

# ANAFILAXIA E REAÇÕES ANAFILACTÓIDES

ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTOID REACTIONS

Paulo Louzada Jr<sup>1</sup>; Fabíola Reis de Oliveira<sup>2</sup> & Willy Sarti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Docentes. <sup>2</sup>Médica 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./dez.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.

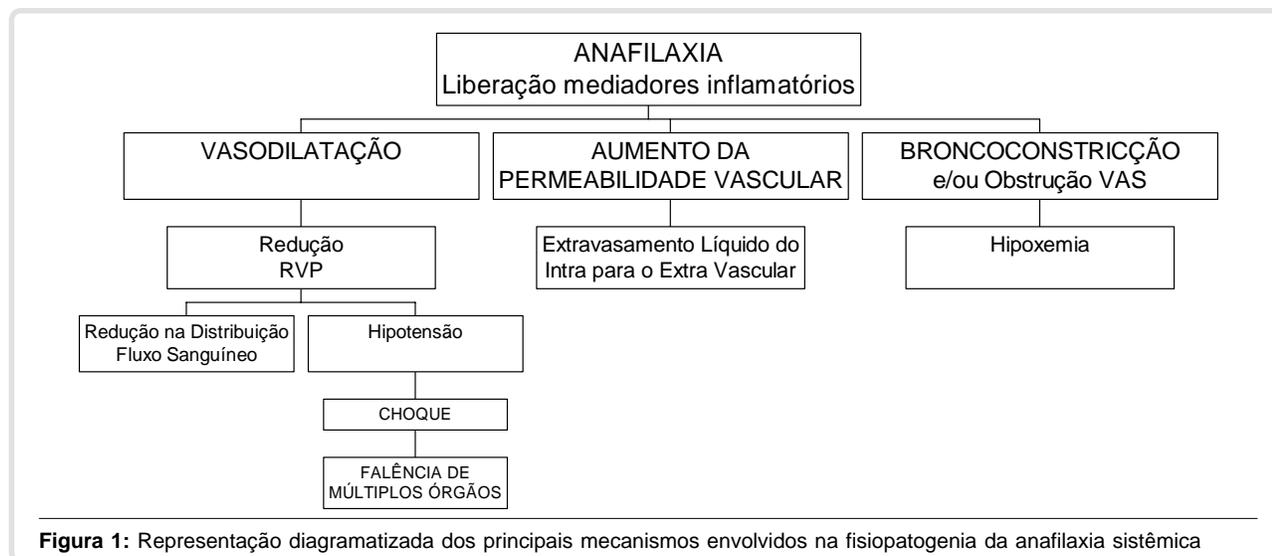
Na *anafilaxia sistêmica clássica*, os anticorpos IgE ligam-se a receptores de membrana de mastócitos e a ativação celular ocorre, quando as imunoglobulinas E de superfície ligam-se a alérgenos multivalentes, promovendo o aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico e cálcio, com subsequente liberação 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- $\alpha$ ), pré-formadas em grânulos de mastócitos.

**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 D<sub>2</sub>, leucotrieno B<sub>4</sub>, fator ativador plaquetário e cisteinoleucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. 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 fisiopatologia 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-H<sub>1</sub>** (cloridrato de prometazina 50mg ou dexclorfeniramina 5mg intramuscular) e **anti-H<sub>2</sub>** (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 **beta<sub>2</sub>-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 PaCO<sub>2</sub> for menor que 55 mm

de Hg. Quando há insuficiência respiratória, por fadiga ou PaCO<sub>2</sub> 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 require 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**, 5<sup>th</sup> ed, Mosby, Saint Louis, p.1079-1092, 1998.