



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

**Anafilaxia e reações alérgicas***Anaphylaxis and allergic reactions*Evandro Prado<sup>1</sup>, Maria Júlia B. da Silva<sup>2</sup>**Resumo**

**Objetivo:** Revisar os fatores etiológicos, a fisiopatologia e principalmente o manejo terapêutico das reações anafiláticas.

**Métodos:** A revisão bibliográfica foi baseada em livros-textos de alergia e terapia intensiva e referências do Medline.

**Resultados:** As reações anafiláticas, que resultam da rápida liberação de potentes mediadores farmacologicamente ativos de mastócitos e basófilos, podem acometer vários órgãos e sistemas, podendo levar o indivíduo à morte.

**Comentários:** A anafilaxia é uma síndrome clínica com uma significativa taxa de mortalidade. Existem muitos fatores etiológicos desencadeantes do processo e múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. O diagnóstico precoce permite, através de medicação efetiva, um melhor prognóstico. Na maioria dos casos, medidas profiláticas se tornam necessárias para que outros episódios não ocorram.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.2): S259-S267: anafilaxia, reações anafilactóides.*

**Introdução**

A anafilaxia é definida como uma reação imediata sistêmica, mediada por anticorpos da classe IgE, com rápida liberação de potentes mediadores de mastócitos e basófilos. Reação anafilactóide compreende aquele evento, também decorrente da liberação de mediadores de mastócitos e basófilos, mas não dependente de IgE<sup>1</sup>.

A anafilaxia é dependente de vários estímulos com um amplo espectro de sinais e sintomas<sup>2</sup>. Nas formas mais leves, pode-se observar comprometimento da pele, com aparecimento de prurido, urticária e angioedema. Nas reações anafiláticas mais graves, o quadro clínico pode ser dramático, com angioedema (especialmente edema laríngeo), hipotensão, broncoespasmo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e/ou efeitos cardíacos diretos, incluindo arritmias<sup>3</sup>.

**Abstract**

**Objective:** To review the etiologic factors, pathophysiology and specially the therapeutic management of the anaphylactic reactions.

**Methods:** The bibliographic review included textbooks of allergy and intensive care and Medline references.

**Results:** Anaphylactic reactions that result from the rapid release of potent pharmacologically active mediators from mast cells or peripheral blood basophils may involve several organ systems with some risk of death.

**Comments:** Anaphylaxis is a clinical syndrome with significant mortality rate. There are several etiologic factors that trigger the process and multiple pathophysiologic mechanisms involved. Early diagnosis and an effective therapy lead to a better prognosis. In the majority of the cases prophylactic measures are needed to avoid other episodes.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.2): S259-S267: anaphylaxis, anaphylactoid reactions.*

O termo anafilaxia foi introduzido por Portier e Richet em 1902, a partir da observação de que alguns cães, após repetidas administrações, tornavam-se imunizados para toxinas de anêmolos marinhas, enquanto outros apresentavam reações fatais. Acreditavam que estes últimos perdiam, ou não formavam, um mecanismo protetor antitoxina. Isso valeu a Richet o Prêmio Nobel de Medicina em 1914<sup>4</sup>. Trabalhos posteriores evidenciaram que, em determinadas situações clínicas, alguns indivíduos reagiram diferentemente quando em contato com fatores já conhecidos (antígenos). Isso se deve à formação exagerada de anticorpos específicos da classe IgE que culminam com a liberação de mediadores químicos vasoativos que explicam, então, as reações ditas anafiláticas, com todas as repercussões clínicas hoje conhecidas.

**Incidência e Prevalência**

A real incidência e a prevalência da anafilaxia são desconhecidas. Ocupação, sexo, raça, estação do ano e área geográfica não se constituem fatores predisponentes, contudo parece haver maior incidência de reações à aspirina e látex no sexo feminino. A incidência e/ou

---

1. Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia do IPPMG/UFRJ. Membro do Departamento de Alergia e Imunologia da SBP. Membro da Câmara Técnica de Alergia e Imunologia do CREMERJ.

2. Responsável pelo CTI Pediátrico e Neonatal do Centro Pediátrico da Lagoa. Membro da Câmara Técnica de Terapia Intensiva do CREMERJ. Membro do Comitê de Emergência e Terapia Intensiva da SOPERJ.

severidade da anafilaxia e reações anafilactóides aos radiocontrastes, himenópteros, expansores plasmáticos e anestésicos têm sido reportadas de serem maiores em adultos do que em crianças, embora reações fatais possam ocorrer em crianças<sup>5</sup>.

Muitos trabalhos têm sido publicados mostrando agentes etiológicos mais comuns, taxas de hospitalização e mortalidade (Tabela 1).

**Tabela 1** - Incidência e prevalência de reações anafiláticas agudas

	Taxa de Ocorrência
Todas as causas	1:2700 hospitalizações
Mortalidade anual EUA	mais de 500 casos
Radiocontrastes	1:1000 para 14.000 exposições
Hemodiálise	1:1000 para 5.000 procedimentos
Penicilina	0,7% a 10% das administrações
Anestesia geral	1:300 procedimentos
Imunoterapia c/ alérgenos	1 caso fatal para 10.000.000 de injeções
Picada de insetos	0,8% 100 mortes /ano EUA

Dejarnatt A, Grant A. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12(3) 501-505.

Alguns fatores estão associados a uma maior incidência de anafilaxia<sup>6</sup>:

- A natureza do antígeno promove maior risco de anafilaxia. Certos antígenos causam anafilaxia mais frequentemente (p.ex. penicilina, nozes, frutos do mar);

- Administração parenteral de um medicamento apresenta maior risco para anafilaxia que administração oral;

- História de atopia está associada a uma incidência maior de anafilaxia ou reação anafilactóide para látex, exercício e radiocontrastes. Pacientes com anafilaxia idiopática têm maior prevalência de atopia. Atópicos não têm maior risco de anafilaxia para penicilina e picada de himenópteros;

- Cursos repetidos de tratamento com longa interrupção entre as doses, aumenta o risco de anafilaxia;

- Imunoterapia com extratos alérgênicos administrada num indivíduo sintomático, no momento de exposição natural elevada ao alérgeno, pode aumentar o risco de anafilaxia;

As causas mais freqüentes de anafilaxia são os antibióticos, especialmente a penicilina. Sua incidência parece ser de 10 a 50 ocorrências para cada 100.000 injeções<sup>7</sup>. Os casos fatais são estimados em 100 a 500 por ano, enquanto que para picada de inseto ficam entre 10 e 40 por ano<sup>8,9</sup>.

A percentagem de indivíduos com quadro clínico de anafilaxia recorrente é estimada em 10 a 20% para

penicilina<sup>10</sup>, 20 a 40% para radiocontrastes<sup>11</sup> e 40 a 60% para picada de inseto<sup>12</sup>.

### Fisiopatologia

As reações anafiláticas podem ocorrer como consequência de sensibilização alérgica, com formação de anticorpos específicos da classe IgE. A interação de 2 moléculas de IgE, fixadas a mastócitos e basófilos, com o alérgeno, ativa uma série de eventos bioquímicos resultando na liberação de mediadores pró-inflamatórios<sup>13</sup>. A histamina é um mediador vasoativo pré-formado que atua em receptores H1 e H2, aumentando a permeabilidade vascular, causando vasodilatação, broncoespasmo e hipersecreção glandular.

Outros mediadores importantes incluem as prostaglandinas e leucotrienos derivados do ácido aracdônico. Especula-se que na anafilaxia vários fatores endógenos estariam presentes no evento como fatores liberadores de histamina, interleucinas, neuropeptídeos e proteínas eosinófilicas<sup>2</sup>.

Na anafilaxia, várias substâncias têm capacidade de potencializar a ação de fatores liberadores de histamina, produzidas por uma variedade de células como neutrófilo, células mononucleares e macrófagos. Esses fatores podem causar degranulação de mastócitos por mecanismos IgE dependente e independente<sup>14</sup>. É importante ressaltar nas reações anafiláticas, assim como em outras manifestações clínicas de atopia, a participação de eosinófilos, consequente à liberação de fatores quimiotáticos pré-formados gerados pelas reações dependentes de IgE, como leucotrieno B4.

Nas reações anafilactóides não dependentes de IgE, ocorre liberação direta de mediadores de mastócitos e basófilos decorrente da ação farmacológica de diversas substâncias, como por componentes do sistema complemento (C3a, C5a). Outros mecanismos têm sido descritos, como distúrbio do metabolismo do ácido aracdônico, complexos imunes, deficiências enzimáticas e outros.

### Etiologia

I. A maioria das substâncias que podem desencadear reações anafiláticas são proteínas, embora polissacarídeos possam atuar como alérgenos. São vários os fatores desencadeantes de anafilaxia, sejam dependentes de IgE ou não (reações anafilactóides):

- I. Anafilaxia - reação dependente de IgE
  - A. Alimentos
  - B. Medicamentos (ex.: penicilina)
  - C. Picada de insetos
  - D. Extratos alérgênicos
  - E. Imunizações
  - F. Látex

## II. Reações anafilactóides

- A. Liberação direta de mastócitos e basófilo
  1. Medicamentos (ex.: codeína)
  2. Idiopática
  3. Exercício / dependente de alimento
  4. Fatores físicos
  5. Radiocontrastes
- B. Distúrbios do metabolismo do ácido aracdônico
  1. Aspirina
  2. Antiinflamatórios não hormonais
- C. Agregados protéicos
  1. Gamaglobulina
  2. IgG anti IgA
  3. Dextran e albumina
- D. Citotóxica
  1. Reações transfusionais
- E. Miscelânea
  1. Ativação do sistema do complemento não ativado por antígeno
    - a) Radiocontrastes
    - b) Membranas de diálise
  2. Aditivos químicos
  3. Exercício

Adaptado de Lieberman P. Systemic reactions and anaphylaxis. In: Bierman CW, Pearlman D, Shapiro G, Busse W (eds.). Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. Philadelphia: Saunders Co. 1996; 21:301.

### Alimentos

Uma grande variedade de alimentos tem sido responsável pela eclosão de anafilaxia. Não têm sido publicados trabalhos que mostrem incidência, prevalência ou taxa de mortalidade<sup>15</sup>.

Amendoim, nozes, leite, peixe, crustáceos e clara de ovo são os alimentos mais responsáveis pelo processo. Vários trabalhos têm mostrado uma incidência crescente de anafilaxia por alimentos em crianças<sup>16,17</sup>.

Nas crianças de baixa idade, têm sido relatados casos de anafilaxia por sensibilização às proteínas do leite de vaca, principalmente a betalactoglobulina. Nesses casos, é fundamental a substituição por hidrolizado protéico com muito menor risco de anafilaxia.

### Medicamentos

Os medicamentos são os agentes que mais frequentemente acarretam anafilaxia ou reação anafilactóide. Os mais comuns são os analgésicos, os antitérmicos, os antiinflamatórios não hormonais e os antibióticos. Teoricamente, muitas drogas podem ser capazes de liberar histamina e outros mediadores celulares, portanto deve-se valorizar toda e qualquer informação de medicamentos ingeridos momentos ou horas antes do fenômeno anafilático.

A aspirina e os antiinflamatórios não hormonais são capazes de desencadear reações indesejáveis do tipo anafilactóide. O quadro clínico pode ser de broncoespasmo com rinoconjuntivite, urticária e angioedema ou ambos, ou uma reação multisistêmica com sinais de anafilaxia generalizada<sup>18</sup>.

Os antimicrobianos compreendem o grande grupo de medicamentos que podem desencadear uma reação anafilática, notadamente a penicilina e outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Reações anafiláticas à penicilina ocorrem mais frequentemente em adultos, embora alguns raros casos tenham sido descritos em crianças abaixo de 12 anos de idade<sup>19</sup>.

O uso de betabloqueadores pode aumentar o risco de morte por anafilaxia, e casos fatais já foram assinalados após administração oral de penicilina<sup>20</sup>. A sensibilização à penicilina pode ocorrer por qualquer via de administração e, se intermitente, maior possibilidade de sensibilização e risco de anafilaxia, principalmente por via parenteral.

A penicilina é degradada em determinantes maiores e menores, sendo mais freqüente a reação anafilática para os últimos<sup>21</sup>.

Estudos experimentais têm demonstrado reação cruzada entre cefalosporinas e penicilinas<sup>22</sup>, variando clinicamente em estudos retrospectivos entre 5 a 16%<sup>6</sup>.

### Aditivos químicos

Embora não seja freqüente, alguns aditivos podem desencadear reações anafilactóides não dependentes de IgE. O corante tartrazina, os conservantes benzoato de sódio e metabissulfito de sódio e o flavorizante glutamato monossódico, utilizado na cozinha oriental, podem muito raramente provocar sintomas clínicos de urticária, edema, broncoespasmo e choque em crianças<sup>1</sup>.

### Picada de inseto

A picada de inseto do gênero *Hymenoptera* pode causar anafilaxia. A relativa importância de cada um desses insetos varia geograficamente, sendo mais freqüentes os casos de picadas de abelhas e vespas.

### Radiocontrastes

Os radiocontrastes hiperosmolares, como o diatrizoato (Hypaque), podem ser responsáveis por reações indesejáveis do tipo anafilactóide. São muito mais comuns em adultos do que em crianças, e há relato de 500 mortes por ano em procedimentos com radiocontrastes<sup>22</sup>. Com a introdução de contrastes hipoosmolares, como iohexol, metrizamida e ioversol, diminuiu muito a incidência de reações adversas. Esses materiais não se encontram disponíveis em nosso meio.

Vale a pena ressaltar que os testes cutâneos com iodo ou mesmo provas *in vitro* não são realizados, já que suas reações não são mediadas imunologicamente. Dessa for-

ma é de fundamental importância a prevenção através da administração prévia de anti-histamínicos e corticosteróides. Além disso, o procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar sob supervisão médica, com recursos terapêuticos e materiais capazes de reverter uma reação anafilactóide.

### **Exercício**

A anafilaxia induzida por exercício é uma síndrome descrita em 1980<sup>24</sup>. Geralmente ocorre com exercício vigoroso e pode produzir choque ou perda de consciência. Os sintomas incluem urticária, angioedema, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, edema laríngeo, broncoespasmo e dispnéia. A anafilaxia induzida por exercício pode ocorrer durante ou logo após o exercício e após ingestão de determinado ou qualquer alimento. Vários alimentos têm sido implicados, incluindo trigo, camarão, maçã, cereais, nozes e galinha. Em vários casos, foi detectada a presença de atopia. Síndrome rara, já tendo sido relatado óbito decorrente desse evento<sup>25</sup>. Os anti-histamínicos usados profilaticamente têm pouca ação, e os pacientes devem evitar exercícios intensos ou exercícios após alimentação.

### **Anafilaxia idiopática**

A anafilaxia idiopática foi primeiramente descrita em 1978, e nos últimos anos, alguns casos têm sido descritos em crianças<sup>7</sup>.

Os sintomas mais comuns são urticária, edema ou eritema generalizado. Broncoespasmo é comum, assim como episódios de diarreia têm sido relatados. Ao contrário das reações anafiláticas mediadas por IgE, os corticosteróides são a medicação de escolha.

### **Diagnóstico**

Os sintomas da anafilaxia são conseqüentes da liberação de mediadores químicos envolvendo vários sintomas. Eritema, urticária, edema de pálpebra, língua e úvula podem ocorrer no quadro mais leve; broncoespasmo estridor respiratório, cianose e hipotensão, nos casos mais graves.

Quando os sintomas aparecem logo após uma picada de insetos, ingestão de alimentos ou administração de medicamentos, o diagnóstico não é difícil. Os testes cutâneos de leitura imediata podem estar indicados na anafilaxia alimentar, desde que tenham extratos bem padronizados e purificados. Não realizamos testes cutâneos para medicamentos, a não ser para insulina, anestésicos locais e para determinantes maiores (PPL) e menores (MDM) de penicilina. O RAST, método de detecção de IgE específica, pode ser útil para alguns antígenos de himenópteros e para alimentos. Os níveis de IgE total não se correlacionam na maioria das vezes com o quadro clínico de anafilaxia. Alterações eletrocardiográficas podem estar presentes, evidenciando anormalidade de condução e alterações da onda ST-T<sup>1</sup>.

É importante o diagnóstico precoce para que seja estabelecida terapêutica reversora do quadro clínico.

### **Diagnóstico diferencial**

A relação temporal entre o contato com o agente suspeito e o início dos sintomas da anafilaxia (geralmente poucos minutos) facilita o diagnóstico. Quando a anafilaxia é desencadeada por agentes orais ou a reação demora mais que 30 minutos para ocorrer, podem ser esperadas reações mais retardadas ou recidivadas.

As reações anafiláticas que acometem apenas um sistema orgânico ou as reações que não têm relação aparente com o agente são as que têm relação com outras entidades.

O quadro que mais é confundido com anafilaxia é a síncope vaso-vagal, secundária a stress ou dor intensa. Ela se acompanha de palidez e bradicardia, ao contrário da anafilaxia, em que comumente há rubor e taquicardia. Em ambas, no entanto, pode haver hipotensão e desmaio. O quadro respiratório e as manifestações cutâneas típicas da anafilaxia não ocorrem nas reações vagais. Outros quadros que podem assemelhar-se à anafilaxia com perda de consciência são arritmias cardíacas, embolia pulmonar, epilepsia, *overdose*.

Quando a anafilaxia se restringe ao aparelho cardiovascular pode confundir-se com choque séptico e com choque cardiogênico.

Pacientes com edema angioneurótico hereditário podem ter edema de tecidos frouxos e laríngeo e, às vezes, concomitante dor abdominal. O angioedema é não pruriginoso, e os sintomas aparecem mais lentamente. Está indicada a administração de adrenalina e, em alguns casos, pode reverter espontaneamente. Os corticosteróides e anti-histamínicos podem ser usados, mas não se constituem medicação de escolha.

Quadro obstrutivo de vias aéreas, como crupe, asma grave, laringotraqueobronquite aguda, também fazem diagnóstico diferencial com reações anafiláticas de predomínio respiratório.

Pacientes com urticária pelo frio podem desenvolver urticária, choque e obstrução de vias aéreas com exposição ao frio. Isso pode acontecer após natação ou mergulho em águas geladas ou ingestão de alimentos ou líquidos gelados. A condição é diagnosticada com o "teste do cubo de gelo"<sup>27</sup>. O gelo é colocado na superfície do antebraço, ocasionando eritema, edema e calor local.

A mastocitose sistêmica raramente ocasiona sintomas de anafilaxia.

As crises de taquicardia, náuseas e vômitos, dores abdominais e torácicas derivadas da liberação de catecolaminas ocorrem em pacientes com feocromocitoma. Podem ocorrer também nos pacientes que usam inibidores da MAO e nos que usam isoniazida, quando ingerem maior quantidade de certos queijos e peixes, pela incapacidade de metabolização de substâncias vasoativas conti-

das nesses alimentos. Essas crises podem gerar confusão com anafilaxia.

Reações pseudoanafiláticas<sup>28</sup> têm sido descritas após injeção de penicilina procaína com quadro de alucinação, tremores, sensação de morte e até convulsões. A reação geralmente melhora mesmo sem tratamento específico.

### Tratamento inicial

A diferença entre reações anafiláticas e anafilactóides no que concerne ao tratamento de urgência não é importante. Muitas vezes a diferenciação é difícil, e a abordagem é semelhante em ambas as condições.

Essas reações atingem os vasos sanguíneos e a musculatura lisa, ocasionando sinais e sintomas na pele (urticária e angioedema), nas mucosas (edema), nas vias aéreas superiores (edema e hipersecreção), nas vias aéreas inferiores (broncoespasmo) e no sistema cardiovascular (vasodilatação com hipotensão).

Na abordagem inicial, o mais importante é a suspeita da reação. O início pode ser prurido leve e sensação de mal-estar, ou náuseas, vômitos e urgência urinária ou instalação direta de choque. Não há ordem de aparecimento nos sinais, podendo o quadro instalar-se de forma gradativa ou catastrófica. De qualquer forma, a reação anafilática é sempre condição de absoluta emergência para internação e observação.

O objetivo do tratamento é a manutenção da oxigenação e a perfusão de órgãos vitais através do bloqueio da ação de mediadores já liberados e do impedimentos da liberação de mais mediadores.

A adrenalina é a droga de primeira linha, devendo ser imediatamente usada. A via depende da gravidade dos sintomas, do quadro hemodinâmico e da história do paciente. A adrenalina tem atividades  $\alpha$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  potentes<sup>29</sup>. A atividade  $\alpha$  promove vasoconstricção revertendo a hipotensão; a atividade  $\beta_1$  aumenta a contratilidade miocárdica, aumentando a pressão arterial e a atividade  $\beta_2$  promove broncodilatação. Reduz também a liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos. Essas ações podem levar a riscos de hipertensão e sangramento intracraniano, isquemia miocárdica com arritmia e infarto. As crianças têm alguma proteção contra esses efeitos colaterais por não terem doenças degenerativas cardiovasculares.

A dose de adrenalina 1: 1000 (1mg = 1ml) é de 0,01 ml/kg (mínimo de 0,1 e máximo de 0,5 ml), e a via preferencial é a subcutânea (diminui-se o risco de arritmias e faz-se administração mais rápida). Essa dose pode ser repetida a cada 10 minutos (num total de 3 aplicações) e a cada 4 horas se necessário.

Há evidências de que absorção mais rápida e níveis plasmáticos mais altos têm sido conseguidos após administração intramuscular em vez de subcutânea<sup>30</sup>, não se constituindo aquela, no entanto, a via de escolha.

Se a anafilaxia é secundária à picada de inseto ou injeção intramuscular ou subcutânea de alguma droga, pode-se retardar a absorção do alérgeno por garroteamento proximal do membro atingido e aplicação de adrenalina 1:1000 (0,05 a 0,1 ml) no local acometido<sup>27</sup>.

A administração de adrenalina deve ser concomitante com medidas iniciais de qualquer emergência ou seja, a aplicação do ABC: vias aéreas, respiração e circulação. Oferta-se oxigênio e providencia-se um acesso venoso.

#### a) Vias aéreas

Nos casos de reações mais graves ou quando a administração de adrenalina é retardada, pode haver problema para manter a permeabilidade das vias aéreas. Presença de edema de língua e lábios chama atenção para instalação de quadros mais graves; presença de tosse e rouquidão alertam para obstrução respiratória alta já presente, mesmo na ausência de estridor e esforço inspiratório.

Deve-se fazer oferta de oxigênio (catéter ou máscara) e verificar-se a ação da adrenalina. Se o edema laríngeo progride, impõe-se a intubação; se esta não é conseguida, está indicada a cricotireoidotomia de urgência.

#### b) Respiração

Após garantida a permeabilidade aérea, verifica-se a respiração: é regular? O padrão é eficaz? Os pulmões são limpos? Havendo sinais de obstrução respiratória baixa com sibilância e subcrepitações, usa-se adrenalina. Não havendo reversão, a escolha é o tratamento com  $\beta_2$  agonistas em nebulização (1 ou 2 vezes). Se o broncoespasmo persiste, administra-se aminofilina venosa (5mg/kg), em 15 a 20 minutos seguida ou não de infusão contínua com monitoração dos níveis séricos (0,7 a 0,9 mg/kg/h).

O uso de aminofilina em pacientes com hipoxemia e/ou disfunção miocárdica, como existente nos quadros anafiláticos graves, pode ocasionar arritmias cardíacas, devendo seu uso ser suspenso.

#### c) Circulação

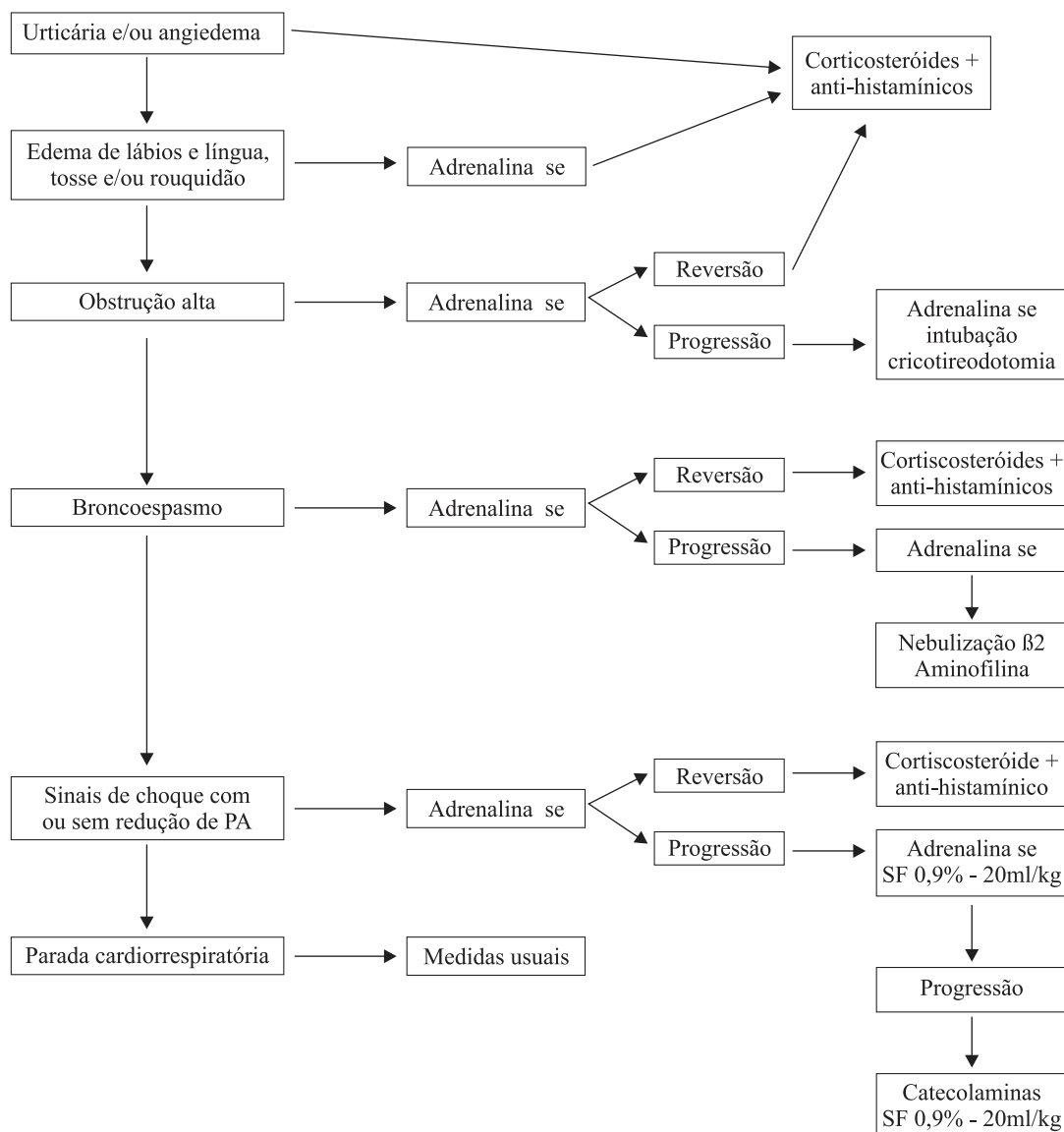
O ponto crucial na gênese das reações anafiláticas e anafilactóides é a ativação dos mastócitos com liberação de histamina, bradicinina, leucotrienos (C4 e D4) e outras substâncias vasoativas que podem conduzir a vasodilatação generalizada, configurando o quadro de choque distributivo da anafilaxia (hipovolemia relativa devida a perda de tônus vascular). Segue-se perda de volume para o interstício devido a danos endoteliais na microcirculação; possivelmente alguns desses mediadores causem também depressão miocárdica direta. Tudo isso ocasiona redução do retorno venoso e do débito cardíaco.

Na abordagem do choque anafilático, portanto, deve-se ter em mente a reposição volêmica e a restauração do tônus vascular.

Então, após verificação das vias aéreas, da respiração, deve-se observar o quadro circulatório: há pulsos? Os pulsos de boa amplitude? A perfusão capilar é adequada? A perfusão capilar é ruim com pressão mantida? (choque compensado?). Geralmente há taquicardia. Se há alteração de perfusão capilar e/ou hipotensão, coloca-se o paciente em Trendelenburg e faz-se um acesso venoso periférico (ou intra-ósseo, se o venoso não for possível). Inicia-se a infusão rápida de solução fisiológica (20ml/kg E.V ou I.O.). Não havendo resposta, repete-se o “bolo” de solução salina e completa-se a administração de adrenalina (3 doses).

Se o paciente mantém clínica de choque deverá ser iniciada infusão de levarterenol, (a agonista), ou adrenalina (0,1 a 1,5 mg/kg/ min) ou dopamina (5 a 25 mg/kg/ min).

As doses menores da infusão de adrenalina relacionam-se a maior estimulação β que α. A solução de adrenalina pode ser preparada diluindo-se 0,6 de adrenalina 1:1000 em 100ml de soro fisiológico. A concentração fica 6 mg/ml, devendo-se iniciar a infusão com 1 mgota/kg/min (=0,1 mg/kg/min). A infusão de adrenalina pode ocasionar edema pulmonar, que tem sido atribuído a desvio sanguíneo para circulação pulmonar (devido à vasoconstrição periférica), ou a falência cardíaca (tanto pelo aumento da pós-carga quanto pela redução do volume diastólico final resultante da taquicardia), ou a aumento de pressão vascular pulmonar (por vasoconstricção) ou, ainda, atribuído a mecanismos reflexos originados no sistema nervoso central (Figura 1).



**Figura 1 - Anafilaxia**

## Tratamento Complementar

### *Anti-histamínicos*

Nos casos de reações anafiláticas moderadas (após o uso de adrenalina) e após estabilização de quadros graves, está indicado o uso de anti-histamínicos  $H_1$ . Usam-se, a princípio, as apresentações parenterais: difenidramina venosa ou muscular (1 a 2mg/kg), onde ela estiver disponível; ou prometazina intramuscular como alternativa. É importante frisar que os antagonistas  $H_1$  não têm poder de reverter os quadros graves em que grandes quantidades de mediadores estão liberadas; também há mediadores que não são afetados com seu uso.

Os anti-histamínicos contribuem para redução da urticária, do angioedema e do prurido.

A ativação dos receptores  $H_1$  ocasionam espasmo de musculatura lisa e estímulo à quimiotaxia; a ativação dos receptores  $H_2$  relaciona-se com aumento de permeabilidade de capilar. O uso de antagonistas  $H_2$  é controverso<sup>31,32</sup>.

A ranitidina e a cimetidina em doses usuais tem sido relacionadas ao aparecimento de arritmia cardíaca, bradicardia e hipotensão (principalmente em infusões rápidas). Nos pacientes em uso concomitante de aminofilina, a ranitidina deve ser preferida. A cimetidina pode causar inibição no metabolismo da teofilina podendo ocasionar toxicidade.

### *Corticóides*

Apesar do início de sua ação demorar algumas horas, os corticóides estão também indicados para reduzir reações tardias e anafilaxia prolongada. Usam-se hidrocortisona (5 mg/kg) ou metilprednisolona (1 a 2 mg/kg) via endovenosa a cada 6 horas, até estabilização do paciente.

### *Glucagon*

O glucagon é um hormônio polipeptídeo com atividades cronotrópicas e inotrópicas que são pouco afetadas pelo uso de  $\beta$  bloqueadores. Essa propriedade justifica seu uso nos pacientes com anafilaxia que têm hipotensão refratária a volume e a agentes estimulantes.

O glucagon está também indicado nos pacientes em uso crônico de  $\beta$  bloqueadores (em criança seu uso é incomum), que apresentam quadro de anafilaxia "resistente à ação da adrenalina". Atua também na remissão do broncoespasmo produzido por esses agentes.

A dose venosa recomendada é 0,1 mg/kg (máximo de 1 mg = 1U) a cada 15 ou 20 minutos. Devem ser acompanhados níveis glicêmicos devido à atuação do glucagon na liberação dos depósitos hepáticos de glicogênio, convertendo-os em glicose.

### *Comentários adicionais sobre o tratamento*

Nos locais onde haja essa possibilidade, o paciente com choque broncoespasmo mantido, deve ser tratado em Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Na emergência, na UTI ou em qualquer outro local, deve haver vigilância respiratória e cardiovascular contínuas, com observação de cor, perfusão, ausculta respiratória, aferição de frequência cardíaca e pressão arterial.

A observação dos pacientes que fizeram anafilaxia, após estabilização, deve perdurar por 12 a 24 horas<sup>27</sup>.

Os pacientes asmáticos têm maior risco de apresentar quadros graves de anafilaxia: suas vias aéreas têm maior reatividade, e seus receptores  $\beta$  são menos responsivos. Fazem também, com maior frequência, anafilaxia relacionada a alimentos.

Os pacientes em uso de  $\beta$  bloqueadores têm maior risco em frequência e em gravidade de reações anafiláticas<sup>33</sup>. Convém ratificar que, mesmo nesses pacientes, a adrenalina é a droga de escolha na abordagem, com efeitos benéficos na grande maioria dos casos. Nesses pacientes, o uso de bloqueadores  $H_2$  não é recomendado; eles costumam reduzir a eliminação dos agentes  $\beta$  bloqueadores. A atropina pode ser útil no tratamento da bradicardia e do broncoespasmo nessas situações. A atropina pode ser usada por via venosa e em nebulização. Nas nebulizações, podemos usar 0,05 mg/kg de atropina a cada 4 horas.

Se o paciente é atendido em parada cardiorrespiratória, deve ser feita abordagem usual no manuseio de vias aéreas, na garantia de ventilação, na massagem cardíaca e nas drogas (Figura 2).

## Material necessário para tratamento

### *Material permanente:*

Estetoscópio, aparelho de pressão arterial; se houver disponibilidade, oxímetro de pulso e monitor de ECG; laringoscópio com lâminas de vários tamanhos;

### *Material descartável:*

Agulhas hipodérmicas, agulhas de injeção intra-óssea, scalpels, seringas, garrotes, tubos traqueais, cânulas de cricotireoidotomia.

### *Drogas:*

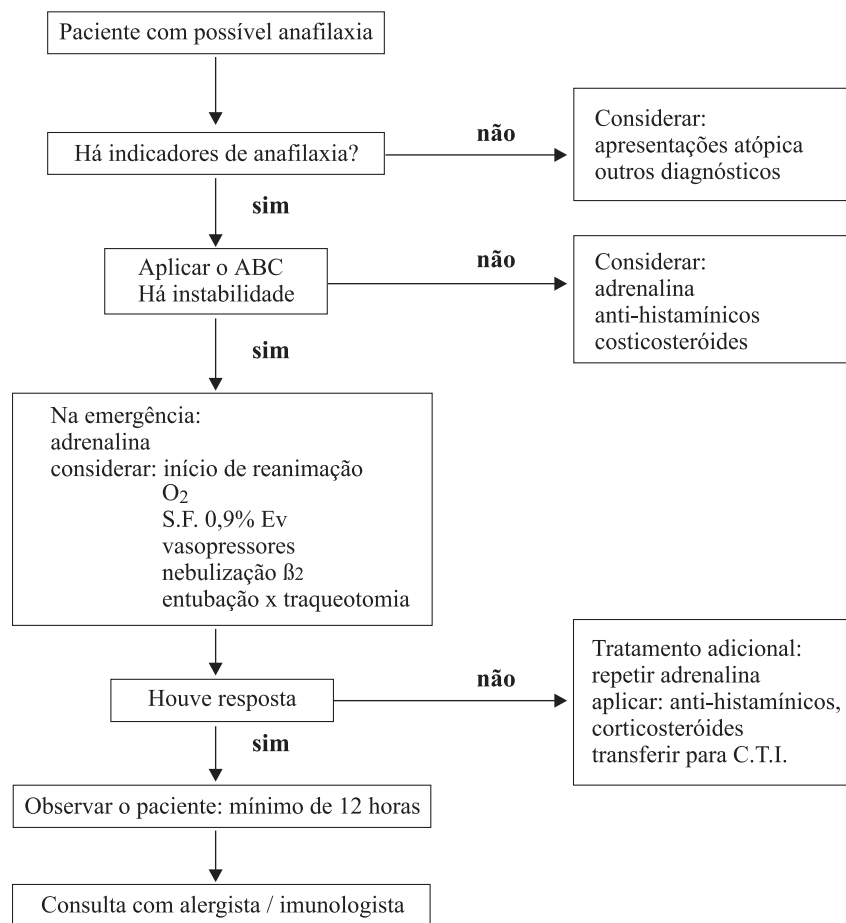
Adrenalina aquosa, oxigênio, soluções salinas isotônicas (soro fisiológico ou ringer lactato), anti-histamínicos parenterais, corticóides venosos, broncodilatadores inalatórios, aminofilina, vasopressores (levarterenol, dopamina), bloqueadores  $H_2$  (cimetidina, ranitidina).

## Tratamento Profilático

História prévia de reação anafilática ou anafilactóide é fator de risco para desenvolvimento de outras reações.

Sem dúvida alguma, nos pacientes em que a causa da reação é identificada, a melhor profilaxia é evitar o contato com o agente desencadeante.

Pacientes de maior risco para desenvolvimento de reações anafiláticas a contrastes radiológicos ou com história prévia de reação, deveriam receber contrastes de



**Figura 2 -** Abordagem do paciente com anafilaxia

Adaptado Nicklas RA et al. *The diagnosis and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol* 1998; 469-85.

hiposmolares. Pré-tratamento para todos os pacientes que irão se submeter a exames radiológicos contrastados (contrastes hiperosmolares) tem sido preconizado.

O tratamento profilático está indicado em algumas situações, tanto para prevenir reação anafilática (por exemplo, administração de soro antiofídico) em pacientes sensibilizados e em risco de vida quanto para prevenir reação anafilactóide (por exemplo, uso de vancomicina em pacientes neutropênicos infectados por MRSA). Deve-se pré-tratar o paciente com anti-histamínico (difenhidramina preferencialmente) e corticóide. A administração do soro ou da droga em questão deve ser feita de modo lento, tendo-se fácil acesso a oxigênio, adrenalina, material de intubação e de cricotireoidotomia.

A anafilaxia idiopática não costuma gerar quadros graves. Se os episódios tornam-se freqüentes, indica-se profilaxia com anti-histamínicos e corticóides.

Indica-se profilaxia com dessensibilização e imunoterapia para pacientes com anafilaxia por picada de inseto, em que a eficácia é 90 a 98% (se não houver contra-indicação à terapêutica).

Dessensibilização a determinadas medicações (ex.: insulina, penicilina, sulfa, vancomicina, etc.) está indicada, se a terapêutica para o caso for essencial e não houver droga substituta. Na maioria das vezes, o tratamento é eficaz com efeitos temporários<sup>30</sup>.

Especial atenção e vigilância devem ser dispensadas a crianças e adolescentes, que já desenvolveram anafilaxia. Aconselha-se o uso de pulseiras com alerta ao uso de determinada droga ou fator desencadeante em pacientes de risco quando em viagens, passeios, escola, etc. Esses pacientes e aqueles com anafilaxia idiopática devem ser treinados na auto-administração de adrenalina subcutânea.



**Referências bibliográficas**

1. Yunginger J. Anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992; 69: 87-96.
2. DeJarnatt A, Grant A. Basic mechanisms of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Immunol Clin North Am* 1992;12: 501-15.
3. James LP Jr, Austen KF. Fatal and systemic anaphylaxis in man. *N Engl J Med* 1964;270: 597.
4. Vaughan WT. Steps in the development of our present understanding of clinical allergy: Historical anaphylaxis. In: — Practice of allergy. St. Louis: CV Mosby; 1939.p.11.
5. Lieberman P. Systemic reactions and anaphylaxis. In: Bierman CW, Pearlman D, Shapiro G, Busse W, eds. *Allergy, Asthma and Immunology from infancy to adulthood*. Philadelphia: Saunders Co.; 1996. p.298.
6. Mc Grath K. Anaphylaxis. In: Patterson R, ed. *Allergy diseases diagnoses and management*. Philadelphia: JB Lippincott; 1997.p.440.
7. Saxon P, Beall GN, Rohr AS. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-15.
8. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:259-64.
9. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 324:1785.
10. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988;18:515.
11. Greenberger PA, Patterson R, Kelly J. Administration of radiographic contrast media in high risk patients. *Invest Radiol* 1980; 15:540.
12. Hunt KJ, Valentine MO, Sobotka AK. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157.
13. Bonner JR. Anaphylaxis: etiology and pathogenesis. *Acta J Med Scin* 1988;25:283.
14. White MV, Kaplan AP, Frensch M. Neutrophils and mast cells comparison of neutrophil derived histamine releasing activity (HRA-N) with other histamine releasing factors. *J Immunol* 1988; 141:3575-83.
15. Yunginger J. Anaphylaxis to foods. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1992;12:543.
16. Marquet C, Conderc L, Blanc T, Amar R, Feray D, Mallet E. Anaphylaxis in children and adolescent: a propos of 44 patients aged 2 months to 15 years. *Arch Pediatr* 1999; 6:72S-78S.
17. November E, Cianferoni A, Bernardim R, Mignaini L, Caffarelli C, Cavagni G. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8.
18. Wasserman SI, Marquardt DL. Anaphylaxis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy Principles and Practice*. 3<sup>a</sup> ed. St. Louis: CV Mosby; 1988.p.1365.
19. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR. Nature and extend of penicillin side – reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38: 159.
20. Berkelman KL, Finton RJ, Elsea WR. Beta – adrenergic antagonists and fatal anaphylactic reaction to oral penicillin. *Ann Intern Med* 1986;104:134.
21. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N Engl J Med* 1966;275:1115-25.
22. Abraham GN, Petz LD, Fundenberg HH. Immunohaematologic cross allergenicity between penicillin and cephalosporin in humans. *Clin Exp Immunol* 1968;3:343.
23. Cohan K, Dunnick N, Beshore T. Treatment of reactions to radiographic contrast material. *Am J Radiol* 1988;151:263.
24. Sheffer AL, Austen KF. Exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66: 106-11.
25. Dusdermoore, R.W. Fatality in a teenager secondary exercise – induced anaphylaxis. *Pediatric Asthma Allergy Immunol* 1991; 5:21.
26. Dith AM, Harris KE, Milles MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:285-91.
27. Herrera AM, de Shazo RD. Current concept in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics of North Am* 1992;12:517-34.
28. Paterson R, Shtaz M. Factions allergic emergencies: Anaphylaxis and laryngeal edema. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:152-9.
29. Harvey S. Sympathomimetic drugs. In: Oslo A, eds. *Remington's Pharmaceutreal Sciences*. Easton, PA: Mack Publishing; 1980.p.815-24.
30. Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 469-85.
31. De Sotto H, Turk I. Cimetidine in anaphylactic shock refractory to standard therapy (letter). *Anesth Analg* 1989;69:264-5.
32. Kambam JR, Merrill WH, Smith BE. Histamine 2 receptor blocker in the treatment of protamine related anaphylactoid reactions: two cases report. *Can J Anesth* 1989;36:463-5.
33. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocked drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1-5.