

# Manejo da anafilaxia e a importância dos autoinjetores de epinefrina

## *Management of anaphylaxis and the importance of self-injectable epinephrine*

Raquel Pitchon<sup>1</sup>, Adriana Pitchon dos Reis<sup>2</sup>, André Chuster de Souza<sup>3</sup>, Bruna Fonseca Vieira<sup>2</sup>, Carolina Seara Couto<sup>2</sup>, Henrique Pitchon Magalhaes Ribeiro<sup>2</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20160060

### RESUMO

Anafilaxia é definida como uma reação alérgica grave, com início abrupto e que pode causar a morte. É uma emergência médica que surge geralmente minutos a duas horas após exposição ao agente desencadeador. Entre os fatores mais comuns estão os alimentos, os medicamentos e os venenos de insetos. As estimativas de prevalência são imprecisas, devido a subdiagnóstico, subnotificação e codificação incorreta da doença. O maior número de casos ocorre em crianças e adolescentes. Estudos epidemiológicos recentes sugerem aumento da incidência de anafilaxia. A gravidade da reação varia individualmente e a morte, em geral, se dá por asfixia secundária à obstrução das vias aéreas ou por choque. O processo pode ser rapidamente progressivo e não se ter previsibilidade quanto à sua evolução. O diagnóstico da anafilaxia baseia-se em critérios clínicos. É essencial o diagnóstico precoce para início imediato do tratamento, o que possibilitará a prevenção da progressão do quadro para situações que ameaçam a vida, como o choque e a parada cardiorrespiratória. A epinefrina ou adrenalina por via intramuscular é a medicação de primeira escolha para o tratamento. Com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade pela doença em ambientes comunitários, são primordiais a educação dos pacientes, dos seus familiares, cuidadores, profissionais de saúde e o uso dos autoinjetores de epinefrina, ainda não disponíveis no Brasil.

**Palavras-chave:** Anafilaxia; Epinefrina, Hipersensibilidade Alimentar;, Hipersensibilidade a Drogas; Mordeduras e Picadas de Insetos; Hipersensibilidade; Mortalidade; Pediatria.

### ABSTRACT

*Anaphylaxis is defined as a severe allergic reaction, with abrupt onset and it can lead to death. It is a medical emergency that usually appears minutes to two hours after exposure to the triggering agent. The most common triggers are food, drugs and insect venoms. The prevalence estimates are inaccurate due to underdiagnosis, underreporting and incorrect coding of the disease. The largest number of cases occur in children and adolescents. Recent epidemiological studies suggest an increase in the incidence of anaphylaxis. The severity of the reaction varies individually and death usually occurs due to asphyxia secondary to airway obstruction or shock. The process can be rapidly progressive and unpredictable as to its evolution. The diagnosis of anaphylaxis is based on clinical criteria. The early diagnosis is essential for immediate treatment, which will prevent the progression of the condition to life-threatening situations, as shock and cardiac arrest. The intramuscularly epinephrine or adrenaline is the first choice of treatment. In order to reduce morbidity and mortality from the disease in community settings,*

<sup>1</sup> Médica Pediatra, Alergista e Imunologista, Mestranda em Saúde da Criança e Adolescente, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Faculdade de Medicina-FM, Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMMG – Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médico-Residente de Clínica Médica, Mestrando em Ciências da Saúde, Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG); FCMMMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

*Instituição:*  
Hospital Mater Dei,  
Belo Horizonte, MG - Brasil

*Autor correspondente:*  
Raquel Pitchon  
E-mail: reispitchon@gmail.com

*patients, their families, caregivers, health professional education and the use of epinephrine auto-injectors, not yet available in Brazil, are essential.*

**Key words:** *Anaphylaxis; Epinephrine; Food Hypersensitivity; Drug Hypersensitivity; Insect Bites and Stings; Hypersensitivity; Mortality; Pediatrics.*

## INTRODUÇÃO

Anafilaxia é definida como uma reação alérgica grave, com início abrupto e que pode causar a morte. É uma emergência médica que surge geralmente minutos a duas horas após exposição ao agente desencadeador. Entre os fatores mais comuns estão os alimentos, os medicamentos e os venenos de insetos. Outros agentes podem estar envolvidos, como o látex, hemoderivados e contrastes radiológicos.<sup>1</sup>

A doença ocorre em ambientes comunitários e extra-hospitalares. Sua prevalência na população é estimada entre 0,5 e 2%. O uso de diversas definições para anafilaxia em diferentes populações estudadas é um fator que colabora para o subdiagnóstico. Muitos pacientes que apresentam o quadro por vezes não procuram assistência médica ou podem receber outros diagnósticos como asma ou cardiopatias. A morte por anafilaxia é considerada rara.<sup>2</sup> No entanto, a subnotificação de mortes provavelmente ocorre por uma série de razões. Estas incluem informação clínica incompleta, a falta de um histórico das comorbidades, do uso de medicamentos, do abuso de drogas ou álcool. Os sintomas e sinais iniciais de insuficiência respiratória associam-se mais aos episódios fatais que os de colapso circulatório.<sup>3</sup> Esses achados frequentemente são registrados como causa básica do óbito sem, contudo, ser citada a anafilaxia. Portanto, as estimativas de prevalência são imprecisas, devido a

subdiagnóstico, subnotificação e codificação incorreta. O maior número de casos é referido em crianças e adolescentes. Segundo Poulos *et al.*<sup>4</sup>, a taxa de ocorrência é crescente, especialmente em pessoas jovens.

## FISIOPATOLOGIA

A anafilaxia é resultado da ativação dos mastócitos e basófilos e liberação maciça dos mediadores biologicamente ativos contidos em seus grânulos e neoformados como histamina, triptase, prostaglandina, leucotrieno, citocina, entre outros.

Os mecanismos que provocam o processo de degranulação celular podem ser subdivididos em: imunológico, não imunológico e idiopático. As reações imunológicas, em geral, são mediadas pelos anticorpos imunoglobulina E (IgE), produzidos para alérgenos diversos. Entre os mais comuns estão os alimentos, veneno de insetos, proteínas ou peptídeos, medicamentos, látex, contrastes radiológicos e agentes diagnósticos (Tabela 1). A IgE, sintetizada em resposta ao contato com o alérgeno e reconhecido como antígeno em um indivíduo previamente sensibilizado, agrega-se aos receptores de alta afinidade de IgE (FcεRI) dos mastócitos e basófilos, resultando na ativação de quinases intracelulares. Uma complexa cascata de reações provoca o aumento da concentração de cálcio intracelular, determinando a liberação do conteúdo dos grânulos. As substâncias biologicamente ativas liberadas, como triptase, outras proteases, histamina e peptídeos antimicrobianos contribuem para a inflamação tecidual. Nesse processo são sintetizados novos mediadores como leucotrienos e prostaglandinas, que estimulam a broncoconstrição e o aumento da permeabilidade vascular.<sup>5</sup>

**Tabela 1 - Principais agentes da anafilaxia e seus mecanismos\***

	Agente causal	Mecanismo
Alimentos	Leite de vaca, ovo, trigo, peixe, soja, crustáceos, amêndoas, nozes e castanha do pará	Mediada por IgE
Veneno de insetos	Vespas, marimbondo, abelha, formiga	Mediada por IgE
Proteínas ou peptídeos	Estreptoquinas, insulina, vacina de alérgenos, látex Líquido seminal Bloqueadores neuromusculares	Mediada por IgE Algumas mediadas por IgE Ativação de mastócitos (pode ser mediada por IgE)
Analgésicos e anti-inflamatórios	AAS e AINH	Produção de leucotrieno D4, supressão de prostaglandina, ativação de mastócitos
Agentes diagnósticos	Contrastes radiológicos Fluoresceína	Idiopático Idiopático

Continua...

... continuação

**Tabela 1 - Principais agentes da anafilaxia e seus mecanismos**

	Agente causal	Mecanismo
Relacionados a procedimentos	Membranas de diálise Plasma e plaquetas  Imunoglobulina EV	Ativação do complemento Ativação do complemento (algumas mediadas por IgE) Ativação do complemento
Miscelânea	Anticorpo monoclonal  Inibidores da Enzima conversora da Angiotensina (ECA) Exercício Exercício + alimento Idiopática Látex	Mediada por IgE (provável) Idiopático  Idiopático Idiopático Idiopático Idiopático Mediado por IgE

Fonte: adaptado de Greenberger PA et al.<sup>3</sup>

Outro grupo de reações, também denominadas imunológicas, não é mediado por IgE e pode ocorrer pela ativação do complemento, da imunoglobulina G (IgG) ou até mesmo pela ação direta dos receptores *Tool-like* dos mastócitos e basófilos. Essa reação pode provocar a liberação maciça de mediadores pré-formados e neoformados, superior à observada por mecanismos IgE mediados.

As reações não imunológicas ocorrem pela interferência no metabolismo do ácido aracdônico e mecanismos idiopáticos. Um agente ou alérgeno pode desencadear a anafilaxia por mais de um mecanismo. As alterações resultantes desse complexo processo fisiopatológico resultam em processos inflamatórios em diferentes órgãos, edema de mucosas e, nos casos mais graves, em colapso circulatório, tornando a anafilaxia uma síndrome sistêmica.<sup>6</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A anafilaxia frequentemente se caracteriza por início rápido de sinais e sintomas que surgem minutos até poucas horas após a exposição ao agente desencadeante. A gravidade da reação varia individualmente e a morte, em geral, ocorre por asfixia devido à obstrução das vias aéreas ou por choque. O processo pode ser rapidamente progressivo e ao início dos sintomas não se ter previsibilidade quanto à sua evolução.<sup>7</sup>

A anafilaxia pode se apresentar por meio de variada combinação de sinais e sintomas. É importante ressaltar que o envolvimento dos órgãos pode variar de um episódio para o outro e no mesmo indivíduo.<sup>5</sup> Os sinais e sintomas da anafilaxia incluem<sup>8</sup> (ver Tabela 2):

**Tabela 2 - Manifestações clínicas da anafilaxia**

Manifestações	Sinais e sintomas
Cutâneo – Mucosas	- urticária generalizada - rubor - prurido - exantema morbiliforme - eritema - prurido e edema periorbital - eritema conjuntival - lacrimejamento - edema e prurido em lábios, língua, úvula, palato e canal auditivo externo - prurido ou edema em genitália e palmo-plantares
Respiratórias	- aumento de secreção nasal - congestão nasal - disfonia - rouquidão - sensação de sufocação - disfagia - estridor - dispneia - espirros - tosse - desconforto torácico - hipoxemia - sibilos - Sibilância - pico de fluxo expiratório ( PFE) reduzido
Gastrointestinais	- náuseas - vômitos - diarreia - cólicas abdominais - sensação de gosto metálico
Sistema nervoso central	- aura - cefaleia - tonturas - confusão mental - visão em túnel e/ou turva

Manifestações cutaneomucosas: são as mais frequentes e encontram-se em cerca de 90% dos casos. Elas são caracterizadas por: urticária generalizada, rubor, prurido, exantema morbiliforme, eritema, prurido e edema periorbitário, eritema conjuntival, lacrimejamento, edema e prurido em lábios, língua, úvula, palato e canal auditivo externo. Também é

possível ocorrer prurido ou edema em genitália e regiões palmares e plantares.<sup>9</sup>

**Manifestações respiratórias:** ocorrem em cerca de 70% dos casos e incluem coriza e/ou congestão e prurido nasal, espirros, disфония, rouquidão, sensação de sufocação e aperto na garganta, disfagia, estridor, tosse, dispneia, desconforto torácico, hipoxemia, sibilos, broncoespasmo e redução do pico de fluxo expiratório (PFE).<sup>9</sup>

**Manifestações gastrointestinais:** podem acontecer em quase 45% dos episódios e se caracterizam por náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e sensação de gosto metálico.<sup>9</sup>

**Manifestações cardiovasculares:** acometem cerca de 45% dos pacientes que podem apresentar diferentes graus de hipotensão, palidez, sudorese, cianose de extremidades, síncope, tontura, visão turva, sensação de morte iminente, fadiga extrema, palpitações<sup>2</sup>, dor torácica, taquicardia ou bradicardia, parada cardíaca e choque.<sup>9</sup>

**Manifestações do sistema nervoso central:** são encontrados em cerca de 15% dos episódios e incluem aura, mal-estar, cefaleia latejante, tonturas, convulsões, perda do controle esfíncteriano, confusão mental e visão em túnel.<sup>6</sup>

Os lactentes e crianças podem apresentar mudança súbita no comportamento como irritabilidade e interrupção das brincadeiras. Os sintomas cardiovasculares tendem a ser menos comuns nessa faixa etária, enquanto os respiratórios são mais frequentes do que em adultos. Em crianças menores de dois anos são relatados mais sintomas cutâneos e gastrointestinais.<sup>4</sup>

Nos lactentes, a anafilaxia é subdiagnosticada pela dificuldade da criança em relatar os seus sintomas. Dessa forma, o diagnóstico depende exclusivamente dos sinais clínicos. A Tabela 3 descreve os sinais e sintomas da anafilaxia no lactente.

Cerca de 20% dos casos e em mais de 15% das crianças se desenvolve a reação bifásica. Ela é caracterizada por recorrência de sinais e sintomas que reaparecem seis a 72 horas após a aparente resolução do episódio anafilático inicial. Não há associação com exposição adicional ao agente desencadeante. As manifestações podem ser idênticas, mais leves ou mais graves que as iniciais. As reações bifásicas podem associar-se ao uso de doses inadequadas ou tardias de epinefrina e casos refratários ao tratamento.<sup>10</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da anafilaxia baseia-se em critérios clínicos. Deve-se investigar o possível agente etiológico desencadeante, o tempo decorrido entre a sua exposição e o início dos sintomas e a evolução dos sinais e sintomas no decorrer do tempo.<sup>5</sup> A circunstância do episódio deve ser detalhada com investigação sobre o local de ocorrência, ingestão de alimentos, uso de medicações, realização de exercício físico, possibilidade de ferroadas de insetos, contato com materiais ou produtos de borracha, entre outros. As informações de familiares podem facilitar na elucidação do quadro, porém nem sempre são disponíveis.<sup>6</sup>

**Tabela 3 - Sinais e sintomas de anafilaxia em lactentes**

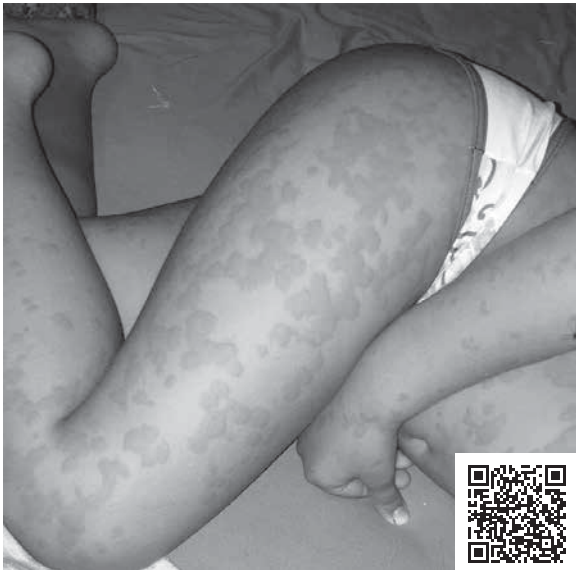
Sintomas que os lactentes não podem descrever	Sinais que são difíceis de interpretar	Sinais que podem ser inespecíficos
Gerais: excitação, ansiedade, apreensão, sensação de morte iminente	Mudança de comportamento, choro persistente, irritabilidade, agitação, pavor	
Pele: prurido e formigamento nos lábios, língua, palato, úvula, ouvidos, garganta, nariz, olhos; sabor metálico na boca	Pode ocorrer rubor, febre e crises de choro	Início rápido de urticária, angioedema de face, língua e orofaringe
Trato respiratório: congestão nasal, aperto na garganta, dispneia	Rouquidão, disфония, sialorreia	Início rápido de tosse, estridor, sibilância, dispneia, apneia e cianose
Trato gastrointestinal: disfagia, náusea, dor abdominal, cólicas	Regurgitação, perda de fezes, cólicas, dor abdominal	Vômitos profusos
Cardiovascular: sensação de desmaio, tontura, confusão, visão turva, dificuldade em ouvir, palpitações	Hipotensão (pressão sistólica < 70mmHg para crianças de 1 mês a 1 ano / < 70mmHg + (2x idade em anos) no primeiro e segundo anos de vida Taquicardia > 120bpm do terceiro mês ao segundo ano de vida. Perda de controle de esfíncteres	Pulso fraco, arritmia, sudorese, palidez, inconsciência
Sistema nervoso central: cefaleia	Sonolência	Início rápido de letargia, hipotonia e crises convulsivas

Adaptado de Simons and Sampson, 2015.<sup>10</sup>

O reconhecimento das formas de apresentação da anafilaxia é importante para a instituição precoce de medidas terapêuticas efetivas, como a epinefrina, e a fim de se evitar complicações.<sup>11</sup> As diversas formas de apresentação da doença podem se associar ao diagnóstico tardio e o subdiagnóstico.<sup>12</sup>

O diagnóstico da anafilaxia é realizado quando um dos três critérios classificatórios encontra-se presente:

1. início agudo, em minutos a horas, após a exposição a um possível agente alergênico ou agente desencadeador da reação, com manifestações envolvendo pele e/ou mucosas e pelo menos um dos seguintes fatores: comprometimento respiratório (dispneia, broncoespasmo, hipoxemia ou estridor), redução na pressão arterial sistêmica ou outros sinais de disfunção orgânica (síncope, incontinência ou hipotonia) (Figura 1).



**Figura 1** - Menina, quatro anos de idade, alérgica ao leite de vaca, apresentando quadro de anafilaxia, urticária e sibilância, após exposição por via oral acidental ao alérgeno.

2. dois ou mais dos seguintes critérios:
  - manifestações na pele e/ou mucosas (Figura 2);
  - manifestações respiratórias com dispneia, broncoespasmo, estridor e hipoxemia;
  - redução na pressão arterial sistêmica;
  - persistência de sinais e sintomas gastrintestinais, como vômitos e dor abdominal.



**Figura 2** - Adolescente, 12 anos de idade, alérgica ao veneno de himenópteros, apresentando quadro de anafilaxia, angioedema, edema de língua, úvula e tosse, após ferroadada de himenóptero.

3. hipotensão arterial (iniciada após minutos ou horas em seguida à exposição a um alérgeno conhecido do paciente):
  - lactentes e crianças maiores: considerar a hipotensão quando a pressão arterial sistólica (PAS) estiver abaixo do esperado para a idade ou reduzir mais de 30% da PAS basal;
  - adultos: PAS <90 mmHg ou redução em 30% no valor basal do indivíduo.

Em geral, o diagnóstico da anafilaxia é clínico e se a história for compatível não são necessários os exames laboratoriais. Os métodos complementares mais utilizados incluem a dosagem plasmática de triptase e histamina. A triptase é um dos mediadores liberados por mastócitos e basófilos durante a anafilaxia.<sup>13</sup> Os seus níveis podem elevar-se a partir de 15 minutos do início do quadro e permanecer elevados por horas. Observa-se mais elevação nos

casos de anafilaxia induzida por veneno de insetos ou em reações associadas à hipotensão arterial. Os níveis de triptase tendem a se normalizar dentro de 24 horas. Caso os níveis permaneçam elevados após esse período, deve-se encaminhar o paciente ao alergologista para investigação de mastocitose sistêmica ou síndrome de ativação mastocitária.<sup>14</sup> Já os níveis plasmáticos de histamina, devido ao seu rápido metabolismo, elevam-se após cinco a 15 minutos do início do quadro anafilático e declinam dentro de 60 minutos. A dosagem de histamina em amostra de urina de 24 horas pode ser utilizada quando o paciente comparecer ao serviço de atendimento de urgência após o pico de nível sérico de histamina.<sup>15</sup>

Uma vez que o diagnóstico da anafilaxia seja realizado ou suspeitado, o início do tratamento não deve ser postergado para execução de exames laboratoriais.<sup>16</sup>

O paciente deve ser encaminhado ao alergologista para investigação do agente etiológico. Os testes cutâneos para avaliação de IgE específica podem ser realizados três a quatro semanas após a anafilaxia, devido ao período refratário posterior ao episódio agudo. A exposição ao alérgeno pode desencadear reações sistêmicas, portanto, eles devem ser realizados por especialista treinado e em ambiente apropriado para atendimento de reação adversa grave.

Outros testes podem ser considerados para a investigação diagnóstica como: testes *in vitro* para a avaliação da IgE específica, testes diagnósticos resolvidos por componentes e teste de ativação de basófilos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Naqueles casos em que exista dúvida diagnóstica ou que o agente desencadeante da anafilaxia não é reconhecido, os seguintes diagnósticos diferenciais devem ser considerados: transtorno de pânico, disfunção de cordas vocais, discinesia de laringe, desordens de etiologia psicossomática e reações vasovagais. Esta última pode se apresentar com hipotensão, palidez mucosa, fraqueza, diaforese, náuseas ou vômitos, porém as manifestações dermatológicas são ausentes.

No caso da anafilaxia induzida por exercício, devem ser considerados os seguintes diagnósticos diferenciais: urticária colinérgica, asma induzida por exercício, refluxo gastroesofágico associado ao exercício, angioedema hereditário, mastocitose sistêmica e síndrome de ativação mastocitária.<sup>16</sup>

## TRATAMENTO

É essencial o diagnóstico precoce da anafilaxia para início imediato do tratamento, o que possibilitará a prevenção da progressão do quadro para situações que ameaçam a vida, como o choque e a parada cardiorrespiratória. A epinefrina por via intramuscular (IM) é a medicação de primeira escolha para o tratamento da anafilaxia, pois atinge rapidamente ótimas concentrações no plasma e nos tecidos.<sup>17</sup> A melhor resposta ao tratamento é obtida quanto mais precoce se realiza sua administração, pois o atraso na aplicação da epinefrina está associado ao aumento de fatalidades<sup>18</sup> (Figura 3).

Os pacientes com anafilaxia devem receber a epinefrina imediatamente, mesmo que os sintomas não representem ameaça à vida naquele momento, visto que eles podem evoluir rapidamente para quadros moderados ou graves. A administração intramuscular da epinefrina deve ser aplicada no músculo vasto lateral da coxa. Demonstrou-se que, dessa forma, os níveis do medicamento são atingidos mais rapidamente e há melhora da eficácia em relação à aplicação subcutânea. A dose recomendada é de 0,01 mg/kg (dose máxima de 0,3 mg em crianças e 0,5 mg em adultos). Essa dose pode ser repetida a cada cinco a 15 minutos até que os sintomas sejam controlados. Caso o cálculo e a preparação da dose acarretem atraso no manejo do paciente, doses estimadas a partir da solução de 1 mg/mL podem ser utilizadas:

- crianças com peso abaixo de 10 kg: 0,10 mL
- entre 10 e 15 kg: 0,15 mL
- entre 20 e 30 kg: 0,20 mL
- entre 30 e 50 kg: 0,30 mL
- adultos: 0,50 mL<sup>18</sup>

Nos casos em que o paciente não responde às injeções de epinefrina, sua administração cuidadosa por meio de infusão endovenosa (EV) pode ser necessária. Nesse caso, os pacientes devem ser monitorizados e de preferência em unidades de tratamento intensivo. A solução deve ser diluída para a concentração de 1:100.000 e deve ser infundida em bomba de infusão, na velocidade inicial de 0,1 µg/kg/min em crianças (1 µg/min em adolescentes e adultos – máximo 10 µg/min). Ela é preparada a partir da adição de 1 mg (1 mL) da solução de epinefrina na concentração de 1: 1000 a 100 mL de solução salina ou solução glicosada a 5%.

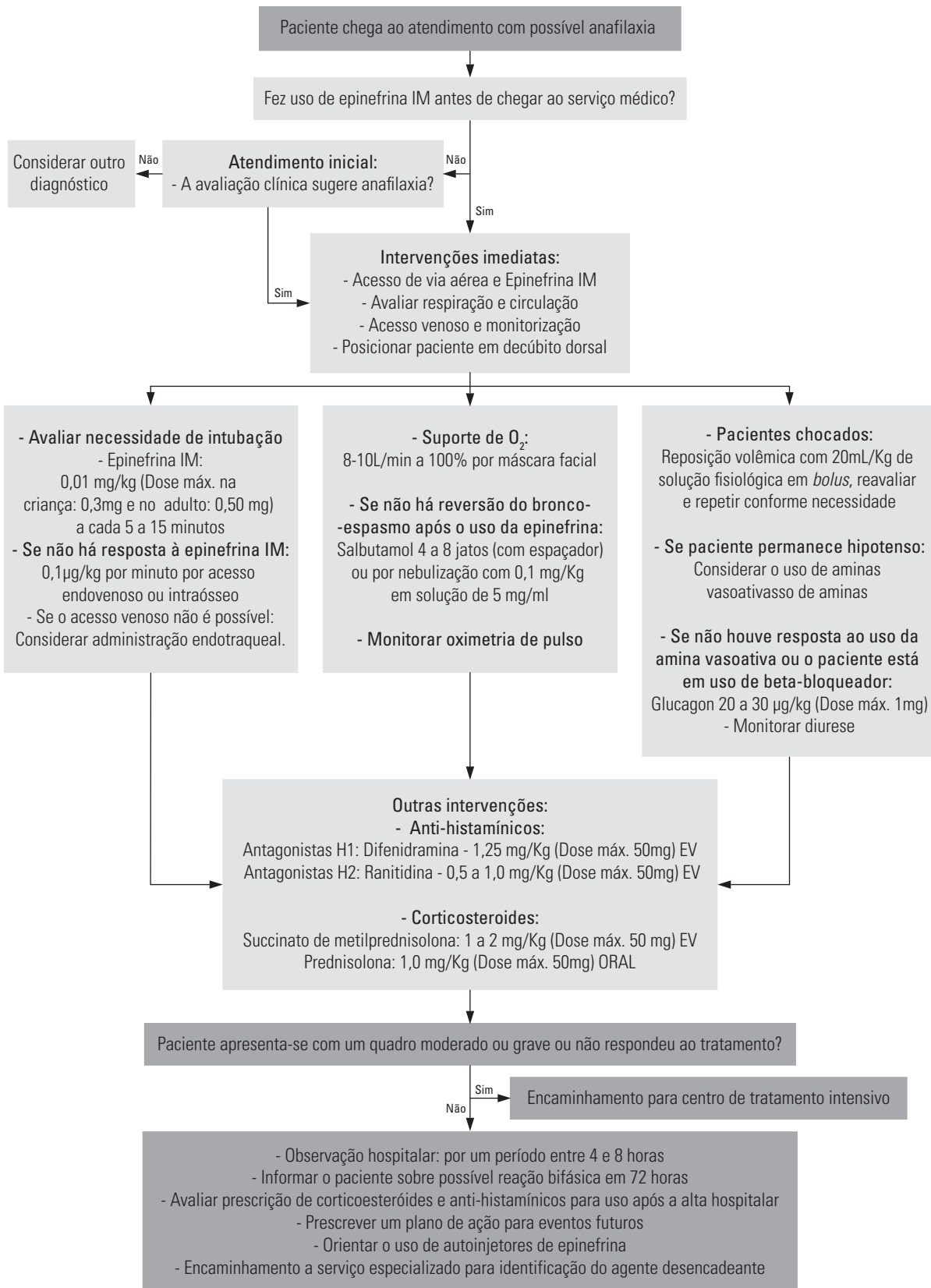


Figura 3 - Fluxograma da abordagem do episódio agudo de anafilaxia.

A administração EV da epinefrina em *bolus* pode associar-se a efeitos adversos graves como arritmias cardíacas e em geral são devidos a erros na diluição e na dose administrada. Essa via deve ser evitada sempre que possível e reservada para aqueles com anafilaxia grave não responsivos à terapêutica.<sup>17</sup>

Além da administração da epinefrina, outras intervenções devem ser realizadas concomitantemente e também de imediato: o manejo das vias aéreas, o suporte circulatório, o posicionamento do paciente em decúbito e a monitorização. A oxigenoterapia é realizada por meio de máscara facial a 8-10 L/min ou por cateter nasal a 2 L/min. Deve-se estar preparado para intubação traqueal ou cricotireoidostomia naqueles casos em que se observa edema significativo da língua, úvula ou alterações da voz. O edema precoce de vias aéreas superiores pode associar-se a uma rápida progressão para quadros obstrutivos com necessidade de manejo imediato. A monitorização circulatória e respiratória não invasiva deve ser mantida de forma contínua durante o episódio.<sup>16</sup>

Quando após o uso da epinefrina persistem dispnéia, sibilos ou tosse, é indicada a realização de agentes beta-2-agonistas, por via inalatória. Pode-se utilizar o salbutamol via aerossol dosimetrado com espaçador (quatro a oito jatos) ou via nebulização com máscara facial (0,1 mg/kg – solução de 5 mg/mL).<sup>19</sup>

Para o suporte circulatório, é importante garantir dois acessos venosos calibrosos para administração dos fluidos e medicamentos com rapidez. É indicada a infusão rápida de cristaloides, como a solução de cloreto de sódio a 0,9%, 20 mL/kg inicialmente. Posteriormente, o volume é avaliado de acordo com a resposta do paciente e sua pressão arterial, perfusão periférica e diurese. Além disso, o paciente deve ser posicionado em decúbito dorsal com os membros inferiores elevados. Nos casos com dispnéia e vômitos, o paciente deverá permanecer com a cabeceira elevada. Nos casos em que a hipotensão arterial seja refratária à infusão de cristaloides, deve-se considerar a infusão de epinefrina EV em *bolus* (solução diluída 1:10.000, na dose inicial de 0,01 mg/kg – máx. 1 mg) ou por infusão contínua (0,1 µm a 1 µm/kg/min). Para os pacientes que não responderem à epinefrina e/ou em o uso de agentes betabloqueadores, recomenda-se o glucagon por EV, 1 a 5 mg (20 a 30 µg/kg – máx. 1 mg em crianças) administrados em cinco minutos, seguido pela infusão contínua de 5 a 15 µg/min, de acordo com a avaliação clínica.<sup>20</sup>

Em estudo de coorte retrospectivo observacional realizado em um pronto-atendimento, sobre o uso da epinefrina, observou-se que 58% de 573 pacientes receberam epinefrina para tratamento da anafilaxia. Nesse estudo, apenas 1% dos pacientes que receberam a epinefrina por via IM (a maioria das doses administradas através de um autoinjetor) desenvolveu algum evento adverso. Em contraste, 10% daqueles que receberam o *bolus* EV da epinefrina tiveram reações adversas. Não foram relatadas superdosagens com a injeção IM, no entanto, após a administração EV em *bolus*, 13% dos pacientes apresentaram manifestações devido à superdosagem. Esses dados demonstram a segurança da via IM e sugerem a necessidade de extrema cautela para a administração EV do *bolus* de epinefrina.<sup>21,22</sup>

As diretrizes internacionais consideram que anti-histamínicos H1, H2 e os glicocorticoides são medicamentos de segunda linha ou mesmo terceira linha para o tratamento da anafilaxia. Esses medicamentos não salvam vidas e não devem ser usados como tratamento inicial. Revisão sistemática sobre o seu uso no tratamento da anafilaxia não encontrou ensaios clínicos randomizados que atendessem aos critérios de inclusão. Os glicocorticoides são geralmente administrados para evitar episódios bifásicos ou prolongados de anafilaxia e têm pouco ou nenhum efeito sobre os sintomas e sinais iniciais.<sup>21</sup>

Os antagonistas dos receptores H1 da histamina têm início lento de ação, cerca de uma hora, e atuam sob o prurido, o rubor, a urticária, o angioedema e os sintomas nasais e oculares. A difenidramina, segundo critério clínico, pode ser utilizada na dose de 1,25 mg/kg (até 50 mg), por via muscular ou endovenosa. Esse medicamento pode causar sonolência e dificultar a avaliação do estado mental do paciente. Há sugestão de benefício no uso combinado dos antagonistas dos receptores H2 da histamina com os antagonistas dos receptores H1 em casos de urticária refratária. Nesse caso, a ranitidina é utilizada por via EV na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg (máx. 50 mg).<sup>11</sup> Os corticosteroides, assim como os anti-histamínicos, têm início de ação lento e, por isso, também não devem ser utilizados para tratamento da fase aguda da anafilaxia. O benefício do seu uso é controverso, no entanto, devido ao seu efeito anti-inflamatório, pode reduzir o risco de ocorrência das reações bifásicas. O succinato de metilprednisolona é administrado na dose de 1 a 2 mg/kg (máx. 50 mg), por via EV. Doses orais de prednisolona de 1,0 mg/kg até a máxima de 50 mg também podem ser consideradas.<sup>17</sup>



Não há consenso em relação ao tempo ideal do período de observação para o paciente que foi tratado por um quadro de anafilaxia. Ele dependerá da gravidade do episódio, da possibilidade de adequada supervisão após a alta, da confiabilidade dos pais ou cuidadores e da facilidade de acesso ao cuidado médico.<sup>5</sup> Sugere-se que todos os pacientes permaneçam no mínimo por quatro a oito horas em observação hospitalar. A internação é indicada para os pacientes com quadro moderado ou grave e/ou que não responderam prontamente à administração de epinefrina.<sup>17</sup>

No momento da alta hospitalar, os familiares deverão ser informados da possibilidade de recorrência dos sintomas e das reações bifásicas por um período de até 72 horas. Além disso, podem ser prescritos corticosteroides e antagonistas dos receptores H1 de segunda geração, por via oral, até completar 72 horas do episódio. O médico deve entregar ao paciente um plano de ação emergencial por escrito e personalizado, um cartão ou outro tipo de identificação que o caracterize como alérgico e contenha orientações sobre como agir em caso de reação anafilática. Devido à gravidade da doença, o paciente deve ser encaminhado para o alergologista para investigação e acompanhamento. Além disso, é essencial que os pacientes estejam equipados com um ou mais dispositivos autoinjetores de epinefrina.<sup>2</sup> A prescrição de outros medicamentos como anti-histamínicos e glicocorticoides necessita de mais estudos clínicos randomizados para fortalecer a base de evidências para sua utilização.<sup>22</sup>

## A IMPORTÂNCIA DOS AUTOINJETORES DE EPINEFRINA PARA TRATAMENTO DA ANAFILAXIA EM AMBIENTES COMUNITÁRIOS

A epinefrina é o medicamento de primeira escolha em anafilaxia, porque é o único medicamento que reduz a necessidade de hospitalização e a morte. É um agente simpaticomimético e sua ação vasoconstritora em receptores agonistas alfa-1 previne e reduz o edema das vias aéreas, a hipotensão e o choque; os seus efeitos beta-agonista, cronotrópico e inotrópico positivos aumentam a força das contrações cardíacas, promovem a broncodilatação e a diminuição da liberação de mediadores inflamatórios.<sup>17</sup>

O tratamento da anafilaxia não termina com a resolução de um episódio agudo. Com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade pela doença em

ambientes comunitários, são primordiais a educação dos pacientes, familiares, cuidadores, profissionais de saúde e o uso dos autoinjetores de epinefrina ou adrenalina (AIE), ainda não disponíveis no Brasil. Os especialistas em alergia e imunologia têm padronizado o diagnóstico e identificado com precisão o desencadeante da anafilaxia em 35% dos pacientes.<sup>23</sup>

A injeção precoce da epinefrina em pacientes com anafilaxia é definida como a injeção realizada antes da chegada ao pronto-atendimento (PA) de emergência e pode reduzir significativamente a probabilidade de hospitalização e morte, quando comparada com a injeção inicial após a admissão no PA.<sup>18</sup> Deve ser realizada com o paciente em decúbito e na região do vasto lateral da coxa. O atraso na injeção de epinefrina tem sido relatada como o principal fator de aumento da mortalidade por anafilaxia em vários estudos.<sup>12</sup>

Onde estão disponíveis, eles continuam subprescritos e subutilizados; as recomendações dos fabricantes são semelhantes para todos AIEs no que diz respeito ao armazenamento: manter a 20 a 25°C (curtas exposições podem ser realizadas a partir de 15 até 30°C) para proteger a solução de epinefrina da degradação e garantir a integridade mecânica do dispositivo. Em clima quente, a degradação da solução de epinefrina em AIE é potencialmente acelerada. Se eles forem submetidos a temperaturas de congelamento durante alguns dias, não há degradação da solução, no entanto, eles devem ser completamente descongelados antes da sua utilização.<sup>24</sup>

O seguimento dos pacientes que devem utilizar os AIEs é importante para assegurar a manutenção das suas habilidades e/ou dos seus cuidadores sobre o seu uso. Um programa de ensino virtual sobre anafilaxia para os profissionais de saúde e pacientes tem sido desenvolvido com o objetivo de ampliar a educação sobre o seu uso.<sup>25</sup>

### Indicações da prescrição de autoinjetores de epinefrina

Os AIEs são indicados para os indivíduos com história de anafilaxia e que possam ter nova exposição ao agente desencadeante fora de um ambiente com assistência médica ou hospitalar. Em algumas circunstâncias, eles podem ser receitados para pessoas com mais riscos de anafilaxia, para aquelas com comorbidades, tal como a asma, e/ou capaci-

dade limitada de reconhecer e/ou expressar os sintomas da anafilaxia.

Outras indicações incluem: pacientes em uso de betabloqueadores, local de moradia ou trabalho com difícil acesso à assistência médica para tratamento de crises de asma grave fora do ambiente hospitalar, com o objetivo de reduzir o risco da mortalidade.

### **Os riscos de prescrever a epinefrina na apresentação de ampola, seringa e agulha**

Em muitos países, como o Brasil, os AIEs ainda não estão disponíveis. Essa indisponibilidade requer a prescrição da apresentação da epinefrina na forma de ampola, seringa e agulha, que é menos dispendiosa. Os estudos demonstram que mesmo após treinamento dos pais e/ou cuidadores para realização da injeção da epinefrina, o processo de aspirar o medicamento da ampola e administrá-lo é propenso a erros e pode levar ao atraso da injeção. Não houve correlação entre o atraso da aplicação do medicamento com a melhor acurácia da dose. Os pais mostraram-se muito preocupados com a preparação e administração da medicação. Este estudo foi realizado em um ambiente descontraído e presume-se que mais dificuldades ocorreriam em uma situação real de emergência. O preenchimento prévio da seringa com uma dose apropriada de epinefrina é uma solução parcial possível, mas a contaminação e degradação do fármaco, particularmente em climas quentes, são preocupantes.<sup>26</sup>

### **A necessidade do atendimento médico para todos os pacientes após o uso de autoinjetores de epinefrina**

Todos os pacientes que utilizam o AIE devem ser encaminhados imediatamente para atendimento médico de emergência, para avaliação do seu quadro clínico e instituição de medidas complementares, se necessárias. A observação posterior do paciente é determinada pelas condições clínicas, gravidade do episódio, resposta à terapêutica instituída, devido à possibilidade de reações bifásicas, e deve ser no mínimo de quatro horas.<sup>26</sup>

## **CONCLUSÃO**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reitera que a anafilaxia é uma doença aguda e potencialmente letal. A maioria das diretrizes de consenso para manejo de anafilaxia preconiza a epinefrina como droga de primeira linha para o tratamento. Sua utilização pode salvar vidas e sua administração imediata diminui consideravelmente o risco de morte e a ocorrência da “anafilaxia bifásica”. A disponibilização dos autoinjetores contendo epinefrina é fundamental, visto que a injeção aplicada precocemente em pacientes com anafilaxia, antes da chegada ao pronto-atendimento de emergência, pode reduzir significativamente a probabilidade de hospitalização e morte.

## **REFERÊNCIAS**

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
2. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434-42.
3. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252-7.
4. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:878-84.
5. Roxo Júnior P. Diagnóstico e tratamento de doenças alérgicas em pediatria. São Paulo: Atheneu; 2011. p.123-45.
6. Bernd LAG, Sá AB, Watanabe AS, Castro APM, Solé D, Castro FM, et al. Guia prático para o manejo da anafilaxia – 2012. *Rev Bras Aler Imunopatol.* 2012;35(2):53-70
7. Campbell rl, Kelso JM, Walls RM, Feldweg AM. Anaphylaxis: acute diagnosis. Uptodate: Sep 2016. [Citado em 2016 ago. 25]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis>
8. DynaMed Plu. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record N° 113862. [Citado em 2016 ago.25]. Disponível em: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862>.
9. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(4):1008-25.
10. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5): 1125-31.

11. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014;69(4):168-75.
12. Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:38.
13. Simons FER, Arduso LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *WAO J*. 2014;7(1):9-15.
14. Plumb B, Bright P, Gompels MM, Unsworth DJ. Correct recognition and management of anaphylaxis: not much change over a decade. *Postgrad Med J*. 2015;91(1):3-7.
15. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman, FD, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):87-9.
16. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis – a practice parameter update 2015 *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115(5):341-84.
17. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(3):599-608.
18. Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):57-62.
19. Halbrich M, Mack DP, Carr S. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11(2):20-30.
20. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
21. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):126-31.
22. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):76-80.
23. Campbell RL, Park MA, Kueber MA, Lee S, Hagan JB. Outcomes of allergy/immunology follow-up after an emergency department evaluation for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):88–93.
24. Rachid O, Simons FER, Rawas-Qalaji M, Lewis S, Simons KJ. Epinephrine autoinjectors: does freezing or refrigeration affect epinephrine dose delivery and enantiomeric purity? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):294–6.
25. Salter SM, Vale S, Sanfilippo FM, Loh R, Clifford RM. Long-term effectiveness of online anaphylaxis education for pharmacists. *Am J Pharm Educ*. 2014;78:136.
26. Sicherer SH, Simons FER. Section on allergy and immunology. Self-injectable Epinephrine for First-Aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2007;119:638-46.