

# Alergia ao veneno de Himenópteros

MARIA ELISA PEDRO\*

## INTRODUÇÃO

Muitas espécies de insectos podem provocar reacções alérgicas, geralmente reacções locais, no entanto, uma picada de abelha ou vespa pode ser fatal.

A primeira descrição de uma reacção alérgica fatal provocada pela picada de uma vespa está descrita nos hieroglifos do túmulo do faraó Menes do Egipto no ano 2641 AC. Há também referência a uma picada fatal de vespa no Talmud da Babilónia no 2º século AC.

No entanto a primeira referência médica ao uso de veneno de insecto para diagnóstico e tratamento é de Braun em 1925<sup>1</sup> e é em 1930 que Benson e Semenov<sup>2</sup> ensaiam pela primeira vez a imunoterapia específica com extracto de corpo total de abelha num apicultor. Nos anos 50 Mary Loveless<sup>3</sup> descreve a eficácia da utilização de extractos de veneno de vespa no diagnóstico e terapêutica. Infelizmente os seus estudos foram ignorados pelos seus pares e a imunoterapia com extractos de corpo total foi utilizada durante várias décadas.

Só no final dos anos 70 dois estudos controlados, realizados respectivamente por Hunt em 1978<sup>4</sup> e Müller em 1979,<sup>5</sup> demonstraram claramente a eficácia superior da imunoterapia com extractos de veneno, comparada com extractos de corpo total.

Os numerosos estudos que surgiram desde então, demonstrando a eficácia da dessensibilização com venenos, justificaram que em 1993 a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) publicasse as

primeiras recomendações para a imunoterapia com veneno de himenópteros.<sup>6</sup> Em 1998 a organização Mundial de Saúde em colaboração com as Academias Americana e Europeia de Alergologia e Imunologia publicam um artigo de opinião sobre vacinas, onde reafirmam a eficácia clínica desta terapêutica.

## ENTOMOLOGIA

As abelhas e as vespas pertencem à ordem dos himenópteros e abundam em toda a Europa nomeadamente no nosso país (quadro1).

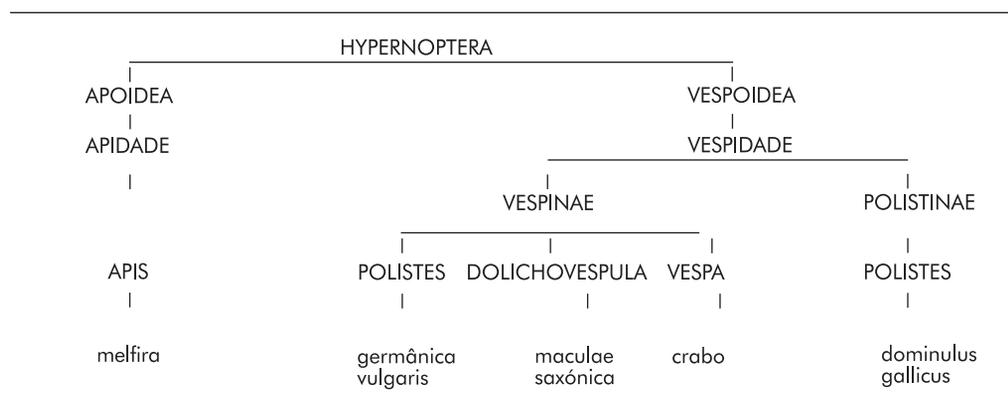
## COMPOSIÇÃO DOS VENENOS

O veneno de Abelha é constituído pelos seguintes alergénios: fosfolipase A2, hialuronidase, melitina, fosfatase ácida, apamina e péptido 401. O veneno de vespa contem os alergénios: fosfolipase A1, hialuronidase, fosfatase ácida, antigénio 5 (neurotoxina) e quinina.<sup>7</sup>

## OBTENÇÃO DOS VENENOS

O modo como se obtêm os venenos difere, enquanto que nas abelhas o veneno é colhido através de estimulação eléctrica ficando o insecto vivo e capaz de picar mais vezes, nas vespas o saco de veneno é extraído após a congelação do insecto. Na natureza passa-se o contrário, uma vespa pode picar múltiplas vezes, enquanto que uma abelha morre após a picada.

Quadro I - Entomologia



## **EPIDEMIOLOGIA**

Embora não existam dados epidemiológicos referentes ao nosso país, na Europa a prevalência de indivíduos alérgicos ao veneno de himenópteros é cerca de 20%, sendo na população adulta a prevalência de reacções locais exuberantes cerca de 2 a 19% e de reacções generalizadas graves de cerca de 0.8 a 5%.<sup>8,9,10</sup> Nos apicultores a percentagem de reacções generalizadas é mais elevada, entre 15 a 43%.<sup>8</sup> Nas crianças as reacções generalizadas graves são raras, nos adultos a existência de patologia cardiovascular ou respiratória pode ser responsável pelo aumento da prevalência de casos fatais.

A incidência de casos fatais na Europa varia de 0.1 a 0.5 por milhão de habitantes por ano, resultando em cerca de 100 mortes / ano.<sup>11</sup> Extrapolando para o nosso país, poderão ocorrer entre 1 a 5 casos fatais por ano.

O risco de reacção, está dependente da gravidade da reacção anterior: Após uma reacção local exuberante menos de 5% dos doentes desenvolvem reacções sistémicas com picadas subsequentes; depois de uma reacção sistémica ligeira só 15 a 30% dos doentes têm reacções sistémicas graves; enquanto que depois de uma reacção sistémica grave mais de 50% dos doentes tem outra reacção sistémica grave quando repicados.<sup>6</sup>

Não há relação entre a gravidade da reacção à picada, os níveis séricos de IgE específica ou IgG4 específica, o grau de sensibilidade dos testes cutâneos e a existência de história pessoal de atopia. Actualmente só a história clínica permite calcular a gravidade da sensibilização do doente.

## **CLASSIFICAÇÃO DAS REACÇÕES À PICADA**

### **1- Reacções locais:**

Dor, eritema e edema no local da picada, durante 1 a 2 horas, que apenas requer tratamento local com gelo e analgésicos.

### **2- Reacções locais exuberantes:**

Reacções locais com edema > 10 cm de diâmetro e com duração superior a 48 horas (por vezes 1 semana). Nos casos mais graves podem ser acompanhadas por fadiga e náuseas. Tratam-se com anti-histamínicos orais e ácido acetilsalicílico. Se as reacções são extensas e incómodas para o doente estão indicados corticosteróides orais (prednisona 40 mg/dia durante 2 a 3 dias).

Estes doentes não tem indicação para imunoterapia específica e não necessitam de realizar testes cutâneos.

### **3- Reacções sistémicas:**

As reacções sistémicas ocorrem em qualquer idade mas são mais frequentes no grupo etário dos 20 anos, com uma relação sexo feminino/masculino de 2:1. Só cerca de 1/3 dos indivíduos que tiveram reacções sistémicas à picada de himenóptero têm história pessoal de atopia.

As reacções sistémicas classificam-se em:

A- Ligeiras: prurido generalizado, urticária, eritema e angioedema.

B- Moderadas: sintomas respiratórios (tosse, pieira), digestivos (náuseas, vómitos, diarreia, dores abdominais) e mal estar geral.

C- Graves: sintomas cardio-respiratórios (edema da glote, broncospasma grave, hipotensão, cianose, choque).

Na maior parte dos doentes os sintomas ocorrem 15 a 20 minutos depois da picada, embora ocasionalmente possam ocorrer reacções tardias às 72 horas.

### **4- Reacções tóxicas:**

As reacções tóxicas resultam de picadas múltiplas e simultâneas, clinicamente são semelhantes às reacções alérgicas e é muitas vezes difícil distingui-las.

### **5- Reacções raras:**

São geralmente reacções vasculares ou neurológicas, incluem vasculite, S. Guillain-Barré, encefalite, doença do soro ou glomerulonefrite. Podem surgir vários dias a uma semana após a picada ou são progressivas durante longo período de tempo. Desconhece-se o mecanismo das manifestações neurológicas.

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico baseia-se na história clínica, na identificação do insecto em causa, o que por vezes é difícil. É importante saber que a abelha deixa o ferrão preso à pele depois da picada, o que não acontece com as vespas.

Os testes cutâneos são o exame complementar mais sensível para confirmação da alergia. Os testes cutâneos em picada com a concentração de 1µg/ml permitem detectar os doentes com sensibilidade extrema. Os testes cutâneos intradérmicos realizam-se com concentrações de 0.01 a 1mg/ml, com leitura imediata aos 15 minutos.

Utilizam-se extractos de veneno puro de vespa e abelha e nalguns casos polistes.

Os testes mais específicos são os testes in vitro para determinação das IgE específicas, no entanto têm menos sensibilidade e podem ser negativos em 15% dos casos.

Os anticorpos IgG específicos, especialmente IgG4, aumentam transitoriamente algumas semanas após uma picada e baixam 3 a 6 meses depois.

Picadas repetidas podem manter os níveis de IgG elevados, proporcionalmente ao número de picadas por ano, como acontece nos apicultores.

Estes anticorpos não significam protecção para futuras picadas e portanto não são importantes para seleccionar os doentes para imunoterapia.

As provas de provocação, mediante a picada do insecto vivo, não são utilizadas por rotina, devido a problemas éticos, podem provocar reacções sistémicas graves e além disso, têm falsos negativos (cerca de 20%).

Quando o diagnóstico é positivo para ambos os venenos (abelha e vespa), deve optar-se por fazer imunoterapia com os dois venenos.

## TERAPÊUTICA DAS REACÇÕES À PICADA

1 - Nas reacções sistémicas graves o fármaco de primeira linha é a ADRENALINA (1:1000 = 1 mg/ml) SC. ou IM.

No adulto a dose é de 0.3 a 0.5 mg (0.3 a 0.5 ml), se necessário repetir a mesma dose cada 5-10 minutos. Nas crianças a dose é de 0.01 mg/kg, por via SC. ou IM., com o máximo de 0.3 mg por dose.

Os efeitos secundários mais frequentes desta terapêutica são: náuseas, tremores, taquicárdia e cefaleias.

Nos casos refractários iniciar:

Adrenalina (1:10 000 = 0.1 mg/ml) 0.5 ml EV. em bolus, se necessário repetir a mesma dose cada 2-5 minutos.

Ponderar a necessidade de infusão contínua EV. (0.1 µg/kg/min) - diluir 2 mg em 50 ml de soro fisiológico (µg/ml), iniciar com 1.5 ml/h (1 µg/min) e aumentar se necessário até 6 ml/h (4 µg/min).

- 2- Oxigénio por máscara facial com FiO<sub>2</sub> 100%.
- 3- Acesso venoso para administração de Lactato de Ringer 500 ml ou soro fisiológico EV.
- 4- Se houver broncospasma:  
Nebulização com Salbutamol solução respiratória 1ml / 2.5 ml de soro fisiológico.  
Aminofilina 240 mg/100ml soro fisiológico EV. em 30 minutos e depois manutenção com 480 mg/50 ml de soro fisiológico EV. a 0.2 - 0.9 mg/kg/h.
- 5- Anti-histamínico EV. (Clemastina).
- 6- Metilprednisolona 125 mg EV. Os corticosteróides sistémicos não têm indicação na fase aguda, já que o seu pico de acção só se verifica entre as 4 e 6 horas, contudo devem ser administrados para prevenir a fase tardia das reacções alérgicas.
- 7- Ranitidina 50 mg EV.
- 8- Monitorização de P.A. e pulso.
- 9- Gasimetria arterial (se possível)
- 10- Nos casos de hipotensão em doentes medicados com Beta-bloqueantes:  
Glucagon 0.1 mg/kg SC., IM., EV.

Os doentes com risco de reacção à picada de himenóptero devem ser portadores de um estojo de emergência, já que as reacções graves têm início imediatamente após a picada e muitos doentes não chegam aos serviços de urgência atempadamente.

Em Portugal existe disponível um estojo de urgência com um dispositivo contendo uma caneta-seringa para

auto-injecção designado por Anapen Adulto” com uma dose única de 0,3 mg de adrenalina e Anapen Júnior® com 0,15 mg de adrenalina.

## IMUNOTERAPIA COM VENENO

A imunoterapia com veneno purificado é um tratamento eficaz para a maioria dos doentes alérgicos ao veneno de himenópteros. As indicações para imunoterapia (IT) estão resumidas no quadro 2 e dependem da gravidade da reacção inicial e da idade do doente.

Quadro 2 - Indicações para imunoterapia com venenos

Tipo de reacção	TC/IgE específica	IT
Sistema grave	Positivo	Sim
	Negativo	Não
Ligeira/Moderada	Positivo	Não/Sim*
	Megativo	Não
Local exuberante	Positivo	Não
	Negativo	Não

\* Só nos indivíduos adultos muito expostos e com reacções repetidas, as crianças não têm indicação.

TC — Testes cutâneos.

Existem vários protocolos de dessensibilização, actualmente preferem-se os protocolos rápidos (Rush) com a duração de 4 dias e mais recentemente os ultra-rápidos (Ultra-rush) que demoram apenas 3.5 horas. Estes protocolos são realizados nas Unidades de Imunoalergologia e com internamento hospitalar, são seguros, têm boa tolerância e permitem uma protecção mais rápida do que os esquemas convencionais. Uma vez atingida a dose de manutenção de 100 µg de veneno, que corresponde aproximadamente à picada de dois insectos, esta é repetida cada 4 semanas durante o primeiro ano de tratamento e depois cada 6 semanas nos anos seguintes, durante 3 a 5 anos, conforme os casos.

Este tipo de tratamento é eficaz em 91 a 100% dos casos alérgicos à picada de vespa<sup>12,13</sup> e 77 - 80 % dos casos alérgicos às abelhas.<sup>13,14</sup> Os restantes casos manifestam apenas reacções de reduzida gravidade.

## MECANISMOS

Os mecanismos de acção da imunoterapia com venenos não são completamente claros, mas sabe-se que a IgE aumenta nos primeiros meses de tratamento e depois diminui lentamente, podendo ser negativas vários anos depois da imunoterapia.

A reactividade cutânea também diminui ao longo do tratamento.

A IgG4 aumenta rapidamente no início do tratamento e mantém-se elevada ao longo do tratamento.

Recentemente têm surgido trabalhos demonstrando que a imunoterapia com venenos

provoca uma mudança TH2Æ TH1 (IL4 Æ IFN, IL2) sugerindo um efeito directo nas células T.<sup>15</sup>

Como é que estas alterações se relacionam com a dessensibilização clínica, não é claro, mas a longo prazo poderá resultar numa mudança isotípica IgE - IgG4.

## CONCLUSÃO

---

A alergia à picada de himenóptero pode ser fatal, mas uma vez diagnosticada pode ser prevenida e tratada, devendo estes doentes ser referenciados aos Serviços de Imunoalergologia existentes no país. É importante que existam protocolos de actuação terapêutica das reacções alérgicas, nos Serviços de urgência, quer nos Hospitais quer nos Centros de Saúde, para que estas situações sejam rapidamente diagnosticadas e tratadas.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Braun LIB.** Notes on desensitization of a patient hypersensitive to bee stings. *S Afr Med Rec* 1925;23:408.
2. **Benson RL, Semenov H.** Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy* 1930;1:105-16.
3. **Loveless MH, Fackler WR.** Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy* 1956;14:347-66.
4. **Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio Fj, Lichtenstein LM.** A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
5. **Müller U, Thurnheer U, Patrzzi R, Spiess J, Hoigné R.** Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979;34:369-78.
6. **Müller U, Mosbech H.** Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993 (suppl.);48:37-46.
7. **King TP, Hoffman D, Lowenstein H,** et al: Allergen nomenclature. *Allergy* 1995; 50:765-74.
8. **Müller UR.** Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. *Stuttgart: Gustav Fischer Verlag* 1990.
9. **Charpin D, Vervolet D, Haddi E.** Prevalence of allergy to hymeniptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29-32.
10. **Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:124.
11. **Mosbech H.** Death caused by wasp and bee stings. *Allergy* 1983;38:195-200.
12. **Mosbech H, Malling HJ, Biering I.** Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 1986;41.95-103.
13. **Müller U, Helbling A, Berchtold E.** Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35.
14. **Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Hoffman DR.** Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980;45:351-4.
15. **Mchugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW.** Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: Comparison of rush and convencional immunotherapy. *Cin Exp Allergy* 1995;25:828-38.

\* Assitente Hospitalar graduada de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria