

Anafilaxia

Definição:

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade aguda potencialmente fatal, que envolve a liberação de mediadores dos mastócitos, basófilos e recrutamento de células inflamatórias. Anafilaxia inclui sintomas e sinais, isolados ou combinados, que ocorrem em minutos ou em até poucas horas da exposição ao agente causal. Pode ser de intensidade leve, moderada ou grave. Na maioria dos casos a anafilaxia é de intensidade leve, mas tem o potencial de evoluir para fatalidade. A evolução é usualmente rápida, atingindo pico em 5-30 minutos, raramente pode perdurar por vários dias.

Classificação

O termo anafilaxia é empregado para descrever reação imunológica, especialmente mediada por IgE. O termo anafilaxia não alérgica é usado para reação clinicamente idêntica, porém sem mecanismo imunológico envolvido. Entretanto, o diagnóstico e manejo clínico não diferem.

Sintomas e Sinais de Anafilaxia:

A manifestação inicial de anafilaxia pode ser perda de consciência. Os sintomas e sinais de anafilaxia podem se limitar a um sistema orgânico ou envolver vários sistemas.

- Gastrointestinal: Dor abdominal, aumento do peristaltismo com urgência para evacuar ou liberação de esfíncter, náusea, vômito, diarreia
- Oral: Prurido labial, língua e palato, edema de lábios e língua
- Respiratório: Obstrução de vias aéreas superiores por angioedema de língua, orofaringe ou laringe; broncoespasmo, aperto no peito, tosse, sibilância; rinite, espirros, congestão nasal e rinorréia
- Cutânea: Eritema difuso, rubor, urticária, prurido, angioedema
- Cardiovascular: Astenia, hipotensão, arritmia, choque hipovolêmico, síncope, dor torácica
- Ocular: Edema periorbital, eritema, eritema conjuntival, lacrimejamento
- Gêrito-urinário: Cólicas uterinas, urgência miccional ou incontinência urinária

Sintomas iniciais de maior gravidade desenvolvem-se rapidamente, atingem pico entre 3-30 minutos. Pode ocasionalmente haver um período de acalmia de 1 - 8 horas antes do desenvolvimento de uma segunda reação (resposta bifásica). Anafilaxia protraída pode ocorrer, com sintomas persistentes por vários dias. Óbito pode ocorrer em minutos, mas raramente é descrito após dias ou semanas da reação anafilática inicial.

Causas de Anafilaxia

1. Reações mediadas por IgE

Alimentos

Teoricamente, qualquer proteína alimentar pode causar uma reação anafilática. Alimentos frequentemente implicados são:

- Amendoim
- Nozes, avelã, caju, pistache, castanha-do-pará, pinhão, amêndoa
- Peixe
- Frutos do mar: camarão, caranguejo, lagosta, ostra, vieira
- Leite de vaca, leite de cabra
- Ovo de galinha
- Grãos: semente de algodão, gergelim, mostarda
- Frutas, vegetais

Reação de hipersensibilidade alimentar pode ser tão grave ao ponto de ocorrer reação sistêmica à inalação de partículas de alimentos, como o odor do cozimento de peixe ou abrir uma embalagem de amendoim.

Alergia grave ao pólen, por exemplo, de ambrosia, gramíneas ou pólen de árvores, pode estar associada à anafilaxia ou a síndrome da alergia oral (caracterizada por prurido orofaringe com ou sem angioedema facial), causada pela ingestão de certos alimentos derivados de plantas; resultante da presença de proteínas homólogas em polens e alimentos. O principal alérgeno de todas as gramíneas é a profilina, que é um alérgeno encontrado em muitas plantas, pólenes e frutas, um paciente sensibilizado a gramíneas pode às vezes reagir a muitos alimentos derivados de plantas.

Associações de reatividade cruzada típica de alérgenos são:

- Pólen de bétula: maçã, batata crua, cenoura, aipo, avelã
- Pólen de Artemísia: aipo, maçã, amendoim e kiwi
- Pólen de Ambrosia: melão (melancia, cantalupo, melão, etc) e banana
- Látex: banana, abacate, kiwi, castanha e mamão papaia

Anafilaxia induzida por exercício associada a alimentos pode ocorrer quando o paciente se exercita dentro de 2-4 horas após ingerir um alimento específico. Entretanto, o paciente é capaz de se exercitar sem o desencadeamento de sintomas, desde que o alimento em questão não seja ingerido antes do exercício. Da mesma maneira a ingestão do alimento não acarreta reação desde o paciente não se exercite nas horas seguintes.

Antibióticos e outras drogas

Penicilina, cefalosporina e sulfonamidas

Penicilina é a causa mais comum de anafilaxia, não apenas entre os casos induzidos por drogas. Penicilinas e outros antibióticos são haptenos, moléculas que são muito pequenas para suscitar resposta imunológica, mas que podem se ligar a proteínas séricas e induzir a produção de anticorpos IgE. Reações graves à penicilina têm risco dobrado de ocorrência após aplicação intramuscular ou intravenosa em relação à via oral, mas o uso de penicilina oral também pode induzir reação anafilática. História de rinite alérgica, asma, eczema ou atopia não são fatores de risco para o desenvolvimento de alergia à penicilina.

Relaxantes musculares

Suxametônio, alcurônio, vecurônio, pancurônio e atracúrio, que são amplamente utilizados em anestesia geral, são responsáveis por 70 a 80% de todas as reações alérgicas que ocorrem durante anestesia geral. Reações podem ser do tipo imediata mediada por IgE.

Insetos

Venenos de himenópteros (abelha, vespa, vespa americana, vespão, formiga vermelha) contêm enzimas como fosfolipases, hialuronidases e outras proteínas que podem suscitar uma resposta de anticorpos IgE.

Látex

Látex é uma seiva leitosa produzida pela árvore da borracha *Hevea brasiliensis*. Reações alérgicas ao látex podem complicar procedimentos médicos, por exemplo, exames internos, cirurgias e cateterização. Profissionais de saúde e da área médica e odontológica podem desenvolver alergia ocupacional pelo uso de luvas de látex.

Proteínas estranhas

Exemplos de proteínas estranhas que podem causar anafilaxia são insulina, proteínas seminais, antitoxinas (soro heterólogo) derivadas de animais (ex. cavalo) usadas para neutralizar o veneno em picadas de cobras.

Procedimentos médicos eletivos

Imunoterapia com alérgenos (hipossensibilização).

2. Reações mediadas por complemento

Sangue total, soro, plasma, derivados do soro, imunoglobulinas, dextran

Resposta anafilática tem sido observada após a administração de sangue total e de seus produtos, incluindo soro, plasma, derivados do soro e imunoglobulinas. Um dos mecanismos responsáveis por estas reações é a formação de reação antígeno-anticorpo na superfície das células sanguíneas vermelhas ou

pela formação de imunocomplexos com ativação do sistema do complemento. Os subprodutos ativos gerados pela ativação do complemento (anafilatoxinas C3a, C4a e C5a) causam degranulação de mastócitos e basófilos, liberação de mediadores e anafilaxia. Adicionalmente, produtos derivados da cascata do complemento podem diretamente induzir aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa.

Indivíduos com deficiência de IgA podem se sensibilizar à IgA proveniente de derivados de sangue. Pacientes com deficiência de IgA (1:500 da população geral) podem desenvolver reação anafilática ao receberem derivados de sangue, devido a presença de anticorpos anti-IgA (provavelmente IgE anti-IgA).

Reações citotóxicas também podem causar anafilaxia, via ativação do complemento. Anticorpos (IgG e IgM) contra células sanguíneas vermelhas, ativam o complemento, como ocorre em reação transfusional com sangue incompatível. Esta reação causa aglutinação e lise de células sanguíneas vermelhas e ativação de mastócitos, resultando em anafilaxia.

3. Ativação não imunológica de mastócitos

Contrastes radiológicos e agentes químicos de baixo peso molecular

Mastócitos podem degranular quando expostos a agentes químicos de baixo peso molecular. Meio de contraste iodado hiperosmolar pode causar degranulação de mastócitos por ativação do complemento e sistema de coagulação. Estas reações também podem ocorrer, porém com menor frequência, com os novos meios de contraste.

Narcóticos

Narcóticos são ativadores de mastócitos capazes de causar elevação dos níveis de histamina e anafilaxia não alérgica, comumente observada por anesthesiologistas.

4. Moduladores do metabolismo do ácido araquidônico

Aspirina, ibuprofeno, indometacina e outros antiinflamatórios não esteroidais (AINE).

Anticorpos IgE contra aspirina e outros AINE ainda não foram identificados. Indivíduos afetados toleram colina ou salicilato de sódio, substâncias estruturalmente próximas à aspirina, porém diferentes pela ausência do grupo acetil.

5. Sulfitos

Sulfito de sódio e sulfito de potássio, bissulfitos, metabissulfitos e dióxido gasoso sulfúrico

Estes conservantes são adicionados a alimentos e a bebidas para prevenir alterações de coloração e são também usados como conservantes em algumas medicações. Sulfitos são convertidos no meio ácido do estômago em SO_2 e H_2SO_3 que podem então ser inalados. Podem desencadear asma e reações de hipersensibilidade não alérgica em indivíduos susceptíveis.

6. Idiopática

Exercício

Exercício isolado pode causar anafilaxia assim como pode induzir anafilaxia por certos alimentos. Anafilaxia induzida por exercício pode ocorrer durante a estação de polinização de plantas às quais o indivíduo seja alérgico.

Hormonal

Anafilaxia desencadeada por hipersensibilidade à progesterona de secreção endógena. Pacientes podem exibir um padrão cíclico de crises durante o período pré-menstrual.

Idiopática

Rubor, taquicardia, angioedema, obstrução de vias aéreas superiores, urticária e outros sinais e sintomas de anafilaxia podem ocorrer sem uma causa aparente. Diagnóstico é baseado na história e na pesquisa exaustiva dos fatores causais. Níveis de triptase sérica e de histamina urinária podem ser úteis.

Tratamento de emergência da anafilaxia

A = Via aérea

Garantir e estabelecer a patência da via aérea, se necessário por reposicionamento da cabeça e pescoço, intubação endotraqueal ou cricotireoidotomia de emergência.

B = Respiração

Manter ventilação e oxigenação suficiente para adequado estado mental e saturação de oxigênio de no mínimo 91% determinada por oximetria de pulso. Tratamento do broncoespasmo se necessário. Equipamento para intubação endotraqueal deve estar prontamente disponível para uso imediato em caso de falência respiratória, indicada por deterioração do nível de consciência, falência respiratória ou estridor refratários à suplementação de oxigênio e epinefrina.

C = Circulação

Minimizar ou eliminar a exposição ao agente causal por descontinuação da infusão, como nos casos de radiocontraste, ou pela colocação de torniquete venoso proximal ao sítio de injeção ou picada de inseto. Avaliar a adequação da perfusão pela medida da taxa de pulsação, pressão arterial, nível de consciência e tempo de preenchimento capilar. Estabelecer acesso IV com cateter de grosso calibre (16 a

18) e administrar solução isotônica como solução salina. Um segundo acesso IV pode ser estabelecido caso seja necessário. Caso haja necessidade de vasopressor, como por exemplo, dopamina, será necessário transferir imediatamente o paciente para uma unidade de tratamento intensivo.

Manejo farmacológico da anafilaxia

A = Adrenalina (epinefrina)

Adrenalina é a droga de escolha para anafilaxia. Estimula os receptores beta e alfa adrenérgicos e inibe posterior liberação de mediadores mastócitos e basófilos. A dose usual para adultos é de 0,3-0,5mg de uma solução 1:1000 p/v administrada por via IM a cada 10-20 minutos ou quando necessário. A dose para crianças é de 0,01mg/kg até o máximo de 0,3mg IM a cada 5-30 minutos se necessário. Doses menores, como 0,1 mg a 0,2mg administradas via IM quando necessário, são usualmente adequadas para tratar anafilaxia leve, muitas vezes associada ao teste cutâneo alérgico ou imunoterapia. Adrenalina deve ser aplicada precocemente no manejo da reação e a dose titulada à resposta clínica. Hipotensão grave pode requerer administração IV lenta de adrenalina (1cc ou diluição 1:10.000 p/v). A resposta do paciente determina a taxa de infusão.

B = Difenidramina

Antihistamínicos não são úteis para o manejo inicial da anafilaxia, mas podem ser úteis uma vez que o paciente esteja estabilizado. Difenidramina pode ser administrada por via IV, IM ou oral. Cimetidina oferece benefício teórico de reduzir tanto arritmia cardíaca induzida por histamina, que é mediada por receptores H₂, e, vasodilatação associada à anafilaxia, mediada por receptores H₁ e H₂. Cimetidina, até 300mg a cada 6 a 8 horas, pode ser administrada por via oral ou lentamente por via IV. Doses devem ser ajustadas para crianças.

C = Corticosteróides

Corticosteróides não são benéficos na anafilaxia aguda, mas podem prevenir recidiva ou anafilaxia protraída. Hidrocortisona (100 – 200mg) ou equivalente pode ser administrada a cada 6 – 8 horas nas primeiras 24horas. Doses devem ser ajustadas para crianças.

Prevenção da Anafilaxia

Fatores causadores de anafilaxia devem ser identificados quando possível e evitados. Pacientes devem ser instruídos sobre como minimizar a exposição. Antagonistas β -adrenérgicos, inclusive os usados para tratamento de glaucoma, podem exacerbar anafilaxia e devem ser evitados, quando possível.

Adrenalina é a droga de escolha para o tratamento da anafilaxia. Indivíduos de alto risco para anafilaxia devem ser instruídos a usar adrenalina em seringas para auto-injeção. Injeção IM é recomendável, pois resulta em pronta elevação da concentração plasmática e efeito fisiológico. Injeção SC resulta em lenta absorção de adrenalina. Pacientes devem ser alertados para os sinais clínicos de reação anafilática iminente e quanto à necessidade de portar seringa auto-injetora de

adrenalina por todo o tempo, bem como usar adrenalina logo no início dos sintomas. Seringas não utilizadas devem ser imediatamente substituídas quando atingirem o vencimento, uma vez que o conteúdo de adrenalina e a biodisponibilidade da droga diminuem proporcionalmente ao número de meses após o prazo de validade. Pré-tratamento com glicocorticóides e antihistamínicos H1 e H2, é recomendado para prevenir ou reduzir a gravidade da reação, quando for necessário administrar o agente sabidamente causador de reação anafilática, como, por exemplo, meio de contraste radiológico.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de anafilaxia inclui:

- Dificuldade respiratória ou colapso circulatório, inclusive reação vasovagal
- Globo histérico
- Crise de asma aguda grave
- Aspiração de corpo estranho
- Embolia pulmonar
- Epiglotite
- Infarto do miocárdio
- Síndrome carcinóide
- Angioedema hereditário
- Feocromocitoma
- Hipoglicemia
- Crise convulsiva
- Dose excessiva de medicação
- Urticária ao frio
- Urticária colinérgica
- Ingestão de sulfitos e de glutamato monossódico

Obstrução das vias aéreas superiores, broncoespasmo, cólicas abdominais, prurido, urticária e angioedema estão ausentes na reação vasovagal. Palidez, síncope, sudorese e náusea podem ocorrer em ambas as condições.

Perante reações durante procedimentos médicos é importante considerar a possibilidade de reação ao látex ou medicação usada para anestesia.

Epidemiologia

Anafilaxia induzida por alimento

A prevalência de reação anafilática varia de acordo com os hábitos alimentares de cada região. Uma pesquisa nos Estados Unidos relatou taxa de ocorrência anual de 10,8 casos por 100.000 pessoas. Extrapolando estes dados à população norte-americana, seriam aproximadamente 29.000 episódios de anafilaxia alimentar a cada ano, resultando em 2.000 hospitalizações e em 150 óbitos. Resultados similares foram relatados no Reino Unido e França. Alergia a alimentos é relatada como causa de mais da metade de todos os episódios de reação anafilática grave em crianças italianas tratadas em serviços de emergência e por um terço à metade dos casos de anafilaxia tratados em emergências na América do Norte, Europa e Austrália. Anafilaxia por alimento é menos comum em países não ocidentais. Estudo dinamarquês encontrou prevalência anual de 3,2 casos de anafilaxia alimentar por 100.000 habitantes e com taxa de fatalidade de aproximadamente 5%. Os fatores de risco para anafilaxia alimentar incluem asma e reação alérgica prévia ao alimento em questão.

Anafilaxia induzida por exercício associada a alimento

É mais comum em mulheres, mais de 60% dos casos ocorrem em indivíduos abaixo dos 30 anos de idade. Pacientes muitas vezes têm história de reagir ao alimento quando mais jovens e usualmente têm teste cutâneo positivo ao alimento que provoca sua reação anafilática.

Anafilaxia causada por contraste radiológico

Reações adversas leves ocorrem em aproximadamente 5% dos indivíduos que recebem meio de contraste radiológico. Estimativas nos EUA sugerem que reação sistêmica grave ocorre em 1:1000 exposições, com ocorrência de óbito em 1:10.000-40.000 exposições.

Anafilaxia induzida por penicilina

Reação de hipersensibilidade sistêmica ocorre em 1 a 5% dos tratamentos com penicilina. Choque anafilático está presente em 0,2% e a taxa de mortalidade é de 0,02% dos casos. Caso o paciente apresente teste cutâneo fortemente positivo ou anticorpo IgE circulante contra penicilina, existe 50-60% de risco de reação anafilática numa exposição subsequente. Em pacientes com história clínica sugestiva de alergia à penicilina e teste cutâneo negativo, o risco de anafilaxia é muito baixo. Atopia e sensibilidade a fungos não representam fator de risco para o desenvolvimento de alergia à penicilina.

Relaxantes musculares

Anafilaxia por relaxantes musculares ocorre em aproximadamente 1 em 4.500 casos de anestesia geral, com reações fatais em 6% destes casos. Os fatores de risco são: sexo feminino (80% dos casos), alergia prévia a drogas pode ser fator de risco. Atopia não é fator de risco. Em pacientes com história de reação anafilática, teste cutâneo com diferentes relaxantes musculares pode ser útil, caso o teste seja positivo o relaxante muscular não deve ser utilizado. Por outro lado, um teste

negativo fornece evidências de que o relaxante muscular pode provavelmente ser administrado com segurança.

Anafilaxia por veneno de insetos

Estudos provenientes da Austrália, França, Suíça e EUA estimam incidência de reação sistêmica à picada de Himenópteros na faixa de 0,4% a 4% da população. Nos EUA, no mínimo 40 óbitos ocorrem por ano como consequência de picada de himenópteros.

Bibliografia

- WAO Nomenclature Review Committee J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-836
- Kemp SF, Lockey, RF. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-345
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:191-193
- Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Arch Int Med 2001; 161:15-21
- Simons FER, Peterson S, Black C. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 647-51
- Rangaraj S, Tuthill D, Burr M, Alfaham M. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:S75
- Lieberman PL. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In: Middleton - Allergy: Principles and Practice. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (Eds), 6th edition, Mosby, Philadelphia, 2003, pp 1497-1522
- Stewart GE, Lockey RF. J Allergy Clin Immunol 1992;90:567-578
- Kemp SF et al. In: Lockey R, Bukantz SC, Bousquet J (Eds). Allergens and Allergen Immunotherapy to Treat Allergic Diseases. Marcel Dekker, 2004, pp 729-754.
- Montanaro A, Bardana EJ, Jr. J Inv Allergol Clin Immunol 2002; 12:2-12
- Kemp SF. Immunol Allergy Clin N Am 2001; 21:611-34
- Toogood JH. Canadian Med Assoc J 1987;136:929-933
- Kivity S, Yarchovsky J. J Allergy Clin Immunol 1990;85:669-670
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Ann Int Med 2002;137:715-725
- Lee JM, Greenes DS: Pediatrics 106:762,2000
- Kemp SF, deShazo RD. Prevention and Treatment of Anaphylaxis. In: Allergens and Allergen Immunotherapy to Treat Allergic Diseases. Lockey RF, Bukantz SC, Bousquet J (eds), Marcel Dekker, New York, 2004, pp 729-754
- Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:33-37.
- Simons FER, Gu X, Simons KJ. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-873