

## *Anafilaxia*

A anafilaxia é a resposta clínica imunológica de tipo imediato (tipo I), relacionada com uma reacção antigénio(Ag)-anticorpo(Ac). A anafilaxia é uma reacção de hipersensibilidade tipo I, onde o anticorpo envolvido, é a imunoglobulina IgE. Esta resposta pode ter várias manifestações clínicas, desde o simples espirro até à morte. É caracterizada a nível orgânico como um acontecimento súbito, e clinicamente tem as características inerentes ao órgão alvo (respiratório, pele, gastro-intestinal, cardíaco e neurológico).

As primeiras reacções de anafilaxia com morte, relacionadas com picadas de insectos, remontam aos tempos antigos e foram descritas há mais de 4.000 anos.

Nos finais do século XIX e no início deste século, com o advento de algumas vacinas produzidas a partir de soro de cavalo (tétano, difteria), e de medicamentos como a penicilina, cuja administração parentérica, deu azo ao desencadeamento de reacções de hipersensibilidade imediata que, pela sua gravidade, variabilidade de sintomatologia (hipotensão, arritmias, rinite, asma, urticária, angioedema, náuseas, vómitos, etc.) e fácil correlação causa-efeito levaram ao estudo mais aprofundado da anafilaxia.

## *Patogenia*

Foi apenas em 1966, que K. e T. Ishizaka identificaram a imunoglobulina responsável pela provocação de tais reacções no ser humano - a IgE. Esta é uma glicoproteína termolábil, com um peso molecular de 190.000. No soro, tem uma vida média de 2-3 dias e a sua produção é regulada, principalmente, pelos linfócitos T. A IgE liga-se aos basófilos e mastócitos, através de receptores Fc de alta afinidade (Fcε). Os eosinófilos, monócitos, macrófagos, plaquetas e linfócitos B e T., possuem receptores Fc de baixa afinidade para a IgE. Contudo, nas parasitoses onde há um grande aumento de IgE sérica, as ligações são efectuadas aos macrófagos e aos eosinófilos.

O nível basal de IgE é controlado por factores ligados ao hospedeiro como o sexo, idade, raça e permeabilidade da pele e mucosas. Um nível baixo de IgE é transmitido como factor autosómico dominante. No entanto, mais de 90% da IgE encontra-se ligada às células, podendo essa ligação durar 2 a 3 semanas. Em muitos indivíduos atópicos, encontram-se complexos imunes formados com IgE, que activam a via alterna do complemento sérico.

A anafilaxia humana é primordialmente mediada pelo anticorpo IgE, que se liga aos mastócitos e basófilos. O papel da histamina, como o principal mediador dos mastócitos, está largamente referido na anafilaxia humana; contudo outros mediadores dos mastócitos não têm actuação comprovada na anafilaxia. Está estudada desde há vários anos que a vasodilatação provocada pela histamina é mediada indirectamente por um factor relaxante do endotélio vascular. Recentemente, este factor relaxante foi identificado como o óxido nítrico. Este é um potente vasodilatador libertado pelas células do endotélio vascular, e pode relaxar todos os tipos de músculos lisos. Fisiologicamente o óxido nítrico participa no controle homeostático do tonus vascular e tensão arterial da área. Assim, o óxido nítrico é um importante mediador secundário da anafilaxia.

O mecanismo da anafilaxia é o mesmo, quer para indivíduos atópicos, quer para os não atópicos. Ambos têm a mesma susceptibilidade de sofrerem reacções anafilácticas, principalmente para alérgenos injectáveis. A anafilaxia, pode apresentar-se de forma unifásica (apenas uma fase reaccional), bifásica (uma fase imediata e uma fase 3-12 horas após a reacção inicial) ou retardada (reacção 12 a 24 horas após a reacção inicial).

Por vezes há necessidade de distinguir, com fins de classificação imunopatológica, a reacção anafiláctica mediada pela IgE e a reacção anafilactóide que não é mediada pela IgE.

A reacção anafiláctica é toda a reacção Ac-Ag que se encontra mediada pela IgE, enquanto que a reacção anafilactóide, cujo quadro clínico pode ser sobreponível, pode surgir por acção directa sobre as células que libertam os mediadores (p. ex. ingestão de alimentos e administração medicamentosa), por citotoxicidade directa (p. ex. na incompatibilidade AB0), por agregação de imuno-complexos (p. ex. reacção à  $\gamma$ globulina e reacções mediadas pela IgA e IgG ou na doença do soro) e ainda por indução de algumas prostaglandinas (p.ex. na administração de aspirina).

Como exemplos de reacções anafilácticas e pseudo-anafilácticas ou anafilactóides, pode citar-se :

- 1 - a reacção mediada pela IgE à penicilina (hapteno) ou à insulina (antigénio completo)
- 2 - a reacção directa sobre as células por aderência opsonica (através de Fc) ou por aderência imunológica (através de fracções do complemento). Nesta, se houver mediação de IgE poderá

considerar-se reacção anafiláctica, e se houver intervenção de IgG considera-se reacção anafilactóide (p.ex. transfusões de sangue e seus derivados) .

3 - efeito directo nos basófilos e mastócitos (p. ex. produtos radiológicos de contraste)

4 - metabolismo anormal do ácido araquidónico - ácido acetil salicilico

Assim, as reacções anafilácticas propriamente ditas ou seja, as reacções do antigénio com a IgE (anticorpo), dão-se através de três etapas :

1 - *fixação do antigénio* à superfície dos mastócitos e basófilos activando mecanismos na parede celular, sensibilizando-a (receptores Fc), provocando a resposta do anticorpo e desencadeando resposta intra celular, ou seja, activando as células;

2 - estas células activadas *libertam* os mediadores pré-formados :

histamina  
EAC (factor activador dos eosinófilos)  
NAF (factor activador dos neutrófilos)  
triptase  
calicreína;  
heparina,  
condroitina.

Posteriormente libertam-se os mediadores neo-formados :

PAF (factor activador das plaquetas) produzido pelos neutrófilos, macrofagos e eosinófilos, leucotrienos, (o LTB4 é o mais potente factor quimiotáctico dos eosinófilos e neutrófilos), prostaglandina D2 (produzida pelos mastócitos, com actividade broncoconstritora), adenosina (broncoconstritora),

3 - estes mediadores irão desencadear de imediato *resposta celular* nas células contíguas e nos pequenos vasos da área, activando plaquetas, eosinófilos, neutrófilos e a cascata dos factores de coagulação.

Em suma, as reacções anafilácticas são devidas à libertação dos mediadores pré-formados (histamina) e à produção de leucotrienos e do PAF. Há reacções imediatas com aumento da permeabilidade capilar, vasodilatação local a geral e infiltrações brônquicas com broncoconstrição, chegando a provocar a morte em cerca de 3% dos doentes.



## *Agentes etiológicos*

As reacções anafilácticas e anafilactóides, podem surgir em indivíduos com ou sem atopia. Como já cima foi referido, na anafilaxia e na reacção anafilactóide, há activação de várias vias imunológicas e em consequência provocadoras de inflamação. Na figura 4, esquematiza-se a fisiopatologia, e classificação da anafilaxia e da reacção anafilactóide. Seguidamente, iremos pormenorizar algumas dessas reacções.

### **1 - Fármacos**

A - Reacções *mediadas por IgE e sem atopia* - a reacção anafiláctica provocada pela administração de penicilina é o protótipo deste tipo de reacção. Nas estatísticas internacionais é referida a incidência de 1 a 5 casos por cada 10.000 administrações. Cerca de 20% da população diz ser “alérgica à penicilina”, contudo a maioria não o é, de facto. Os testes cutâneos à penicilina fazem-se com o PPL (peniciloil poli-lisina) e o MDM (minor determinantes), via prick e via intra-dérmica. É causa grave de erro, efectuar pseudo-testes com o próprio produto a injectar, pois este contem outras substâncias, que não a penicilina. A própria penicilina misturada com a água destilada, o solvente normalmente utilizado, dá quase sempre reacções, se usado em aplicação intra-dérmica. Por isto, em caso de duvida, deverá o doente ser enviado a um unidade de imunoalergologia que disponha do equipamento indispensável para a efectuação de estudos imunológicos. Também outros antibióticos podem desencadear anafilaxia, como as cefalosporinas, tetraciclina, nitrofuratoína, bacitracina, neomicina, estreptomina e cloranfenicol.

B - *Reacções anafilactóides, não mediadas pela IgE*, surgem com administração da polimixina e da vancomicina.

C - *Reacções mediadas por IgE, podendo surgir com ou sem atopia*

São exemplo destas reacções as surgidas com ingestão de alimentos (leite, clara de ovo, frutos oleaginosos, mariscos, ananás, chá de camomila, sementes de girassol, pevides, etc.), e com a administração de medicamentos ou drogas, como a estreptoquinase, relaxantes musculares, biopental, estradiol, hidrocortisona, metil-prednisolona, protamina, anestésicos locais, extractos alergénicos e vacinas.

### **2 - Proteínas**

*Reacções mediadas por IgE e sem atopia.* São exemplos destas reacções as surgidas com a administração de insulina, ACTH, penicilinase, papaína, globulina anti-linfócitos e provocadas por venenos de himenópteros através de picada;

3 - As *reacções anafilactóides, secundárias à produção de anafilatoxinas*, surgem com a administração de produtos para contraste radiológico. Estas reacções nada têm a ver com o iodo. Os indivíduos sensíveis a marisco, têm maior risco de reacção a este tipo de produtos. As reacções anafilactóides provocadas por reacção directa sobre o metabolismo do ácido araquidónico, via lipoxigenase, são atribuídas à aspirina e derivados, benzoatos, sulfitos, tartrazina e corante amarelo N. 5.

4 - **Anafilaxia idiopática** - nesta reacção não há responsáveis identificáveis. É mais frequente no sexo feminino, sendo rara antes dos 6 anos de idade. Surge habitualmente de forma ligeira a moderada conduzindo ao uso prolongado de anti-histaminicos e corticoides.

Muitas das reacções fatais ocorrem em indivíduos com passado de reacções anafilácticas ligeiras ou mesmo moderadas. É excepcional a ocorrência de episódios fatais sem reacções prévias de anafilaxia !

### ***Clínica***

Na anafilaxia, cerca de 70% das mortes são devidas a causa respiratória, e em cerca de 25% a causa cardíaca. Há ainda factores que podem agravar a reacção anafiláctica, como a presença de insuficiência supra-renal e a ingestão de medicamentos com acção  $\beta$ bloqueadora.

Os indivíduos mais susceptíveis de sofrerem anafilaxia são os atópicos. As causas mais frequentes de anafilaxia, são provocadas por picadas de insectos e por reacções à administração de medicamentos ou drogas.

Na anafilaxia, a resposta do hospedeiro é importante. Esta é variável consoante a dose e modo de administração do antigénio, predisposição genética, estado de nutrição e coexistência de outras doenças agudas ou crónicas.

Na reacção anafiláctica podem surgir reacções locais e gerais. As locais, dependentes do órgão alvo, podem consistir em urticária e/ou angioedema se o órgão alvo for a pele, como na picada de insecto; se o órgão alvo for o aparelho gastro-intestinal, por exemplo, após ingestão alimentar, podem surgir vómitos e diarreia, etc..

As reacções gerais ocorrem nos primeiros 10 a 20 minutos após a exposição ao antigénio. Estas reacções podem-se subdividir em :

1 - *Ligeiras* - caracterizando-se por : sensação de “corpo quente”, mal estar geral, edemas ligeiros peri-bucal e peri-orbitário, prurido dérmico, sensação de prurido ou “garganta inchada”, estornutos, rinorreia serosa. Habitualmente surgem 2 horas após o contacto e duram 1 a 2 dias.

2 - *Moderadas* - nestas reacções há uma sensação de mal estar marcado, podendo mesmo haver aumento de temperatura corporal, surgimento de tosse, pieira, dispneia, marcado prurido dérmico, urticária e/ou angioedema. O início e duração é semelhante ao das reacções ligeiras.

3 - *Graves* - nestas, os sintomas dão-se de imediato após a exposição ao antigénio, progredindo rapidamente para bronco-espasmo intenso com dispneia marcada, edema da laringe (rouquidão, estridor), alterações gastro-intestinais marcadas (náuseas, vómitos profusos, cólicas intensas e diarreias) cianose, possibilidade de paragem cardio-respiratória, com ou sem sinais neurológicos, por hipóxia. Estas situações clínicas são mais frequentes entre os 15 e os 30 anos. Nas crianças a morte dá-se por edema da laringe, enquanto que nos adultos dá-se por paragem cardio-respiratória, devido a hipóxia, edema laríngeo e arritmias cardíacas.

O diagnóstico diferencial nas situações ligeiras far-se-á com a urticária e o angioedema, enquanto nas reacções graves deverá ter-se em conta, situações como o enfarte de miocárdio, surgimento ou descompensação da diabetes, reacções vagas marcadas (psíquicas ou não).

### *Terapêutica*

A prevenção deverá sempre ser efectuada nos indivíduos com reacções anafiláticas anteriores. Nestes casos, há algumas medidas que podem ser tomadas para diminuir o risco de reacção anafiláctica :

1. Pesquisar história de alergia medicamentosa
2. Administração preferencial de medicação por via oral

3. Vigilância por um período de 30 minutos após administração parentérica de medicamentos
4. Pesquisar interacções farmacológicas
5. Uso de identificação nos doente com reacções alérgicas já conhecidas
6. Execução de testes cutâneos ou epi-cutâneos para identificação dos alergenos
7. Dessensibilização, se houver indicação

Nos casos de reacção anafiláctica grave a actuação terá que ser *imediate* :

- Libertação das vias aéreas.
- Preparar reanimação cardio-respiratória, com intubação, se necessário.
- Administração de adrenalina aquosa (1:1000) - na dose de 0,01 ml/kg nas crianças e até à dose de 0.5 mg via subcutânea na parte superior do braço ou na coxa, podendo nos casos de picada de insecto dar-se 0,1 a 0,3 mg no local da picada. A dose inicial pode ser repetida, com 15 a 20 minutos de intervalo, consoante as necessidades. Pode, em casos de colapso, usar-se a via endovenosa. Neste caso, diluir 0,25 em 10 ml de soro fisiológico.
- Administração de oxigénio em alto fluxo - 10 litros/minuto, se possível por máscara.
- Canalizar veia para administração de soro e terapêutica via endovenosa.
- Administração de anti-histamínico via endovenosa (p.ex. a difenilhidramina).
- Administração de aminofilina se houver bronco-espasmo, por via endovenosa, na dose de 5 mg/kg diluída em 100 ml de dextrose em soro a 5%, e depois manter a dose de 1 mg/kg, cada 4 a 6 horas até à normalização.
- Administração de hidrocortisona na dose de 10 mg/kg cada 4 a 6 horas, e depois manter com 5 mg/kg cada 6 horas. É de referir que os corticoides não têm acção imediata mas são, contudo, úteis algumas horas para prevenção da reacção bifásica e retardada.
- Administração de vasopressores, como a dopamina com a perfusão de 1 mg/kg/hora.
- Nos doentes a efectuar  $\beta$ bloqueantes deverá utilizar-se a dose de 1 mg de glucagon numa só administração.

A maioria dos casos de morte acontecem nos primeiros 30 minutos após o contacto com o antigénio. Passado este período a recuperação é quase sempre possível a menos que surja falência cardíaca p. ex. com enfarte de miocárdio.



