade, alteração do nível de actividade
Moderada	Sintomas anteriores	Sintomas anteriores + Dor abdominal intensa, diarreia, vômitos recorrentes	Sintomas anteriores + Disfonia, tosse laríngea, estridor, dispneia, broncospasmo moderado	Sintomas anteriores	Sensação de lipotimia
Grave	Sintomas anteriores	Sintomas anteriores + Perda de controlo de esfíncteres	Sintomas anteriores + Cianose, satO <sub>2</sub> < 92%, paragem respiratória	Hipotensão, choque, disritmia, bradicardia grave, paragem cardíaca	Confusão, perda de consciência

dúvida (por exemplo em situações em que há limitação na percepção de sintomas, nomeadamente em contexto de doença psiquiátrica ou neurológica, défices cognitivos, entre outras). Deste modo, a utilização de marcadores biológicos, quando disponíveis, constitui um suporte adicional ao diagnóstico; o mais utilizado é a triptase sérica. É recomendado que seja efetuada uma colheita sanguínea para triptase até 60 minutos após o início da reação alérgica, com repetição cerca de 1 a 2 horas depois e no momento da alta ou em consulta posterior (> 24 horas depois).<sup>13</sup> É de salientar que valores normais de triptase sérica na fase aguda não excluem a ocorrência de uma reação anafilática<sup>17</sup> e valores aumentados não são patognomónicos de anafilaxia.<sup>17,19</sup> No entanto, a sua medição de forma sequencial, incluindo pelo menos uma medição nas primeiras horas após o início da reação e uma medição 'basal' (mais de 24 horas após a sua resolução), permite diferenciar situações de elevação persistente deste marcador (sugestivas de quadros de mastocitose sistémica ou outros síndromes de libertação excessiva de histamina) de quadros de desgranulação mastocitária no contexto de uma reação alérgica (onde apenas os valores agudos estão elevados).<sup>19,20</sup> Importa salientar, no entanto, que o doseamento da triptase requer condições muito particulares de colheita, em termos de intervalo temporal, e de processamento técnico (acondicionamento), a que acrescem também os custos adicionais que não são desprezíveis. Deste modo, se as circunstâncias em que ocorre a reação anafilática não permitirem uma colheita de triptase dentro do período apropriado e/ou impossibilitarem um acondicionamento/processamento adequado da amostra, a sua colheita poderá ser dispensada.

A mortalidade associada a reações anafiláticas ocorre

habitualmente por edema da glote ou falência respiratória, principalmente em doentes com asma brônquica ou colapso cardiovascular.<sup>3,5,12-14</sup>

#### ALGORITMO DE ABORDAGEM DA ANAFILAXIA

O algoritmo de abordagem global da anafilaxia está apresentado na Fig. 3. Este algoritmo foi inicialmente desenhado com base nos algoritmos de abordagem publicados nas recomendações internacionais sobre anafilaxia [European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAA-CI)<sup>13</sup> e da World Allergy Organization (WAO)].<sup>16,17</sup> Após o seu desenvolvimento, o algoritmo foi colocado à discussão (*online*) entre os sócios da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica durante um período de quatro semanas; posteriormente, durante a XII Reunião da Primavera da mesma Sociedade (Abril de 2013), que contou com a participação de cerca de 150 clínicos, procedeu-se à discussão presencial do algoritmo e de todos os contributos recebidos, tendo sido então aprovada a sua versão final. Adicionalmente, o algoritmo, enquanto parte integrante da Norma de Orientação Clínica nº 014/2012<sup>7</sup> ('Anafilaxia: Abordagem Clínica'), esteve em discussão pública, sendo sujeito a um processo de avaliação pelos pares. Os fármacos referidos no algoritmo foram adaptados, sendo reportados os habitualmente disponíveis em Portugal.

Em todas as situações de anafilaxia devem ser documentadas as características da reação, incluindo sintomas e sinais, tempo de início e as circunstâncias ocorridas imediatamente antes do início dos sintomas.

#### Remoção do alérgeno e avaliação inicial

Perante uma situação de suspeita ou de diagnóstico de

Tabela 5 - Diagnósticos diferenciais de anafilaxia<sup>7</sup>

Síndromes associados a <i>flushing</i>	Excesso endógeno de histamina
Síndrome carcinóide	Mastocitose sistémica
Peri ou pós-menopausa	Leucemia de basófilos
Ingestão de álcool	Leucemia promielocítica aguda
Carcinoma medular da tiróide	Quisto hidático
Doenças respiratórias e cardiovasculares agudas	Urticária / angioedema
Asma em agudização	Urticária espontânea
Embolia pulmonar aguda	Angioedema hereditário
Enfarte agudo do miocárdio	Angioedema adquirido
Laringospasmo	Doenças não orgânicas
Síndromes neurológicas	Ataque de pânico
Epilepsia	Disfunção das cordas vocais
Acidente vascular cerebral	Globo histérico
Miscelânea	Síndrome de Munchausen
Reação vasovagal	
Aspiração de corpo estranho	
Síndrome oral alérgica	
Reação a sulfitos / glutamato monossódico	
Feocromocitoma	
Outras causas de choque	
Hipovolémico, Cardiogénico,...	

anafilaxia, se existir um alergénio conhecido ou provavelmente implicado na reação este deve ser removido de imediato. De seguida, à semelhança da abordagem recomendada para avaliação de qualquer doente crítico, deve ser verificada a permeabilidade da via aérea (A), a respiração (B), a circulação (C), o estado de consciência (D) e a pele (E), e posteriormente, se necessário, chamar ajuda.

### Adrenalina

A adrenalina constitui a primeira linha de tratamento e recomenda-se que seja administrada por via intramuscular, preferencialmente na face ântero-lateral da coxa, imediatamente após a avaliação inicial. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso, na razão de 0,01 mg/Kg até ao máximo de 0,3 mg (0,3 mL de uma solução a 1:1 000 – 1 mg/mL) em crianças (< 12 anos ou < 40 kg) e até 0,5 mg (0,5 mL) em adultos. A sua administração pode ser repetida após cinco minutos, até ao máximo de três administrações. Nas situações em que esteja disponível um dispositivo de autoadministração de adrenalina, este poderá ser usado em alternativa à adrenalina em ampola; a disponibilidade deste dispositivo permite que a adrenalina seja administrada mais rapidamente, nomeadamente em ambiente pré-hospitalar (por exemplo pelo próprio doente ou por um acompanhante) e/ou quando não há ampolas de adrenalina

imediatamente disponíveis. Os dispositivos de autoadministração de adrenalina existentes em Portugal têm duas doses disponíveis – 0,15 mg (para crianças com peso < 20 Kg) e 0,3 mg (para indivíduos com peso ≥ 20 Kg). Nos doentes com diagnóstico prévio de anafilaxia a quem já foi prescrito dispositivo de autoadministração de adrenalina não deve ser assumido à partida que já foi feita a administração deste fármaco; estima-se que mais de 70% não o transportam permanentemente consigo, que cerca de 3/4 não o administrariam de imediato em situações de anafilaxia e que menos de metade são capazes de o utilizar adequadamente.<sup>2</sup>

A via intramuscular é a via de administração preferencial da adrenalina porque, em comparação com a via subcutânea, garante uma mais rápida biodisponibilidade, atingindo-se um pico de concentração do fármaco em cerca de 8 a 10 minutos<sup>21</sup> e, em comparação com a via endovenosa, apresenta melhor perfil de segurança e duração de ação mais prolongada.<sup>22</sup>

A adrenalina é um agente simpaticomimético, que promove vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica, com diminuição do edema da mucosa (ação  $\alpha$ 1-adrenérgica). Apresenta também efeitos inotrópico e cronotrópico (ação  $\beta$ 1-adrenérgica), aos quais se aliam o efeito broncodilatador e o efeito a nível dos mastócitos e

basófilos, impedindo a libertação de mediadores inflamatórios (ação  $\beta$ 2-adrenérgica). O mecanismo de ação ímpar da adrenalina, a nível respiratório e cardiocirculatório, permite um alívio rápido dos sintomas e posiciona-a como o fármaco de eleição para o tratamento agudo da anafilaxia, ao contrário de outras terapêuticas reconhecidamente menos eficazes e de início de ação mais lento, como os anti-histamínicos e os corticosteróides.<sup>23</sup>

Não existem contraindicações absolutas para a administração de adrenalina. As reações adversas descritas na literatura relacionam-se maioritariamente com erros de dose ou via de administração incorreta.<sup>24</sup> A decisão de

administrar adrenalina não deve ser adiada, dado que a ausência ou o atraso na sua administração se associam a uma evolução menos favorável.<sup>13</sup>

Apesar de consensualmente aceite pelas diversas recomendações nacionais e internacionais, o uso de adrenalina de forma correta e atempada mantém-se inferior ao desejável. Segundo os dados de um estudo europeu, os corticosteróides e os anti-histamínicos continuam a ser as terapêuticas mais usadas (60 e 53% dos casos, respetivamente), sendo que apenas em 14% das reações anafiláticas relacionadas com alimentos e em 28% das provocadas por picadas de himenópteros foi administrada adrenalina.<sup>9</sup>

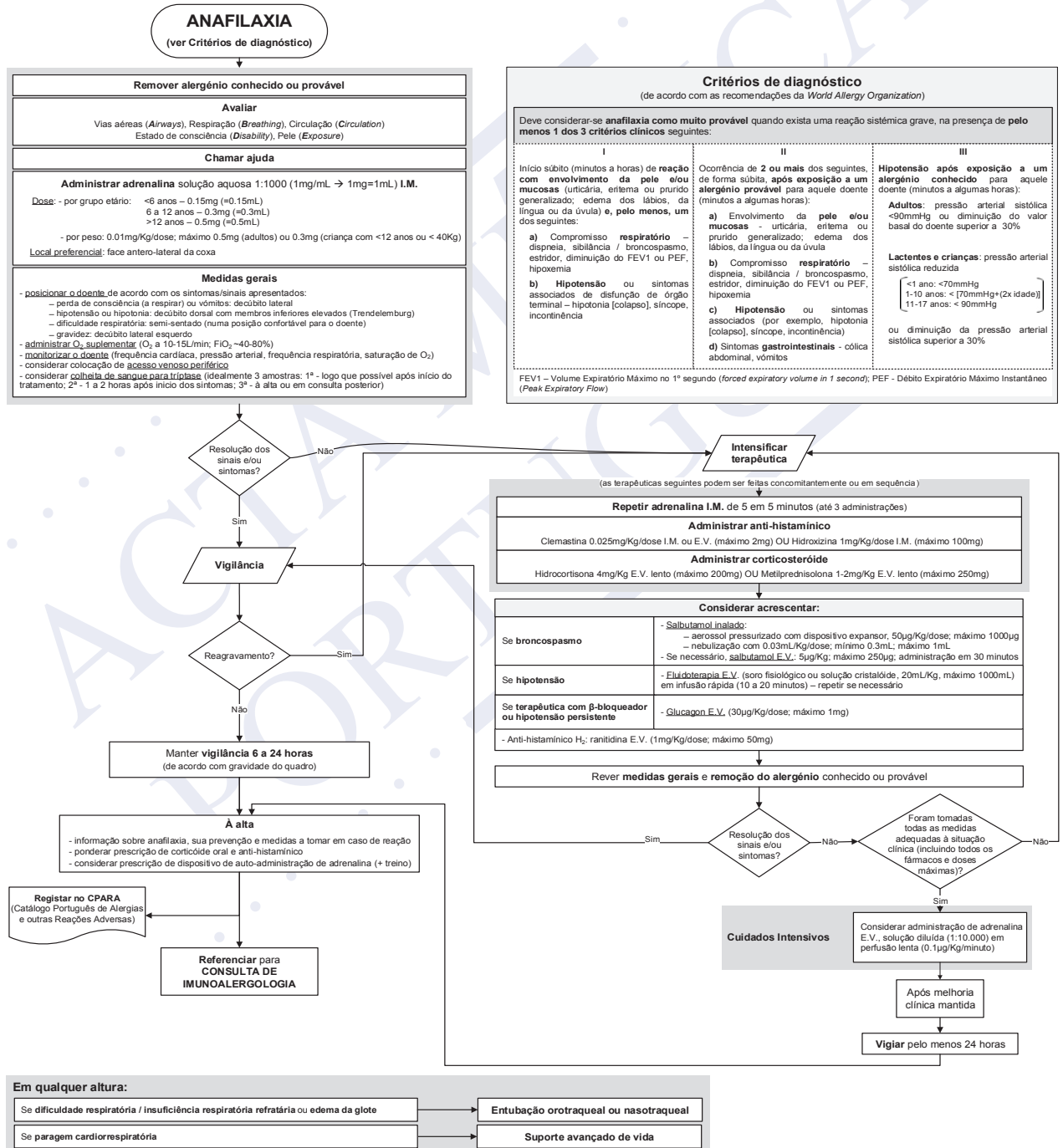


Figura 3 – Algoritmo de diagnóstico e tratamento da anafilaxia.



## Medidas gerais

Mediante as especificidades da situação clínica, devem ser tomadas outras medidas terapêuticas como reposicionamento do doente, fornecimento de oxigénio suplementar e/ou fluidoterapia.<sup>13,17</sup> O posicionamento do doente deve ter em conta os sintomas apresentados, sendo preferível o decúbito lateral nos casos de alteração do estado de consciência, vômitos ou gravidez (neste caso específico, decúbito lateral esquerdo). Se houver compromisso hemodinâmico (hipotensão), a posição de Trendelenburg será conveniente, mas se houver dificuldade respiratória a elevação da cabeceira tende a ser mais favorável.<sup>13,17</sup>

Durante o tratamento de um episódio de anafilaxia, o doente deve manter-se sob monitorização contínua dos sinais vitais. Adicionalmente, deve ser assegurada a permeabilidade da via aérea e colocado um acesso venoso periférico para administração da restante terapêutica adjuvante, nomeadamente anti-histamínicos e corticosteróides.<sup>13,17</sup>

## Terapêuticas adjuvantes

Os anti-histamínicos contribuem para o alívio dos sintomas mucocutâneos, como a urticária, o prurido ou a rinite, embora com início de ação mais lento do que a adrenalina.<sup>13,17</sup> Pela possibilidade de utilização parentérica recomenda-se a administração de clemastina 0,025 mg/Kg/dose (máximo 2 mg) por via intramuscular ou endovenosa ou hidroxizina 1 mg/Kg/dose por via intramuscular (máximo 100 mg).

Considerando o seu início de ação retardado, os corticosteróides não contribuem para uma melhoria substancial na fase inicial, mas têm um papel na prevenção da reação bifásica,<sup>13,17</sup> recomendando-se a administração endovenosa de metilprednisolona 1 a 2 mg/Kg (máximo 250 mg) ou hidrocortisona 4 mg/Kg (máximo 200 mg).

Os broncodilatadores inalados devem ser utilizados para alívio dos sintomas de broncospasmo;<sup>13,17</sup> poder-se-á optar por salbutamol inalado administrado com inalador pressurizado através de dispositivo expansor (50 µg/Kg/dose; máximo 1000 µg) ou em nebulização de solução na dose de 0,03 mL/Kg (mínimo 0,3 mL, máximo 1 mL). Se for necessário recorrer a salbutamol endovenoso, a perfusão deve ser lenta, em 30 minutos, na dose de 5 µg/Kg (máximo 250 µg).

Em doentes medicados com β-bloqueantes a anafilaxia pode ser resistente ao tratamento com adrenalina.<sup>13</sup> Nestas situações deve ser administrado glucagon endovenoso na dose de 30 µg/Kg/dose (máximo 1 mg).

Embora não estejam incluídos de forma sistemática nos algoritmos de abordagem da anafilaxia, podem utilizar-se, concomitantemente, anti-histamínicos H<sub>2</sub>,<sup>13,17</sup> como a ranitidina endovenosa 1 mg/Kg/dose (máximo 50 mg).

Em casos graves, com instabilidade hemodinâmica refratária à adrenalina intramuscular ou em paragem cardíaca, idealmente em unidade de cuidados intensivos, pode recorrer-se à administração endovenosa lenta de uma solução de adrenalina mais diluída (1:10 000).<sup>17</sup>

Se a dificuldade respiratória persistir, com tendência a evoluir para insuficiência respiratória, ou perante edema da glote, será de considerar a necessidade de entubação e ventilação assistida.<sup>17</sup>

## Vigilância após melhoria e medidas a instituir no momento da alta

Não obstante a realização atempada e integral do tratamento da anafilaxia, após estabilização clínica, o doente deve permanecer sob observação médica por um período mínimo de 6 a 24 horas, de acordo com a gravidade do episódio.<sup>13,16,17</sup> Este período de vigilância é fundamental pela possibilidade de ocorrência de uma reação bifásica, mesmo na ausência de reexposição alérgica ou a outro desencadeante.

No momento da alta devem ser transmitidas informações sobre como reconhecer situações de anafilaxia, sendo, sempre que possível, reforçada a importância das medidas de prevenção. Deve ser sempre considerada a prescrição de dispositivo(s) de autoadministração de adrenalina,<sup>13,16,17</sup> disponíveis nas doses de 0,15 e 0,30 mg; nos doentes com prescrição prévia destes dispositivos, deve ser feito reforço do ensino da técnica de administração e das situações clínicas em que deve ser aplicado. A prescrição de corticosteróides orais e de anti-histamínicos não sedativos poderá ter interesse para acelerar a resolução dos sintomas e prevenir reações bifásicas com início mais tardio, apesar de haver pouca evidência a suportar o seu uso.

Na sequência de um episódio de anafilaxia, os doentes devem ser sempre referenciados para uma consulta de Imunoalergologia, devendo ser portadores de um resumo da informação clínica e do tratamento efetuado. Será no âmbito desta consulta que será realizada a necessária investigação e orientação terapêutica, visando:<sup>5,7,15,25</sup>

- Confirmar o diagnóstico, o que pode passar pela realização de provas de provocação;
- Identificar e/ou confirmar o agente desencadeante;
- Avaliar cofatores que possam ter contribuído para a ocorrência do episódio;
- Determinar a existência de fatores com repercussão na gravidade da anafilaxia;
- Implementar estratégias de evicção do contacto com o agente desencadeante;
- Avaliar a modificação da história natural da doença alérgica;
- Planificar a abordagem e medidas de autotratamento em posteriores crises agudas;
- Prevenir a recorrência dos sintomas e a mortalidade por anafilaxia.

## Notificação

Todos os episódios de anafilaxia, independentemente da identificação do agente etiológico, carecem de registo mandatório no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA), de acordo com a Norma nº 002/2012 de 04/07/2012 ('Registo de Alergias e Reações

Adversas').<sup>6</sup> Não obstante a sua efetividade, já confirmada pelos dados obtidos, o CPARA enfrenta um desafio que é o da implementação desta estrutura de registo em todos os *softwares* clínicos disponíveis no Sistema de Saúde Português. Este é um dos desafios do CPARA v3.0, que está atualmente em fase de publicação, e que compreende uma atualização do catálogo com evolução para a terminologia clínica internacional SNOMED CT (*Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms*). Esta evolução vai permitir também ultrapassar os problemas da partilha transnacional desta informação, contribuindo significativamente para a promoção e qualidade na prestação de cuidados aos cidadãos com anafilaxia.

Nos casos de anafilaxia relacionada com fármacos existe, adicionalmente, a necessidade de notificação à Direção de Gestão de Risco do Medicamento (INFARMED) que assegura o funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos de Uso Humano, a qual, realizada através de sistema e formulário próprios, não substitui o registo no CPARA. No futuro, idealmente, deverá existir uma via de notificação simultânea no CPARA e no Sistema de Farmacovigilância, facilitando a transmissão da informação e evitando, quer a omissão, quer a duplicação de registos.

realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S161-81.
2. Song TT, Worm M, Lieberman P. Anaphylaxis treatment: current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy*. 2014;69:983-91.
3. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nuruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:387-93.
4. Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I.  $\beta$ -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11:2
5. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68:1353-61.
6. Registo de Alergias e Reações Adversas. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 002/2012; 2012. Atualização a 11/08/2015. [Acedido em: 2015 set 03] Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022012-de-04072012.aspx>
7. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 014/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014. [Acedido em: 2015 fev 18] Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142012-de-16122012.aspx>
8. Amaral R, Morais-Almeida M, Gaspar A, Sá-Sousa A, Martins H, Fonseca J. A anafilaxia em Portugal: Primeiros registos do Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas. *Rev Port Imunoalergologia*. 2014;22:23-32.
9. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69:1397-404.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014. [Acedido em: 2015 ago 27] Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>
11. Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0. European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network, 2012. [Acedido em: 2015 set 03] Disponível em <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf>
12. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Lerodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data,

## CONCLUSÕES

A anafilaxia é uma situação potencialmente fatal que exige diagnóstico rápido e um tratamento atempado e adequado, sendo a adrenalina por via intramuscular o fármaco de eleição. As terapêuticas adjuvantes (anti-histamínicos, corticosteróides, broncodilatadores e fluidoterapia) são úteis, sendo o seu efeito complementar, nomeadamente na prevenção de reações bifásicas. Contudo, estas terapêuticas não substituem nem devem atrasar a administração da adrenalina. Resolvido o episódio agudo, o doente deve ser orientado para uma consulta de Imunoalergologia, de modo a garantir uma conveniente investigação etiológica. A notificação dos episódios de anafilaxia é obrigatória, sendo o CPARA um instrumento útil na divulgação da informação médica e um contributo precioso na eventualidade de existir recorrência do episódio no mesmo doente.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a

- 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:956-63.
13. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
14. Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:38.
15. Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. Norma da Direção-Geral da Saúde ed: 004/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014. [Acedido em: 2015 fev 18] Disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042012-de-15112012-png.aspx>
16. Simons FE, Arduoso LR, BilòMB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587-93.
17. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4:13-37.
18. Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:641-9.
19. Sprung J, Weingarten TN, Schwartz LB. Presence or absence of elevated acute total serum tryptase by itself is not a definitive marker for an allergic reaction. *Anesthesiology*. 2015;122:713-4.
20. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Ferrer M, Moncada R, Goikoetxea MJ, et al. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of perianaesthetic hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:270-7.
21. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:871-3.
22. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:76-80.
23. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:625-36.
24. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, Weber K, Rosman H. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med*. 2010;55:341-4.

25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2011: (Clinical guideline; no. 134). [Acedido em 2015 mar 01]

Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/cg134/resources/guidance-anaphylaxis-assessment-to-confirm-an-anaphylactic-episode--and-the-decision-to-refer-after-emergency-treatment-for-a-suspected-anaphylactic-episode-pdf>

