



Anafilaxia e uso de adrenalina

Anaphylaxis and the use of adrenaline

Elaine Gagete Miranda da Silva, MD, PhD¹

O termo *anafilaxia* foi cunhado por Charles Robert Richet e Paul Portier em 1902, após observarem reações paradoxais em cães que recebiam repetidas administrações de toxinas de anêmonas¹, mas foi somente após a descoberta do papel dos mastócitos² e da IgE³ que os mecanismos da anafilaxia começaram a ser compreendidos.

Sabe-se atualmente que anafilaxia é uma reação sistêmica grave, aguda e potencialmente fatal, desencadeada por mecanismos de hipersensibilidade⁴ cujo diagnóstico é essencialmente clínico e baseado nas diretrizes mostradas na Figura 1, de tal forma que, quando o paciente apresentar uma das três situações descritas, há grande probabilidade de o diagnóstico ser anafilaxia⁵.

Adrenalina é a pedra angular no tratamento da anafilaxia, e seu uso deve ser o mais rápido possível. Sabe-se que o retardo aumenta a chance de morte e/ou evolução para anafilaxia bifásica ou protraída, onde o risco de fatalidade é maior⁵. Mesmo pacientes que ainda não apresentaram todos os sintomas compatíveis com os critérios acima podem receber adrenalina quando a história apontar risco de evolução para um quadro mais grave. É o que ocorre, por exemplo, em pacientes que apresentam urticária rápida e extensa após ingestão de alimento sabidamente causador de alergia e com episódio de anafilaxia prévia por este desencadeante. Por outro lado, o uso de adrenalina não é recomendado em pacientes que apresentam apenas urticária e/ou angioedema quando tal doença é crônica e evoluiu para uma exacerbação, a não ser que apresente sintomas sistêmicos que já possam ser caracterizados como anafilaxia de fato⁶.

Atualmente, todos os consensos são unânimes em recomendar a adrenalina como primeira droga em situações de anafilaxia. Nada justifica o atraso do uso desse importante medicamento em uma doença tão grave. Na evolução da crise anafilática, comprometimento respiratório e/ou cardiovascular pode culminar em choque refratário e parada cardiorrespiratória dentro de 10 a 15 minutos, especialmente em anafilaxia causada por drogas e por insetos, mas qualquer outro desencadeante pode ter tal evolução drástica. O correspondente a 35% da volemia pode ser perdido para o espaço extravascular em apenas 10 minutos⁷. Pacientes com doenças de base, como asma, cardiopatias, mastocitose, usuários de medicações inibidoras de ECA ou betabloqueadores são especialmente de risco. Ingestão de álcool, AINEs, viroses, período menstrual, uso de antiácidos, aumento da temperatura corporal e atividade física podem potencializar ou desencadear anafilaxia em pacientes susceptíveis⁸.

Mecanismos de compensação intrínseca (adrenalina e outras catecolaminas endógenas, angiotensina II, endotelina I, etc.) podem ser salvadores nesse tipo de emergência, modulando sua intensidade e muitas vezes sendo suficientes

¹ Clínica Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva, Botucatu, SP.

1. Início agudo, com envolvimento cutâneo e/ou mucoso e pelo menos um dos seguintes achados:
 - comprometimento respiratório (ex.: dispneia, broncoespasmo, estridor, hipoxia);
 - comprometimento cardiocirculatório (ex.: hipotensão, colapso).
2. Dois ou mais dos seguintes achados após exposição (de minutos a horas) a alérgenos prováveis:
 - aparecimento de sintomas cutâneo-mucosos (ex.: urticária, eritema e/ou prurido generalizados, angioedema);
 - surgimento de sintomas cardiovasculares;
 - sinais de envolvimento do sistema respiratório;
 - aparecimento de sintomas gastrointestinais persistentes, como cólicas, vômitos e diarreia.
3. Hipotensão após exposição (de minutos a horas) a um alérgeno ao qual sabidamente o paciente em questão apresenta hiper-reatividade, entendendo-se aqui por hipotensão a queda da pressão sistólica a um nível 30% abaixo de seu valor basal, ou < 90 mmHg para adultos.

Figura 1 - Critérios para diagnóstico de anafilaxia

para tirar o paciente da crise mesmo sem medicação exógena⁶. Entretanto, não há como prever, em casos particulares, se tais mecanismos serão ou não suficientes, e retardar o uso de adrenalina pode fazer a diferença entre viver ou não após uma crise de anafilaxia.

A adrenalina – também chamada de epinefrina – é uma das principais catecolaminas produzidas pela adrenal, e em situações de estresse agudo, onde há ameaça para o organismo, ela é liberada na corrente sanguínea indo agir em todos os órgãos que recebem inervação simpatomimética. Aumenta a frequência cardíaca e a força contrátil do miocárdio. Seu efeito alfa-adrenérgico estimula a vasoconstrição, fazendo a pressão arterial se elevar e diminuindo o edema de mucosas. O fluxo sanguíneo é redistribuído da pele e tecido celular subcutâneo para a musculatura esquelética, circulação esplênica e cérebro. Brônquios dilatam-se pelo efeito beta-adrenérgico, com o consequente aumento da taxa de oxigenação sanguínea. Isso tudo faz dessa importante catecolamina a principal substância a preparar o organismo para “fuga ou luta”. No início do século XX a adrenalina começou a ser sintetizada para uso em humanos, inicialmente para tratamento de asma. A partir de 1960, a comunidade científica reconhece sua utilidade para casos de anafilaxia, e na década de 80 os primeiros autoinjetores de adrenalina passam a ser disponíveis comercialmente⁹.

Recentemente, outro mecanismo foi proposto para explicar a atuação da adrenalina em casos de anafilaxia. Como se sabe, o PAF (fator de ativação plaquetária) é um dos principais mediadores liberados durante a ativação de mastócitos e basófilos. Seu efeito

biológico inclui aumento da permeabilidade vascular, diminuição do débito cardíaco, colapso circulatório, contração de músculo liso como do intestino, útero e brônquios. Além disso, o PAF potencializa a ação de outros mediadores mastocitários. Tudo isso faz com que tal substância, cuja ação ocorre através de receptores em várias células do organismo, seja a maior responsável por casos de anafilaxia grave e protraída. Expressão dos receptores de PAF são regulados pelo nível de cAMP intracelular de forma que quanto mais cAMP, menos receptores de PAF e menos mRNA para a síntese desses receptores. Sendo a adrenalina droga adrenérgica beta-agonista cuja ação farmacológica inclui aumento dos níveis de cAMP intracelular, é fácil entender como esta catecolamina reduz os níveis de PAF. Isso explica também o pior prognóstico nos casos onde há retardo no uso de adrenalina, já que as ações do PAF encontram-se em curso e, por isso, a *downregulation* não é tão efetiva¹⁰.

O local e a via da injeção de adrenalina também já foram estabelecidos de forma a não deixar dúvidas. A medicação deve se feita por via intramuscular, no músculo vastolateral da coxa, como ficou bem demonstrado no estudo de Simons et al.¹¹, que demonstraram que a concentração sérica de adrenalina é consideravelmente maior por esta via, neste local. A dose padronizada para crianças é 0,01 mg/kg (máximo 0,3 mg), e para adultos 0,2 a 0,5 mg (também dependendo do peso) de adrenalina milesimal (1 mg em 1mL de diluente). Essa dose pode ser repetida a cada 5-15 minutos, se necessário, dependendo da gravidade do quadro e da resposta do paciente⁶.

Apesar de todos os benefícios, a adrenalina não é isenta de riscos, já que possui uma janela terapêutica estreita, ou seja, a dose efetiva e benéfica é próxima da dose tóxica e mesmo letal. Ainda que em doses corretas, o paciente pode apresentar agitação, ansiedade, tremores, tontura, palidez e palpitações. Se dada por via endovenosa de forma rápida, ou mesmo por via intramuscular numa dose excessiva, pode ocasionar isquemia miocárdica, infarto, edema pulmonar, arritmias ventriculares, hipertensão arterial grave e hemorragia intracraniana⁶.

Outro ponto importante é a interação da adrenalina com certas drogas comumente utilizadas na prática clínica. Alguns desses medicamentos podem interagir com a adrenalina, diminuindo sua eficácia (como os bloqueadores beta-adrenérgicos), concorrer com seu efeito compensatório à hipotensão (inibidores de ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina II), dificultar a metabolização da adrenalina, o que pode levar ao aumento da concentração sérica acima de níveis terapêuticos (antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO) ou facilitar sua toxicidade através do aumento da sensibilização miocárdica (cocáina e anfetamina)⁶.

Uma situação considerada dramática na prática clínica são os pacientes coronariopatas, especialmente os mais idosos, que desenvolvem anafilaxia. Nesses casos, a crise pode ser devastadora num miocárdio já danificado cronicamente por doença isquêmica. Num estudo retrospectivo em que foram analisados 25 pacientes com anafilaxia fatal cuja média de idade foi 59 anos, 19 dos 23 pacientes autopsiados apresentavam coronariopatia isquêmica¹². As mortes associadas à anafilaxia nos cardiopatas podem ser independentes do uso de adrenalina. Mastócitos estão presentes na íntima das coronárias e, principalmente se o paciente já apresenta doença aterosclerótica, infarto agudo do miocárdio pode seguir-se à crise de anafilaxia, situação essa conhecida como síndrome de Kounis. Esse infarto de natureza alérgica pode ocorrer, inclusive, em pessoas sem doença coronariana isquêmica prévia, e até mesmo em crianças¹³.

Apesar dos possíveis efeitos colaterais, o risco de não se utilizar a adrenalina de forma adequada quando bem indicada supera em muito o risco das complicações do uso. Mesmo nos portadores de cardiopatias e idosos, a relação risco/benefício aponta para a utilização conscienciosa da droga, já que não existe nada em substituição a mesma. Ou seja, não existe nenhuma contraindicação absoluta ao uso de adrenalina na anafilaxia, e, apesar da dificuldade que se apresenta em utilizá-la nos pacientes cardiopatas, o risco da não utilização de forma adequada, quiçá na dose mínima, deve ser pesado frente ao dano acarretado pelo desenvolvimento de anafilaxia mais grave, com comprometimento do próprio coração e de vários outros órgãos-alvo. Todos os *guidelines* existentes

atualmente definem claramente a adrenalina como droga de primeira linha no tratamento de anafilaxia para qualquer tipo de paciente. Os anti-histamínicos anti-H1 aliviam o prurido e a urticária; os anti-H2 podem potencializar os efeitos dos anti-H1, dando alívio adicional à urticária; corticoides podem prevenir anafilaxia bifásica e protraída; drogas beta-adrenérgicas seletivas, como salbutamol, têm importante efeito broncodilatador. Entretanto, nenhum desses medicamentos deve ser utilizado como primeira linha, já que não possuem efeito alfa-agonista que promova vasoconstrição, evitando, assim, o desencadeamento de choque e de obstrução aérea alta por edema de laringe. Desta forma, não há dúvida quanto ao uso correto de adrenalina como droga de primeira escolha, utilizada o mais rápido possível, para se evitar a morte em pacientes com anafilaxia¹³.

Desta forma, a disponibilidade de portar sua própria adrenalina de forma a utilizá-la logo aos primeiros sintomas da doença é fundamental para o paciente. Infelizmente essa condição ainda não foi alcançada para os brasileiros portadores de anafilaxia, já que não há presentemente no Brasil o registro de adrenalina autoinjetável. A melhor opção é de se importar a droga a preços muito acima da realidade para a maioria da população. A alternativa de se oferecer uma ampola da medicação ao paciente e ensiná-lo a utilizar em caso de necessidade é totalmente descabida. Como vimos, a adrenalina não é isenta de riscos e permitir que o paciente ou seu familiar mais próximo prepare a medicação injetável – com toda a técnica necessária desde a quebra da ampola, aspiração da dose adequada e aplicação intramuscular – e tudo isso numa situação de grande estresse, é algo inconcebível. Outra opção, que pode ser utilizada por pouco tempo, até que o paciente compre sua própria adrenalina autoinjetável, é fornecer-lhe seringas preenchidas com a medicação já na dose correta. Sabe-se que desde que bem acondicionada, ao abrigo do calor e da luz, e com cuidados de assepsia para evitar contaminação, a estabilidade do produto perdura por aproximadamente 3 meses¹⁴. Evidentemente, não é uma opção simples para toda população que, em áreas remotas do país, não possui sequer energia elétrica e geladeira para acondicionar a seringa. E trocar a mesma trimestralmente também não é uma solução trivial para a grande parcela dos pacientes que tem somente o Sistema Único de Saúde (SUS) como recurso para tratamento.

Pelo exposto, a adrenalina autoinjetável é de longe a opção mais adequada. Existem vários modelos no mercado, e os mais conhecidos utilizam doses de 0,15 mg de adrenalina na apresentação infantil, e 0,30 mg na de adulto. Os pacientes devem ser treinados por profissionais capacitados a como utilizar os dispositivos. Para isso, os próprios fabricantes disponibilizam aparelhos sem agulhas ou medicação

e a cada consulta o médico pode orientar o paciente lembrando-lhe as indicações e o uso correto. Para a grande maioria das pessoas o passo a passo na utilização do dispositivo é muito simples; entretanto, a orientação a cada consulta médica é essencial, já que se não for bem utilizado, o autoinjeter pode ser disparado antes que a agulha atinja o músculo, o que causa perda da medicação e risco de ferimento com a agulha na pessoa que está aplicando.

Outros problemas que já foram levantados com uso de autoinjeteres são o tamanho da agulha, que pode não ser suficiente para alcançar o músculo em pacientes obesos, e a dose fixa que pode dar sub ou superdosagem dependendo do peso, especialmente na faixa pediátrica¹⁵. Apesar disso, para a grande maioria dos pacientes com anafilaxia, os autoinjeteres são a opção mais segura e eficaz, e seu porte cotidiano deve ser estimulado por todos que estão sob risco de apresentar novos episódios da doença.

Estudos com adrenalina sublingual estão sendo desenvolvidos, e, futuramente, esta poderá ser uma opção mais prática e acessível¹⁶.

Pelo exposto, fica claro que a adrenalina é essencial para o tratamento da anafilaxia, e todos os médicos devem ser adequadamente treinados para reconhecer e tratar corretamente essa emergência médica. Cabe aos alergistas a orientação e o esforço para que todos os portadores desse grave problema tenham acesso e usem corretamente os autoinjeteres que até aqui são a única opção para se evitar uma possível evolução fatal.

REFERÊNCIAS

1. Portier MM, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venims. *Comptes Rendus des Seances Mem Soc Biol.* 1902;54:170-2.
2. Mota I. The Mechanism of Anaphylaxis. *Immunology.* 1964;7:681-99.
3. Stanworth DR. The discovery of IgE. *Allergy.* 1993;48:67-71.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-36.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr 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. *Ann Emerg Med.* 2006;47:373-80.
6. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy.* 2008;63:1061-70.
7. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care.* 1986;14:17-21.
8. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69:1582-7.
9. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:354-61.
10. Vadas P, Perelman B. Effect of epinephrine on platelet-activating factor-stimulated human vascular smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1329-33.
11. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:871-3.
12. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252-7.
13. Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1288-95.
14. Rawas-Qalaji M, Simons FE, Collins D, Simons KJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:500-3.
15. Frew AJ. What are the 'ideal' features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy.* 2011;66:15-24.
16. Rachid O, Rawas-Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) absorption from new-generation, taste-masked sublingual tablets: a preclinical study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:236-8.