

## Reconhecer e abordar a anafilaxia: perspectiva do internista *Recognition and management of anaphylaxis: an internist's perspective*

Raquel Calisto, Cristina Lopes, Estela Ramos

Departamento de Medicina, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Hospital da Arrábida, Espírito Santo Saúde

Enviado para publicação a 15.10.12

Recebido para publicação a 30.07.13

### Resumo

A anafilaxia é uma reacção alérgica grave de incidência crescente que o internista deve reconhecer e abordar correctamente. A propósito de dois casos clínicos os autores revêm conceitos-chave: 1 - a importância de uma história clínica meticulosa para a identificação de alérgenos, 2 - a compreensão do mecanismo fisiopatológico e o conhecimento do diagnóstico diferencial enquanto elementos fundamentais perante manifestações clínicas atípicas, 3 - a noção do papel dos diferentes fármacos administrados neste contexto. Abordam-se ainda, a propósito destes casos, três síndromes: alergia oral, látex-frutos e síndrome de Kounis.

**Palavras chave:** anafilaxia, síndrome de alergia oral, síndrome de Kounis, síndrome de látex-frutos, adrenalina

### Abstract

*Anaphylaxis is a serious allergic reaction with an increasing incidence rate that internists have to identify, thus securing a proper approach. The authors present two clinical cases and review key concepts on this topic: 1 - the relevance of an accurate investigation aiming to find out the allergens involved, 2 - understanding the physiopathology of anaphylaxis, enhancing the physician's ability to diagnose the reactions presenting atypical symptoms and signs, 3 - the general pharmacological basis to treat anaphylaxis on an acute-care setting. When approaching these two clinical cases, the authors also review three syndromes: oral allergy syndrome, Kounis syndrome and latex-fruit syndrome.*

**Key words:** anaphylaxis, oral allergy syndrome, Kounis syndrome, latex-fruit syndrome, epinephrine

## Introdução

No Serviço de Urgência (SU) é ao Internista que compete a abordagem dos casos de anafilaxia, uma patologia subdiagnosticada com incidência crescente.<sup>1,2</sup> Nas formas fatais esta é frequentemente confundida com doença do foro cardiovascular; nas apresentações ligeiras a moderadas com urticária, asma e ansiedade. Neste artigo propomo-nos rever a abordagem do doente com anafilaxia. Reflectiremos sobre dois casos clínicos que levantaram discussão ao nível do diagnóstico e terapêutica.

A anafilaxia é uma reacção alérgica grave que se desenvolve de forma rápida e pode ser fatal.<sup>3</sup> O diagnóstico é clínico e baseia-se em história de exposição a um alérgico, no tempo mediado entre a exposição e o desenvolvimento de manifestações e evo-

lução destas num espaço de minutos a horas.<sup>4</sup> O seu reconhecimento depende da sensibilidade da comunidade médica para o problema e conhecimento dos alérgicos mais frequentemente implicados.

## Caso clínico 1

Mulher de 37 anos, admitida por peri-paragem respiratória. Estava a almoçar (sande americana e sumo concentrado de polpa de pê-sego) quando sentiu náusea intensa e dispneia súbita tendo ficado inconsciente. Activada a emergência médica, foi iniciada ventilação com ambu. Antecedentes conhecidos de asma brônquica, medicada com salbutamol suspensão pressurizada 100ug em sos.

## QUADRO I

### Exames Auxiliares de Diagnóstico (CASO 1)

PARÂMETRO ANALÍTICO	VALOR INICIAL	EVOLUÇÃO
Hemoglobina (g/dL)	12,8	
Leucócitos (EXP <sup>3</sup> /uL)	19,9 ↑	
Neutrófilos (%)	44	
Linfócitos (%)	50 ↑	
Eosinófilos (%)	1,1	
Monócitos (%)	4,4	
Basófilos (%)	0,2	
Plaquetas (EXP/uL)	286	
Creatinina (mg/dL)	0,9	
Ureia (mg/dL)	24	
Sódio (mEq/L)	137	
Potássio (mEq/L)	3,4	
Mioglobina (ng/mL)	217,8 ↑	98,4 (T3)
Troponina I (ng/mL)	2,08 ↑	1,69 (T3); 1,55 (T12); 1,20 (T24); 0,3 (T48)
Proteína C reactiva (mg/dL)	2,5 ↑	
INR	1,3	
APTT (seg)	73,6 ↑ *	
Tempo trombina (seg)	>120 ↑ *	
D- dímeros (ng/mL)	3853 ↑	
GASOMETRIA INICIAL		EVOLUÇÃO
pH	6,9 ↓	7,46
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	127 ↑	29 ↓
pO <sub>2</sub> (mmHg)	62 (FiO <sub>2</sub> desconhecida)	94 (FiO <sub>2</sub> 35%) ↓
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	23	23
Saturação Hg (%)	71 ↓	98
Lactatos (mmol/L)	Desconhecido	3,4 ↑

\*Atender à administração prévia de heparina

**QUADRO II****Exame Físico à chegada a hospital mais diferenciado (CASO 1)**

Consciente, colaborante, em ventilação espontânea

2 Cateteres periféricos, com soros em curso

PA: 126/88mmHg, pulso radial 133bpm, rítmico e regular

FR 34cpm, máscara de Venturi com FiO2 35%, Saturação periférica de 98%

Apirética

Extremidades frias

Sem TVJ a 30°

AC: S1/S2 rítmico, sem sopros

AP: mv simétrico, sem ruídos adventícios

Abdómen: mole, depressível e indolor

Membros inferiores sem edemas, sem sinais de trombose venosa profunda

Exantema discreto maculo-papular nos membros e torax, não pruriginoso

Os registos da avaliação inicial no Hospital são pobres. Foi medicada com oxigenoterapia, fluidoterapia, salbutamol, corticoide, aminofilina, adrenalina e heparina, desconhecendo-se dose, via e sequência de administração. Dos exames auxiliares realizados destaque para acidemia grave respiratória, elevação de marcadores de necrose do miocárdio e de D-dímeros (*Quadro I*). O electrocardiograma mostrava taquicardia sinusal. Duas horas depois foi transferida para Hospital mais diferenciado.

A esse hospital chegou em ventilação espontânea, polipneica e taquicardica. Apresentava discreto exantema maculo-papular nos membros e torax (*Quadro II*), a acidose respiratória tinha resolvido. Nas horas seguintes manteve-se clínica e hemodinamicamente bem ocorrendo resolução do exantema. Fez angio TAC torácico e ecocardiograma que não evidenciaram alterações, os marcadores de necrose do miocárdio normalizaram (*Quadro I*).

Reviu-se a história clínica. Questionada sobre reacções prévias relacionadas com os alimentos ingeridos, referiu sentir há anos sensação de picada nos lábios e língua com a ingestão de pêssegos.

**Discussão**

Perante este caso, são vários os diagnósticos diferenciais possíveis (*Quadro III*): aspiração de alimento? Asma súbita? Síncope

**QUADRO III****Diagnóstico Diferencial de Anafilaxia Adaptado de Lieberman<sup>1</sup>****Entidades comuns**

Urticária aguda

Crise de asma

Lipotímia

Ataque de pânico

Aspiração de corpo estranho

**Síndromes pós prandiais “Síndrome do restaurante Chinês”**

Glutamato monossódico

Sulfitos

Escombróide\*

**Excesso de histamina endógena**

Mastocitose/distúrbio clonal dos mastócitos\*\*

Leucemia basofílica

Quisto hidático\*\*\*

**Síndromes com rubor**

Perimenopausa

Síndrome carcinóide

Epilepsia autonómica

Carcinoma medular da tiróide

**Doença não orgânica**

Disfunção das cordas vocais

Síndrome de Munchausen

**Choque de outra natureza**

Hipovolémico

Cardiogénico

Distributivo

Séptico

Outros (ex: lesão medular)

**Outras causas**

Angioedema não alérgico

Vaculite urticariforme

Urticária associada a hiper IgE

Anafilaxia a progesterona

Feocromocitoma

Síndrome do homem vermelho (vancomicina)

Síndrome de hiperpermeabilidade capilar

Eventos cardiovasculares (enfarte agudo do miocárdio)

Eventos neurológicos (convulsões, acidente vascular cerebral)

\*Escombróide - patologia com origem na ingestão de peixe estragado que contém grande quantidade de histamina, outras amins e compostos vasoativos. Tradicionalmente resulta do armazenamento do peixe a elevadas temperaturas e afecta mais do que um indivíduo.

\*\*A anafilaxia pode ser a primeira manifestação de mastocitose ou de um distúrbio clonal dos mastócitos.

\*\*\* Pode haver ou não de ruptura do quisto hidático.

vascular ou cardíaca – isquemia do miocárdio? Disritmia? Tromboembolismo pulmonar? Anafilaxia?

A revisão cuidada da história sugerindo alérgico suspeito, a presença de exantema e a evolução clínica apontam anafilaxia como o diagnóstico mais provável, limitando-se os exames auxiliares a excluir diagnósticos diferenciais e a sublinhar a gravidade do caso. Os sintomas habituais da doente quando ingeria pêssego são típicos da Síndrome de alergia oral - prurido, ardência, sensação de picada e edema nos lábios e língua. Habitualmente a intensidade dos sintomas impede o indivíduo de continuar a comer o alimento, limitando a ingestão do alérgico.

Reverendo a sequência de eventos que neste caso levaram à anafilaxia:

1º - a ingestão rápida e abundante do alérgico (pêssego) despoletou a activação de mastócitos e basófilos previamente sensibilizados;

2º - seguiu-se a libertação para os tecidos e circulação sanguínea de mediadores (histamina, triptase, interleucinas);

3º - no local de contacto inicial ocorreu a primeira manifestação clínica, náusea;

4º - motivada pelos mediadores circulantes surgiu broncoconstrição, produção de muco e edema nas vias aéreas, dispneia, periparagem respiratória, choque.<sup>5</sup>

Como enquadrar a elevação de marcadores de necrose do miocárdio? O coração é um dos órgãos-alvo na anafilaxia, o que se compreende por existirem mastócitos no miocárdio, na íntima das artérias coronárias e nas placas de ateroma.<sup>6</sup> Na anafilaxia pode ocorrer lesão tecidual directa do miocárdio ou síndrome coronária aguda. Esta última foi descrita por Kounis e tomou o seu nome, podendo também designar-se angina ou enfarte do miocárdio alérgico.<sup>7</sup> Ocorre no contexto da activação mastocitária aquando de eventos alérgicos e resulta do vasospasmo das coronárias ou da ruptura de placa ateromatosa. Houve neste caso lesão do miocárdio.

No que diz respeito ao aspecto alergológico, em avaliação posterior confirmaram-se os diagnósticos de asma e rinite alérgica a ácaros e pólenes. Confirmou-se a alergia alimentar com testes

## QUADRO IV

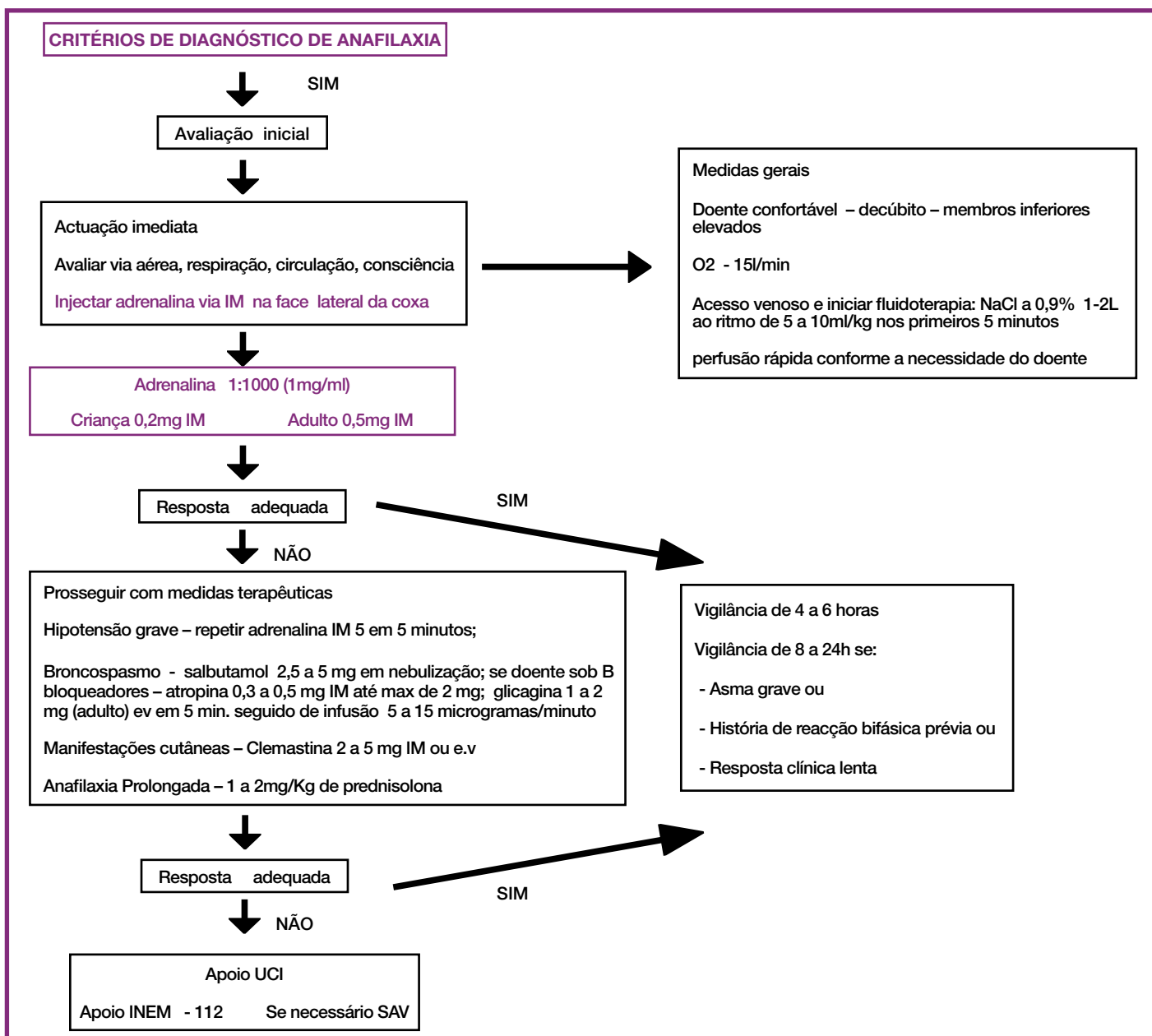
### Compreender o uso de Fármacos na Anafilaxia

Adaptado de Simons<sup>5</sup>

FÁRMACO	ADRENALINA	AGONISTA $\beta$ 2 ADRENÉRGICOS	ANTI-HISTAMÍNICOS H1	GLUCOCORTICÓIDES
Via de administração	Injecção Intramuscular *	Inalada	Oral	Oral
Recomendação no tratamento de anafilaxia	B (adultos e crianças) C (lactentes)	C	C	C
Efeito farmacológico	Receptores $\alpha$ 1: ↑ vasoconstrição ↑ resistência vascular ↑ pressão arterial ↓ edema mucosa (laringe) Receptores $\beta$ 1: ↑ frequência cardíaca ↑ inotropismo Receptores $\beta$ 2: ↓ libertação de mediadores ↑ broncodilatação ↑ vasodilatação	Receptores $\beta$ 2: ↑ broncodilatação	Receptores H1: ↓ prurido (pele e mucosas) ↓ rubor ↓ urticaria ↓ espirros ↓ rinorreia	Usado na anafilaxia para evitar a ocorrência de sintomas tardios ou de reacções bifásicas
Potenciais efeitos adversos (doses habituais)	Ansiedade, palidez, tremulo, palpitações, tontura, cefaleia	Tremulo, taquicardia, tontura	Os de 1ª geração causam sedação e alteram as funções cognitivas	Improváveis se prescritos durante 1 a 3 dias
Comentário	Tratamento de 1ª linha, não há contraindicações absolutas ao seu uso	Tratamento acessório à acção da adrenalina	Tratamento acessório à acção da adrenalina, início de acção lento	Não existe revisão sistemática de evidência

\* A administração intramuscular de adrenalina justifica-se porque o músculo estriado é bem vascularizado o que facilita a rápida absorção sistémica do fármaco e o alcance imediato dos efeitos farmacológicos máximos da adrenalina. Por oposição, a administração subcutânea da adrenalina não é recomendada já que o tecido celular subcutâneo consiste sobretudo em tecido adiposo pouco vascularizado, excelente depósito para a absorção lenta do fármaco, o que faz com que o tempo que demora até atingir os efeitos farmacológicos máximos da adrenalina seja altamente variável.

## QUADRO V



cutâneos prick, prick-prick e o doseamento de IgE específica que demonstraram positividade para alérgenos do pêssigo, de resto um alérgeno *major* na alergia alimentar do sul da Europa e cujo padrão de sensibilização foi descrito recentemente no nosso País.<sup>8</sup> Repensando a terapêutica, conclui-se que foi a administração precoce de adrenalina que permitiu a boa evolução, sendo a restante medicação de suporte ou justificada pelo dramatismo da apresentação clínica e dificuldade do diagnóstico.

Uma nota final para o facto de a doente ser asmática. A asma confere maior gravidade e risco de morte num episódio de anafilaxia. Também as doenças cardiovasculares, a doença pulmonar obstrutiva crónica, o uso de  $\beta$ -bloqueadores e de inibidores da enzima conversora da angiotensina se associam ao aumento do risco de anafilaxia fatal.<sup>5</sup>

## Caso clínico 2

Mulher de 52 anos, admitida no SU por mal-estar súbito e vómito alimentar 30 minutos após ter realizado ecografia endovaginal. A doente relatava episódio de urticária, edema ocular e mal-estar no ano anterior, após a realização de ecografia semelhante. Na admissão apresentava-se eupneica e hemodinamicamente bem, com exantema maculo-papular na face interna dos braços. Foi administrada uma ampola intramuscular de clemastina tendo tido alta clínica uma hora depois, melhorada. Posteriormente foi revista a história clínica em consulta. Referia que pelos 30 anos tinha desenvolvido reacções cutâneas quando utilizava luvas de borracha; anos depois surgiu prurido oral e edema labial com a ingestão de castanhas, kiwis, pêssigos e bananas tendo posteriormente surgido tosse seca, urticária e edema periorcular com a ingestão destes alimentos.

## Discussão

Perante estes factos, levantam-se como hipóteses de diagnóstico urticária aguda e anafilaxia. Mal-estar súbito, vômito e exantema associados a história anterior semelhante após exposição a um alérgico provável sugerem anafilaxia. Aqui não há choque nem dispneia, sinais que muitos médicos esperam encontrar para encarar o diagnóstico de anafilaxia, mas há sinais de envolvimento de órgãos internos (vômito, mal estar indefinido), além da pele.

Na perspectiva de identificar o potencial alérgico, a história é sugestiva de Síndrome de látex-frutos. Esta Síndrome resulta da reacção cruzada entre alérgicos com grau de homologia superior a 50% e caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas alérgicos com a ingestão de frutos específicos (banana, pera, abacate, figo entre outros) após uma sensibilização prévia ao latex.<sup>9</sup> Esta sensibilização pode ocorrer por via inalatória (mais frequente no caso dos profissionais de saúde) ou através das mucosas (doentes com antecedentes de múltiplas cirurgias). Neste caso a forma de sensibilização é desconhecida. Os testes prick e doseamento de imunoglobulinas específicas para látex nesta doente revelaram-se positivos. A síndrome apresentou-se com anafilaxia de gravidade moderada, sendo o alérgico o latex do preservativo usado na ecografia. Realça-se que a melhoria clínica ocorreu espontaneamente e não, como erradamente pode ser depreendido, como resultado da administração do anti-histamínico. A alta foi dada sem ter sido reconhecido o diagnóstico nem o alérgico provável.

## Considerações

A anafilaxia é grave quando ameaça a via aérea, respiração ou circulação: o doente morre por edema das vias aéreas superiores, obstrução por broncospasmo e muco nas pequenas vias aéreas, disritmias, isquemia ou depressão da função do miocárdio e/ou por choque de componente misto, distributivo e hipovolémico (vasodilatação maciça e perda de líquido para o espaço extra-vascular).<sup>3</sup> Como em qualquer doente potencialmente grave, a abordagem médica da anafilaxia deve ser realizada segundo a metodologia do A, B, C (*airway, breathing, circulation*) e adicionalmente deve sempre ser assegurada a administração imediata de adrenalina.

A adrenalina é o fármaco de primeira linha a usar na anafilaxia, mesmo em situações que se apresentam inicialmente como moderadas, pois a evolução para uma situação fatal pode ser rápida não havendo, de acordo com consenso entre peritos, qualquer contra-indicação absoluta à sua administração.<sup>5</sup> A sua forma de actuar é única e deve ser compreendida (*Quadro IV*). Esta activa os receptores  $\alpha_1$  promovendo a vasoconstrição e a resistência vascular periférica, contrariando o edema das mucosas, corrigindo o choque e o edema das vias aéreas, principais causas de morte nestes doentes. Actua ainda nos receptores  $\beta_2$  e  $\beta_1$  promovendo a broncodilatação e tendo um efeito inotrópico e cronotrópico positivo. O uso corrente de anti-histamínicos e corticóides no tratamento de anafilaxia não tem evidência clínica, sendo estes fármacos de segunda linha.<sup>10</sup> Aos anti-histamínicos H1 é reconhecido apenas um papel na resolução dos sintomas mucocutâneos; os corticóides não resolvem as manifestações agudas da doença, tendo um papel na redução da gravidade e da probabilidade de ocorrência de uma reacção bifásica.<sup>5</sup> Outras atitudes são importantes num caso de anafilaxia (*Quadro V*): fluidoterapia agressiva, uso de agonistas  $\beta_2$  perante broncospasmo e a administração de glucagon em doentes sob  $\beta$ -bloqueador.<sup>11</sup>

Um elevado grau de suspeição é essencial para diagnosticar ana-

filaxia. É fundamental apurar a história clínica para identificar reacções alérgicas prévias e o potencial alérgico. Após uma primeira anafilaxia é impossível prever a gravidade da reacção seguinte pelo que o doente deve, à data de alta, saber evitar o alérgico e estar preparado para actuar perante um novo episódio, tendo consigo e sabendo administrar adrenalina injectável (comercializada em Portugal sob o nome de Anaper<sup>®</sup>). ■

## Bibliografia

- Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr., Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, ed. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009; 1027-1049.
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-96
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, 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; 117:391-397.
- Simons FER. Anaphylaxis. 2008 Mini-primer on allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(suppl):S402-407.
- Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-636.
- Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol* 2008; 9:1215-1223.
- Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol.* 2006 Jun 7;110(1):7-14.
- Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, Branco-Ferreira M, Lidholm J, Pereira-Barbosa M. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(1):65-73.
- Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003 Jan;3(1):47-53. Review
- Simons FER. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010;10 (4):384-393.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63(8): 1061- 1070.
- Estela Ramos, Cristina Lopes. Anafilaxia. In António Carneiro, Elizabete Neutel. Manual do Curso de Evidência na Emergência. Porto, 4ª edição, 2011: 102-105.