

HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA: UMA REVISÃO SOBRE ANAFILAXIA

Renan Alves Lopes

Discente do curso de graduação em Farmácia das Faculdades Ingá. E-mail: nanzin_lopes@hotmail.com

Leandro Silva Pivato

Docente Assistente dos cursos de graduação em Farmácia, Biomedicina e Ciências Biológicas das Faculdades Ingá. E-mail: lehandruls@yahoo.com.br .

RESUMO: O termo hipersensibilidade se refere a uma resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada. As reações de hipersensibilidade são respostas imunes protetoras que algumas vezes resultam em reações inflamatórias e dano tecidual. A hipersensibilidade do tipo I é também chamada de anafilaxia e várias substâncias podem provocar estas reações. Atribui-se o nome de anafilaxia à reação sistêmica de hipersensibilidade imediata caracterizada por edema em vários tecidos e queda na pressão arterial após um processo de vasodilatação, sendo que esse processo de queda da pressão arterial é chamado de choque anafilático. Para estabelecer o diagnóstico da anafilaxia é necessário confirmar a presença de IgE específicas para determinados alérgenos e evidenciar a participação destes na indução dos sintomas. A administração de adrenalina é o tratamento de escolha na anafilaxia, produzindo broncodilatação e vasoconstrição. Esta revisão busca trazer informações voltadas aos profissionais, pesquisadores e a população em geral, sobre a fisiopatologia, as causas, o diagnóstico e o tratamento da anafilaxia, uma vez que este evento é frequentemente fatal.

PALAVRAS-CHAVE: Hipersensibilidade; Anafilaxia; Resposta Imune.

IMMEDIATE HYPERSENSITIVENESS: REVIEWING ANAPHYLAXIS

ABSTRACT: The term hypersensitiveness refers to the adaptive immune response occurring in an exaggerated or uncommon way. Reactions to hypersensitiveness are protecting immune responses that frequently result in inflammation reactions and tissue damage. Type I hypersensitiveness is also called anaphylaxis and many compounds may cause the reaction. Anaphylaxis is the systemic reaction of immediate hypersensitiveness characterized by edema in several tissues and a fall in blood pressure posterior to a vasodilatation process; the fall in blood pressure is called anaphylactic shock. The anaphylaxis diagnosis is established by the presence of specific IgE for determined allergens and evidences their participation in the induction of symptoms. The administration of adrenalin is a treatment against anaphylaxis which causes bronchodilatation and vasoconstriction. Current review furnishes information to professionals, researchers and

the public on physiopathology, its causes, diagnosis and treatment for anaphylaxis which is frequently fatal.

KEYWORDS: Hypersensitiveness; Anaphylaxis; Immune response.

INTRODUÇÃO

O termo anafilaxia foi introduzido por Portier e Richet em 1902, a partir da observação de que alguns cães, depois de repetidas administrações, tornavam-se imunizados para toxinas de anêmonas 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. 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 (PRADO; SILVA, 1999).

Dá-se o nome de anafilaxia à reação sistêmica de hipersensibilidade imediata caracterizada por edema em vários tecidos e queda na pressão arterial após um processo de vasodilatação. O alérgeno ativa os mastócitos em muitos tecidos, resultando na liberação de mediadores que ganham acesso aos leitos vasculares em todo o corpo. A redução no tônus vascular e o vazamento de plasma provocado pelos mediadores liberados podem levar à queda da pressão arterial ou choque, chamado de choque anafilático, frequentemente fatal. Os efeitos cardiovasculares são acompanhados por

constricção das vias aéreas superiores e inferiores, hipersensibilidade no trato intestinal, produção de muco neste trato e na árvore respiratória e lesões de urticária na pele (ANAFILAXIA, 2010).

A velocidade com que começa a anafilaxia se correlaciona com a gravidade dos sintomas clínicos. Sintomas cardiovasculares e respiratórios são os mais importantes e podem desencadear morte (ACERO et al., 1999).

Reação anafilactóide compreende aquele evento, também decorrente da liberação de mediadores de mastócitos e basófilos, mas não dependente de IgE. Nestas reações ocorre liberação direta de mediadores de mastócitos e basófilos decorrentes 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 (PRADO; SILVA, 1999).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 FISIOPATOLOGIA

O sistema imunológico é determinante no combate a microrganismos invasores, na remoção de células mortas e detritos celulares e no estabelecimento da memória imunológica. As células envolvidas na resposta imune encontram-se organizadas em tecidos e órgãos a fim de realizar suas funções de forma mais eficiente. Em quadros de reação alérgica, o indivíduo encontra-se com eosinofilia: aumento de eosinófilos na circulação. Os basófilos estão envolvidos no processo alérgico; quando fixados nos tecidos, são chamados de mastócitos (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; LEANDRO et al., 2007; HUSTON, 1997; LORENZI, 2003).

O termo hipersensibilidade é usado para designar uma resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada. Essas reações nada mais são do que expressões inadequadas de respostas imunes protetoras que algumas vezes resultam em reações inflamatórias e dano tecidual. A hipersensibilidade do tipo I é também chamada de anafilaxia, atopia ou alergia e as várias substâncias que provocam estas reações são descritas como alérgenos. Nesse tipo de hipersensibilidade, a primeira exposição gera a formação de anticorpos específicos para estas partículas, a reexposição leva à reação alérgica e as exposições repetitivas tornam o quadro cada vez mais grave (GEHA; ROSEN, 2002; HIPERSENSIBILIDADE..., 2010)

No processo de hipersensibilidade imediata, a sequência típica de eventos consiste: 1) na exposição a antígenos (alérgenos), que são proteínas ambientais comuns e substâncias químicas diversas (às quais a maioria dos indivíduos não responde produzindo IgE e não desenvolve reações potencialmente perigosas); 2) na ativação de células Th2 (linfócitos T helper auxiliares 2) específicas para esse antígeno, cujas citocinas produzidas são responsáveis por muitas das características da hipersensibilidade imediata; 3) na produção de anticorpos do tipo imunoglobulina E (IgE), a qual é responsável pela sensibilização dos mastócitos e permite o reconhecimento do antígeno; 4) na ligação desses anticorpos aos receptores Fc dos mastócitos e na estimulação dos mastócitos mediante reexposição ao antígeno, o que resulta na liberação de mediadores pelos mastócitos e na reação patológica subsequente. Dá-se o nome de sensibilização à ligação de IgE aos mastócitos, pois mastócitos revestidos de IgE ficam prontos para serem ativados ao encontrarem o antígeno (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

A síntese de IgE depende da ativação de

células T auxiliares CD4⁺ do subconjunto Th2 e de secreção de IL-4 pelas mesmas. É provável que as células dendríticas (células apresentadoras de antígenos) no epitélio, por meio das quais os alérgenos penetram no corpo, capturem os antígenos, transportem-nos para os linfonodos de drenagem, processem-nos e apresentem peptídeos às células T. A seguir, as células T se diferenciam no subconjunto Th2 de células efetoras. Essas células Th2 diferenciadas estimulam a produção de IgE, principalmente por meio da secreção de IL-4, que age sobre as células B. A IL-5 produzida por essas células ativa os eosinófilos, um tipo de célula abundante em muitas dessas reações imediatas. A IL-13 produzida por mastócitos e basófilos estimula as células epiteliais (como as presentes nas vias aéreas) a produzirem quantidades maiores de muco; e a produção excessiva de muco também representa uma característica comum dessas reações. De maneira coerente com o papel central das células Th2 na hipersensibilidade imediata, os indivíduos atópicos, isto é, indivíduos alérgicos, possuem em seu sistema circulatório maior volume de células T produtoras de IL-4 específicas ao alérgeno que as pessoas não atópicas (não alérgicas). Em pacientes atópicos, as células T específicas ao alérgeno também produzem mais IL-4 por célula que nos indivíduos normais (PONTE; RIZZO; CRUZ, 2007).

A classe de anticorpos IgE apresenta em sua constituição uma cadeia pesada de ϵ , deste modo, estas células se ligam a um receptor Fc de alta afinidade para cadeias pesadas de ϵ , denominado Fc ϵ RI, expresso em mastócitos e basófilos, sendo estas as células efetoras das reações de hipersensibilidade imediata e da doença alérgica, pois são os únicos tipos celulares dos seres humanos que contêm histamina (RUBIO et al, 2003; ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

Os mastócitos são ativados por ligação

cruzada de moléculas de FcεRI, que ocorre pela ligação de antígenos multivalentes às moléculas de IgE anexas. A ativação de mastócitos resulta em três tipos de resposta biológica: secreção do conteúdo pré-formado de seus grânulos por um processo regulado de exocitose, síntese e secreção de mediadores de lipídios e síntese e secreção de citocinas. Estas células, ainda, são particularmente abundantes na pele e na mucosa dos tratos respiratório e gastrointestinal, e esses tecidos sofrem, com frequência, a maior parte do dano nas reações de hipersensibilidade imediata (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

Sob ativação, os mastócitos e/ou basófilos apresentam rápida liberação de mediadores pré-formados, isto é, aminas biogênicas e macromoléculas granulares, que incluem a histamina, triptase, carboxipeptidase A e proteoglicanas. Seguem com ativação da fosfolipase A₂ (PLA₂), seguida por ciclooxigenases e lipoxigenases, produzindo metabólitos do ácido araquidônico, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e fator de agregação plaquetária (PAF). As citocinas inflamatórias e fator de necrose tumoral-α (TNF-α) são lançados como mediadores pré-formados e também como mediadores de fase tardia com outras citocinas e quimiocinas. Muitos desses mediadores são considerados responsáveis pela fisiopatologia da anafilaxia, sendo que, em mastócitos humanos, o único mediador que pertence à classe das aminas biogênicas presente em quantidades significativas é a histamina (PEAVY; METCALFE, 2008; ABBAS; LICHTMAN, 2005).

A histamina estimula a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, a contração e frequência cardíaca e secreção glandular. Esta amina biogênica atua ligando-se aos receptores das células-alvo e tipos celulares diferentes expressam classes distintas de receptores de histamina (p. ex., H₁, H₂,

H₃) que podem ser diferenciados por inibidores farmacológicos, ou seja, moléculas antagonistas que podem atuar seletivamente sobre cada tipo de receptor para histamina. A ligação da histamina ao endotélio provoca a contração celular, abrindo espaços entre as células, levando ao vazamento do plasma para os tecidos. A prostaglandina D₂ é um broncoconstritor, vasoconstritor pulmonar e coronariano e um vasodilatador periférico. Os leucotrienos produzem broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, e promovem a remodelação das vias aéreas. PAF é também um potente broncoconstritor e aumenta a permeabilidade vascular. TNF-α ativa neutrófilos, recruta células efectoras e aumenta a síntese de quimiocinas. Estas sobreposições e sinérgicos efeitos fisiológicos contribuem para a fisiopatologia geral da anafilaxia variável que se apresenta com hipotensão, taquicardia, urticária generalizada, broncoconstrição, edema de glote, cólica, diarreia e uma sensação de morte iminente, que se instalam poucos minutos após a exposição ao agente provocador (STITES; TERR, 1992; GOLDMAN; AUSIELLO, 2005). (Quadro 01)

Quadro 1 Manifestações clínicas associadas à anafilaxia

Efeitos	Sintomas
Neurológicos	Vertigem, fraqueza, síncope, convulsões.
Cardiovasculares	Taquicardia, hipotensão, arritmias, isquemia ou infarto miocárdico, parada cardíaca.
Respiratórios	Congestão nasal, espirros, rouquidão, estridor, edema laríngeo ou de orofaringe, tosse, dispneia, broncoespasmo, taquipneia, uso da mm acessória, cianose, parada respiratória.
Dérmicos	Eritema, vermelhidão, prurido, urticária, angioedema.
Oculares	Prurido, eritema e edema conjuntival, lacrimejamento.
Gastrintestinais	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia.

Fonte: ANAFILAXIA, 2010

O óxido nítrico, gerado pela ativação do óxido nítrico sintase (NOS), age como um potente vasodilatador através da estimulação da adenilato ciclase que gera relaxamento do músculo liso vascular. O óxido nítrico pode ser aumentado pela ação circulante de histamina, leucotrienos, TNF- α , e PAF no endotélio e pode exercer efeitos pronunciados sobre a vascularização, suficiente para induzir hipotensão anafilática (PEAVY; MATCALFE, 2008).

2.2 CAUSAS

Numerosos agentes ou circunstâncias descritas como disparadores de choque anafilático ou anafilaxia são: alimentos, medicamentos, picadas de insetos, toxinas de animais peçonhentos, látex, alimentos exercício-dependente, entre outros. Em algumas situações, nenhuma causa foi identificada e tais casos são listados como idiopáticos (ACERO et al., 1999).

Os adultos são mais propensos do que crianças a sofrerem uma reação anafilática, embora se refira que a anafilaxia alimentar é mais frequente em crianças. As mulheres são mais suscetíveis à reação anafilática ao látex (provavelmente por maior exposição ocupacional) e a reação anafilática por relaxante muscular (RUBIO et al., 2003). (Fig. 01, A e B)

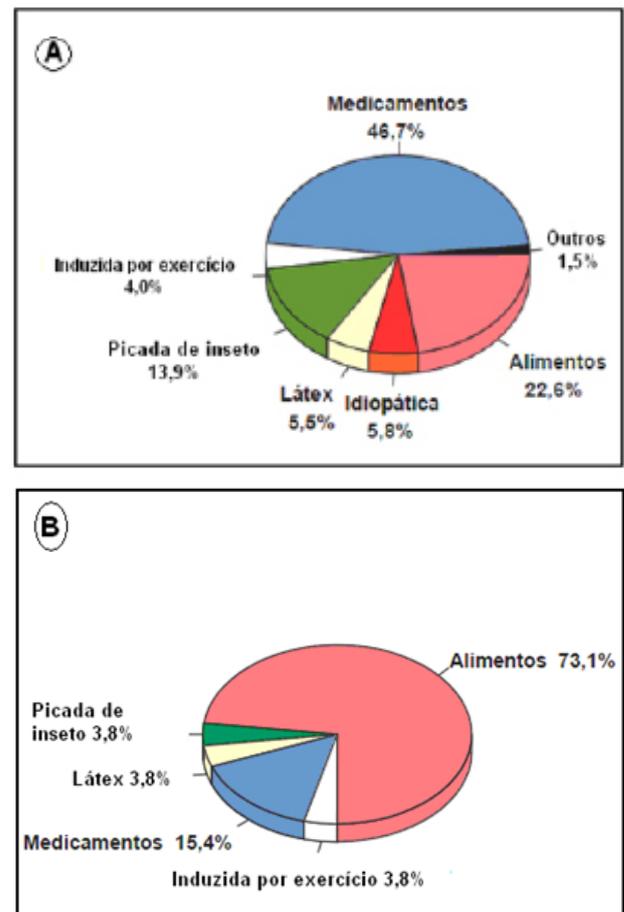


Figura 1 Anafilaxia em adultos (A) e em crianças (B)

Fonte: RUBIO et al., 2003

As drogas são o principal grupo de agentes responsáveis pela anafilaxia em adultos. Antibióticos pertencentes ao grupo dos β -lactâmicos são os mais frequentes produtores de um choque anafilático. Note-se também o papel de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente pirazolonas como causadores de reações anafiláticas. A anafilaxia causada por imunoterapia pode ocorrer no contexto de má técnica ou má administração da dose, mas também pode ocorrer como efeito colateral. Isso ocorre mais frequentemente em pacientes clinicamente instáveis (DAHL et al., 2010)

O alimento é a principal causa de anafilaxia em crianças e a segunda em adultos. Estes incluem as frutas, nozes e frutos do mar em adultos, e o

leite, ovos e legumes em crianças. Em termos gerais, pode-se dizer que quanto mais se consome um alimento, é mais fácil tornar-se alérgico a ele, mas há ocasiões em que a sensibilização pode ocorrer tomando-se pequenas quantidades de alimentos e até mesmo com um intervalo de meses entre uma ingestão e outra. A exposição a certos alimentos pode ser mascarada por outros. Além disso, estudos de biologia molecular documentam que vários alérgenos podem produzir reações cruzadas entre os alimentos. As reações cruzadas ocorrem quando duas proteínas alimentares compartilham parte de uma sequência de aminoácidos que contém um determinado epítipo alergênico, isto é, quando apresentam similaridade de sequência protéica entre os alimentos (SOLÉ et al., 2008). (Quadro 2)

Quadro 2 Exemplos de alérgenos com similaridade de sequências protéicas e consequente risco de reações cruzadas

Alérgeno	Risco de reação cruzada com
Amendoim	Ervilha, lentilha, feijão.
Nozes	Castanha-do-pará, avelã
Salmão	Peixe-espada, linguado.
Camarão	Caranguejo, lagosta
Trigo	Centeio, cevada
Leite de vaca	Carne (bovina), leite de cabra.
Pólen	Maçã, pêssego, melão.
Látex	Kiwi, banana, abacate.

Fonte: SOLÉ et al., 2008

Insetos da ordem dos himenópteros, incluindo diversos tipos de formigas, abelhas e vespas podem causar reações alérgicas em indivíduos sensibilizados, que vão desde reações locais até episódios anafiláticos (PASTORINO, 2001).

A picada de um único inseto é suficiente para produzir uma reação anafilática grave e até mesmo fatal em pacientes sensíveis. A sensibilização ocorre devido a picadas anteriores e, se o paciente for alérgico a um antígeno comum ou de reação cruzada, pode sofrer reação anafilática após a picada de qualquer espécie de inseto da ordem Hymenoptera. Não há evidência de que outras doenças alérgicas, incluindo atopia e reação anafilaxia a drogas, possam predispor à reação anafilática a insetos Hymenoptera. A anafilaxia que ocorre imediatamente após a picada de um ou alguns insetos da ordem Hymenoptera é facilmente diferenciada do efeito tóxico do envenenamento por centenas de picadas ocorrendo simultaneamente. A toxicidade de grandes quantidades de veneno nesta última circunstância provoca hemólise e insuficiência renal aguda (PARSLOW et al., 2004)

A anafilaxia induzida por exercício foi descrita em 1980 como uma síndrome rara, já tendo sido relatados casos de óbitos. 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 dispneia. 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. Os anti-histamínicos usados profilaticamente têm pouca ação e os pacientes devem evitar exercícios intensos ou exercícios após alimentação (PRADO; SILVA, 1999).

O látex é um derivado natural da seringueira (*Hevea brasiliensis*) e, embora a introdução das luvas cirúrgicas contendo látex tenha ocorrido em 1890, somente em 1979 é que a alergia a este produto foi reconhecida como um problema médico. Posteriormente, ocorreu um aumento substancial no

número de relatos de alergia ao látex. Os profissionais da área de saúde apresentam um risco em particular. Alguns pacientes representam um grupo de risco para a ocorrência de reações anafiláticas inesperadas durante a cirurgia. Entre estes pacientes podem-se destacar, principalmente, crianças com espinha bífida ou anormalidades do trato urogenital, que adquirem hipersensibilidade ao látex, como resultado de sondagem vesical de repetição e múltiplos procedimentos cirúrgicos prévios. A reação cruzada com látex pode ocorrer com determinados frutos que partilham certos alérgenos (kiwi, banana, castanha, abacate e mamão (VERDOLIN; BOAS; GOMEZ, 2003; FRIDMAN et al., 1997).

A anafilaxia pode ocorrer no início de doenças agudas (minutos a várias horas), com acometimento da pele, mucosas, ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, lábios, língua ou úvula inchados); comprometimento respiratório (por exemplo, dispneia, sibilância ou broncoespasmo, estridor, reduzido pico de fluxo expiratório, hipoxemia); redução da pressão sanguínea ou os sintomas finais associados de disfunção orgânica (por exemplo, hipotonia [colapso], síncope, incontinência); persistência de sintomas do trato gastrintestinal (por exemplo, cólica abdominal, vômitos) (MANIVANNAN et al., 2009).

2.3 DIAGNÓSTICO

Para estabelecer o diagnóstico da anafilaxia é necessário confirmar a presença de IgE específicas para determinados alérgenos e evidenciar a participação destes na indução dos sintomas. Este diagnóstico pode ser confirmado pela medida da enzima sérica, testes laboratoriais, para excluir outros diagnósticos, como, por exemplo, evento adverso medicamentoso e, através de testes específicos como

dosagem de IgE sérica total, liberação de histamina por basófilos, *Radioallergosorbent test* (RAST), entre outros (PEREIRA, 2009; VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

Indivíduos normais geralmente possuem baixos níveis de IgE sérica total (até cerca de 130 ng/mL). Contudo, indivíduos atópicos podem apresentar níveis séricos de IgE total normais, mesmo com IgE específica alta. Por isso, embora a dosagem de IgE total seja considerada útil na avaliação de pacientes alérgicos, a presença de anticorpos IgE alérgeno-específicos no soro do paciente é mais importante. Além disso, a dosagem de IgE específica circulante é útil por eliminar a possibilidade de reações sistêmicas durante o procedimento. O primeiro método descrito para a detecção de IgE específica foi o *Radioallergosorbent test* (RAST), em 1967. Neste teste, a IgE específica reage com o alérgeno fixado a um suporte, sendo revelada pela anti-IgE radiomarcada que é adicionada após a lavagem. A leitura ocorre após outra etapa de lavagem para a retirada da anti-IgE marcada em excesso, e os resultados obtidos são relacionados com curva-padrão para a determinação da concentração de IgE específica na amostra (SOLÉ et al., 2007; VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

Os modelos que se seguiram, denominados de “segunda geração”, foram baseados no mesmo método de análise quantitativa de ligação do antígeno com anticorpo (IgE), mas com maior sensibilidade e especificidade, por utilizarem extratos alergênicos de melhor qualidade e com maior quantidade de alérgenos (poli e monoclonais). O método mais popular para determinar a IgE específica é o Sistema ImmunoCAP®, apesar de outros recursos menos onerosos, simples e também sensíveis, como o *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), poderem ser utilizados. Vale um destaque para os *microarrays*, sistema de *chips* no qual são expressas proteínas heterólogas que detectam a ligação da IgE específica

por meio de imagens fluorescentes, necessitando de mínimas quantidades de sangue do paciente (SOLÉ et al., 2007).

No *ImmunoCap 250* é efetuado o estudo alergológico através do doseamento das IgE específicas para um vasto painel de alérgenos, utilizando como metodologia o Ensaio Imunoenzimático de Fluorescência (FPIA). A reação produz fluorescência diretamente proporcional à quantidade de IgE total ou específica existente na amostra (SALGADO, 2008).

O teste ELISA é empregado para detecção de antígenos ou anticorpo em um grande número de sistemas. A eficiência do teste depende da padronização adequada de cada uma das etapas e reagentes do teste. Concentração ideal de cada um dos componentes, tempo de incubação, concentração iônica e protéica e o pH do meio são os principais fatores que definem a eficiência do teste. A simples modificação do lote de um sal utilizado em algum dos diluentes pode requerer a revalidação de todas as etapas do ensaio, para garantir a reprodutibilidade do teste (VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

O princípio do teste acima é a imobilização de um dos reagentes em uma fase sólida, enquanto outro reagente pode ser ligado a uma enzima, com preservação tanto da atividade enzimática como da imunológica do anticorpo. A fase sólida pode ser constituída por partículas de agarose, poliacrilamida, dextran, poliestireno, entre outros. Placas plásticas são as mais difundidas, por permitirem a realização de múltiplos ensaios e automação (FERREIRA; ÁVILA, 2001).

Os suportes (fase sólida) também se apresentam na forma de tubos, microplacas, partículas, tiras, entre outros. No formato de micropartículas, a etapa de lavagens deverá ser feita por decantação, centrifugação ou adsorção em fibra

de vidro. Também pode se apresentar no formato de micropartículas magnetizadas, revestidas de poliestireno ou celulose (fase sólida) e no interior contendo óxido ferroso (magneto). Assim as lavagens podem ser feitas pela captura das micropartículas na parede do tubo, pela ação de imã (VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

A enzima triptase está presente em todos os mastócitos humanos. Conseqüentemente, a presença de triptase em fluidos humanos biológicos é interpretada como um marcador da ativação de mastócitos (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Basófilos, por outro lado, expressam triptases em quantidades muito menores e pode desempenhar um papel menos significativo do que os mastócitos na anafilaxia aguda. Embora várias características importantes da triptase tenham sido descritas 10 a 25 anos atrás, algumas foram mal explicadas, até anos recentes. Especulativamente, triptases contribuem para a patologia de anafilaxia por distribuir o sinal de degranulação de mastócitos. Em teoria, as triptases transportadas pelo sangue poderiam espalhar o sinal por todo o corpo, mas não há provas de que triptases no plasma são cataliticamente ativas. Estas enzimas podem aumentar a saída de plasma dos vasos sanguíneos inativando proteínas pró-coagulantes promovendo coágulo de fibrina e podendo promover uma broncoconstrição, que poderia dar-lhes um papel em erupção, inchaço dos tecidos, e broncoconstrição na anafilaxia (GEORGE; CAUGHEY, 2006).

Níveis elevados de triptase podem ser observados em diferentes situações, mas concentrações de triptase sérica maiores que 25 mg.kg⁻¹ são fortemente sugestivas de reação anafilática. A medida da concentração de triptase pode ser realizada aproximadamente 1 hora após o início da reação, embora possa ser detectada até 6

horas após início da anafilaxia (MORO et al., 2010).

Determinar os níveis plasmáticos de histamina não é uma medida prática nas reações de anafilaxia sistêmica, pois ela é rapidamente metabolizada. Os níveis urinários de histamina refletem a pequena porção que não foi metabolizada na circulação e são afetados pela ingestão de alimentos contendo histamina e pela histamina produzida por bactérias da mucosa, comprometendo, assim, a utilidade deste teste (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

2.4 TRATAMENTO

Administração de adrenalina (epinefrina) é o tratamento de primeira linha recomendado na anafilaxia, por suas propriedades alfa-adrenérgicas, aumentando a resistência vascular periférica e elevando a pressão arterial diastólica, e também por suas propriedades beta-adrenérgicas, produzindo broncodilatação e efeitos cronotrópico e inotrópico positivos. O uso inadequado de adrenalina pode ser perigoso. A maioria dos eventos adversos com o uso de adrenalina ocorre quando ela é administrada em sobredosagem ou intravenosa. Indivíduos particularmente em risco incluem idosos e doentes com hipertensão ou arteriopatias. Com base nas evidências atuais, o benefício do uso de doses adequadas de adrenalina intramuscular excede em muito o risco (CHAMBERLAIN, 1999; LOUZADA JR; OLIVEIRA; SARTI, 2003).

As melhores vias para administrar-se a adrenalina são a subcutânea ou a intramuscular. A via intramuscular (IM) é a via de escolha para administrar a adrenalina no tratamento inicial da anafilaxia em qualquer situação, pois obtém concentrações plasmáticas mais rápidas e elevadas que a via subcutânea (SC) e apresenta uma maior margem de

seguridade que a administração intravenosa (IV). O melhor lugar de administrar é na face anterolateral do músculo (DAHL et al., 2010).

A anafilaxia pode ser agravada por bloqueadores e estas drogas diminuem a eficácia da adrenalina. Paradoxalmente, a dose de adrenalina deve ser reduzida para metade devido ao aumento dos riscos associados com a estimulação de adrenoceptores, incluindo bradicardia, hipertensão, constrição da artéria coronariana, e broncoconstrição. Bloqueadores, incluindo os colírios, devem ser retirados e substituídos em qualquer caso que seja considerado em risco de anafilaxia. Antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminaoxidase potencializam o efeito da adrenalina e podem aumentar o risco de arritmias cardíacas. A dose de adrenalina deve ser reduzida pela metade nestes pacientes (MCLEAN-TOOKE et al., 2003).

Segundo os autores acima, evidências na literatura sugerem que um resultado ruim na reversão do choque anafilático é associado com a administração tardia de adrenalina. Em uma série de 13 casos fatais e perto de reações anafiláticas fatais durante um período de 14 meses, apenas dois dos seis pacientes que morreram receberam adrenalina dentro da primeira hora em comparação com os seis dos sete sobreviventes. Em um estudo retrospectivo de 27 pacientes com anafilaxia ocorrida fora do hospital, todos os tratados dentro de 30 minutos se recuperaram, comparados às duas mortes naqueles em quem o tratamento foi adiado por mais de 45 minutos. Um estudo mostrou que, enquanto a adrenalina foi usada no tratamento de 62% de reações fatais, apenas em 14% foi utilizada antes da parada cardíaca. Como resultado, diretrizes atuais sugerem que adrenalina deve ser administrada o mais rapidamente possível.

A opinião pública americana sugere que a todos os pacientes com um episódio de grande alergia deve ser prescrita adrenalina autoinjetável. As diretrizes pediátricas atuais do Reino Unido sugerem que adrenalina autoinjetável deve ser dada somente aos pacientes com reação grave precedente. Dado que a evidência atual suporta a relativa segurança de adrenalina por via intramuscular, e administração precoce está associada com um aumento na sobrevivência, qualquer paciente com uma reação alérgica sistêmica deve ser um candidato para a adrenalina autoinjetável. A prescrição de adrenalina autoinjetável, no entanto, precisa ser orientada para os mais propensos ao uso de adrenalina e nos quais o benefício compensa o risco. Porém, cuidadosa investigação epidemiológica é necessária para esclarecer os benefícios de tal tratamento (MCLEAN-TOOKE et al., 2003).

Estudos têm mostrado que apenas 50-75% dos doentes medicados com autoinjetores de adrenalina levam consigo a injeção durante todo o tempo. Destes, apenas 30-40% foram capazes de demonstrar corretamente como eles administram adrenalina para si. Em outro estudo, 23% (n = 22) dos pacientes adultos admitiram que provavelmente não seriam corajosos o suficiente para autoadministrar adrenalina, mas iriam procurar assistência médica e a outra metade iria pedir para outra pessoa administrar (MCLEAN-TOOKE et al., 2003).

Cuidados com a via aérea, a oferta de oxigênio por máscara e a administração de adrenalina devem ser imediatos e simultâneos. A dose recomendada para adultos (1mg=1mL de adrenalina em solução aquosa 1/1000) é de 0,3 a 0,5 mg em dose única. Este tratamento pode ser repetido em cada 5 a 15 minutos, dependendo da gravidade e da tolerância do paciente. Em lactentes e crianças, a dose recomendada é de 0,01mg/kg, máximo de 0,3 mg, repetindo em 5 a 15 minutos se necessário. A intubação orotraqueal

imediate pode ser necessária. Angioedema e espasmo laríngeo podem tornar o acesso às vias aéreas impossível. Nestas circunstâncias, a punção da membrana cricotireoídea e ventilação a jato e/ou a cricotireoidotomia cirúrgica podem ser necessárias para manter a oxigenação cerebral. Os pacientes hipotensos devem ser colocados em posição de *Trendelenburg* (cabeça para baixo e pernas elevadas), e a infusão de solução salina fisiológica deve ser iniciada assim que obtido o acesso venoso. A hipotensão refratária deve ser revertida com drogas vasoativas como a dopamina, noradrenalina ou adrenalina (FIGUEIREDO, 2001; DAHL et al., 2010).

No Brasil, a Portaria nº 156, de 19 de janeiro de 2006, preconiza que o tratamento da anafilaxia é direcionado para três importantes manifestações: cutâneas (angioedema, urticárias), dificuldades respiratórias (estridor, laringoedema, laringoespasma e broncoespasmo) e hipotensão (BRASIL, 2006).

A epinefrina (adrenalina) é a droga mais importante para o manejo da anafilaxia e deve ser administrada por via intramuscular. A droga deve ser administrada para todos os pacientes com manifestações sistêmicas de anafilaxia, tais como dificuldade respiratória e hipotensão. É fundamental monitorar os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial, pulso e frequência respiratória) e manter o paciente aquecido. Como tratamento suporte, se o paciente apresentar hipotensão deve ser colocado em posição deitada com as pernas elevadas. Caso o problema dominante seja dificuldade respiratória, deve ser assegurada uma adequada oxigenação mantendo o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. Toda Unidade Básica de Saúde (UBS) deverá contar com materiais/equipamentos e medicamentos para o atendimento à anafilaxia (BRASIL, 2006). (Quadros 3 e 4)

Quadro 3 Tratamento principal (1 a 4) e tratamento suporte (5 a 9) à anafilaxia

Droga e via de administração	Frequência de administração	Dose (adulto)	Dose (criança)
1. Epinefrina (adrenalina) 1:1000, IM	Imediatamente, depois a cada 15-20 min, conforme necessário	0,3-0,5 mL	0,01 mL/Kg (Máx. 0,3mL)
2. Prometazina injetável, IM ou EV	A cada 12 horas	0,25-1,00 mg/Kg	-
3. Hidrocortisona, IM ou EV (infusão)	Preferencialmente de 30 segundos (100 mg) a 10 minutos (500 mg) a cada 6 horas	5-10 mg/Kg ou 500 mg	-
4. Succinato de metilprednisona, IM ou EV	A cada 6 horas	Inicial: 2 mg/Kg Manutenção: 0,8-1,0 mg/Kg/dia	-
5. Oxigênio úmido por máscara	-	100% - 4-6 L/min	-
6. Cloreto de Sódio 0,9%	-	3 mL	-
7. Fenoterol, solução para inalação	Repetir até 2 vezes, com intervalo de 20-30 min	0,5-1 gota/5Kg de peso, máx. 8 gotas	-
8. Epinefrina 1:1000, por nebulização	-	2,5-5 mL	-
9. Cloreto de sódio 0,9% ou Ringer Lactato, IV	-	1000-2000 mL	-

Fonte: BRASIL, 2006

Quadro 4 Materiais e medicamentos para atendimento à anafilaxia

Pessoal/Materiais/Equipamentos	Medicamentos
Equipe para administração de soluções parenterais	Solução de epinefrina aquosa 1:1000 (ampola=1mL=1mg)
Agulhas hipodérmicas e descartáveis	Prometazina (ampola=2mL=50mg)
Seringas	Oxigênio
Máscara plástica para a administração de oxigênio úmido	Fenoterol solução 0,5%
Cilindro de oxigênio, com válvula e manômetro em local de fácil visualização com saída para fluxômetro e umidificador	Solução de cloreto de sódio 0,9% (solução salina fisiológica, soro fisiológico – frasco de 250 e 500 mL)

Fonte: BRASIL, 2006

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anafilaxia necessita de um tratamento urgente devido ao seu início geralmente rápido, com rápida progressão e de extrema gravidade, que pode levar à morte. Todavia, em diversas ocasiões, a anafilaxia é diagnosticada como meras reações alérgicas, conduzindo a um tratamento e acompanhamento incorreto, sendo que o tratamento com adrenalina, embora sendo o tratamento de escolha, não seja realizado com a devida frequência.

É importante conhecer-se os procedimentos empregados para a reversão do quadro de anafilaxia, bem como procedimentos para sua profilaxia, tornando-se fundamental para se evitar óbitos que muitas vezes são frequentes.

Todos os pacientes que tenham sofrido um episódio de anafilaxia devem ser avaliados por um alergologista para tentar identificar as causas e elaborar um plano de ação específica para minimizar

o risco futuro de uma reação anafilática, visto que as exposições repetitivas aos alérgenos tornam a condição cada vez mais grave. Deste modo, devem ser instruídos sobre quais são os potenciais agentes responsáveis pela anafilaxia, para que possam evitar tais agentes desencadeadores desta severa reação de hipersensibilidade.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Revinter, 2005.
- ACERO, S. et al. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. **Alergol. Inmunol. Clin.**, v. 14, n. 3, p. 133-137, 1999.
- ANAFILAXIA. In: ASSOCIAÇÃO Brasileira de Alergia e Imunopatologia. São Paulo. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/imageBank/loreni_anafilaxia_revisado.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 156, de 19

- de janeiro de 2006. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 jan. 2006.
- CHAMBERLAIN, D. Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. **J. Accid. Emerg. Med.**, v.16, n. 4, p. 243-247, 1999
- DAHL, V. C. et al. GALAXIA: Guía de Actuación en Anafilaxia. Disponível em: <http://alergomucia.com/pdf2009/GALAXIA_2009.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2010.
- FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-ímmunes**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2001.
- FIGUEIREDO, L. F. P. Quais medidas imediatas no choque anafilático? **Rev. Ass. Med. Bras.**, São Paulo, v. 47, 4, p. 269-295, dez. 2001
- FRIDMAN, M. et al. Anafilaxia ao látex como fator de risco cirúrgico em pacientes portadores de mielomeningocele. **Rev. Bras. Ortop.**, v. 32, n. 2, p. 164-166, fev. 1997.
- GEHA, R.; ROSEN, F. **Estudo de Casos em Imunologia**. Tradução Cristina Bonorino. 3. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2002.
- GEORGE, H.; CAUGHEY, M.D. Tryptase genetics and anaphylaxis. **J. Allergy. Clin. Immunol.**, v. 117, n. 6, p. 1411-1414, jun. 2006
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **CECIL: tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2005.
- HIPERSENSIBILIDADE Celular. In: FACULDADE de Medicina da Bahia. Disponível em: <http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros_imuno/Hipersensibilidacedecelular.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2010.
- HUSTON, D. P. The biology of the immune system. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 278, n. 22, p. 1804-1814, 1997.
- LEANDRO, C. G. et al. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Rev. Bras. Med. Esporte**, Niteroi, v. 13, n. 5, set./out. 2007.
- LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003.
- LOUZADA Jr P.; OLIVEIRA F. R.; SARTI, W. Anafilaxia e reações anafilactóides. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 36, p. 399-403, abr./dez. 2003.
- MANIVANNAN, V. et al. Visual representation of National institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis. Int: **J Emerge Med.**, v. 2, n. 1, p. 3-5, 2009.
- MCLEAN-TOOKE, A. P. C. et al. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? **BMJ**, v. 327, dec. 2003.
- MORO, E. T. et al. **Reações alérgicas durante a anestesia: estratégia de investigação**. Disponível em: <http://www.saesp.org.br/lermais_materiais.php?cd_materiais=75>. Acesso em: 28 jan. 2010.
- PARSLOW, T. G. et al. **Imunologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2004.
- PASTORINO, A. C. Anafilxia. **Revista Virtual SOCESP**, v. 11, n. 2, mar./abril, 2001.

- PEAVY, R. D.; METCALFE, D. D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, v. 8, n. 4, p. 310-315, 2008.
- PEREIRA, N. F. **Abordagem terapêutica das reações anafiláticas e anafilatóides.** Disponível em: <<http://www.cremerj.com.br/palestras/528.PDF>>. Acesso em: 12 dez. 2009.
- PONTE, E. V.; RIZZO, J. A.; CRUZ, A. A. Inter-relação entre asma, atopia e infecções helmínticas. **J Bras. Pneumol.**, v. 33, n. 3, p. 335-342, 2007.
- PRADO, E; SILVA, M. J. B. Anafilaxia e reações alérgicas. **J Pediatr.**, v. 75, supl. 2, p. 259-267, 1999.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia.** 6. ed. Barueri, SP: Manole, 2003.
- RUBIO, C. et al.. Anafilaxia. **An. sist. sanit. Navar.**; v. 26, supl. 2, p. 103-110, 2003.
- SALGADO, P. **Frequência de sensibilização a alergênicos inalantes e alimentares num grupo de crianças até aos seis anos.** Monografia de Licenciatura (Graduação em Análises Clínicas e de Saúde Pública) – Instituto Politécnico de Saúde - Norte - Escola Superior de Saúde do Vale do Ave, Vila Nova de Famalicão, 2008.
- SOLÉ, D. et al.. Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 25, n. 3, p. 258-265, 2007
- SOLÉ, D.; SILVA, L. R.; ROSÁRIO-FILHO, N. A.; SARNI, R. O. S. et al.. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.** v. 31, n. 2, 2008.
- STITES, D. P.; TERR, A. **Imunologia básica.** Rio de Janeiro, RJ: Prentice-Hall do Brasil, 1992.
- VAZ, A. J; TAKEI, K.; BUENO, E. C. **Imunoensaios: fundamentos e aplicações.** Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2007.
- VERDOLIM, B. A.; BOAS, W. W. V.; GOMEZ, R. S. Alergia ao Látex: diagnóstico acidental após procedimento urológico. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 53, n. 4, p. 496–500, 2003

Recebido em: 21 setembro 2010

Acesso em: 29 março 2012