

Spray nasal de adrenalina no tratamento de reações alérgicas de tipo I graves

Epinephrine nasal spray in the treatment of severe type I hypersensitivity reactions

Fabiana Andrade Nunes Oliveira¹, Fausto Yoshio Matsumoto², Marilyn Urrutia-Pereira³, Dirceu Solé⁴

RESUMO

Anafilaxia é a manifestação clínica mais grave das reações alérgicas sistêmicas e apresenta um risco potencial de morte. A maioria dos episódios de anafilaxia ocorre fora de ambiente hospitalar, e para que haja tratamento imediato, dispositivos alternativos de administração de adrenalina, como os autoinjetores de adrenalina, foram desenvolvidos. Todavia, estes não são disponíveis em boa parte do mundo e há relutância com o seu uso, sobretudo por crianças, geralmente fóbicas por agulha. Assim o desenvolvimento de um *spray* nasal de adrenalina (SNA) representa alternativa interessante no tratamento das anafilaxias, com bons resultados. O presente estudo tem por objetivo realizar revisão narrativa sobre o SNA no tratamento da anafilaxia com relação à sua farmacocinética e farmacodinâmica, assim como os eventos adversos nas diferentes faixas etárias. Estudos comparativos entre a administração de adrenalina intramuscular e por SNA demonstram resultados comparáveis e reforçam a sua utilização como mais uma alternativa para o tratamento de reações alérgicas graves de tipo I, especialmente a anafilaxia.

Descritores: Epinefrina, anafilaxia, adolescente, criança, adulto.

ABSTRACT

Anaphylaxis is the most severe clinical manifestation of systemic allergic reactions and carries a potential risk of death. Most episodes of anaphylaxis occur outside the hospital setting and, to ensure immediate treatment, alternative epinephrine devices, such as epinephrine autoinjectors, have been developed. However, these devices are not widely available across the world, and there is reluctance to use them, especially among children, who are often needle-phobic. In this context, the development of an epinephrine nasal spray (ENS) represents an interesting alternative for the treatment of anaphylaxis, with favorable results. This study provides a narrative review of ENS in the management of anaphylaxis, addressing its pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse events across different age groups. Comparative studies between intramuscular and intranasal administration have demonstrated comparable results, supporting the use of ENS as an alternative for the treatment of severe type I hypersensitivity reactions, especially anaphylaxis.

Keywords: Epinephrine, anaphylaxis, adolescent, children, adult.

1. Mestre e Doutoranda em Ciências, Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Vice-coordenadora do Departamento Científico de Anafilaxia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
2. Mestre e Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria – UNIFESP-EPM; Especialista em Alergia e Imunologia e em Pediatria. Pesquisador Associado à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM. Coordenador do Departamento Científico de Rinite da ASBAI.
3. Professora Adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pampa, RS. Coordenadora da Comissão de Biodiversidade e Poluição da ASBAI. Subcoordenadora do Comitê Científico de Poluição da Sociedade Latino-Americana de Asma, Alergia e Imunologia. Membro do Grupo de Trabalho "One Health" da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica.
4. Professor Titular e Livre Docente, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP. Diretor de Pesquisa da ASBAI. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Coordenador da Comissão Científica.

Submetido em: 30/06/2025, aceito em: 04/07/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(2):227-34.

Introdução

A anafilaxia é a manifestação clínica mais grave das reações alérgicas sistêmicas, e apresenta um risco potencial de morte. As diretrizes internacionais de abordagem da anafilaxia apontam a administração intramuscular (IM) de epinefrina (adrenalina) como a primeira linha de tratamento, com bom perfil de segurança¹⁻⁷.

Apesar disso, alguns pesquisadores têm recomendado vias alternativas para a sua administração, muitas contrariando as diretrizes (Tabela 1). Os dispositivos autoinjetores de adrenalina (AIA) são uma alternativa efetiva, segura e eficaz para o tratamento da anafilaxia, substituindo a apresentação em ampola (IM)¹⁻⁷.

No entanto, os AIA têm limitações significativas, dificultando a utilização da adrenalina IM no tratamento da anafilaxia. Assim, inovações em vias alternativas na administração da adrenalina podem melhorar as taxas de uso e a eficácia do tratamento. Estes novos dispositivos, que administram adrenalina por via nasal, sublingual ou transcutânea, encontram-se em diferentes fases de estudo e de desenvolvimento⁸.

Neste estudo realizamos uma revisão narrativa sobre o perfil farmacocinético, farmacodinâmico e de segurança da adrenalina administrada via SNA em pacientes com reação alérgica grave do tipo I, incluindo anafilaxia. Por questões éticas, não há estudos duplo-cego controlados por placebo na abordagem da anafilaxia. Assim, foram levantados

os estudos em língua inglesa, francesa, espanhola e alemã, dos últimos 15 anos, que abordaram o uso de adrenalina administrada por SNA comparando com vias injetáveis (ampola IM, AIA). As palavras de busca foram “*neffy*” OR “*epinephrine*” or “*anaphilaxis*” OR “*adrenaline*” AND “*children*” OR “*adults*”.

Em geral os AIA são prescritos a indivíduos com risco contínuo de anafilaxia em ambiente comunitário. Entretanto, pesquisa *online* avaliou a abordagem da anafilaxia em 66 países e documentou que apenas 60% deles tinham acesso aos dispositivos autoinjetáveis, sobretudo os de renda elevada⁵. Muitos países na América do Sul, África/Oriente Médio e regiões da Ásia-Pacífico não têm AIA disponíveis ou dependem de importação individual. Mesmo em países onde os AIA estão disponíveis comercialmente, as políticas nacionais relativas à sua disponibilidade em serviços públicos são limitadas a poucos (16%)⁹. Além disso, as diferenças de *design* que esses dispositivos apresentam, apesar da comodidade de uso, os tornam não intercambiáveis¹⁰.

Outra forma de apresentação da adrenalina é a seringa preenchida (Symjepi), também aprovada pela FDA, porém não disponível no Brasil (Tabela 1). Ela exige que o usuário injete manualmente a agulha e pressione o êmbolo, o que pode ser difícil para alguns pacientes, especialmente crianças¹¹.

Recentemente a *European Medicines Agency* (EMA), e a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, aprovaram o *spray* nasal de adrenali-

Tabela 1

Exemplos de dispositivos de adrenalina (epinefrina)

Produto	Categoria	Crianças (15-30 kg)	Adultos (> 30 kg)
EpiPen	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Amneal*	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
AUVI-Q	Autoinjetor	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Symjepi	Seringa preenchida	0,15 mg IM ou SC	0,3 mg IM ou SC
Neffy	<i>Spray</i> nasal	1 mg/narina	2 mg/narina

IM: intramuscular, SC: subcutâneo.

* Genérico.

Adaptado das referências 10 e12.

na (*neffy*; SNA) como o primeiro produto não injetável indicado para o tratamento emergencial de reações de hipersensibilidade tipo I, incluindo a anafilaxia, em pacientes com quatro anos ou mais e peso superior a 15 kg^{10,12,13}.

Para quem prescrever a adrenalina preventiva?

Apesar dos avanços alcançados no tratamento das doenças alérgicas, algumas dúvidas ainda persistem, uma vez que, por razões óbvias, não há ensaios clínicos randomizados que avaliem o tratamento de reações alérgicas agudas com adrenalina¹⁴.

Apesar disso, há evidências razoáveis de estudos observacionais que apoiam o uso de adrenalina no tratamento da anafilaxia. Além disso, estudos de coorte que incluíram grande número de pacientes, indicam que em pelo menos 80% dos eventos de anafilaxia, a reação alérgica se resolve apesar da não utilização de adrenalina^{15,16}.

A prescrição de adrenalina preventiva para tratamento de emergência de uma exacerbação grave pelo paciente/cuidador (especialmente AIA), segundo as diferentes diretrizes de anafilaxia, deve ser feita a qualquer paciente com histórico de anafilaxia que não consiga evitar facilmente a reexposição ao alérgeno causador, sobretudo alimentos e picadas de *Hymenopteros*^{1-7,14,17}. Além disso, também é recomendada a prescrição de AIA a pacientes sem história de anafilaxia prévia, mas com fatores de risco considerados como capazes de aumentar o risco de anafilaxia, como diagnóstico de asma ou reação prévia a uma quantidade muito pequena de alérgeno^{1-7,14,18}.

Embora os AIA sejam produtos comumente prescritos para o tratamento da anafilaxia (imediato), menos da metade dos pacientes com risco de reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia) os carregam consigo, e aqueles que o fazem frequentemente adiam o uso durante uma reação alérgica grave do tipo I¹⁹. Esse atraso na instituição do tratamento, muitas vezes decorrente da fobia de agulhas, faz com que seja mal sucedido ou tardio e associar-se a aumentos significativos nos riscos de reações bifásicas, hospitalização e morte²⁰⁻²³.

Baixas taxas de utilização, particularmente considerando os graves desfechos adversos associados ao tratamento mal-sucedido/atrasado, representam uma necessidade médica significativa não atendida para pacientes com risco de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia¹⁹.

Spray nasal de adrenalina (SNA)

A maioria das reações alérgicas graves do tipo I ocorre em ambientes extra-hospitalares e a administração imediata de adrenalina é o único tratamento de primeira linha universalmente recomendado^{1-7,19}. As opções de administração de adrenalina por dispositivos sem agulha são particularmente benéficas para crianças, uma vez que a fobia de agulhas está presente com maior frequência nesta faixa etária. Vários medicamentos, incluindo midazolam, diazepam, fentanil, naloxona, cetamina e dexmedetomidina, entre outros, são administrados rotineiramente por via intranasal para uma variedade de indicações²⁴.

O SNA é resultante da combinação de três componentes: (1) adrenalina, o ingrediente ativo; (2) intravil (dodecilmaltosídeo [DDM]), um agente patenteado que melhora a absorção, desenvolvido para aumentar a biodisponibilidade de medicamentos aspirados por via intranasal; e (3) um dispositivo *spray* de dose unitária (UDS) projetado para produzir um padrão de pulverização e tamanho de partículas que maximizam a deposição do fármaco no corneto nasal²⁴.

Adrenalina

É um agonista não seletivo dos receptores α - e β -adrenérgicos, todos acoplados à proteína G. A adrenalina age por agonismo direto nos receptores α - e β -adrenérgicos, resultando na ativação da adenilciclase e no aumento da produção intracelular de AMP cíclico²⁵. Estabiliza mastócitos prevenindo a sua degranulação e a liberação de mediadores alérgicos em minutos, e neutraliza diretamente quase todas as ações dos mediadores imunológicos da anafilaxia nos órgãos-alvo. Enquanto a anafilaxia leva à perda de volume do fluido intravascular e hipotensão, os receptores α -adrenérgicos reduzem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular. Os receptores β -adrenérgicos relaxam a musculatura lisa brônquica e ajudam a aliviar o broncoespasmo, a sibilância e a dispneia que podem ocorrer durante a anafilaxia. A frequência cardíaca e a contratilidade aumentam por causa dos receptores β -adrenérgicos para manter a pressão arterial (PA). Além disso, têm a capacidade de produzir efeitos de relaxamento no músculo liso do estômago, intestino, útero e bexiga urinária, melhora sintomas como prurido, urticária e angioedema, e pode aliviar os sintomas gastrointestinais e geniturinários associados à anafilaxia^{25,26}.

Intravail

É um alquilssacarídeo, seguro, que altera a viscosidade da mucosa e a fluidez da membrana, afrouxa as junções célula-célula, o que facilita a absorção pela mucosa²⁷. É solúvel em água e óleo, não causa irritação ou danos à mucosa²⁸.

O uso da combinação adrenalina e intravail permite que seja obtida maior eficácia do fármaco empregando-se a menor dose possível. Uma das preocupações relacionadas com a utilização do SNA é o potencial efeito vasoconstritor da adrenalina, o que poderia comprometer a sua absorção. No entanto, este efeito não foi observado com a administração do SNA²⁴.

Durante a reação alérgica há alteração da permeabilidade vascular, o que poderia aumentar a absorção da adrenalina e aumentar o risco de superdosagem, o que é evitado com a inclusão de intravail à formulação do SNA, uma vez que há otimização da eficácia com menor dose, minimizando o risco de *overdose*. Tais fatos auxiliam na redução de reações adversas²⁴.

Dispositivo

A adrenalina é fornecida através de um dispositivo de administração (*spray* de dose única) semelhante ao utilizado em outros produtos farmacêuticos com larga utilização. É de uso fácil e confiável e com índice muito baixo de falhas (< 1 em 100.000 utilizações). O dispositivo libera 80% do medicamento em gotículas com diâmetro médio entre 20 e 120 µg, a maioria delas capturadas pelas conchas nasais²⁰.

Estudos clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica

Até o presente momento, a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de produtos de adrenalina para o tratamento de reações alérgicas graves do tipo I (incluindo anafilaxia), é considerado antiético e impraticável, portanto nenhum ensaio desse tipo foi conduzido²⁴. Em vista disso, a aprovação do SNA foi baseada em vários ensaios clínicos em que se comparou a sua farmacocinética (PK; concentração sérica média máxima [C_{max}], tempo para atingir a C_{max} [T_{max}], efeito máximo [E_{max}] e tempo para atingi-lo [TE_{max}]) e farmacodinâmica (PD; pressão arterial [PA], pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD], frequência cardíaca [FC]) com a de produtos injetáveis aprovados. Demonstrou-se que o SNA tem perfil PK comparável ou maior que esses produtos²⁹⁻³².

Quatro estudos randomizados e cruzados que avaliaram a PK e PD da adrenalina, em indivíduos (19 a 55 anos) saudáveis ou com história de reações tipo I (não em atividade), administrada por injeção manual intramuscular (IM; 0,3 mg), dois AIA (EpiPen e Symjepi - 0,3 mg) e SNA (1 mg), foram submetidos a análise integrada³³. Verificou-se que a C_{max} de adrenalina atingida após SNA (258 pg/mL) foi inferior, mas comparável à da IM (254 pg/mL), Symjepi (438 pg/mL) e EpiPen (503 pg/mL), e apesar disso houve aumentos comparáveis na pressão arterial sistólica (efeito máximo [E_{max}], 16,9; 10,9; 14,9 e 18,1 mm Hg, respectivamente). O efeito do SNA sobre a pressão arterial diastólica E_{max} também foi notavelmente mais pronunciado do que o de outros produtos (9,32; 5,51; 5,78 e 5,93 mm Hg, respectivamente). Segundo os autores, o SNA tem perfil PD comparável ao do EpiPen e superior aos da IM³³.

Por outro lado, Casale e cols. realizaram estudo semelhante, também com indivíduos saudáveis e em quem a dose de SNA foi aumentada para 2 mg e 10 minutos após houve repetição da dose administrada. A C_{max} média de adrenalina mais elevada ocorreu após a administração por EpiPen (753 pg/mL) e assim se manteve por 20 minutos, seguida pela do SNA (481 pg/mL) e a IM (339 pg/mL)²⁹.

Todos os esquemas de tratamento determinaram aumento da PAS basal, sendo os maiores observados após o SNA. EpiPen foi associado a aumento mais rápido e menos intenso em relação ao SNA. Para todos os tratamentos, o retorno aos valores basais ocorreu em 120 minutos. Houve maior elevação da PAS média após SNA em relação à IM, mas sem diferença significativa com o EpiPen. Após doses repetidas, a mudança da PAS foi maior também com o SNA em comparação ao EpiPen^{29,30}.

A presença de alterações anatômicas ou estruturais nasais pode interferir com a absorção da adrenalina administrada por via SNA. O mesmo efeito poderia ser observado em pacientes com rinite, porém Oppenheimer e cols. compararam a administração de adrenalina via SNA e por IM em pacientes com rinite alérgica sazonal (RAS), antes e após desencadeamento nasal específico, e verificaram perfis PK e PD comparáveis ou melhores que os por via IM, independentemente se com uma ou duas doses, e similar ao previamente observado em indivíduos sem RAS³¹.

Em crianças e adolescentes os estudos de perfil PK/PD têm sido realizados observando-se os de adultos e reforçando-se a presença de diferenças desses

parâmetros entre eles. Com o crescimento, ocorrem aumentos bem conhecidos na PA e na FC, que são fisiológicas e associadas à idade^{25,32,33}.

Fleisher e cols. realizaram estudo PK/PD de fase 1, multicêntrico, de dose única em 42 pacientes pediátricos (4 a 18 anos) que receberam dose única de ASN 1 mg (peso corporal entre 15 e 30 kg) ou 2 mg (acima de 30 kg). Os resultados foram comparados aos de 42 adultos saudáveis (22 a 54 anos) que receberam dose única de 2 mg²⁸.

Entre os pacientes pediátricos que receberam 1 mg, a C_{max} média foi ligeiramente menor do que a observada entre os que receberam 2 mg (651 vs. 690 pg/mL), e ambas foram mais elevadas que as dos indivíduos adultos (481 pg/mL)²⁸.

As duas doses de SNA ocasionaram aumento médio geral da PAS em relação à basal; no entanto, foram observadas reduções transitórias da PAD que ocorreram em cinco minutos para a dose de 1 mg e em 10 minutos para a de 2 mg. Não houve diferenças entre as duas doses com relação à elevação da FC, valores médios de PAS e PAD. Os adultos apresentaram aumento significativamente maior do que as crianças, e houve diferenças mínimas na PAD. O efeito na FC foi semelhante entre indivíduos pediátricos e adultos²⁸. Esses aumentos decorrem da ativação dos receptores adrenérgicos, o principal mecanismo de ação pelo qual a epinefrina reverte reações alérgicas graves e anafilaxia³³. Curiosamente, apesar da maior C_{max} de adrenalina observada entre as crianças/adolescentes, o aumento máximo da PAS média das mesmas foi significativamente menor que a dos adultos. Seria essa diferença resultante das diferenças fisiológicas relacionadas à idade²⁸? Diferentemente dos adultos, as crianças apresentaram queda da PAD inicial com as duas doses (SNA 1 mg e 2 mg) de modo relacionado à idade²⁸. Presume-se que essa diminuição seja decorrente da ativação dos receptores β_2 -adrenérgicos de alta afinidade, resultando em vasodilatação transitória. Essa vasodilatação mediada por β_2 determina a diminuição subsequente do retorno venoso, seguida por diminuição no débito cardíaco, que pode potencialmente diminuir a PAS e a PAD^{29,33}. A redistribuição do fluxo sanguíneo continua até que os níveis de adrenalina aumentem o suficiente para ativar os receptores α de menor afinidade, resultando em uma mudança, dependente da concentração plasmática, da vasodilatação para a vasoconstrição³⁴⁻³⁷.

A elasticidade vascular relativamente alta em crianças provavelmente as torna mais sensíveis à

vasodilatação transitória mediada pelo receptor β_2 e à consequente diminuição transitória da PAD, geralmente mais intensa e mais precoce com maiores doses de SNA refletindo-se também na PAS^{34,36}.

Com relação às alterações da FC, apesar das crianças apresentarem concentrações mais elevadas de adrenalina, as alterações foram comparáveis às observadas com adultos. Possivelmente estas diferenças fisiológicas também estejam relacionadas à idade. Explicam esses fatos: (a) a diminuição nas respostas cronotrópicas à estimulação adrenérgica β_1 com a idade, com regulação negativa e diminuição da ligação agonista dos receptores adrenérgicos β_1 ³⁵, resultando em uma resposta de FC menos pronunciada em indivíduos mais velhos; e (b) a sensibilidade do barorreflexo diminui com a idade³⁵, resultando em diminuição da modulação da FC (menor diminuição da FC) em resposta a aumentos rápidos na PA. Em conjunto, a resposta reduzida à estimulação adrenérgica β_1 e a regulação reduzida da FC resultante de um barorreflexo menos sensível pode minimizar a diferença na resposta cardíaca à epinefrina em indivíduos mais velhos³⁷, resultando em uma resposta da FC comparável à observada em indivíduos pediátricos nos quais a FC foi reduzida por meio de um barorreflexo mais sensível com maior concentração de epinefrina.

A hipotensão está frequentemente associada às reações alérgicas graves. Assim, é importante avaliar o quanto esse fator pode impactar na absorção de adrenalina administrada por via nasal³⁸. Estudo realizado em cães beagle anestesiados, em situação de normalidade e de hipotensão (anafilaxia induzida) e que receberam adrenalina intranasal (1 mg) foi realizado para responder a esse questionamento. A C_{max} média de adrenalina foi maior entre os animais avaliados durante a anafilaxia do que nos em condições normais (2.670 ± 2.150 pg/mL e 1.330 ± 739 pg/mL, respectivamente, $p < 0,05$), o mesmo ocorreu com a área sob a curva (0 a 45 minutos). Tais achados reforçam o fato de que a absorção da adrenalina não foi afetada pela hipotensão decorrente de anafilaxia³⁸.

De modo geral, quando administrado a crianças/adolescentes, o SNA demonstrou absorção comparável ou superior à de adultos, com aumentos na PAS e na FC que sugerem que essas doses pediátricas ativam receptores adrenérgicos relevantes. Em relação à PAD, a diferença nas respostas do paciente pode ser amplamente atribuída a diferenças fisiológicas normais relacionadas à idade e não à ação da

epinefrina. Ao comparar os dados com os de adultos de mais de 700 indivíduos, as doses pediátricas de Neffy apresentam o desempenho esperado²⁸.

Segurança

A adrenalina é a primeira linha de tratamento da anafilaxia e está associada a um bom padrão de segurança. A resolução efetiva dos sintomas da anafilaxia depende em grande parte da sua administração imediata pelo paciente/cuidador. Adicionalmente, a possibilidade de ocorrência de uma superdosagem e de efeitos adversos cardíacos graves é uma realidade com qualquer via de administração. No entanto, esta probabilidade é mais reduzida com a administração por via IM em comparação com a administração por via IV³⁹.

A adrenalina deve ser administrada com cautela a gestantes, idosos e a pacientes com doença cardíaca subjacente ou em uso de glicosídeos cardíacos, diuréticos ou antiarrítmicos, pois pode agravar a angina ou causar arritmias ventriculares (até fibrilação ventricular fatal). Pacientes em tratamento com medicamentos antidepressivos, distúrbios da tireoide, diabetes e hipertensão podem correr maior risco de apresentarem reações adversas. A adrenalina pode exacerbar temporariamente a condição subjacente e/ou aumentar os sintomas em pacientes com hipertireoidismo, doença de Parkinson, diabetes e insuficiência renal^{6,8}.

Embora o SNA contenha metabissulfito em sua formulação, o seu uso não deve ser impeditivo a pacientes com sensibilidade^{6,8}. A mucosa nasal pode permanecer alterada por até duas semanas após o uso do SNA e aumentar a absorção sistêmica de produtos aplicados por via nasal, incluindo a própria epinefrina intranasal^{6,8}.

O SNA está disponível em duas apresentações de dose única (1 mg e 2 mg) a serem administradas da seguinte forma: 1 mg para crianças com 4 anos ou mais e peso entre 15 e 30 kg; 2 mg para pacientes com 30 kg ou mais^{6,8}. A posologia recomendada é a aplicação de uma dose em uma narina. Caso os sintomas não melhorem após 5 minutos, uma segunda aplicação pode ser administrada na mesma narina com um novo dispositivo^{6,8}.

Além disso, é essencial que o dispositivo seja utilizado corretamente, mesmo por indivíduos não

treinados, com base apenas na leitura das instruções de uso. Hernandez-Trujillo e cols. avaliaram o fator humano na administração do SNA por adultos, jovens, cuidadores e pacientes. Todos os participantes conseguiram transportar adequadamente o estojo com os dois dispositivos, abri-lo em uma simulação de emergência alérgica e administrar o produto com sucesso, tanto em uma quanto em duas aplicações (com intervalo de 10 minutos) na mesma narina⁹.

Eventos adversos ocorrem em 7% a 19% dos casos, e em geral são leves. Os mais comuns incluem desconforto nasal, dor de cabeça, rinorreia, tontura, náusea, vômito, irritação ou secura na garganta, parestesia, espirros, congestão do trato respiratório superior, epistaxe, secura nasal, garganta seca, fadiga e sensação de nervosismo^{6,8}.

Fleischer e cols. observaram eventos adversos em 52,4% pacientes que receberam ESN 1 mg e 66,7% dos que receberam 2 mg. Entre os tratados com 1 mg, os mais comuns foram: congestão nasal (19%), congestão do trato respiratório superior (14,3%), garganta seca, ressecamento nasal e parestesia (9,5%); e no grupo com 2 mg: desconforto nasal, rinorreia, parestesia intranasal (19%), espirros (14,3%), dor no local da aplicação, epistaxe, parestesia, fadiga e sensação de nervosismo (9,5%). Não houve relato de eventos adversos gastrintestinais (náuseas, vômitos). A maioria dos eventos foi leve e com resolução rápida. Não houve evento grave e tampouco desistência do estudo pelos eventos adversos²⁸.

De acordo com o fabricante, os SNA devem ser armazenados em temperatura ambiente, com tolerância para excursões térmicas de até 50 °C. Em temperaturas inferiores a -15 °C (5° F), a solução congela e o dispositivo não libera a adrenalina. A vida útil do SNA (*neffy*) é de 30 meses, superior à dos produtos injetáveis, cuja validade varia entre 12 e 18 meses^{6,8}.

Conclusão

Até o momento, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica com o SNA demonstram eficácia clínica semelhante à adrenalina intramuscular (ampola, autoinjeter), tanto em adultos quanto em crianças^{31,40}. O SNA surge como uma alternativa inovadora e promissora, especialmente para pacientes com barreiras ao uso de dispositivos injetáveis.

Referências

- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-S58.
- Ewan P, Brathwaite N, Leech S, Luyt D, Powell R, Till S, et al. BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1258-80.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-77.
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA guidelines—adrenaline (epinephrine) injector prescription [Internet]. Disponível em: <https://www.allergy.org.au/hp/anaphylaxis/adrenaline-injector-prescription>. Acessado em: 25/06/2025.
- Golden DBK, Wang J, Waserman S, Shaker MS, Stukus DR, Wang J, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Asthma Allergy Immunol*. 2024;132(2):124-76.
- Wang J, Lieberman JA, Wallace DV, Waserman S, Golden DBK. Anaphylaxis in Practice: A Guide to the 2023 Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(9):2325-36.
- Pouessel G, Neukirch C. Alternatives to Injectable Adrenaline for Treating Anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2024;55(1):36-51.
- Tanno LK, Worm M, Ebisawa M, Ansotegui IL, Senna G, Fineman S, et al. Global disparities in availability of epinephrine auto-injectors. *World Allergy Organ J*. 2023;16(10):100821.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. An Epinephrine Nasal Spray (neffy) for Anaphylaxis. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 Oct 14;66(1713):163-4.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. An epinephrine prefilled syringe (Symjepi) for anaphylaxis. *Med Lett Drugs Ther*. 2019;61:25.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. In Brief: Epinephrine 1 mg Nasal Spray (neffy). *Med Lett Drugs Ther*. 2025;67(1727):71.
- Hernandez-Trujillo V, Brooks J, Tachdjian R, Dorsey BT, Lowenthal R, Tanimoto S. Successful Administration of neffy, Epinephrine Nasal Spray, When Provided with a Two-Dose Carrying Case – A Human Factor Study. In: Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology; October 24-28, 2024; Boston, MA. Disponível em: <https://ir.ars-pharma.com/static-files/e890cf91-c87a-4b76-9472-181186c4c18f>. Acessado em: 25/06/2025.
- Dribin TE, Waserman S, Turner PJ. Who Needs Epinephrine? Anaphylaxis, Autoinjectors, and Parachutes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1036-46.
- Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:284-92.
- Grabhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: the European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1898-1906.e1.
- Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:372-5.
- Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1082-123.
- Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, Oppenheimer J, Spergel JM, Fleischer DM, et al. Development of neffy, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811.
- 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;3:57-62.
- Patel N, Chong KW, Yip AY, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:1307-15.
- Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: A prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1230-8.
- Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1169-78.
- Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. *Medicine*. 2018;115:528-34.
- Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1186-95.
- Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2020;61:455-64.
- Rabinowicz AL, Carrazana E, Maggio ET. Improvement of intranasal drug delivery with Intravail alkylsaccharide excipient as a mucosal absorption enhancer aiding in the treatment of conditions of the central nervous system. *Drugs RD*. 2021;21:361-9.
- Fleischer DM, Li HH, Talreja N, Lockey RF, Kaliner MA, Wainford RD, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of neffy, Epinephrine Nasal Spray, in Pediatric Allergy Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(6):1335-1341.e1.
- Casale TB, Ellis AK, Nowak-Wegrzyn A, Kaliner M, Lowenthal R, Tanimoto S. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of epinephrine after single and repeat administration of neffy, EpiPen, and manual intramuscular injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152:1587-96.
- Casale TB, Oppenheimer J, Kaliner M, Lieberman JA, Lowenthal R, Tanimoto S. Adult pharmacokinetics of self-administration of epinephrine nasal spray 2.0 mg versus manual intramuscular epinephrine 0.3 mg by health care provider. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;12:500-2.
- Oppenheimer J, Casale TB, Camargo CA, Fleischer DM, Bernstein D, Lowenthal R, et al. Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1640-3.
- Tilley DG, Houser SR, Koch WJ. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023. p.947.
- Tanimoto S, Kaliner M, Lockey RF, Ebisawa M, Koplowitz LP, Koplowitz B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(4):508-514.e1.
- Worm M, Nguyen DT, Rackley R, Muraro A, DuToit G, Lawrence T, et al. Epinephrine delivery via epipen, auto-injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1-13.
- White M, Leenen FHH. Aging and cardiovascular responsiveness to beta-agonist in humans: role of changes in beta-receptor responses versus baroreflex activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;56:543-53.
- Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R3-R12.
- Leenen FH, Coletta E, Fournay A, White R. Aging and cardiac responses to epinephrine in humans: role of neuronal uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2498-H2503.

38. Sparapani S, Authier S, Lowenthal R, Tanimoto S. The impact of anaphylaxis on the absorption of intranasal epinephrine in anaesthetized non-naive beagle dogs. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100165.
39. Pauw EK, Stubblefield WB, Wrenn JO, Brown SK, Cosse MS, Curry ZS, et al. Frequency of cardiotoxicity following intramuscular administration of epinephrine in emergency department patients with anaphylaxis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2024;5:e13095.
40. Oppenheimer J, Casale T, Spergel J, Bernstein D, Camargo Jr CA, Ellis AK, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Repeat Dosing of neffy, Epinephrine Nasal Spray, Versus Intramuscular Injection During Induced Allergic Rhinitis. In: Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology; October 24-28, 2024; Boston, MA. Disponível em: <https://ir.ars-pharma.com/static-files/1deda89c-2ed2-4512-a927-83182e1c330b>. Acessado em: 29/06/2025.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: alergiaimunologiareumatologia@unifesp.br