

SEPARATA CIENTÍFICA

2ª SEPARATA

LIFESAVING - EDIÇÃO N. 13 - AGOSTO 2019

EDIÇÃO ESPECIAL 3º ANIVERSÁRIO

TEMAS EM REVISÃO

Abordagem do doente traumatizado vértebro-medular

Lia Branco Pappamjkaïl

Anafilaxia: da fisiopatologia à abordagem emergente

Catarina Jorge

HOT TOPIC

Revisitar a Medicina Hiperbárica na Emergência Pré-hospitalar

B. Pereira, W. Costa

RUBRICA PEDIÁTRICA

O afogamento

Ana Cristina Fernandes

CASO CLÍNICO

Caso clínico selecionado

Rui Osório

Contactos:

www.chalgarve.min-saude.pt/lifesaving

issuu.com/lifesaving

lifesavingonline.com

facebook.com/revistalifesaving

facebook.com/vmerdtaro



TEMA DE REVISÃO

Anafilaxia:
da fisiopatologia à abordagem emergente*Catarina Jorge (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2054-2352>)*

Interna da Formação Específica em Medicina Interna

Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Faro

Resumo

A anafilaxia é uma síndrome sistémica de início súbito, potencialmente fatal, não sendo possível prever a gravidade total e velocidade de progressão dos sintomas; como tal, a identificação e tratamento precoces são o foco principal de atuação.

As principais manifestações clínicas ocorrem nos sistemas mucocutâneo, cardiovascular, respiratório e gastrointestinal. A incidência da anafilaxia tem vindo a aumentar, contudo ainda prevalece subestimada. Os mecanismos fisiopatológicos não são claramente compreendidos e a carência de estudos prospectivos e randomizados limitam a progressão e atualização na abordagem.

No presente artigo pretende-se fornecer uma visão geral desta entidade, realçando a importância da identificação precoce, diagnóstico e tratamento emergente, como modificadores de prognóstico.

Introdução

A anafilaxia é uma síndrome sistêmica aguda, potencialmente fatal, que resulta, habitualmente, de uma **reação de hipersensibilidade tipo I**.^{1,2,3} Foi descrita, pela primeira vez, em 1902 como “*Anaphylaxie*” (do grego *aná*=contrário e *phylaxis*=proteção) num estudo de imunização canina com toxinas de medusa Atlântica.⁴ Esta reação alérgica é do tipo imediata, podendo ocorrer até 1 hora após exposição a determinados antígenos (alimentos, fármacos, picada de insetos,...). Comumente é mediada por **imunoglobulina (Ig) E** e resulta na desgranulação dos mastócitos e basófilos, conduzindo à libertação de mediadores bioquímicos, responsáveis pela tradução clínica sistêmica.⁵

A prevalência de episódios de anafilaxia ao longo da vida, na população geral, varia entre 0,05% a 2%.^{6,7} Os vários estudos têm demonstrado uma crescente incidência desta condição clínica nas últimas décadas.^{8,9,10,11}

Os principais agentes precipitantes (“*triggers*”) da reação anafilática são os alimentos, fármacos (incluindo a imunoterapia e quimioterapia) e as picadas de inseto. Os alimentos são o principal fator precipitante na idade pediátrica (58%), sendo na fase adulta as picadas de inseto (55%) e os fármacos (21%) os mais comuns.^{12,13} Em crianças, os alimentos que mais frequentemente desencadeiam a anafilaxia são o amendoim, nozes, marisco e o leite de vaca.¹⁴ Nos adultos, os antibióticos (penicilina), seguidos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são os fármacos que mais se associam a esta entidade.¹⁵ Outros fármacos implicados são os anticorpos monoclonais e os biológicos.^{16,17} As vacinas, líquido seminal e a imunoterapia são exemplos de agentes etiológicos menos comuns.¹⁸ Apenas se pode afirmar que a anafilaxia tem causa idiopática após exclusão exaustiva de todas as possíveis causas.

O contacto com o alérgeno ocorre, maioritariamente, por via entérica ou parentérica, e menos frequentemente por inalação ou através da superfície cutânea.¹⁹ A anafilaxia pode ainda ocorrer quando o alérgeno está presente em combinação com outros fatores, como o exercício físico, álcool, stress, infeção ou exposição simultânea a outros alérgenos.^{5,19}

Fisiopatologia

A resposta imunológica, frequentemente a mediada por IgE, é a responsável pela maioria dos casos de anafilaxia; contudo, existem outros mecanismos não completamente esclarecidos. De acordo com *World Allergy Organization*, a anafilaxia é classificada consoante a sua patogenia em imunológica (mediada por IgE, IgG ou complemento) e não imunológica (desgranulação maciça dos mastócitos e basófilos na ausência de Ig).¹⁻²⁰ Contudo, na reação anafilática pode estar presente mais que um mecanismo fisiopatológico.

Mecanismos

Na resposta imunológica mediada por IgE, o alérgeno é, primeiramente, fagocitado pelas células apresentadoras de antígenos que, por sua vez, interagem com as células T *helper* tipo 2 e células B nos gânglios linfáticos, culminando na produção de IgE específica para esse alérgeno. A IgE entra na corrente sanguínea e distribui-se pelos tecidos, principalmente pela pele e mucosas do sistema respiratório e gastrointestinal. Os mastócitos tecidulares e os basófilos em circulação apresentam, na sua superfície, recetores de alta afinidade (FcεRI), onde se liga a IgE. Após a exposição, o alérgeno liga-se à IgE específica na superfície dos mastócitos e/ou basófilos, e, por via sinalização intracelular ocorre a ativação e desgranulação, libertando-se, assim, mediadores bioquímicos inflamatórios (p.e. histamina, triptase; fator de necrose tumoral [TNF]).⁵ A ação direta destes mediadores nos tecidos pode explicar os sintomas apresentados nesta reação, mas também o seu papel quimiotáxico, com o recrutamento de outras células inflamatórias, como os eosinófilos, levando à propagação da reação inflamatória.

A reação imunológica mediada por IgG foi apenas estudada em modelos animais e tem por base a ligação da IgG a outros recetores presentes nos macrófagos e neutrófilos, induzindo a libertação de fator ativador de plaquetas (FAP).^{2,20,21,22} O FAP promove a agregação plaquetária, a libertação de vasoconstritores (tromboxano A2 e serotonina) e aumenta a permeabilidade vascular.²³ A ativação do complemento através de imunocomplexos é um outro mecanismo imunológico proposto, frequentemente associado a certos fármacos, como a protamina.²⁴

Na anafilaxia não imunológica ocorre ativação dos mastócitos e/ou basófilos, sem envolvimento de Ig ou imunocomplexos, associando-se, frequentemente, a fármacos. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos deste tipo de reação é limitado.¹

O Papel dos Mediadores Bioquímicos

A desgranulação dos mastócitos e basófilos resulta na liberação sistêmica de vários mediadores bioquímicos, como por exemplo: histamina, triptase, heparina, quimase, TNF, interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13); prostaglandina D2 (PGD2); FAP e leucotrienos (B₄, C₄, D₄ e E₄).⁵ O papel individual dos mediadores no processo de anafilaxia não está claramente explicado. Consensualmente, a histamina apresenta um papel central na reação imunológica mediada por IgE, ativando os receptores H1 e H2 induzindo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, ocorrendo assim hipotensão, cefaleia e eritema. O prurido, rinorreia, taquicardia e broncospasmo resultam da ativação dos receptores H1.^{25,26} A ligação da histamina a este receptor estimula os endotelócitos a converter o aminoácido L-arginina em óxido nítrico (ON), que é um potente vasodilatador.²⁷ A triptase é uma protease que pode ativar os sistemas de complemento, coagulação e calicreína-cinina, potenciando alterações hemodinâmicas, angioedema, coagulação e lise (através ativação FXII), respetivamente.^{26,28} A gravidade clínica da reação anafilática correlaciona-se com os níveis séricos da histamina e da triptase.^{20,26} Os leucotrienos e PGD2 induzem broncoconstrição e aumentam a permeabilidade vascular, adicionando-se o efeito vasodilatador da PGD2.²⁹ Também são libertados mediadores moduladores com efeito anti-inflamatório e que limitam a reação anafilática, como por exemplo a quimase e heparina.²⁸

Fatores de risco

A idade avançada, certas comorbilidades e fármacos conferem ao indivíduo maior risco de anafilaxia com evolução clínica desfavorável ou deficiente resposta ao tratamento.^{30,31} A asma é um fator de risco para anafilaxia e associa-se a aumento da mortalidade em idades jovens.^{32,33,34} Outras doenças pulmonares como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e cardiovasculares são fatores de risco para reação anafilática grave e mortal em idosos.^{35,36} As infeções respiratórias, febre, exercício físico, stress bem como fase menstrual podem aumentar o risco de anafilaxia.³ Os bloqueadores beta (BB) e alfa-adrenérgicos (BA) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) podem conferir gravidade à reação anafilática, interferindo na resposta ao tratamento e nas respostas fisiológicas compensatórias deste processo. Assim, os BB causam efeitos alfa-adrenérgicos sem oposição, diminuem a resposta broncodilatadora e cardiovascular induzida pela adrenalina.³⁷ Também os BA diminuem o efeito da adrenalina e, conseqüente, a resposta terapêutica.³⁸ Os IECA bloqueiam a angiotensina (resposta compensatória) e reduzem a degradação das cininas, o que potencia a reação anafilática.^{37,39} Estudos demonstram que

associação destes fármacos ou associações de antihipertensores conferem maior gravidade clínica e aumento das admissões hospitalares.^{40,41} O etanol, os opiáceos e os AINE podem exacerbar a clínica da anafilaxia através da ativação não imunológica dos mastócitos ou formação de leucotrienos.⁴²

Diagnóstico

O diagnóstico de anafilaxia é clínico, necessitando, para tal, de uma anamnese completa, com análise detalhada dos sintomas e sinais apresentados, a sua evolução temporal e a identificação de possíveis fatores precipitantes.

Habitualmente, os sintomas instalam-se subitamente e progridem rapidamente, podendo culminar em morte em minutos. Os sintomas podem ocorrer sequencialmente ou em simultâneo. Por vezes, ocorrem padrões anafiláticos temporais bifásicos (recorrência da clínica após resolução inicial, sem exposição ao *trigger*) e prolongados (horas, dias ou mesmo semanas de duração).^{43,43}

Raramente surgem reações anafiláticas tardias, com apresentação de sintomas algumas horas após a exposição.⁴⁵ Podem surgir pródromos na reação anafilática, como o prurido e sensação de queimadura na região acral (mão e pé) ou genital, sabor metálico, cefaleia e desorientação.¹⁹

As principais manifestações clínicas ocorrem nos **sistemas mucocutâneo, cardiovascular, respiratório e gastrointestinal**. Cerca de 90% dos casos de anafilaxia cursam com atingimento mucocutâneo sob forma exantema urticariforme, prurido, eritema e angioedema (edema periorbitário, dos lábios, língua, úvula, faringe ou laringe). Nos casos mais graves, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, mobilizam o líquido intravascular para o espaço extravascular, conduzindo a hipovolémia e conseqüente hipotensão arterial e taquicardia. A hipotonia, síncope, tonturas, disritmias, perturbações da condução ou mesmo isquémia miocárdica são exemplos de envolvimento cardiovascular. Os sintomas respiratórios, presentes em 70% dos casos, incluem a rinorreia, dispneia, pieira, tosse, estridor, disfonia, taquipneia e broncospasmo com prolongamento do tempo expiratório. A obstrução da via aérea (OVA) por edema laríngeo e a broncoconstrição, especificamente no doente asmático, conferem elevado risco de vida, num curto período de tempo, por hipóxia associada. A dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, meteorismo, incontinência de esfíncteres são exemplos de sintomas gastrointestinais.^{2,19}

As causas de anafilaxia potencialmente fatal são a **OVA** e o **choque misto** (distributivo, hipovolémico ou mesmo cardiogénico – por envolvimento cardíaco direto).^{19,33,46}

A) Critérios de diagnóstico e gravidade

Em 2006 foram publicados, pela primeira vez, os critérios de diagnóstico de anafilaxia, com intuito de uniformizar e facilitar o diagnóstico.

Atualmente, o diagnóstico assenta em 3 critérios clínicos, que resultam de associações entre as variadas manifestações clínicas (Tabela 1, Fig. 1).^{2,47}

Contudo, estes critérios não devem substituir o bom senso clínico, até porque a reação anafilática pode ter uma apresentação variável ou mesmo mimetizar outras entidades clínicas.

Atendendo às manifestações e gravidade clínica é possível estratificar a anafilaxia em 4 graus (Tabela 2).⁴⁸

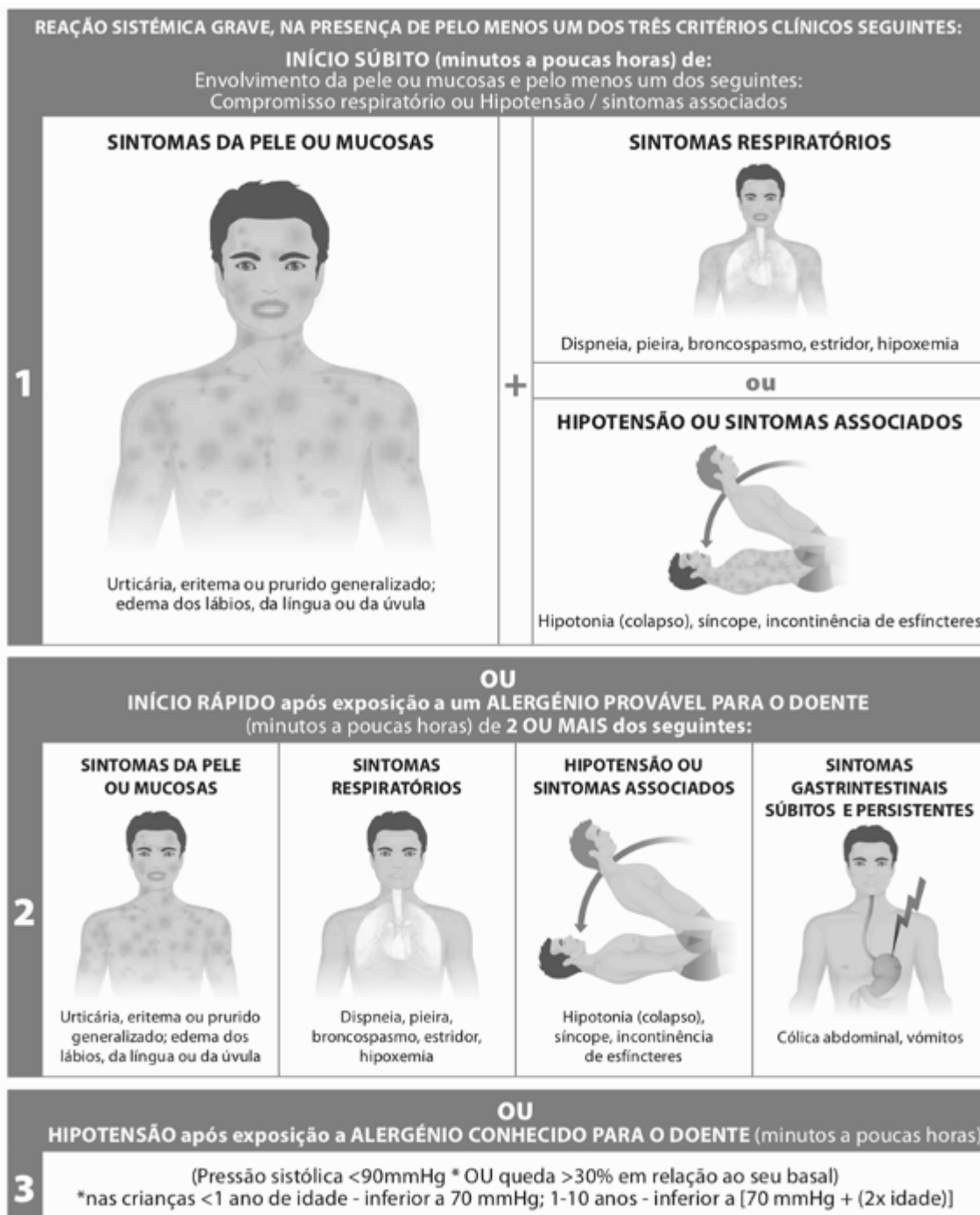


Figura 1. Diagnóstico da anafilaxia.

Fonte: Poster do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC).

Adaptado de Carneiro-Leao L, Santos N, Gaspar A, Grupo de interesse de "Anafilaxia EDIFDS. [Letter to the Editor: Anaphylaxis, Diagnosis and Treatment]. Acta Med Port. 2018;31(2):134-5.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA

A anafilaxia é muito provável quando **qualquer um dos seguintes critérios é cumprido**

Critério 1

Instalação clínica aguda (minutos a várias horas), **envolvendo a pele, mucosa ou ambos** (por exemplo, exantema urticariforme, prurido ou eritema; edema dos lábios-língua-úvula) e **pelo menos um** dos seguintes:

- **Compromisso respiratório** (p.e dispneia, sibilos/brôncoespasmo, estridor, hipoxemia)
- **Redução da pressão arterial (PA)* ou sintomas de hipoperfusão e disfunção de órgão** (p.e hipotonia, síncope, incontinência).

Critério 2

Dois ou mais dos seguintes, que ocorrem rapidamente após uma provável exposição a um alérgico (minutos a várias horas):

- **Envolvimento mucocutâneo** (p.e urticária generalizada, prurido, edema dos lábios, língua e úvula).
- **Compromisso respiratório** (p.e, dispneia, sibilos/brôncoespasmo, estridor, hipoxemia).
- **Redução da PA* ou sintomas de hipoperfusão e disfunção de órgão** (p.e hipotonia, síncope, incontinência)
- **Sintomas e sinais gastrintestinais persistentes** (p.e, dor abdominal, vômitos).

Critério 3

Redução da PA*, após exposição a um alérgico conhecido para o doente (minutos a várias horas):

- **Lactente e Crianças:** redução da PA sistólica (específica para a idade)⁹ ou redução superior que 30% da PA sistólica.
- **Adulto:** PA sistólica inferior a 90mmHg ou uma redução superior a 30% do perfil tensional basal.

Tabela 1. Critérios de classificação da anafilaxia.

Legenda: p.e – por exemplo; PA – Pressão arterial; Redução PA sistólica nas crianças é definida como: (i) inferior a 70 mmHg nas idades compreendidas entre 1 mês a 1 ano; (ii) inferior a (70 mmHg + 2x Idade) nas idades entre 1 a 10 anos; (iii) inferior a 90 mmHg dos 11 aos 17 anos.

Adaptado de Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy*

Grau	PELE E MUCOSAS	GASTRO INTESTINAL	RESPIRATÓRIO	CARDIO VASCULAR
I	Prurido; Eritema Urticária Angioedema			
II	Prurido; Eritema Urticária Angioedema	Náuseas Cólicas	Rinorreia Disfonia Dispneia	Taquicardia Hipertensão Arritmia
III	Prurido; Eritema Urticária Angioedema	Vômitos Incontinência de esfínteres	Edema laringe Brôncoespasmo Cianose	Choque
IV	Prurido; Eritema Urticária Angioedema	Vômitos Incontinência esfínteres	Paragem respiratória	Paragem cardíaca

Tabela 2. Estratificação da gravidade da reação anafilática de acordo com a apresentação clínica.

Adaptado de Ring, J. and K. Messmer, *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet, 1977. 1(8009): p. 466-9.*

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais têm um valor limitado no diagnóstico de anafilaxia, até porque o doseamento sérico da histamina e triptase não está disponível no imediato. Assim, o início do tratamento não deve ser protelado.⁴⁹ A determinação destes mediadores pode apoiar, retrospectivamente, o diagnóstico, contudo as elevações ocorrem de forma transitória, e podem nem ser detetadas em alguns doentes. Os níveis de triptase raramente aumentam na reação anafilática sem choque ou quando o *trigger* é o alimento, devendo ser considerada a hipótese de mastocitose sistémica quando os níveis iniciais desta protease são elevados.^{18,50}

Abordagem ao doente: Tratamento emergente

O reconhecimento precoce e o tratamento imediato são os objetivos principais na abordagem da anafilaxia, de forma a prevenir a progressão para choque e **OVA**, condições clínicas ameaçadoras de vida.³³ Além disso, a resposta à adrenalina é mais eficaz nas fases precoces da anafilaxia, quando comparada com a sua administração tardia, a qual se associa um prognóstico desfavorável.^{51,52}

As recomendações para o tratamento agudo da anafilaxia baseiam-se em consensos de peritos, dada a ausência de estudos randomizados nesta área. Contudo, é consensual que a adrenalina seja a terapêutica de primeira linha no tratamento da reação anafilática, não existindo contra-indicação absoluta ao seu uso.^{2,18}

O algoritmo proposto na Fig. 2 resume a abordagem imediata da anafilaxia e foi desenvolvido pelo *Resuscitation Council*.⁵³

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica emitiu um protocolo de abordagem à anafilaxia, intitulado “Anafilaxia: Diagnóstico e Tratamento, onde resume a abordagem desta entidade (Fig. 3).⁴⁷

Na primeira abordagem, é imperativo excluir o *trigger*, quando presente, e avaliar a **Via Aérea (A)**, a **Respiração e Ventilação (B)**, **Circulação (C)** e **Estado Neurológico (D)**.

A intubação orotraqueal (IOT) deve ser considerada se existir risco iminente de **OVA** por angioedema; o seu atraso pode conduzir ao compromisso ventilatório grave. É considerada uma via aérea difícil pelo que deve ser realizada por clínicos experientes.⁴²

É recomendada a administração precoce de adrenalina por via intramuscular (IM), preferencialmente, na face antero-lateral e média da coxa, na dose 0,5mg (preparação 1mg/

mL), e a sua repetição a cada 5 a 15 minutos, ou mais frequentemente.^{19,42} A adrenalina induz broncodilatação, vasoconstricção, com conseqüente redução do edema.^{3,5} A via IM é mais rápida que a subcutânea e mais segura que a intravenosa (IV).^{54,55}

Concomitantemente, o doente deve ser posicionado em decúbito dorsal, com elevação dos membros inferiores, de modo a promover o retorno venoso (exceto grávida – decúbito lateral esquerdo).

Nos doentes com redução mantida da pressão arterial, após ressuscitação volémica inicial com cristalóide, ou resposta incompleta à adrenalina, encontram-se em “alerta vermelho”, uma vez que por redução severa do volume intravascular pode ocorrer por mobilização de grandes quantidades de fluídos para o líquido extravascular, necessitando os doentes, não raras vezes, de administrações de volumes mais elevados e de forma rápida (1 a 2L e repetir, se necessário, no doente hipotenso).⁴²

A suplementação de oxigénio (com variação de FiO₂ 31-50% até 70%, se necessário) e os broncodilatadores (salbutamol: 2,5 a 5mg em 3 mL de solução salina, por nebulização) devem ser instituídos nos doentes com compromisso respiratório.⁴²

Outras opções terapêuticas podem ser consideradas como segunda linha, pois apresentam um início de ação prolongado. São exemplos os anti-histamínicos H₁ (difenidramina IV e cetirizina oral), antihistamínicos H₂ (ranitidina) e glucocorticoides.^{3,42,54} A avaliação contínua hemodinâmica não invasiva, oximetria de pulso e débito urinário são elementos fundamentais na monitorização.^{42,54}

Anafilaxia refratária

A adrenalina IV está indicada no doente em choque que não respondeu às doses IM iniciais nem ao *fluid challenge*. A perfusão contínua de adrenalina deve ser iniciada a 0,1µg/Kg/min e titulada de acordo com o perfil tensional, frequência cardíaca e oxigenação. A infusão intravenosa lenta é menos provável de causar hipertensão extrema ou arritmias ventriculares. Outros agentes vasopressores podem ser utilizados em associação à adrenalina (noradrenalina e dopamina). O Glucagon deve ser administrado em doentes medicados com beta-bloqueador que não respondem a adrenalina, pelo seu efeito cronotrópico e inotrópico positivos (1 a 5 mg IV em cinco minutos e posterior perfusão 5 to 15 µg/minute).⁵⁶

Reacção Anafilática

- A – Via Aérea
- B – Respiração e Ventilação
- C – Circulação
- D – Neurológico
- E – Exposição

Diagnóstico – procure por:

- Início **agudo**
- Problemas na Via aérea (A) e/ou Respiração (B) e/ou circulação, com **potencial risco de vida**^º
- E, geralmente, alterações cutâneas

- Pedir ajuda;
- Colocar o doente em decubito dorsal e elevar os membros inferiores.

ADRENALINA IM

Disponibilidade de Equipamento:

- Assegurar via aérea
- Oxigenioterapia
- *Fluid challenge*^º
- Monitorização: eletrocardiográfica; oximetria de pulso; pressão arterial

ºRisco de vida:

- A – angioedema, disfonia, estridor
- B – Taquipneia, sibilos, fadiga, cianose, SpO₂ < 92% m confusão
- C – palidez, hipotensão, extremidades frias, síncope, sonolência/ coma

ºADRENALINA

Administrar IM, preferencialmente, a menos que se se possua experiência com adrenalina IV

- **Doses IM** 1:1000 (1 mg/mL)

Repetir após 5 min, se não melhor

Adulto 500µg IM (0,5mL)

> 12 anos 500µg IM (0,5mL)

6 a 12 anos 300µg IM (0,3mL)

< 6 anos 150µg IM (0,15mL)

- **Dose IV** - administrada unicamente por especialista experiente

Adulto 50µg IV

º Fluid challenge - Cristalóide

Adulto 500 a 1000 mL

Criança 20 mL/Kg

- Suspender o colóide se for esta a causa da anafilaxia.

Figura 2. Algoritmo de abordagem da anafilaxia.

Legenda: IM – intramuscular; IV – intravenoso; SpO₂ – saturação periférica de oxigénio

Adaptado de Burton C, Worth A. UK Resuscitation Council guidelines on emergency treatment of anaphylactic reactions: a primary care perspective. *Prim Care Respir J.* 2008;17(2):60-1.

1º PASSO (executar simultaneamente)	
AVALIAR Vias aéreas (<i>Airways</i>), Respiração (<i>Breathing</i>), Circulação (<i>Circulation</i>), Estado de consciência (<i>Disability</i>), Pele (<i>Exposure</i>)	
ADRENALINA IM Mesmo na ausência de hipotensão ou choque Dose: 0,01mg/Kg (máx: 0,5mg/dose); Solução aquosa, 1:1000 (1mg/mL); na face anterolateral da coxa	
MEDIDAS GERAIS	POSICIONAR o doente Decúbito dorsal com membros inferiores elevados Semi-sentado se dispneia Posição lateral de segurança se vômitos ou perda de consciência Decúbito lateral esquerdo se grávida
	MONITORIZAR o doente (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, saturação de O ₂)
	Se possível REMOVER O ALERGÊNIO conhecido ou provável
	Administrar O₂ SUPLEMENTAR (10-15 L/min; FIO ₂ ~40-80%)
	Considerar colocação de ACESSO VENOSO PERIFÉRICO
Colheita de sangue para TRIPYASE (primeiros 30 a 90min ou até 6h após início dos sintomas)	
↓	
2º PASSO (executar concomitantemente ou em sequência)	
ADMINISTRAR ANTI-HISTAMÍNICO	Preferencialmente oral e não sedativo (até 4 vezes a dose diária) Se necessário EV ou IM: CLEMISTINA 0,025mg/kg/dose (máx: 2mg) ou HIDROXIZINA 1mg/Kg/dose (máx: 100mg)
ADMINISTRAR CORTICÓIDE	Preferencialmente oral: Metilprednisolona ou Prednisolona 1-2 mg/kg/dose Se necessário EV: METILPREDNISOLONA 1-2mg/kg/dose lento (máx: 250mg) ou HIDROCORTISONA 4mg/Kg/dose (máx: 200mg)
REPETIR ADRENALINA IM	Se necessário repetir ADRENALINA IM (de 5 em 5 minutos até 3 administrações) Dose: 0,01mg/Kg (máx: 0,5mg/dose); solução aquosa, 1:1000 (1mg/mL); face anterolateral da coxa
CONSIDERAR ACRESCENTAR:	Se BRONCOSPASMO Salbutamol inalado: - pMDI com câmara expansora, 50µg/Kg/dose (máx: 1000µg) - nebulização com 0,03mL/Kg/dose (máx: 1mL)
	Se HIPOTENSÃO FLUIDOTERAPIA EV: soro fisiológico ou solução cristalóide 20mL/kg (máx: 1000mL) em infusão rápida (10 a 20 minutos). Repetir se necessário
	Se sob beta-bloqueador ou hipotensão persistente GLUCAGON EV 30µg/Kg/dose (máx: 1mg)
Anti-histamínico H ₂	RANITIDINA EV 1mg/Kg/dose (máx: 50mg)
↓	
Sem melhoria? Todos os fármacos usados e em doses máximas?	
Rever Diagnóstico Rever tratamento e medidas gerais Rever remoção do alergénio	Considerar ADRENALINA EV Solução diluída (1:10.000) em perfusão lenta (0,1µg/kg/minuto); Sala de Emergência ou Cuidados Intensivos
Em qualquer altura:	
Se dificuldade respiratória / insuficiência respiratória refractária ou edema da glote:	ENTUBAÇÃO orotraqueal ou nasotraqueal
Se paragem cardiorrespiratória:	SUPORTE AVANÇADO DE VIDA
Após resolução dos sintomas: <i>Check-list para ALTA</i>	
VIGIAR pelo menos 8 a 24 horas (de acordo com gravidade do quadro)	Prescrever anti-histamínico oral não sedativo e corticóide oral Considerar prescrição de dispositivo auto-injector de adrenalina (e seu treino) Referenciar para CONSULTA DE IMUNOALERGOLOGIA Registar no CPARA (Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas)

Figura 3. Tratamento da anafilaxia.


Fonte: Poster do Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC).

Adaptado de Carneiro-Leao L, Santos N, Gaspar A, Grupo de interesse de "Anafilaxia EDIFDS. [Letter to the Editor: Anaphylaxis, Diagnosis and Treatment]. Acta Med Port. 2018;31(2):134-5.

Prognóstico

A taxa de mortalidade é habitualmente inferior a 1 % nos estudos populacionais, contudo o risco é superior em certos grupos, como os doentes asmáticos.^{32,57} Os dados disponíveis são muito limitados, estando, provavelmente subestimados.⁵³ A avaliação do risco de recorrência carece de evidencia científica, sendo estimada em 1 em cada 12 casos por ano num estudo britânico.⁵⁸ De acordo com os estudos mais recentes, prevê-se que o número de admissões hospitalares por anafilaxia continue a aumentar.⁵⁸

Conclusão

A anafilaxia é uma condição clínica potencialmente fatal cujo o reconhecimento e tratamento precoce tem um importante peso no prognóstico. Caracteriza-se pela instalação súbita e evolução rápida de sinais e sintomas após exposição a um alérgeno, podendo acometer o sistema mucocutâneo, cardiovascular, respiratório e gastrointestinal. A adrenalina assume a primeira linha no tratamento desta reação, não existindo contraindicações absolutas ao seu uso. Face à carência de estudos realizados até a atualidade, é notório que a anafilaxia continua subdiagnosticada, subreportada e subtratada. Assim, estudos prospetivos e randomizados são prementes para fomentar a evidência na abordagem da anafilaxia. Os mecanismos fisiopatológicos não estão claramente esclarecidos e, alguns, apenas foram realizados em modelos animais. Neste sentido, e com intuito de desenvolver novas armas terapêuticas, seria pertinente incentivar a investigação neste âmbito. A identificação dos fatores de risco e o *trigger* da reação anafilática são elementos essenciais na investigação etiológica de cada indivíduo. 

Editor: **André Villareal**

MÉDICO VMER
sambandre@hotmail.com

Referências bibliográficas

- Johansson, S.G., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(5): p. 832-6.
- Sampson, H.A., et al., *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium*. Annals of Emergency Medicine, 2006. **47**(4): p. 373-380.
- Simons, F.E.R., et al., *World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. **127**(3).
- Portier P., R.C., *De L'action anaphylactique de certain venins*. CR Séances Mem Société de Biologie Paris, 1902. **54**:170.
- Kemp, S.F. and R.F. Lockey, *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(3): p. 341-8.
- Lieberman, P., et al., *Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **97**(5): p. 596-602.
- Wood, R.A., et al., *Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(2): p. 461-7.
- Decker, W.W., et al., *The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(6): p. 1161-5.
- Lin, R.Y., et al., *Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **101**(4): p. 387-93.
- Sheikh, A., et al., *Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England*. J R Soc Med, 2008. **101**(3): p. 139-43.
- Turner, P.J., et al., *Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. **135**(4): p. 956+.
- Worm, M., *Epidemiology of anaphylaxis*. Chem Immunol Allergy, 2010. **95**: p. 12-21.
- Poulos, L.M., et al., *Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(4): p. 878-84.
- Derby, C.J., M.H. Gowland, and J.O.B. Hourihane, *Sesame allergy in Britain: A questionnaire survey of members of the Anaphylaxis Campaign*. Pediatric Allergy and Immunology, 2005. **16**(2): p. 171-175.
- Stevenson, D.D., *Aspirin and NSAID sensitivity*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(3): p. 491-505, vii.
- Cox, L., et al., *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(6): p. 1373-7.
- Patel, D.D. and R.M. Goldberg, *Cetuximab-associated infusion reactions: pathology and management*. Oncology (Williston Park), 2006. **20**(11): p. 1373-82; discussion 1382, 1392-4, 1397.
- Lieberman, P., et al., *The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 477-80 e1-42.
- Ring, J., et al., *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB)*. Allergo J Int, 2014. **23**(3): p. 96-112.
- Finkelman, F.D., *Anaphylaxis: lessons from mouse models*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(3): p. 506-15; quiz 516-7.

21. Strait, R.T., et al., *Pathways of anaphylaxis in the mouse*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **109**(4): p. 658-68.
22. Jonsson, F., et al., *Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis*. J Clin Invest, 2011. **121**(4): p. 1484-96.
23. Kinn, J.W. and R.J. Bache, *Effect of platelet activation on coronary collateral blood flow*. Circulation, 1998. **98**(14): p. 1431-7.
24. Weiss, M.E., et al., *Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine*. N Engl J Med, 1989. **320**(14): p. 886-92.
25. Kaliner M, S.R., Summers R, Shelhamer JH., *Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 receptor antagonists on cardio-vascular and pulmonary responses*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1981. **68**(5): p. 365 - 371.
26. Lin, R.Y.e.a., *Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2000. **106**(1 Pt 1): p. 65.
27. Mitsuhashi, H., R. Shimizu, and M.M. Yokoyama, *Role of nitric oxide in anaphylactic shock*. J Clin Immunol, 1995. **15**(6): p. 277-83.
28. Adkinson Jr, N.e.a., *Anaphylaxis*, in *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 2013, Saunders.
29. Jonathan P. Arm, T.H.L., *Sulphidopeptide Leukotrienes in Asthma*. Clinical Science, 1993. **84**(5): p. 501-510.
30. Worm, M., et al., *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe*. Allergy, 2012. **67**(5): p. 691-8.
31. Motosue, M.S., et al., *Risk factors for severe anaphylaxis in the United States*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017. **119**(4): p. 356-361 e2.
32. González-Pérez, A., et al., *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(5): p. 1098-1104.e1.
33. Pumphrey, R., *Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?* Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2004. **4**(4): p. 285-290.
34. Iribarren, C., et al., *Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010. **104**(5): p. 371-7.
35. Greenberger, P.A., B.D. Rotskoff, and B. Lifschultz, *Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007. **98**(3): p. 252-7.
36. Mulla, Z.D. and F.E. Simons, *Concomitant chronic pulmonary diseases and their association with hospital outcomes in patients with anaphylaxis and other allergic conditions: a cohort study*. BMJ Open, 2013. **3**(7).
37. Mueller, U.R., *Cardiovascular disease and anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2007. **7**(4): p. 337-41.
38. Watson, A., *Alpha adrenergic blockers and adrenaline. A mysterious collapse*. Aust Fam Physician, 1998. **27**(8): p. 714-5.
39. Rueff, F., et al., *Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(5): p. 1047-54.
40. Nassiri, M., et al., *Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(2): p. 491-9.
41. Lee, S., et al., *Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(4): p. 1103-8.
42. Simons, F.E., *Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S161-81.
43. Lee, S., et al., *Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015. **3**(3): p. 408-16 e1-2.
44. Stark, B.J. and T.J. Sullivan, *Biphasic and protracted anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 1986. **78**(1 Pt 1): p. 76-83.
45. Commins, S.P., et al., *Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat*. Allergol Int, 2016. **65**(1): p. 16-20.
46. Pumphrey, R.S. and I.S. Roberts, *Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions*. J Clin Pathol, 2000. **53**(4): p. 273-6.
47. Carneiro-Leao, L., et al., [Letter to the Editor: *Anaphylaxis, Diagnosis and Treatment*]. Acta Med Port, 2018. **31**(2): p. 134-135.
48. Ring, J. and K. Messmer, *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes*. Lancet, 1977. **1**(8009): p. 466-9.
49. Vadas, P., B. Perelman, and G. Liss, *Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(1): p. 144-9.
50. Valent, P., et al., *Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal*. Int Arch Allergy Immunol, 2012. **157**(3): p. 215-25.
51. Sheikh, A., et al., *Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review*. Allergy, 2009. **64**(2): p. 204-12.
52. Simons, K.J. and F.E. Simons, *Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(4): p. 354-61.
53. Burton, C. and A. Worth, *UK Resuscitation Council guidelines on emergency treatment of anaphylactic reactions: a primary care perspective*. Prim Care Respir J, 2008. **17**(2): p. 60-1.
54. Simons, F.E., et al., *International consensus on (ICON) anaphylaxis*. World Allergy Organ J, 2014. **7**(1): p. 9.
55. Muraro, A., et al., *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy, 2014. **69**(8): p. 1026-45.
56. White, J.L., et al., *Patients Taking beta-Blockers Do Not Require Increased Doses of Epinephrine for Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(5): p. 1553-1558 e1.
57. Brown, A.F., D. McKinnon, and K. Chu, *Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(5): p. 861-6.
58. Mullins, R.J., *Anaphylaxis: risk factors for recurrence*. Clin Exp Allergy, 2003. **33**(8): p. 1033-40.