



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Anafilaxia Idiopática em Idade Pediátrica:

revisão narrativa a propósito de um caso clínico

Inês Alexandra Carvalho Santos

Orientado por:

Dr.^a Rosa Martins

JUNHO'2023

1. RESUMO

A anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade aguda, sistémica, grave e potencialmente fatal. A anafilaxia idiopática é diagnosticada quando um doente cumpre os critérios de anafilaxia, mas não se identifica nenhum desencadeante após uma avaliação apropriada e quando outras patologias foram excluídas.

A anafilaxia é relativamente rara e a anafilaxia idiopática representa 10% das anafilaxias em crianças. Embora rara, a sua gravidade e potencial fatalidade são uma fonte de angústia para pais, crianças e profissionais de saúde. Esta é agravada pela imprevisibilidade e desconhecimento da etiologia, o que torna impossível a sua evicção.

É essencial a educação do doente e cuidadores para a administração correta e atempada da adrenalina intramuscular, tratamento de primeira linha, dado que o seu atraso se associa a um agravamento do prognóstico.

Neste trabalho, aborda-se o caso clínico de uma criança de 10 anos, do sexo feminino, sem antecedentes de relevo, com história de três episódios de anafilaxia, caracterizados por manifestações mucocutâneas e respiratórias. Após anamnese exaustiva, exame objetivo e realização de métodos complementares de diagnóstico não foi identificado nenhum agente responsável pelos episódios.

Este trabalho tem como objetivo rever a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e terapêutica desta patologia em idade pediátrica, a propósito do caso clínico apresentado, com base na revisão da literatura.

Palavras-chave: anafilaxia, idiopática, adrenalina, idade pediátrica

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

2. ABSTRACT

Anaphylaxis is an acute, systemic, serious, life-threatening hypersensitivity reaction. Idiopathic anaphylaxis is diagnosed when the patient fulfills the anaphylaxis' criteria, but no trigger is identified after appropriate evaluation and when other diagnosis have been ruled out.

Anaphylaxis is a relatively rare condition and idiopathic anaphylaxis represents 10% of all anaphylaxes in children. Whilst rare, this diagnosis is a cause of anxiety for parents, children and healthcare professionals due to its severity and potential fatality. This is exacerbated by the unpredictability of the aetiology, which makes trigger avoidance impossible.

Patient and caregivers' education is essential for the correct and timely administration of intramuscular epinephrine, the first line treatment, because the delay of this administration is associated with a worse prognosis.

The clinical case presented describes a female, 10-year-old child, without relevant background, with three anaphylaxis episodes, which presented with respiratory and mucocutaneous symptoms. After exhaustive clinical history, physical examination and diagnostic exams no trigger was identified.

The main goal of this work is to review the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of this pathology in pediatric age, regarding the clinical case here described, based on literary review.

Keywords: anaphylaxis, idiopathic, epinephrin, pediatric population

The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for its content.

ÍNDICE

1.	RESUMO.....	1
2.	ABSTRACT	2
3.	LISTA DE ABREVIATURAS	4
4.	INTRODUÇÃO	5
5.	CASO CLÍNICO	8
6.	ANAFILAXIA IDIOPÁTICA	14
6.1	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	14
6.2	EPIDEMIOLOGIA	16
6.3	FISIOPATOLOGIA.....	17
6.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	21
6.5	DIAGNÓSTICO	23
6.5.1	Anamnese e Exame Objetivo	26
6.5.2	Exames complementares de diagnóstico.....	31
6.6	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	35
6.6.1	Síndrome de ativação mastocitária primária	36
6.6.2	α -triptassémia hereditária	41
6.6.3	Angioedema hereditário	42
6.6.4	Outras patologias orgânicas.....	43
6.6.5	Patologia Psiquiátrica.....	45
6.7	TRATAMENTO	47
6.7.1	Tratamento Agudo	47
6.7.2	Tratamento Profilático	56
6.8	EDUCAÇÃO DO DOENTE E CUIDADORES	61
6.8.1	Outras recomendações	61
6.9	PROGNÓSTICO	64
7.	DISCUSSÃO.....	66
8.	BIBLIOGRAFIA	71

3. LISTA DE ABREVIATURAS

AAAAI: *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*

ACAAI: *American College of Allergy, Asthma, and Immunology*

AI: Anafilaxia Idiopática

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

ARA: Antagonista do recetor da angiotensina

CSD-IA: *Corticosteroid dependent-idiopathic anaphylaxis*

EAACI: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

FAAN: *Food Allergy and Anaphylaxis Network*

HRIF: *Histamine-releasing inhibitory factor*

HFR: *Histamine-releasing factor*

IA-A: *Idiopathic anaphylaxis-angioedema*

IA-F: *Idiopathic anaphylaxis-frequent*

IA-G: *Idiopathic anaphylaxis-generalized*

IA-I: *Idiopathic anaphylaxis-infrequent*

IA-Q: *Idiopathic anaphylaxis-questionable*

IA-V: *Idiopathic anaphylaxis-variant*

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina

IgE: Imunoglobulina E

ISAC: *Immuno Solid-phase Allergen Chip*

LTP: *Lipid transfer protein*

MCAS: *Mast Cell Activation Syndrome*

MCSD-IA: *Malignant corticosteroid dependent-idiopathic anaphylaxis*

NAIAD: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

NICAS: *NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score*

NIH: *National Institutes of Health*

PCR: *Polymerase chain reaction*

POTS: *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*

RAST: *Radioallergosorbent test*

SPAIC: Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

US-IA: *Undifferentiated somatoform-idiopathic anaphylaxis*

WHO: *World Health Organization*

α -Gal: galactose-alfa-1,3-galactose

4. INTRODUÇÃO

Não existe até à data um consenso quanto à definição e critérios de diagnóstico de anafilaxia, pelo que atualmente existem várias definições de anafilaxia na literatura (Sampson et al., 2006). A falta de uma definição consensual dificulta a investigação e conhecimento exato relativamente à epidemiologia, fisiopatologia e abordagem do doente, com eventuais falhas no diagnóstico e no tratamento (Sampson et al., 2005).

A *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI) e a *American College of Allergy, Asthma, and Immunology* (ACAAI) definem anafilaxia como uma reação alérgica aguda, sistémica, potencialmente fatal com uma ampla variedade de manifestações clínicas (Shaker et al., 2020).

A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) define anafilaxia como uma reação potencialmente fatal caracterizada por sintomas de início agudo que envolve diferentes sistemas orgânicos e exige uma intervenção médica imediata (Muraro et al., 2022).

O segundo simpósio para a definição e abordagem da anafilaxia, organizado em 2005 pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) e pela *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (FAAN) definiu anafilaxia como uma reação alérgica grave, potencialmente fatal, sistémica, que ocorre subitamente após contacto com uma substância causadora de alergia (Sampson et al., 2006).

Atualmente é amplamente aceite que uma reação alérgica para ser considerada anafilaxia deve ser sistémica, com envolvimento de mais do que um sistema (Muraro et al., 2022). Contudo, alguns autores defendem que nos casos de sintomas graves e potencialmente fatais após exposição a um alérgico, que afetam apenas um sistema (por exemplo, respiratório ou cardiovascular), o diagnóstico de anafilaxia deverá ser equacionado (Cardona et al., 2020; Turner et al., 2019).

Outro problema que emerge desta definição é que alguns desencadeantes de anafilaxia cursam com uma progressão rápida dos sintomas (Turner et al., 2019). Contudo em casos particulares, como a reação desencadeada pelo alérgico galactose-alfa-1,3-

galactose (α -Gal), há um período mais prolongado (superior a 2 horas) entre a exposição ao alergénio e o início dos sintomas (Turner et al., 2019).

Deste modo, a *World Allergy Association* (WAO) sugeriu a seguinte definição: anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistémica, grave, que tem geralmente um início rápido e pode causar a morte. Anafilaxia grave é caracterizada por compromisso das vias aéreas, respiração e/ou circulação, sendo potencialmente fatal, e pode ocorrer sem a presença de sintomas cutâneos típicos ou choque (Cardona et al., 2020).

Apesar de não haver consenso, a maioria das definições concorda que os conceitos de grave ou potencialmente fatal, generalizada ou sistémica e reação alérgica ou de hipersensibilidade devem ser contempladas na definição de anafilaxia (Simons et al., 2014).

Os desencadeantes mais frequentes de anafilaxia são os alimentos, fármacos, picadas de insetos e exposição ao látex, sendo os alimentos os mais frequentemente implicados (Panesar et al., 2013). Em Portugal, os alergénios alimentares mais frequentes diferem consoante a idade, os quais são enumerados de seguida por ordem decrescente (Gaspar et al., 2021). Nas crianças com idade inferior a 6 anos os alergénios alimentares mais frequentes são: leite, frutos secos, ovo, peixe, fruta fresca, amendoim, marisco e cereais (Gaspar et al., 2021). Entre os 6 e os 11 anos os alergénios alimentares mais frequentes são: leite, ovo, frutos secos, marisco, fruta fresca, amendoim e peixe (Gaspar et al., 2021). Por último, entre os 12 e os 17 anos os alergénios alimentares mais frequentes são: leite, marisco, frutos secos, fruta fresca, amendoim e peixe (Gaspar et al., 2021). Na Europa, a prevalência de alergia alimentar ao leite e ovo é maior nas crianças mais novas, enquanto a prevalência de alergia alimentar ao amendoim, frutos secos, peixe e marisco é maior nas crianças mais velhas (Nwaru et al., 2014).

No entanto, nem sempre é possível identificar o agente responsável pelo episódio de anafilaxia (Grammer, 2021). Quando após uma história clínica exaustiva e realização de exames complementares de diagnóstico não se identifica a causa, trata-se de uma anafilaxia idiopática (AI) (Grammer, 2021).

A AI tem um impacto negativo na qualidade de vida do doente e da família, que pode vivenciar ansiedade persistente, dada a imprevisibilidade dos episódios e impossibilidade de evicção do desencadeante (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007).

Neste trabalho, apresenta-se o caso clínico de uma criança do sexo feminino, com 10 anos de idade, com diagnóstico de AI, a partir do qual se fez uma revisão bibliográfica sobre o tema.

5. CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso referente a uma doente do sexo feminino, com 10 anos de idade, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica em dezembro de 2020 por episódio de urticária, angioedema dos lábios, face, pálpebras e vulva, acompanhado de dispneia e sensação de aperto na orofaringe, com 2 horas de evolução. Sem vômitos, diarreia, febre ou qualquer outra sintomatologia. Nas horas precedentes ao episódio ingeriu alimentos que costuma comer habitualmente.

Ao exame objetivo encontrava-se consciente, vígil e com discurso coerente, apirética e hemodinamicamente estável. Foram observadas lesões cutâneas do tipo urticariforme dispersas até à raiz da coxa, acompanhadas de edema e eritema palpebral e vulvar. Eupneica, sem sinais de dificuldade respiratória, com saturação periférica de oxigénio de 100%, sem alterações à auscultação cardiopulmonar.

Foi assumido o diagnóstico de urticária com angioedema. Fez clemastina intramuscular e prednisolona oral com melhoria significativa dos sintomas, pelo que teve alta ao final de 4 horas para o domicílio, medicada com desloratadina.

Recorreu novamente ao Serviço de Urgência Pediátrica a 14 de fevereiro de 2022, por episódio de urticária generalizada e angioedema facial, periorbitário e labial, com 20 minutos de evolução, associados a sensação de dificuldade respiratória. Sem vômitos, diarreia, dor abdominal ou qualquer outra sintomatologia. Antes do episódio tinha ingerido leite branco.

Ao exame objetivo encontrava-se consciente, vígil e com discurso coerente, apirética e hemodinamicamente estável. Foram observadas lesões cutâneas do tipo urticariforme predominantes na face e região cervical, acompanhadas de edema e eritema periorbitário e labial. Eupneica, sem sinais de dificuldade respiratória com saturação periférica de oxigénio de 98%, mas com presença de prolongamento do tempo expiratório e com sibilos dispersos bilateralmente. Sem outras alterações ao exame objetivo.

Foi assumido o diagnóstico de anafilaxia, sem causa óbvia identificada. Inicialmente fez clemastina intramuscular e salbutamol inalado, tendo sido posteriormente

administrada hidroxizina por via oral, por progressão do exantema urticariforme para o tronco e abdômen, com resolução dos sintomas. Manteve-se cerca de 15 horas em vigilância no Serviço de Observação Pediátrico. Dada a melhora clínica teve alta para o domicílio, referenciada para a consulta de Alergologia Pediátrica. No momento da alta foram prescritos hidroxizina durante 3 dias e autoinjetor de adrenalina, tendo sido feitos os respectivos ensinios.

Primeira consulta de Alergologia Pediátrica

Na primeira consulta de Alergologia Pediátrica foi realizada anamnese completa, fornecida pela mãe, sem acesso ao Boletim de Saúde Infantil e Juvenil. Trata-se de uma criança do sexo feminino com 10 anos de idade referenciada por dois episódios de anafilaxia sem agente identificado.

Anamnese e exame objetivo

Antecedentes familiares: mãe com 29 anos, saudável, desempregada; pai com 27 anos, saudável, que trabalha fora do país. Tem um irmão materno de 19 meses, saudável. Pais não consanguíneos. A avó materna tem asma e rinite. Não se apurou história familiar de alergia alimentar ou medicamentosa.

Antecedentes pessoais: gravidez vigiada, sem intercorrências, serologias e ecografias dos três trimestres sem alterações relevantes. Parto de termo, distócico por ventosa e período neonatal sem intercorrências. Fez aleitamento materno exclusivo até aos dois meses, altura em que iniciou leite adaptado. Iniciou diversificação alimentar aos quatro meses, sem intercorrências com nenhum dos alimentos introduzidos. Desenvolvimento estatuto-ponderal e psicomotor adequados à idade. Referência a internamento aos 4 anos de idade por suspeita de tuberculose não confirmada. Programa Nacional de Vacinação atualizado, sem vacinas extraprograma. Seguimento por médico de família no seu Centro de Saúde. Sem antecedentes de alergia respiratória, alimentar ou medicamentosa e sem dermatite atópica.

Caracterização ambiental: habitam apartamento em zona urbana, aparentemente sem humidade, sem animais domésticos, quarto próprio com alguns peluches e brinquedos expostos, não existem muitas árvores em torno de casa ou da escola. Mãe e pai fumadores, que dizem evitar fumar dentro de casa.

Relativamente à história da doença atual, procedeu-se à caracterização pormenorizada dos episódios de anafilaxia já acima descritos, bem como dos eventos que os precederam, na tentativa de identificar um agente causal.

Primeiro episódio: Relativamente aos alimentos ingeridos nas 6 horas que precederam o episódio a doente referiu ter ingerido ao almoço salmão com batata-doce e alface. Alimentos que continuou a consumir com tolerância, exceto a bata-doce que não voltou a ingerir. Ao lanche ingeriu um bolo do tipo napolitana, embalado, panquecas simples embaladas, sumo de manga do tipo *iced tea* e leite com chocolate. Voltou a ingerir todos estes alimentos após o episódio, quase sempre da mesma marca, sem qualquer reação. De referir que não havia história de intercorrência infecciosa, nomeadamente febre, toma de fármacos, exercício físico prévio ou exposição a ambiente frio.

Segundo episódio: Nas horas que precederam este episódio tinha ingerido ao almoço ovos mexidos com grão, espinafres e arroz. Ao lanche apenas bebeu leite branco. Todos estes alimentos comia previamente e continuou a comer após o episódio, com tolerância. Negou intercorrência infecciosa, nomeadamente febre, toma de fármacos, exercício físico prévio ou exposição a ambiente frio.

Habitualmente tem alimentação diversificada, incluindo leite de vaca, ovo (bem e mal cozinhado), cereais com glúten, frutos secos, carne, peixe, marisco, legumes e frutas variadas com tolerância.

Realizou-se exame objetivo completo sem alterações: bom estado geral, pele e mucosas sem alterações, otoscopia com cerúmen bilateral sem outras alterações, rinoscopia sem alterações, eupneica sem sinais de dificuldade respiratória, auscultação cardiopulmonar sem alterações, abdómen sem alterações. Peso: 40 kg.

Exames complementares de diagnóstico

Na primeira consulta foi pedida avaliação analítica com hemograma, bioquímica geral, imunoglobulinas, eletroforese de proteínas, imunoglobulina E (IgE) total, triptase sérica e estudo alergológico com Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC), que se revelaram sem alterações.

- Hemograma: eritrócitos $4,65 \times 10^{12}/L$ (4,0-5,2), hemoglobina 13,0 g/dL (11,5-15,5), hematócrito 38,9% (35,0-45,0), volume globular médio 83,8 fL (77,0-95,0), hemoglobina globular média 27,9 pg (25,0-33,0), concentração média da hemoglobina globular 33,3 g/dL (31,0-36,0), dispersão dos volumes 13,1 CV% (11,5-14,5), leucócitos $6,80 \times 10^9/L$ (5,0-13,0), neutrófilos $3,03 \times 10^9/L$ (2,0-8,0) - 44,5%, eosinófilos $0,12 \times 10^9/L$ (0,1-1,0) - 1,8%, basófilos $0,02 \times 10^9/L$ (0,0-0,1) - 0,3%, linfócitos $3,16 \times 10^9/L$ (1,0-5,0) - 46,5%, monócitos $0,47 \times 10^9/L$ (0,2-1,0) - 6,9%, plaquetas $235 \times 10^9/L$ (180-400), plaquetócrito 0,19%, volume plaquetário médio 8,2 fL, dispersão dos volumes 16,8%, VS 3 mm/h;
- Bioquímica: ureia 17 mg/dL (16-49), creatinina 0,45 mg/dL (0,33-0,64), glicose 82 mg/dL (70-110), AST 21 U/L (0-32), ALT 16 U/L (0-33), proteínas totais 7,2 g/dL (6,6-8,7);
- Imunoquímica: IgG 1004 mg/dL (542-1250), IgA 178 mg/dL (47-221), IgM 45 mg/dL (48-186);
- Eletroforese das proteínas: albumina 4,3 g/dL (3,6-5,4) - 60,2% (55,8-66,1), alfa-1 0,3 g/dL (0,2-0,4) - 4,2% (2,9-4,9), alfa-2 0,8 g/dL (0,45-1,05) - 10,5% (7,1-11,8), beta-1 0,5 g/dL (0,3-0,6) - 6,7% (4,7-7,2), beta-2 0,4 g/dL (0,20-0,58) - 4,9% (3,2-6,5), gama 1,0 g/dL (0,71-1,67) - 13,5% (11,1-18,8), relação albumina/globulinas 1,51 (1,15-2,18);
- Alergologia: IgE Total 37,8 U/mL (<90), triptase 9,5 µg/L (<11,4), ISAC: não foram detetadas IgEs específicas para nenhuma das proteínas testadas (<0,3 ISU-E - indetetável).

Plano

Foi realizada prescrição de anti-histamínico H₁ de segunda geração, bilastina, assim como dois autoinjetores de adrenalina com dose adequada ao peso (0,3mg) e feitos os respetivos ensinamentos. Foi também elaborado um plano de ação escrito de como reconhecer e atuar em caso de reação, bem como uma declaração médica para ser entregue na escola. Pediu-se à mãe para, num eventual evento agudo futuro, fazer um registo pormenorizado do dia e foi agendada uma consulta de seguimento.

Evolução

Após a primeira consulta, a doente faltou a várias consultas subsequentes, que foram sendo remarcadas, pelo que a segunda consulta foi apenas realizada após oito meses. Entre as duas consultas ocorreu um terceiro episódio de anafilaxia a 28 de março de

2022, por volta das 6h00, caracterizado por exantema urticariforme na região cervical, tórax e dorso, angioedema labial, periorbitário e auricular, dispneia, sensação de aperto na orofaringe e dor abdominal. Negou síncope, vômitos, diarreia, rinorreia e tosse. A mãe reconheceu os sinais e sintomas de anafilaxia e administrou adrenalina intramuscular às 6h50, com resolução dos sintomas 10 minutos depois, e contactou o 112. A criança foi transportada para o Serviço de Urgência do Hospital da sua área de residência onde foi observada.

Ao exame objetivo encontrava-se consciente, vígil e com discurso coerente, apirética e hemodinamicamente estável. Sem edema facial. Eupneica, sem sinais de dificuldade respiratória com saturação periférica de oxigénio de 98%, sem alterações à auscultação cardiopulmonar.

Foi assumido o diagnóstico de anafilaxia, sem causa óbvia identificada, e a criança ficou em vigilância no Serviço de Observação Pediátrico. Cerca de 6 horas após o primeiro episódio, apresentou novo episódio caracterizado por exantema urticariforme generalizado, vômito de conteúdo alimentar e dor abdominal intensa. Sem dispneia, broncospasmo nem angioedema labial ou periorbitário. Permanecia apirética, hemodinamicamente estável e com saturação periférica de oxigénio de 100%. Foi assumido o diagnóstico de anafilaxia bifásica e administrada adrenalina intramuscular, hidroxizina e prednisolona por via oral, com resolução sintomática após 30 minutos. Dada a melhoria clínica teve alta para o domicílio após 24 horas, medicada com prednisolona e desloratadina durante 5 dias.

Consulta de seguimento de Alergologia Pediátrica

Na segunda consulta, questionou-se a mãe pelo diário com os registos que tinham sido pedidos na primeira consulta, contudo não o tinha feito. Nas horas que precederam o terceiro episódio de anafilaxia terá ingerido (cerca de 6 horas antes) bolo de iogurte caseiro (com ovos, farinha de trigo, açúcar, iogurte, chocolate em pó e chocolates de leite com amendoim). Todos os alimentos e bebidas ingeridas nesse dia continua a consumir e a tolerar, incluindo os chocolates com amendoim. Negou intercorrência infecciosa, exposição ao frio, exercício físico, toma de medicamentos ou picada de inseto.

Uma vez que não foi possível identificar uma causa para os episódios anafiláticos foi colocada a hipótese diagnóstica de AI.

Após transmissão dos resultados analíticos, que foram negativos, a mãe mostrou-se muito ansiosa e angustiada por não se ter conseguido identificar a causa destes episódios e pela sua imprevisibilidade. Partilhou ainda o receio da “escola” não ser capaz de reconhecer uma reação alérgica grave e de poder não administrar a adrenalina atempadamente.

Foi explicado à doente e à mãe no que consiste esta patologia e explicada a importância de fazer o registo exaustivo do dia, incluindo registo alimentar, numa eventual anafilaxia futura. Foi ainda revista a prescrição de adrenalina intramuscular e de todo o plano de ação, assim como dos ensinamentos sobre a forma de atuar em caso de anafilaxia. A equipa médica e de enfermagem disponibilizou-se para fazer formação na escola. Foi ainda agendada uma consulta subsequente breve.

A doente faltou às consultas subsequentes, tendo sido feitas novas marcações de consulta. Dadas as sucessivas faltas de comparecimento às consultas e as múltiplas tentativas de contacto telefónico sem resposta, foi contactado o Serviço Social. No entanto, após consulta de processo clínico, foi possível verificar que não voltou a recorrer aos serviços de saúde por este motivo.

6. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

6.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A AI é caracterizada pela presença de sinais e sintomas consistentes com anafilaxia, sem identificação de nenhum agente desencadeante após uma avaliação diagnóstica exaustiva e quando outras patologias foram excluídas (Grammer, 2021). Foi descrita pela primeira vez por Bacal e colegas em 1978 (Bacal et al., 1978). Contudo, os doentes com diagnóstico de AI também podem ter episódios de anafilaxia causada por agente conhecido, com manifestações semelhantes (Ditto et al., 1996).

A AI pode ser classificada quanto às manifestações clínicas e à frequência dos episódios (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007).

Quanto às manifestações clínicas, a AI pode ser classificada em AI-generalizada (IA-G) e AI-angioedema (IA-A). A IA-G é caracterizada por urticária ou angioedema associados a sintomas sistémicos, incluindo sintomas respiratórios como broncospasmo, cardiovasculares como síncope e hipotensão, ou gastrointestinais como dor abdominal e diarreia, com ou sem compromisso das vias aéreas superiores (Ditto et al., 1996; Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007). A IA-A é caracterizada por urticária ou angioedema com compromisso das vias aéreas superiores como edema da língua, laringe ou faringe, sem outras manifestações sistémicas (Ditto et al., 1996).

Alguns casos de AI não são claros e não é possível classificá-los como IA-G ou IA-A. Estes casos são classificados como AI-questionável (IA-Q), AI-variante (IA-V) ou AI-somatoforme indiferenciada (US-IA) (Ditto et al., 1996; Fenny & Grammer, 2015). A IA-Q descreve os doentes com história de episódios de AI que não se enquadram na definição de IA-G ou IA-A, sendo o diagnóstico questionável até que informação adicional possa ser obtida (Ditto et al., 1996; Fenny & Grammer, 2015). A IA-V descreve os doentes cujos sintomas e achados clínicos diferem da AI clássica (Fenny & Grammer, 2015). A US-IA corresponde a doentes cujos sintomas mimetizam a AI, mas não têm doença orgânica nem achados ao exame objetivo e não respondem ao tratamento para AI, preenchendo os critérios de diagnóstico do DSM-5 para a perturbação de sintomas somatoformes (Ditto et al., 1996; Fenny & Grammer, 2015).

A AI divide-se ainda em AI-dependente-de-corticoides (CSD-IA) e AI-dependente-de-corticoides-maligna (MCSD-IA) (Fenny & Grammer, 2015). Na CSD-IA não é possível descontinuar a prednisolona, por recorrência dos sintomas (Fenny & Grammer, 2015). Se a dose de prednisolona necessária para controlar os sintomas é no mínimo 20 mg por dia ou 60 mg em dias alternados, trata-se de uma MCSD-IA (Fenny & Grammer, 2015).

Quanto à frequência, a AI pode ser classificada em frequente (IA-F) e infrequente (IA-I). A IA-F é definida por pelo menos dois episódios nos 2 meses anteriores ou seis episódios no ano anterior (Fenny & Grammer, 2015). A IA-I é definida por menos de seis episódios em 1 ano (Fenny & Grammer, 2015).

Não existe nenhuma classificação de gravidade de anafilaxia internacionalmente aceita, o que é dificultado pelas diversas definições de anafilaxia existentes na literatura (Cardona et al., 2020).

Foi proposto classificar quanto à gravidade em reações ligeiras, moderadas e graves, baseando-se na presença de compromisso cardiovascular, respiratório ou ambos (Brown, 2004). Os principais indicadores de gravidade usados foram a hipotensão, presença de cianose e saturação periférica de oxigênio igual ou inferior a 92% na oximetria de pulso (Brown, 2004).

As reações ligeiras, de grau 1, incluem aquelas que não estão relacionadas com hipoxia nem hipotensão e que afetam apenas a pele e tecido subcutâneo, sendo caracterizadas por sintomas como urticária, *flushing*, edema periorbitário e angioedema (Brown, 2004). No entanto, de acordo com a NIAID/FAAN, as reações ligeiras não preenchem os critérios de anafilaxia, uma vez que a sua afeção se limita ao sistema mucocutâneo (Sampson et al., 2005).

As reações moderadas, de grau 2, são caracterizadas por envolvimento respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal (Brown, 2004). Estas reações incluem sintomas como dispneia, estridor e sibilância, náuseas, vômitos, pré-síncope, diaforese, sensação de aperto na orofaringe e dor abdominal (Brown, 2004). Alguns destes sintomas resultam de processos que podem culminar em hipoxemia, enquanto outros resultam de hipoperfusão tecidual e/ou ação de mediadores anafiláticos (Brown, 2004).

Por fim, as reações graves, de grau 3, são definidas pela presença de hipotensão, hipoxia (demonstrada por cianose ou saturação periférica de oxigénio igual ou inferior a 92% em qualquer idade) ou sinais de compromisso neurológico, como incontinência, confusão e perda de consciência, que estão fortemente relacionados com hipotensão e hipoxia (Brown, 2004).

6.2 EPIDEMIOLOGIA

Os dados epidemiológicos disponíveis sobre a prevalência e incidência de anafilaxia são limitados e inconsistentes (Gulen & Akin, 2021). No entanto, é globalmente aceite que a anafilaxia é uma entidade relativamente rara (Gulen & Akin, 2021).

A estimativa da prevalência de anafilaxia ao longo da vida na população geral varia entre 0,05% e 2% (Lieberman et al., 2006). Na Europa, os estudos sugerem uma prevalência de anafilaxia de 0,3% (Panesar et al., 2013). A taxa de letalidade na Europa por anafilaxia é baixa, estando estimada em 0,0001% (Panesar et al., 2013). A incidência na população pediátrica é ainda mais baixa e varia entre 0,03% e 0,2% (Carter et al., 2020). É provável que esta estimativa seja inferior aos valores reais, por subnotificação, subdiagnóstico e uso de diferentes definições e critérios de diagnóstico nos diferentes estudos (Gulen & Akin, 2021; Lieberman et al., 2006).

A AI é mais frequente em adultos do que em crianças, representando 10% dos episódios de anafilaxia em crianças e 37% a 59% dos casos de anafilaxia em adultos (Ditto et al., 1996; Kemp et al., 1995; Webb & Lieberman, 2006). A incidência é superior no sexo feminino (Carter et al., 2020).

Num estudo realizado em Portugal pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) durante um período de 10 anos, entre 2007 e 2017, com o objetivo de identificar as causas de anafilaxia em crianças e adolescentes portuguesas, a AI representava cerca de 1% de todas as causas de anafilaxia na população pediátrica portuguesa (Gaspar et al., 2021).

Parece existir uma prevalência elevada de atopia em doentes com AI, que varia entre 37% e 48% (Ditto et al., 1996; Kemp et al., 1995).

6.3 FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos subjacentes à AI não estão completamente compreendidos, pelo que várias teorias têm sido propostas para explicar a sua patogénese (Gulen & Akin, 2021). A resposta da AI aos corticoides sugere um mecanismo imunológico na sua fisiopatologia (Grammer et al., 2000).

Os mastócitos são granulócitos encontrados no tecido conjuntivo da maioria dos tecidos do corpo humano e ricos em grânulos citoplasmáticos de histamina que são libertados quando a célula é ativada (Gulen & Akin, 2021). Apresentam recetores biologicamente ativos, incluindo recetores de alta afinidade para IgE (FcεRI) e recetores acoplados à proteína G, incluindo o recetor da proteína G relacionado com Mas (MRGPRX2), que pode ser ativado por vias independentes da IgE por pequenas moléculas, como fármacos (Gulen & Akin, 2021).

A ativação destas células causa a sua desgranulação e libertação de mediadores pró-inflamatórios e vasoativos, bem como moléculas de sinalização incluindo histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que são responsáveis pelos sintomas (Carter et al., 2020; Gulen & Akin, 2021). Os mastócitos são as células efetoras na anafilaxia humana, como é provado pelos elevados níveis de triptase sérica total durante os episódios de AI, que é um marcador específico de ativação mastocitária e que apresenta valores normais após a resolução do episódio (Carter et al., 2020).

Foi proposto que a AI resulta de uma ativação mastocitária não mediada por antígeno e anticorpo IgE nem por outro tipo de ativação mastocitária direta, sendo o resultado de uma resposta celular não relacionada com estímulos externos (Patterson et al., 1993). A AI é, por estas razões, considerada uma síndrome de ativação mastocitária (MCAS) idiopática (Akin, 2017). A melhoria clínica apresentada pelos doentes após terapêutica dirigida aos mastócitos como anti-histamínicos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos e corticoides suporta esta teoria (Gulen & Akin, 2021).

As variantes clínicas IA-G e IA-A podem ser explicadas pela ativação de diferentes subpopulações de mastócitos, dada a heterogeneidade da distribuição deste tipo de células no corpo humano, o que justificaria a consistência da apresentação clínica nos vários episódios que ocorrem no mesmo indivíduo (Patterson et al., 1993). A IA-G

também parece ocorrer mais frequentemente em doentes atópicos do que a IA-A (Tejedor Alonso et al., 2004).

Até à data não existe evidência que os mastócitos de doentes com AI sejam hiper-responsivos, ou seja, que face ao mesmo estímulo respondam com uma libertação aumentada de mediadores (Carter et al., 2018; Ring & Darsow, 2002). Um estudo avaliou a desgranulação mastocitária IgE mediada, através da libertação de β -hexonamidase, por parte dos mastócitos do sangue periférico de doentes com AI e observou-se uma resposta semelhante aos doentes saudáveis, não se verificando o perfil hiper-responsivo pelo mecanismo clássico IgE mediado (Carter et al., 2018). No entanto, o estudo não avaliou outros mecanismos de ativação (Carter et al., 2018).

Tendo em conta que existe uma prevalência elevada de atopia nos doentes com AI, foi proposto que o aumento de citocinas Th2 extracelulares poderia diminuir o limiar de desgranulação mastocitária por estímulos exógenos (Lieberman, 2014). Após estimulação linfocitária, os doentes com AI apresentaram níveis superiores de IL-4, IL-5 e IL-13 em comparação com doentes com AI não atópicos e com o grupo de controlo (Reed et al., 2006). Os doentes com AI não atópicos também demonstraram níveis superiores de citocinas associadas à resposta Th2 em comparação com o grupo de controlo, pelo que os níveis aumentados de tais citocinas nos doentes com AI não são atribuíveis apenas à atopia (Kuhlen & Virkud, 2015; Reed et al., 2006).

Outra das teorias propostas baseia-se no aumento do número de mastócitos em doentes com AI (Fenny & Grammer, 2015). Estudos que avaliaram o número de mastócitos em biópsias cutâneas de doentes com AI encontraram apenas um pequeno aumento, não significativo, quando comparado com indivíduos saudáveis (Garriga et al., 1988). Elevações ligeiras do número de mastócitos na pele podem ocorrer numa diversidade de patologias dermatológicas, tais como dermatite de contacto (Garriga et al., 1988). Assim, o aumento do número de células mastocitárias não parece ter um papel preponderante na patogénese da AI, pelo menos na maioria dos doentes, visto que embora o número de mastócitos na AI possa ser superior ao normal, representa apenas 10% do número de mastócitos encontrado nos doentes com mastocitose sistémica e urticária pigmentosa (Greenberger & Lieberman, 2014).

A avaliação das diferenças imunológicas em doentes com AI durante episódios agudos, doentes com AI em remissão e grupo de controlo mostrou um aumento na percentagem de células T ativadas (definidas por CD3⁺ HLA-DR⁺ por citometria de fluxo) no sangue periférico de doentes com AI durante episódios agudos, mais significativo naqueles não medicados com corticoide, em comparação com o grupo em remissão. Por outro lado, a percentagem de células T ativadas era superior no grupo em remissão em relação ao grupo controlo, o que sugere que estas células T ativadas podem ter um papel na patogénese da AI (Grammer et al., 2000). Nenhum subtipo de célula T foi identificado como predominante (Grammer et al., 2000). O cetotifeno inibe a ativação das células T, pelo que a sua eficácia na AI pode estar relacionada com este mecanismo (Grammer et al., 2000).

Nos doentes com AI, quer aqueles com episódios agudos quer aqueles em remissão, foram observadas percentagens de células B ativadas (definidas por CD19⁺ CD23⁺ por citometria de fluxo) superiores em comparação com o grupo controlo (Grammer et al., 2000). Não existiu diferença significativa na percentagem de células B ativadas entre o grupo de doentes com episódios agudos de AI e os doentes com AI em remissão (Grammer et al., 2000). As células B não são tão responsivas aos corticoides quanto as células T, pelo que a percentagem de células B é idêntica em doentes com episódios agudos de AI sem tratamento com corticoide e em doentes com AI em remissão (Grammer et al., 2000).

Os doentes com AI medicados com corticoide têm números significativamente inferiores de linfócitos em comparação com os doentes com AI não medicados com corticoide (Grammer et al., 2000).

É possível que exista uma libertação descontrolada de fatores libertadores de histamina (HRF) ou perda de fatores inibidores da libertação de histamina (HRIF) que levam a ativação mastocitária (Patterson et al., 1993). A eficácia dos corticoides pode assim resultar da depleção de linfócitos ou neutrófilos que libertam níveis desadequadamente elevados de HRF (Patterson et al., 1993). É possível que alguns fármacos possam atuar como fatores precipitantes e facilitar a atividade dos HRF circulantes (Tedeschi et al., 2007).

Um outro mecanismo proposto inclui a produção de autoanticorpos anti-IgE em quantidade suficiente para provocar ativação mastocitária (Patterson et al., 1993). Não é claro se estes autoanticorpos têm uma função ativa na indução da desgranulação dos mastócitos (Greenberger & Lieberman, 2014).

Teoricamente, os basófilos podem também contribuir para os sintomas, quando ativados, através da secreção de mediadores como a histamina e LTC₄ (Gulen & Akin, 2021). Um estudo investigou os perfis de expressão genética de células do sangue periférico de doentes com AI e comparou-os com grupos de controlo não atópicos, através da análise de microarranjos de DNA (Howell et al., 2009). Observou-se que os doentes com AI expressavam genes relacionados com os níveis de CD203c, um marcador de ativação de basófilos, ao contrário do grupo de controlo, o que sugere um aumento da ativação dos basófilos (Howell et al., 2009).

Dado que algumas doentes com AI recorrente experienciam exacerbações perimenstruais, foram estudados os efeitos do estrogénio e progesterona na libertação de histamina pelos basófilos e concluiu-se que nenhuma destas hormonas foi capaz de causar a desgranulação dos basófilos em doentes com AI nem nos grupos de controlo (Slater & Kaliner, 1987). Assim, não foi provado que o estrogénio ou a progesterona tenham influência na ativação dos basófilos (Slater & Kaliner, 1987).

Os doentes com mastocitose sistémica são capazes de tolerar níveis plasmáticos muito elevados de histamina enquanto os doentes com AI experienciam respostas anafiláticas (Keffer et al., 1989). Assim, foi colocada a hipótese de existir uma sensibilidade diminuída a mediadores mastocitários, como a histamina, nos doentes com mastocitose sistémica e uma sensibilidade aumentada a esses mesmos mediadores nos doentes com AI, avaliada através de administrações intradérmicas de histamina (Keffer et al., 1989). Os resultados não suportaram esta hipótese, sendo que a resposta à administração intradérmica de histamina nas várias doses foi semelhante nos três grupos, controlo, doentes com AI e doentes com mastocitose sistémica (Keffer et al., 1989).

Uma das hipóteses mais antigas propostas para explicar a causa de ativação mastocitária defende que estes episódios estão relacionados com uma interação antigénio-anticorpo em que não é possível identificar o agente desencadeante, ou seja, existe um alergénio

oculto. Os aditivos alimentares são um exemplo desta teoria, uma vez que não existem testes para detetar a presença de IgEs específicas para tais ingredientes, impossibilitando a sua identificação (Greenberger & Lieberman, 2014). Em alguns doentes previamente diagnosticados com AI ou com suspeita de AI, foi possível identificar o alergénio responsável (Greenberger & Lieberman, 2014). No entanto, este mecanismo não será responsável por todos os casos de AI (Kuhlen & Virkud, 2015).

Concluindo, nenhum destes estudos estabelece um efeito de causalidade entre os achados e os episódios anafiláticos e nenhum destes mecanismos parece explicar por si só a fisiopatologia da AI (Lieberman, 2014).

6.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A AI é um fenótipo da anafilaxia e, clinicamente, a sua apresentação é indistinguível dos outros tipos de anafilaxia (Gulen & Akin, 2021). A apresentação clínica e a gravidade dos sintomas diferem entre indivíduos e podem sofrer alterações ao longo do tempo no mesmo indivíduo (Shaker et al., 2020).

Esta patologia é caracterizada por episódios recorrentes com manifestações multiorgânicas, de pelo menos dois órgãos ou sistemas, que podem incluir vias respiratórias (esternutos, rinorreia, tosse, taquipneia, dispneia, disfonia, estridor, sibilância, broncospasmo, cianose e obstrução das vias aéreas superiores); sistema cardiovascular (hipotensão, arritmia, taquicardia, pré-síncope, síncope e paragem cardiorrespiratória); pele e mucosas (prurido, *flushing*, urticária e angioedema); sistema gastrointestinal (diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal); e o sistema neurológico (irritabilidade, confusão, sonolência e letargia) (Carter et al., 2020; Cheng, 2011; Fenny & Grammer, 2015; Gulen & Akin, 2021).

Nos lactentes, o diagnóstico é particularmente difícil, pois os sintomas de anafilaxia podem ser subtis e confundidos com os que são causados por outras patologias (Greenhawt et al., 2019). Os exantemas urticariformes, por exemplo, são muito frequentes nesta faixa etária, habitualmente no contexto de infeções virais (Greenhawt et al., 2019). Assim, os sintomas devem ser interpretados de acordo com o contexto em

que ocorrem e a relação temporal entre os acontecimentos precedentes e o início dos sintomas (Greenhawt et al., 2019).

Alterações do comportamento como perda do interesse em brincar, maior necessidade de colo, irritabilidade, sonolência e choro inconsolável podem fazer parte da forma de apresentação nos lactentes (Greenhawt et al., 2019). Sintomas mais subtis, como prurido e sialorreia, também devem ser valorizados (Carter et al., 2020). Tendo em conta a ausência de comunicação verbal, que dificulta o diagnóstico, é muito importante estar atento a estes sinais (Greenhawt et al., 2019).

Os sistemas mais frequentemente afetados são o mucocutâneo, seguido do respiratório, gastrointestinal e, com menos frequência, o cardiovascular (Gaspar et al., 2021).

Os sintomas cutâneos, como urticária, angioedema, prurido e *flushing*, aparecem habitualmente no início do quadro e ocorrem em cerca de 80 a 90% das crianças com anafilaxia, mas podem não estar presentes em todos os casos (Cheng, 2011; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005; Ring & Darsow, 2002). A ausência de sintomas cutâneos deve colocar o diagnóstico em causa, mas não o exclui (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

O angioedema, que frequentemente acompanha a urticária, pode apresentar-se na forma de edema da face, olhos, lábios, pavilhões auriculares, genitais e extremidades, mas também pode afetar a língua, orofaringe e laringe conduzindo a sintomas respiratórios graves e potencialmente fatais (Fenny & Grammer, 2015).

Os sintomas respiratórios podem manifestar-se inicialmente com estertores e rinorreia, que podem preceder a dispneia, disfonia, rouquidão, sensação de aperto na orofaringe, tosse e sibilância, os quais podem evoluir para cianose e paragem respiratória (Ring & Darsow, 2002). Os sintomas respiratórios são mais frequentes em crianças com asma (Gaspar et al., 2021).

Os sintomas gastrointestinais podem ser mais comuns na população pediátrica, especialmente em idade pré-escolar, do que na população adulta, na qual os sintomas cardiovasculares são mais frequentes (Carter et al., 2020; Gaspar et al., 2021).

As manifestações cardiovasculares da anafilaxia são variáveis e podem ser graves (Fenny & Grammer, 2015). Durante um episódio de anafilaxia, o aumento da permeabilidade vascular pode levar a perda de metade do fluido intravascular para o espaço extravascular num período de 10 minutos, levando a colapso hemodinâmico, que pode ocorrer na ausência de sintomas cutâneos e respiratórios (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). O colapso cardiovascular é raro nos lactentes (Greenhawt et al., 2019).

Outros sinais menos específicos como diaforese, cefaleias e desorientação também podem ocorrer (Ring & Darsow, 2002).

Os sintomas prodrômicos incluem parestesias nas palmas das mãos e plantas dos pés, prurido na região genital ou faringe e sensação de angústia e morte eminente (Ring & Darsow, 2002). O angioedema pode conduzir a dores abdominais e ser o sintoma prodrômico em alguns doentes, podendo estar acompanhado de diarreia (Fenny & Grammer, 2015). Em geral, a evolução e os sintomas prodrômicos são semelhantes nos vários episódios para o mesmo doente (Fenny & Grammer, 2015).

O tempo entre o início dos primeiros sintomas e o início de sintomas potencialmente fatais pode ser inferior a 10 minutos em alguns doentes (Fenny & Grammer, 2015). Os doentes com progressão rápida dos sintomas têm maior risco de reações mais graves em comparação com os doentes que têm uma progressão mais lenta (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Os casos fatais resultam de complicações respiratórias, cardíacas ou ambas (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

6.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de anafilaxia é realizado de acordo com os critérios clínicos acordados no Segundo Simpósio para a definição e abordagem da anafilaxia, organizado pelo NIAID e pela FAAN em 2005 (Tabela 1) (Sampson et al., 2006). A anafilaxia é altamente provável quando um dos três critérios são cumpridos (Sampson et al., 2006).

Tabela 1

Critérios Clínicos para o Diagnóstico de Anafilaxia segundo NIAID/FAAN

A anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos três seguintes critérios são cumpridos:

1. Início súbito do episódio (minutos a horas) com envolvimento da pele, mucosas ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido, *flushing*, edema dos lábios-língua-úvula) acompanhado de pelo menos um dos seguintes achados:
 - a. Compromisso respiratório (por exemplo, dispneia, sibilância, estridor, hipoxemia)
 - b. Hipotensão arterial ou sintomas associados de disfunção de órgão (por exemplo, hipotonia, síncope, incontinência)
2. Dois ou mais dos seguintes que ocorram rapidamente após a exposição a um alérgeno provável para aquele doente (minutos a horas):
 - a. Envolvimento do tecido mucocutâneo (por exemplo, urticária generalizada, prurido, *flushing*, edema dos lábios-língua-úvula)
 - b. Compromisso respiratório (por exemplo, dispneia, sibilância, estridor, hipoxemia)
 - c. Hipotensão arterial ou sintomas associados (por exemplo, hipotonia, síncope, incontinência)
 - d. Sintomas gastrointestinais persistentes (por exemplo, dor abdominal e vômitos)
3. Hipotensão arterial após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a horas):
 - a. Lactentes e crianças: pressão arterial sistólica baixa (específica para a idade) ou diminuição superior a 30% na pressão arterial sistólica*
 - b. Adultos: pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição superior a 30% em relação ao basal para aquele doente

* A pressão arterial sistólica baixa em crianças é definida como inferior a 70 mmHg entre 1 mês e 1 ano de idade, inferior a (70 mmHg + [2 x idade]) dos 1 aos 10 anos, e inferior a 90 mmHg dos 11 aos 17 anos de idade.

Adaptado de "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" por H. A. Sampson, A. Muñoz-Furlong, R. L. Campbell, N. F. Adkinson, S. A. Bock, A. Branum, S. G. A. Brown, C. A. Camargo, R. Cydulka, S. J. Galli, J. Gidudu, R. S. Gruchalla, A. D. Harlor, D. L. Hepner, L.M. Lewis, P. L. Lieberman, D. D. Metcalfe, R. O'Connor, A. Muraro, W. W. Decker, 2006, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 391–397.

Nenhum dos critérios tem 100% de especificidade ou sensibilidade, mas são capazes de identificar 95% dos casos de anafilaxia (Sampson et al., 2006). O diagnóstico implica o envolvimento de pelo menos dois sistemas orgânicos, sendo que os sistemas envolvidos dependem da probabilidade do agente desencadeante ter causado a reação, podendo este ser classificado em desconhecido, provável ou conhecido (Tabela 1) (Gulen & Akin, 2021).

Tendo em conta que 80% dos casos de anafilaxia incluem sintomas cutâneos, estima-se que o primeiro critério seja capaz de identificar 80% de todas as reações anafiláticas (Sampson et al., 2006). Este critério pode ser aplicado quando o desencadeante é desconhecido ou não existe nenhuma causa provável para as reações, sendo também aplicável ao diagnóstico de AI (Turner et al., 2019). O segundo critério permite identificar casos de doentes com uma história de alergia conhecida e com uma possível exposição a um alérgico provável (Sampson et al., 2006). E, por fim, o terceiro critério identifica os casos raros que ocorrem no contexto de exposição a um alérgico conhecido e cursam com hipotensão (Sampson et al., 2006).

Os doentes que preenchem qualquer um dos três critérios têm uma elevada probabilidade de ter anafilaxia, no entanto alguns casos de anafilaxia não incluídos nestes critérios podem ocorrer como apresentações iniciais, hipotensão em doentes sem evidência de exposição a alérgico e formas de apresentação que cumprem os critérios, mas com causa não alérgica como exercício (Sampson et al., 2005).

A AI é um diagnóstico de exclusão (Fenny & Grammer, 2015). Os doentes devem preencher os critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia e não ter uma causa identificada (Grammer, 2021). Antes de se estabelecer este diagnóstico é primordial realizar uma anamnese detalhada, um exame objetivo cuidado e proceder à requisição dos exames complementares necessários, nomeadamente testes cutâneos *prick* e estudo analítico com doseamento de IgEs específicas, nomeadamente para alimentos e medicamentos, orientados pela história clínica (Grammer, 2021).

6.5.1 Anamnese e Exame Objetivo

A anamnese é o elemento mais importante na investigação da anafilaxia (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). É fundamental colher uma história clínica exaustiva de forma a excluir potenciais alérgenos (Grammer, 2021). Devem ser questionados todos os eventos que precederam o episódio, como a ingestão de alimentos, com atenção à lista de ingredientes de alimentos embalados, tomas de medicamentos, realização de atividades, como prática de exercício físico, e picadas de insetos (Carter et al., 2020; Fenny & Grammer, 2015; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Deve ainda ser colhida informação quanto ao local, contexto, horário (nomeadamente reações noturnas), duração, gravidade e frequência dos episódios (Carter et al., 2020). Esta recolha de informação deve ser repetida em todos os episódios ocorridos (Grammer, 2021).

Deve ser realizado um exame objetivo cuidado e devem ser procuradas lesões pigmentadas sugestivas de mastocitose, importante para o diagnóstico diferencial (Fenny & Grammer, 2015; Grammer, 2021).

Os registos médicos, nomeadamente idas prévias ao serviço de urgência e internamentos, devem ser igualmente revistos procurando evidência de sintomas que sejam sugestivos de anafilaxia (Fenny & Grammer, 2015). Importa ainda saber qual o tratamento administrado e a resposta obtida nesses contextos (Fenny & Grammer, 2015).

Todos os doentes com suspeita de AI devem ser referenciados a um especialista em Alergologia, para que possa ser estudada uma eventual causa subjacente e excluídos todos os possíveis desencadeantes, bem como patologias que mimetizam a AI (Fenny & Grammer, 2015; Grammer, 2021; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Alimentos

Os alérgenos alimentares são a principal causa de anafilaxia em idade pediátrica e devem ser sempre equacionados nos doentes cujas reações aconteceram em relação próxima com a ingestão de alimentos (Carter et al., 2020; Grammer, 2021). A investigação deve ser individualizada e deve incluir a história dietética, uma revisão da

lista de ingredientes para cada alimento ingerido, e questionar acerca de outras possíveis exposições, como contacto com mucosas e pele e inalação (Baker et al., 2018; Grammer, 2021). Esta informação deve ser integrada com as alergias conhecidas do doente, para considerar possíveis reações cruzadas ou contaminações (Baker et al., 2018).

Alguns exemplos de alérgenos que podem causar reações em doentes com outras alergias alimentares incluem a pectina e pimenta rosa em doentes com alergia a caju e pistáchio ou farinha de tremço em doentes com alergia a amendoim (Baker et al., 2018).

A contaminação de alimentos pode ser causada por aeroalérgenos, como pólen de abelha ou farinha contaminada com ácaros domésticos ou de armazenamento, presente em alimentos como piza, panquecas e bolos, sendo mais frequente com ingredientes mais antigos do que com farinha fresca (Choi et al., 2015; Sánchez-Borges & Fernandez-Caldas, 2015). Embora os ácaros domésticos estejam tipicamente associados a rinite, asma e dermatite atópica, sabe-se que estes podem também ser responsáveis por alergia alimentar, denominada de anafilaxia oral induzida por ingestão de alimentos contaminados por ácaros, ou também denominada por síndrome da panqueca (Sánchez-Borges & Fernandez-Caldas, 2015). Esta deve ser equacionada quando os doentes apresentam sintomas alérgicos graves em associação temporal com ingestão de refeições que contenham farinha, sendo que os sintomas se manifestam nos 10 a 45 minutos após a sua ingestão (Sánchez-Borges & Fernandez-Caldas, 2015).

É necessário considerar ainda os alérgenos alimentares não declarados, mal rotulados ou ocultos, especialmente em comida não confeccionada em casa, como frutos secos em molhos para salada e amendoins em molhos asiáticos, nos quais a identificação visual não é possível (Furlong et al., 2001).

As especiarias, que representam 2% de todas as alergias alimentares, também podem ser responsáveis por reações pós-prandiais frequentes (Moneret-Vautrin et al., 2002). De todas as especiarias, os membros da família *Apiaceae*, que inclui coentros, erva-doce e cominhos, têm o potencial alérgico mais elevado, seguido da família das *Liliaceae*, que inclui a cebola e o alho (Moneret-Vautrin et al., 2002).

Os aditivos alimentares, como pó de carmim e *psyllium*, podem também estar implicados (Grammer, 2021). O pó de carmim é usado como corante e pode estar presente em imitações de carne de caranguejo, bebidas, alimentos com produtos lácteos (iogurte, gelados, pudins, bolos) e ainda em cosméticos e fármacos, estando presente na lista de ingredientes como E120 ou vermelho natural 4 (DiCello et al., 1999). Devemos considerar este alergénio em indivíduos com episódios anafiláticos que ocorrem 30 minutos a 2 horas após a ingestão de produtos corados artificialmente (DiCello et al., 1999). O *psyllium*, usado como laxante, é capaz de induzir rinite e asma quando inalado, sendo mais grave quando ingerido, podendo causar anafilaxia, devido à maior carga antigénica (Khalili et al., 2003).

As reações alérgicas a *Anisakis simplex*, parasita que afeta peixes, podem mimetizar a alergia a peixe, no entanto os sintomas ocorrem 2 a 24 horas após a sua ingestão e o doseamento de IgEs específicas para o peixe é negativo (Grammer, 2021).

O carboidrato α -Gal é expresso nas células e tecidos de mamíferos não primatas (Commins & Platts-Mills, 2009). O anticorpo anti-IgE específico para o oligossacarídeo α -Gal está associado a anafilaxia tardia, que ocorre 3 a 6 horas após a ingestão de carne vermelha, nomeadamente bovina, suína ou ovina, ao contrário das típicas reações mediadas por IgE, que ocorrem geralmente nos 5 a 30 minutos após exposição, embora os sintomas sejam semelhantes (Carter et al., 2020; Commins et al., 2009). O atraso entre a ingestão da carne e o início dos sintomas pode mascarar a verdadeira etiologia da anafilaxia e levar a um diagnóstico errado de AI (Gulen & Akin, 2021).

O desenvolvimento de anticorpos anti-IgE ao α -Gal parece estar associado a picadas de carraça, nomeadamente da espécie *Amblyomma americanum*, que desencadeia lesões pruriginosas com edema e eritema, que persistem durante 2 a 3 semanas (Kennedy et al., 2013). Nem todos os doentes sensibilizados apresentam sintomas (Gulen & Akin, 2021).

O α -Gal também é encontrado no leite de mamíferos e no epitélio de cães e gatos, embora isto nem sempre se traduza em sintomas alérgicos a cães ou gatos, nem a intolerância ao leite (Commins et al., 2009). Não existe indicação para evicção de leite

ou outros produtos lácteos em doentes que previamente toleravam estes alimentos (Kennedy et al., 2013).

O diagnóstico pode ser feito através da deteção de IgEs específicas para carne de vaca, porco, ovelha e leite, na ausência de IgEs específicas para peixe, carne de galinha e de peru (Fenny & Grammer, 2015). A realização de testes *prick-prick* com carne é também mais sensível do que o uso de extratos comerciais, sendo muitas vezes usada nos casos em que o teste com extratos comerciais é negativo (Greenberger & Lieberman, 2014).

A restrição deste tipo de carne leva à remissão completa dos sintomas (Kennedy et al., 2013). Se não houver novas picadas de carraça, os níveis de IgEs específicas para o α -Gal diminuem, e alguns doentes são capazes de tolerar carne de mamíferos novamente, após cerca de 1 a 2 anos sem novas picadas (Kennedy et al., 2013).

A suspeita deste diagnóstico é importante em crianças com história de reações de início tardio, após ingestão de carnes vermelhas e reações noturnas ou nas primeiras horas da manhã (Carter et al., 2020; Greenberger & Lieberman, 2014).

Medicamentos

Os medicamentos podem ser causa de anafilaxia, pelo que devem ser investigados (Grammer, 2021). Os fármacos mais frequentemente implicados são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), que causam angioedema; anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), sendo o ibuprofeno o mais frequentemente implicado; e β -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, sendo a amoxicilina o β -lactâmico mais vezes envolvido (Fenny & Grammer, 2015; Gaspar et al., 2021; Grammer, 2021; Greenberger, 2007). As reações causadas por IECA e AINEs são tipicamente não IgE mediadas, enquanto as reações causadas por β -lactâmicos são tipicamente IgE mediadas (Greenberger, 2007).

Exercício

A anafilaxia induzida por exercício ocorre normalmente após a prática de exercício físico vigoroso, que pode ocorrer isoladamente ou associada a ingestão alimentar ou toma de medicamentos, podendo coexistir com AI no mesmo doente (Fenny & Grammer, 2015).

A anafilaxia induzida pelo exercício ocorre habitualmente cerca de 10 a 30 minutos depois do início da atividade (Greenberger, 2007).

Quando associada a ingestão alimentar denomina-se de anafilaxia induzida por exercício dependente da ingestão de alimentos, nomeadamente trigo e fruta (Aruanno et al., 2020; Kennard et al., 2018). Nestes casos, é provável que a ingestão do alergénio tenha ocorrido nas 5 a 6 horas precedentes (Greenberger, 2007).

A anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de trigo, também conhecida como alergia à gliadina ω -5, é um subtipo raro de alergia alimentar (Kennard et al., 2018). Esta é uma alergia ao trigo, causada pela sensibilização ao alergénio gliadina ω -5, que se apresenta frequentemente com anafilaxia, 30 a 60 minutos após a ingestão de trigo, no contexto de um cofator (Kennard et al., 2018). Os cofatores incluem exercício, AINEs e álcool, sendo o exercício o mais comum e apenas uma minoria dos doentes não tem um cofator identificável (Kennard et al., 2018).

As proteínas de transferência lipídica (LTP) são uma família de proteínas que são estáveis quando expostas ao calor, digestão gástrica e métodos de preservação de alimentos, podendo desencadear reações alérgicas, que variam de urticária a anafilaxia, após ingestão de alimentos frescos, cozinhados ou preservados (Aruanno et al., 2020). As LTPs são encontradas maioritariamente no pericarpo da fruta da família *Rosaceae*, como pêsego, maçã e pêra (Aruanno et al., 2020). Habitualmente, é necessário um cofator para desencadear a reação, como exercício, ingestão de álcool ou AINEs (Aruanno et al., 2020).

Outros

Outras potenciais causas incluem a exposição ao látex e picadas de inseto não detetadas, nomeadamente de himenópteros, carraça de pombo e *Triatoma* (Grammer, 2021).

Os casos de AI causados por alergénios ocultos não são comuns, embora devam ser considerados em todos os doentes (Carter et al., 2020).

6.5.2 Exames complementares de diagnóstico

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma e bioquímica com testes de função hepática, função renal e eletroforese de proteínas (Fenny & Grammer, 2015; Tedeschi et al., 2007).

Não existe nenhum consenso relativamente à requisição de métodos complementares de diagnóstico, nem está disponível nenhum teste confirmatório de AI (Le et al., 2019). O pedido de exames complementares de diagnóstico deve ser sempre orientado pela história clínica (Cardona et al., 2020). Se a história não sugerir um desencadeante óbvio, não é necessário pedir qualquer tipo de exame (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Os exames complementares mais frequentemente pedidos são o doseamento da triptase sérica, testes cutâneos *prick* e doseamento de IgEs específicas (Le et al., 2019). Os testes cutâneos e o doseamento de IgEs específicas são realizados para estudo de eventuais alergénios, nomeadamente alimentares, de acordo com a anamnese (Cardona et al., 2020). Outros exames como biópsia de medula óssea e estudo do complemento podem ser necessários para exclusão de outros diagnósticos, como mastocitose ou angioedema hereditário (Le et al., 2019).

No episódio agudo

A confirmação dos episódios de anafilaxia pode ser feita através do doseamento de mediadores mastocitários, como a triptase sérica, a histamina urinária ou plasmática, e o metabolito da histamina, a n-metilhistamina, durante e nas horas que sucedem o episódio de anafilaxia, de forma a avaliar a presença de ativação mastocitária (Fenny & Grammer, 2015; Grammer, 2021).

A triptase sérica no episódio anafilático agudo é o marcador mais útil, uma vez que os seus níveis são máximos 30 a 120 minutos após o início dos sintomas, tem uma semi-vida de 2 horas, e é o marcador mais específico para ativação mastocitária (Grammer, 2021; Valent et al., 2012). Assim, existe uma janela diagnóstica de cerca de 30 minutos a 4 horas para a realização de testes laboratoriais (Giannetti et al., 2021; Muraro et al., 2022).

A triptase sérica aguda deve ser comparada com a triptase sérica basal, pelo que é recomendado que o valor basal seja avaliado sistematicamente em todos os doentes com anafilaxia, e pode ser obtida pelo menos 24 horas após o episódio agudo (Grammer, 2021; Müller, 2009). O valor basal de triptase é normal nos doentes com AI (Grammer, 2021). Um valor basal aumentado, na ausência de doença renal e neoplasia mielóide, pode indicar um diagnóstico de α -triptassémia hereditária ou mastocitose (Akin, 2017). Assim, no diagnóstico de AI é crucial a comparação entre o valor basal e o valor durante os episódios e não apenas um valor isolado (Le et al., 2019). A elevação dos níveis deste biomarcador correlaciona-se com a gravidade da anafilaxia (Simons et al., 2014).

Dada a demora na obtenção dos resultados, a medição da triptase sérica não é útil no diagnóstico emergente da anafilaxia (Muraro et al., 2022). O diagnóstico de anafilaxia é clínico, baseado na presença de sinais e sintomas, contudo o doseamento da triptase sérica pode ser útil posteriormente para a confirmação do diagnóstico (Muraro et al., 2022). A avaliação da triptase nunca deve atrasar o diagnóstico ou o tratamento (Muraro et al., 2022).

O valor mínimo de elevação do nível de triptase sérica total, medida nas 4 horas após o início da reação, como indicador de ativação mastocitária clinicamente significativa é igual ou superior a $2 + 1.2 \times$ nível basal de triptase, e suporta o diagnóstico de anafilaxia (Grammer, 2021; Muraro et al., 2022). Contudo, uma triptase sérica normal não exclui o diagnóstico de anafilaxia, sobretudo em idade pediátrica, pois com frequência os níveis de triptase estão normais no episódio agudo de anafilaxia (Cardona et al., 2020; Simons et al., 2014).

A triptase tem duas formas, α e β (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). A forma α é libertada de forma contínua, enquanto a β é libertada apenas durante episódios de desgranulação (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Esta distinção é útil para diferenciar entre anafilaxia propriamente dita e desgranulação mastocitária relacionada com mastocitose, sendo que nesta última os doentes mostram aumento da forma α , ao contrário dos doentes com anafilaxia em que os níveis basais desta forma são normais (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). A forma

β estará elevada em ambos os grupos durante episódios anafiláticos (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

A razão entre a triptase total e a triptase- β pode ajudar a distinguir episódios de desgranulação em doentes com mastocitose de episódios anafiláticos em doentes sem mastocitose (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Uma razão igual ou superior a 10 é sugestiva de episódio anafilático não relacionado com mastocitose; se esta razão for igual ou superior a 20, é sugestivo de mastocitose sistémica (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

A histamina plasmática atinge o seu pico nos 5 a 10 minutos após o início dos sintomas e tem uma semi-vida curta, sendo que os seus valores retornam ao basal após 15 a 30 minutos, por esta razão a sua utilidade diagnóstica é limitada (Grammer, 2021).

Pode existir uma discrepância entre os valores de histamina e triptase, sendo que alguns doentes demonstram apenas elevação de um dos marcadores (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Os metabolitos urinários da histamina, como a n-metilhistamina, detetados na urina de 24 horas, podem estar elevados até 24 horas após o início dos sintomas, no entanto podem existir falsos positivos causados pela ingestão de alimentos que contêm histamina (Grammer, 2021).

Outros marcadores como prostaglandinas D2 e leucotrienos C4 podem também ser pesquisados, no entanto a sua sensibilidade, especificidade e valores a partir dos quais estes devem ser valorizados ainda não estão completamente estabelecidos (Carter et al., 2020).

De referir que, excluindo contextos de investigação, na prática clínica apenas está disponível o doseamento de triptase sérica e apenas em alguns hospitais (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Após o episódio agudo

Os restantes métodos complementares de diagnóstico a considerar em doentes com AI devem ser dirigidos e orientados pela história clínica e exame objetivo, de forma a

excluir alérgenos específicos ou patologias com sintomatologia semelhante (Cardona et al., 2020; Grammer, 2021).

Os testes cutâneos *in vivo* e os testes analíticos *in vitro*, com doseamento de IgEs séricas específicas para alimentos e medicamentos, podem ajudar a confirmar ou excluir estas etiologias (Fenny & Grammer, 2015). É necessário ter em conta que podem existir falsos positivos nos testes *in vivo* e *in vitro* (Fenny & Grammer, 2015).

Os testes cutâneos são mais específicos que os testes *in vitro* e constituem o teste de eleição na avaliação da maior parte dos alérgenos potencialmente responsáveis por episódios anafiláticos (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Ocasionalmente, os testes *prick-prick*, com alimentos naturais, podem ser mais sensíveis do que os testes com extratos comerciais e podem mesmo identificar alérgenos alimentares não detetados pelos últimos (Greenberger & Lieberman, 2014). Podem ainda ser realizadas provas de provocação em alguns casos, para diagnóstico definitivo no caso de suspeita forte de anafilaxia a um alimento ou fármaco, quando a investigação com testes cutâneos e analítica é negativa (Greenberger & Lieberman, 2014).

Os testes cutâneos negativos e IgEs específicas indetetáveis têm valor preditivo negativo elevado, enquanto os testes positivos têm valor preditivo positivo baixo, uma vez que a sensibilização alérgica assintomática é comum na população (Simons et al., 2014). Os resultados dos testes devem ser sempre valorizados no contexto da história clínica do doente (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

O radioalergosorbent test (RAST) foi o primeiro teste laboratorial desenvolvido para a deteção de IgEs específicas (van Hage et al., 2017). O avanço tecnológico com a introdução de componentes moleculares de alérgenos permitiu a criação de novas técnicas com maior especificidade analítica, como o ImmunoCAP e o ImmunoCAP ISAC (van Hage et al., 2017).

O ImmunoCAP permite quantificar os níveis de IgEs específicas séricas para um extrato ou componente molecular de um determinado alérgeno, sem interferência dos anticorpos IgG específicos, no entanto os extratos de alérgeno estão limitados à composição desse mesmo extrato e apenas permitem identificar a origem do alérgeno (Gadisseur et al., 2011; van Hage et al., 2017). Tem boa precisão e reprodutibilidade, no

entanto os extratos de alergénios são compostos por muitos alergénios/antigénios e o teste deteta anticorpos de baixa afinidade, alguns com pouca ou nenhuma importância clínica (van Hage et al., 2017).

O ISAC é um teste *in vitro* que permite avaliar IgEs específicas para múltiplos componentes moleculares de diferentes alergénios simultaneamente, cerca de 112 componentes de alergénios derivados de mais de 50 fontes, com obtenção do padrão de IgEs a partir de uma pequena amostra de sangue (Gadisseur et al., 2011; van Hage et al., 2017). Permite identificar moléculas de alergénios específicos de determinada origem e moléculas presentes em várias origens de modo a identificar reações cruzadas (van Hage et al., 2017). No entanto, este método é menos sensível que o ImmunoCAP, apenas permite uma avaliação semiquantitativa, ainda não inclui todas as fontes de alergénios e é dispendioso, sendo apenas custo-efetivo quando se pretendem avaliar vários alergénios (van Hage et al., 2017).

Em resumo

Uma boa resposta ao tratamento habitual de uma AI ajuda a confirmar o diagnóstico, devendo ser doseada a triptase sérica no episódio agudo e em situação basal, como marcador de ativação mastocitária (Carter et al., 2020; Patterson et al., 1993). Posteriormente é fundamental tentar identificar uma possível causa numa consulta especializada (Carter et al., 2020). Nesta consulta, é realizada anamnese exaustiva e exame objetivo cuidado, que permitirá o pedido de exames complementares de diagnóstico orientado e dirigido, nomeadamente testes cutâneos e estudo analítico com doseamento de IgEs específicas, bem como fazer diagnóstico diferencial com outras patologias, que mimetizam a AI (Carter et al., 2020).

6.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da AI é desafiante dada a existência de outras patologias que podem causar anafilaxia ou manifestar-se com sintomas semelhantes a anafilaxia (Carter et al., 2020).

No diagnóstico diferencial devem ser incluídas patologias orgânicas e não orgânicas (Greenberger & Lieberman, 2014). Este deve ainda incluir todas as causas conhecidas de anafilaxia acima referidas, nomeadamente alimentos, medicamentos, exercício e picadas de inseto (Gulen & Akin, 2021).

6.6.1 Síndrome de ativação mastocitária primária

Uma das patologias a ter em conta é a MCAS (Greenberger & Lieberman, 2014). Os critérios diagnósticos de MCAS são os seguintes: sintomas tipicamente produzidos por desgranulação mastocitária, envolvendo pelo menos dois sistemas orgânicos; aumento transitório substancial de mediadores mastocitários em relação ao valor basal, que é definido por um aumento da triptase sérica total de 20% acrescido de 2 ng/mL em relação ao valor basal; e resposta favorável a fármacos que atenuam a produção de mastócitos ou a atividade dos seus mediadores, como os anti-histamínicos (Valent et al., 2012).

O diagnóstico de MCAS é feito quando estes três critérios são cumpridos e divide-se em MCAS primária, que resulta de patologia monoclonal dos mastócitos; MCAS secundária, na qual a ativação mastocitária ocorre no contexto de uma doença subjacente, como alergia; e idiopática, onde não é encontrada nenhuma causa para a ativação mastocitária (Akin, 2017; Valent et al., 2012).

Subjacente à MCAS primária, existe patologia dos mastócitos, que resulta de um defeito no precursor dos mesmos, com conseqüente produção anormal de mastócitos, quer qualitativa quer quantitativa (Akin, 2017). A MCAS primária inclui a MCAS monoclonal e a mastocitose, que podem ser erroneamente diagnosticadas como AI (Akin, 2017).

Uma vez que o diagnóstico destas patologias exige realização de biópsia, é necessário ponderar quais os doentes com AI que beneficiarão da realização deste exame invasivo, sendo essencial estabelecer critérios robustos que selecionem esses doentes para exclusão de patologia dos mastócitos (Greenberger & Lieberman, 2014; Gulen & Akin, 2021).

O NIH *Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score* (NICAS) (Tabela 2) foi desenvolvido com este objetivo e inclui género; sintomas clínicos, como angioedema, *flushing*, urticária e

síncope; um *cut-off* para a triptase basal de 11,4 ng/ml; e pesquisa da mutação KIT D816V no sangue periférico, através de *polymerase chain reaction* (PCR) (Carter et al., 2018). Um score igual ou superior a 2 é preditivo de doença clonal mastocitária e tem uma sensibilidade de 75% e especificidade de 100% (Carter et al., 2018).

Os sintomas e sinais típicos de ativação mastocitária incluem: *flushing*, hipotensão, prurido, congestão e prurido nasal, cefaleia, diarreia, urticária, angioedema e sibilância (Giannetti et al., 2021). Estes sintomas são recorrentes ou permanentes e necessitam de intervenção terapêutica (Valent et al., 2012). Para além disto, os doentes com MCAS primária têm maior probabilidade de se apresentarem com *flushing* e síncope ou pré-síncope, causada por hipotensão e menor probabilidade de se apresentarem com angioedema e urticária, em comparação aos doentes com AI (Carter et al., 2020).

Tabela 2

NIH Idiopathic Clonal Anaphylaxis Score (NICAS)

Variável	Score
Género	
Masculino	+ 1
Feminino	- 1
Manifestações clínicas	
Ausência de angioedema	+ 1
<i>Flushing</i>	- 1
Urticária	+ 1
Síncope	+ 3
Triptase	
< 11,4 ng/mL	- 1
> 11, 4 ng/mL	+ 1
Pesquisa da mutação KIT D816V por PCR	
Negativa	- 1
Positiva	+ 3

Adaptado de “A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis” por M. C. Carter, A. Desai, H. D. Komarow, Y. Bai, S. T. Clayton, A. S. Clark, K. N. Ruiz-Esteves, L. M. Long, D. Cantave, T. M. Wilson, L. M. Scott, O. Simakova, M.-Y. Jung, J. Hahn, I. Maric, D. D. Metcalfe, 2018, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 180-188.

Mastocitose

A mastocitose é caracterizada por uma proliferação patológica de células mastocitárias derivadas de um progenitor monoclonal, com conseqüente acumulação tecidual (Akin, 2017). Esta patologia resulta de uma mutação com ganho de função no proto-oncogene KIT que codifica o recetor da tirosina cinase, sendo a mutação mais comum a D816V (Akin, 2017; Giannetti et al., 2021).

A mastocitose por sua vez divide-se em mastocitose sistémica, mastocitose cutânea e sarcoma mastocitário (Akin, 2017). Os infiltrados patológicos são encontrados mais frequentemente na medula óssea e na pele, sendo o diagnóstico feito através da biópsia destes tecidos (Akin, 2017).

A mastocitose cutânea é o subtipo de mastocitose mais frequente na população pediátrica, em que a acumulação de mastócitos se limita à pele e não afeta outros órgãos internos como a medula óssea (Akin, 2017). As suas manifestações podem estar limitadas à pele, apresentando-se com *flushing* e urticária, mas também podem envolver outros sistemas, como cardiovascular e gastrointestinal, uma vez que os mastócitos ativados na pele podem libertar mediadores que atuam à distância (Akin, 2017). Este subtipo de mastocitose não cumpre os critérios de mastocitose sistémica, sendo ambos mutuamente exclusivos (Valent et al., 2012).

A forma mais frequente de mastocitose cutânea é a maculopapular, também conhecida como urticária pigmentosa, que se apresenta sob a forma de máculas ou pápulas monomórficas, de coloração vermelha acastanhada, com distribuição típica no tronco, poupando a face e as extremidades (Giannetti et al., 2021). A mastocitose cutânea deve ser equacionada quando o sinal de *Darier* está presente, ou seja, quando ocorre a indução de urticária ou eritema localizados após esfregar, coçar ou tocar numa região de pele afetada, conseqüente da libertação de mediadores mastocitários (Giannetti et al., 2021).

A mastocitose confere um risco aumentado de desenvolver anafilaxia, com uma prevalência de 6 a 9% nas crianças com mastocitose e também um risco aumentado de episódios mais graves e potencialmente fatais (Carter et al., 2020; Müller, 2009). No caso da mastocitose cutânea, o risco de anafilaxia em crianças é tanto maior quanto

maior for a extensão da pele afetada e quanto mais altos forem os valores de triptase sérica (Schuch & Brockow, 2017). A anafilaxia não é uma apresentação comum de doença mastocitária clonal não diagnosticada em crianças, e é raro ver crianças sem lesões cutâneas típicas e sem história de organomegalia (Carter et al., 2020).

Cerca de 90% dos casos de mastocitose com início na infância tem um curso benigno e resolve na adolescência, sendo que as biópsias não são recomendadas, a não ser que as crianças apresentem um hemograma anormal, hepatoesplenomegalia, ou triptase superior a 20 ng/mL de forma persistente (Akin, 2017). Crianças com mastocitose cutânea podem apresentar mutações atípicas do KIT, que não envolvem o códon 816 (Akin, 2017). O diagnóstico definitivo requer uma biópsia cutânea com coloração imunohistoquímica para triptase e KIT (Giannetti et al., 2021).

Aproximadamente 10% dos casos de mastocitose cutânea de início na infância podem persistir na idade adulta como mastocitose sistêmica, com infiltrados na medula óssea, cumprindo os critérios de mastocitose sistêmica da WHO (Akin, 2017).

Os critérios da WHO para mastocitose sistêmica dividem-se em *major* e *minor* (Tabela 3) (Valent et al., 2017). O critério *major* é a presença de agregados densos multifocais de 15 ou mais mastócitos, detetados em biópsias de medula óssea ou outros órgãos extracutâneos (Valent et al., 2017). Os critérios *minor* incluem: mais de 25% de todos os mastócitos com morfologia atípica no esfregaço de medula óssea ou forma de fuso nos infiltrados mastocitários em secções de outros tecidos extracutâneos; análise de mutações do KIT, com mutação no códon 816 na medula óssea ou outros órgãos extracutâneos; mastócitos na medula óssea, sangue ou outros órgãos extracutâneos que expressem marcadores de superfície CD2, CD25 ou ambos; e, por fim, níveis de triptase sérica basal superiores a 20 ng/ml (Valent et al., 2017). Para o diagnóstico definitivo de mastocitose sistêmica são necessários um critério *major* e um *minor* ou três critérios *minor* (Valent et al., 2017). Este subtipo de mastocitose pode ou não apresentar envolvimento cutâneo (Valent et al., 2012).

Tabela 3

Critérios da WHO para Mastocitose Sistêmica

Critério major	Presença de agregados densos multifocais de 15 ou mais mastócitos, detetada em biópsias de medula óssea ou outros órgãos extracutâneos
Critério minor	a. Mais de 25% de todos os mastócitos com morfologia atípica no esfregaço de medula óssea ou forma de fuso nos infiltrados mastocitários em secções de outros tecidos extracutâneos b. Análise de mutações no KIT, com mutação no códon 816 na medula óssea ou outros órgãos extracutâneos c. Mastócitos na medula óssea, sangue ou outros órgãos extracutâneos que expressem marcadores de superfície CD2, CD25 ou ambos; d. Níveis de triptase sérica basal superiores a 20 ng/ml

Adaptado de “Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts” por P. Valent, C. Akin, D. D. Metcalfe, 2017, *Blood*, 129(11), 1420–1427.

Síndrome de ativação mastocitária monoclonal

A MCAS monoclonal refere-se aos doentes que se apresentam com sintomas de ativação mastocitária, e que são frequentemente diagnosticados com AI, mas têm em falta os achados cutâneos e medulares, bem como os valores de triptase necessários para o diagnóstico de mastocitose sistêmica de acordo com a WHO, podendo apresentar ou a mutação D816V ou mastócitos CD25+ na medula óssea (Akin, 2017). Doentes com esta patologia têm um número normal de mastócitos que são hiper-reativos quando estimulados por vários agentes desencadeantes (Giannetti et al., 2021). O seu diagnóstico requer um alto nível de suspeita clínica e confirmação por biópsia de medula óssea, devendo ser equacionado nos casos de anafilaxia que cursam com hipotensão (Akin, 2017). A análise mutacional do KIT D816V por PCR pode ser usado para rastreio destes doentes, no entanto a sua ausência não exclui o diagnóstico (Akin, 2017).

Estes doentes têm uma prevalência aumentada de anafilaxia tanto inexplicada como associada a hipersensibilidade a veneno de himenópteros, sendo as suas picadas potencialmente fatais (Akin, 2017; Akin et al., 2007; Carter et al., 2018).

É importante diagnosticar os casos de mastocitose e MCAS monoclonal como causa de anafilaxia, uma vez que estes podem ser controlados com inibidores da tirosina cinase (Gulen & Akin, 2021). Elevações basais e assintomáticas na triptase sérica, histamina plasmática e metabolitos urinários da histamina devem levantar a suspeita destas patologias e são úteis para as diferenciar da AI (Greenberger & Lieberman, 2014).

6.6.2 α -triptassémia hereditária

A α -triptassémia hereditária resulta de uma alteração genética, com transmissão autossómica dominante, que cursa com a duplicação ou a triplicação do número de cópias do gene TPSAB1, que codifica a α -triptase (Lyons et al., 2016). Existe correlação entre o fenótipo e o número de cópias do gene (Lyons et al., 2016). A duplicação de ambos os alelos ou a triplicação de um dos alelos está associada a níveis significativamente mais elevados de triptase sérica basal (Carter et al., 2020). As características fenotípicas incluem sintomas gastrointestinais funcionais, como síndrome do intestino irritável, doença de refluxo gastroesofágico e esofagite eosinofílica; manifestações cutâneas, como urticária e *flushing*; disautonomia, que se manifesta como síndrome de taquicardia ortostática postural; alterações do tecido conjuntivo, como hiperlaxidez articular e dor musculoesquelética crónica; e diagnósticos neuropsiquiátricos (Carter et al., 2020; Lyons et al., 2014, 2016). A apresentação clínica pode ser semelhante a doenças mastocitárias clonais, podendo ser necessária a realização de biópsia de medula óssea (Lyons et al., 2016).

Este diagnóstico deve ser suspeitado quando o valor de triptase sérica basal é superior a 8 ng/mL, embora 80% dos indivíduos com esta alteração apresente valores superiores a 11,4 ng/mL, que corresponde ao limite superior do normal, pois alguns doentes apresentam apenas duplicação em um dos alelos (Carter et al., 2020; Lyons, 2022). Níveis basais persistentemente elevados de triptase total são altamente sugestivos de α -triptassémia hereditária, mas podem também estar presentes na mastocitose

sistémica e na doença renal (Lyons et al., 2016). Esta patologia pode conferir um risco aumentado para anafilaxia (Gulen & Akin, 2021).

6.6.3 Angioedema hereditário

O angioedema hereditário é uma doença autossómica dominante, devido a um défice do C1 inibidor, resultado de uma mutação no gene SERPING1 (Busse & Christiansen, 2020). A diminuição da função do C1 inibidor leva a um aumento dos níveis de bradicinina, responsáveis pelos sintomas do angioedema hereditário, funcionando como mediador biológico desta patologia (Busse & Christiansen, 2020). É caracterizada por episódios recorrentes de angioedema que tipicamente afetam os lábios, língua ou via aérea superior, embora também possa envolver o trato gastrointestinal, manifestando-se com dor abdominal, náuseas e diarreia, podendo ainda cursar com edema genital, e em casos raros, da bexiga, músculos e articulações (Busse & Christiansen, 2020; Fenny & Grammer, 2015; Grammer, 2021). Os doentes podem apresentar sintomas prodrómicos antes do início do episódio, que consistem em eritema marginado em cerca de um terço dos doentes (Busse & Christiansen, 2020).

Embora possa mimetizar a AI, estes doentes apresentam-se predominantemente com angioedema, sem urticária (Busse & Christiansen, 2020). O estudo do complemento também pode ajudar a distinguir as duas patologias, que é normal nos casos de anafilaxia (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007). Laboratorialmente, no angioedema hereditário o C4 está diminuído, mesmo entre episódios (em períodos quiescentes), o C3 está normal e o CH50 está também diminuído (Greenberger, 2007). A avaliação quantitativa do C1 inibidor está diminuída no tipo I, caracterizado por produção diminuída de C1 inibidor, enquanto no tipo II é a função do C1 inibidor que está diminuída e não a quantidade (Busse & Christiansen, 2020). Clinicamente, os diferentes tipos de angioedema hereditário são indistinguíveis (Busse & Christiansen, 2020).

Nos doentes com C4 e C1 inibidor diminuídos, deve ser avaliada a proteína C1q (Greenberger, 2007). No angioedema hereditário, esta proteína C1q está normal, mas marcadamente aumentada em doentes com défice do C1 inibidor adquirido, que está

frequentemente associado a patologias linfoproliferativas e doenças autoimunes (Greenberger, 2007).

Deve ainda ser considerado no diagnóstico diferencial o angioedema induzido por IECAs, que tem como mediador a bradicinina tal como no angioedema hereditário (Grammer, 2021).

6.6.4 Outras patologias orgânicas

Agudização do asma

As agudizações de asma podem mimetizar a AI pelo seu início abrupto e gravidade dos sintomas respiratórios (Greenberger, 2007). Ao exame objetivo, podem estar presentes sibilos, estridor, dispneia e, se grave, pode apresentar-se com murmúrio vesicular muito diminuído, com muito má entrada de ar e, por isso, diminuição ou ausência de sibilância (Greenberger, 2007). Estes sintomas podem ainda estar acompanhados de eritema facial (Greenberger, 2007). Nas agudizações de asma, os sintomas estão limitados ao sistema respiratório e é provável que exista uma história prévia de episódios semelhantes e registos de idas aos cuidados de saúde pelo mesmo motivo (Fenny & Grammer, 2015).

Urticária Idiopática Crónica

A urticária idiopática crónica pode mimetizar a AI, contudo não cumpre critérios para este diagnóstico, uma vez que nesta patologia está apenas envolvido o sistema cutâneo (Gulen & Akin, 2021).

Patologia Gastrointestinal

Os sintomas gastrointestinais como vômitos e diarreia estão presentes em várias patologias frequentes em idade pediátrica, como doença celíaca, intolerância alimentar ou síndrome do intestino irritável (Carter et al., 2020). Se estes sintomas forem suficientemente graves, podem levar a desidratação, com eventual compromisso hemodinâmico e alteração do nível de consciência, podendo mimetizar uma anafilaxia (Carter et al., 2020).

Patologia Cardiovascular

A patologia cardiovascular não é uma causa comum de anafilaxia nas crianças (Carter et al., 2020). A síndrome de *Kounis* é uma síndrome coronária aguda secundária a uma reação anafilática (Carter et al., 2020). Esta resulta da ação dos mediadores inflamatórios e vasoativos libertados durante a ativação mastocitária no sistema cardiovascular e caracteriza-se pela presença de sintomas alérgicos com alterações eletrocardiográficas (Carter et al., 2020). A síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) é uma forma de disautonomia, mais frequente na adolescência, contudo o angioedema e a urticária não são manifestações características nesta patologia (Carter et al., 2020; Greenberger & Lieberman, 2014; Gulen & Akin, 2021). A síndrome do *leak* capilar sistémico caracteriza-se por um aumento da permeabilidade vascular, de etiologia desconhecida com extravasamento de fluídos e proteínas para o espaço intersticial, cursando com episódios recorrentes de hipotensão, angioedema, vômitos, dor abdominal e letargia com progressão rápida (Carter et al., 2020). As alterações laboratoriais, nomeadamente hemoconcentração e hipoalbuminémia, podem ajudar na distinção entre anafilaxia e esta síndrome (Carter et al., 2020; Pereira et al., 2018).

Patologia Endocrinológica

Algumas patologias endocrinológicas devem ainda ser consideradas no diagnóstico diferencial, como síndrome carcinoide e feocromocitoma (Fenny & Grammer, 2015).

A síndrome carcinoide é uma síndrome paraneoplásica que resulta da libertação sistémica de fatores tumorais por parte de tumores neuroendócrinos e cursa com *flushing*, pápulas pruriginosas induzidas por histamina e pode ser acompanhada por taquicardia, sibilos, diarreia e doença valvular do coração direito (Greenberger, 2007). Na urina de 24 horas, deve proceder-se ao doseamento do ácido 5-hidroxiindolacético, que estará elevado nestes casos e ajuda no diagnóstico diferencial com AI (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007).

O feocromocitoma, um tumor secretor de catecolaminas localizado nas glândulas suprarrenais, cursa com *flushing*, dispneia e taquicardia, por libertação de substâncias vasoativas, nomeadamente adrenalina e noradrenalina (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007). Se houver secreção de adrenalina em vez de noradrenalina, que

pode ocorrer em 10% dos feocromocitomas, é possível que ocorra hipotensão e choque (Greenberger, 2007). Deve ser feita a pesquisa de catecolaminas, metanefrinas e ácido vanilmandélico na urina e, se possível, deve ser pedida a adrenalina plasmática, que estará elevada (Greenberger, 2007). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do abdômen e glândulas suprarrenais também são úteis (Greenberger, 2007).

Embora a urticária e o angioedema possam ser observados nestas duas últimas patologias referidas, a sua ocorrência é rara, o que é útil no diagnóstico diferencial com AI (Carter et al., 2020).

Outras

A escombroidose é uma intoxicação por histamina atribuível à ingestão de peixe deteriorado (Greenberger, 2007). Nestes casos, a histidina é convertida em histamina pela histidina decarboxilase proveniente de bactérias existentes no peixe (Greenberger, 2007). Os sintomas incluem parestesias na região perioral, sudorese, cefaleia, *flushing*, dor abdominal, vômitos, diarreia e sensação de aperto na orofaringe (Greenberger, 2007). Os episódios podem ser causados por peixe da família *Scombridae*, como o atum, ou de outras famílias, como o salmão e a sardinha (Greenberger & Lieberman, 2014).

Do ponto de vista infeccioso, os quadros de sépsis podem ser confundidos com anafilaxia (Muraro et al., 2022). Nas crianças em idade pré-escolar, que se apresentam com estridor, tosse ou disfonia, principalmente em meses de Inverno, deve considerar-se o diagnóstico de laringotraqueíte aguda (Muraro et al., 2022).

Nos lactentes, devem ainda ser considerados diagnósticos mais dirigidos à faixa etária, tais como a aspiração de corpo estranho e anomalias congênitas respiratórias e gastrointestinais (Greenhawt et al., 2019).

6.6.5 Patologia Psiquiátrica

O diagnóstico diferencial deve também incluir patologias psiquiátricas, como a perturbação de sintomas somáticos, síndrome de Munchausen e perturbação de pânico (Greenberger & Lieberman, 2014)..

A perturbação de sintomas somáticos é caracterizada por sintomas subjetivos consistentes com AI, que o doente acredita serem reais, mas que não são objetivados, não existindo evidência de doença orgânica nem resposta ao tratamento (Grammer, 2021; Greenberger, 2007). Ao exame objetivo podem ser observados: hiperventilação sem obstrução da via aérea, pressão arterial e frequência cardíaca dentro dos valores da normalidade, estridor por contração voluntária dos músculos do pescoço, reduções transitórias da oximetria de pulso e lesões eritematosas lineares sem pápula, autoprovocadas, que resolvem em 10 minutos, por vezes chamadas de eritema fugaz (Greenberger & Lieberman, 2014). Uma avaliação dos níveis de triptase sérica no episódio agudo pode ajudar a distinguir de uma verdadeira anafilaxia, sendo que esta será normal nos indivíduos com esta patologia (Gulen & Akin, 2021).

Nestes casos, o tratamento empírico com prednisolona pode aumentar o número de episódios, ao contrário do expectável na AI (Greenberger & Lieberman, 2014). Uma vez que o doente acredita que o episódio é verídico, existe relutância na procura de ajuda psiquiátrica e psicológica (Greenberger, 2007; Greenberger & Lieberman, 2014).

A anafilaxia de Munchausen, que constitui uma variação da síndrome de Munchausen, é uma verdadeira anafilaxia, ao contrário da perturbação de sintomas somáticos, mas esta é autoinduzida pelo doente ou cuidadores (Greenberger, 2007). O doente mente conscientemente acerca da autoindução dos eventos, que são produzidos pela ingestão propositada de um alergénio conhecido (Greenberger & Lieberman, 2014). É importante suspeitar desta patologia em casos de doentes com múltiplas idas ao serviço de urgência e hospital por este motivo (Greenberger, 2007). Estes episódios podem ser induzidos pelos pais, nos quais as crianças são vítimas, denominado de Munchausen *by proxy* (Carter et al., 2020).

Estas duas patologias devem ser consideradas sempre que o doente não responde ao tratamento (Greenberger & Lieberman, 2014).

A perturbação do pânico pode apresentar-se com taquicardia, *flushing*, dispneia e sintomas gastrointestinais (Pereira et al., 2018). Contudo deve ser excluída patologia orgânica, como tiroideia e cardíaca (Pereira et al., 2018).

6.7 TRATAMENTO

O tratamento da AI inclui o tratamento dos episódios agudos e o tratamento profilático que visa diminuir a gravidade dos episódios e a sua recorrência (Muraro et al., 2007).

6.7.1 Tratamento Agudo

A abordagem aguda da AI é igual ao tratamento da anafilaxia por outras causas (Fenny & Grammer, 2015). A EAACI sugere o uso de critérios clínicos, especificamente da NIAID/FAAN, para a identificação de anafilaxia em contexto agudo, dado tratar-se de uma emergência clínica que necessita de um diagnóstico rápido (Muraro et al., 2022). A abordagem inicial do doente com anafilaxia inclui a avaliação e abordagem da via aérea, respiração, circulação e estado neurológico do doente, como em qualquer criança gravemente doente (Sampson et al., 2006).

Adrenalina

A adrenalina constitui o pilar de tratamento na anafilaxia, sendo a primeira linha em meio hospitalar e comunitário (Muraro et al., 2007; Sampson et al., 2006). Em contexto agudo, todos os outros fármacos são considerados como adjuvantes (Muraro et al., 2007).

A adrenalina deve ser administrada o mais rapidamente possível quando um episódio de sintomas compatíveis com anafilaxia tem início (Grammer, 2021). Quanto mais avançada estiver a reação, menor é a probabilidade da adrenalina a reverter (Sampson et al., 2005). Quando mais nova for a criança maior o risco de atraso na administração da adrenalina, devido à maior dificuldade no reconhecimento dos sintomas (Greenhawt et al., 2019).

O uso não atempado da adrenalina está associado a maior número de internamentos prolongados e complicações mais graves (Carter et al., 2020). A falha na sua administração na fase inicial do tratamento pode mesmo ter resultados fatais (Grammer, 2021).

Caso existam dúvidas se deve ou não ser administrada adrenalina, é preferível fazê-lo, sob pena das consequências potencialmente graves na ausência da sua administração (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

A abordagem deve ser individualizada, podendo em alguns casos ser justificável a administração de adrenalina a doentes com história de anafilaxia quase fatal que se apresentam em contexto semelhante a esses episódios anteriores, mesmo que ainda não preencham os critérios de anafilaxia (Sampson et al., 2006). Em ambiente extra-hospitalar, é frequente os cuidadores terem dúvidas na identificação de sinais e sintomas que justifiquem o uso de adrenalina e em que momento a devem administrar (Muraro et al., 2007). É fundamental que a equipa de saúde faça os devidos ensinamentos e esclareça as dúvidas (Muraro et al., 2007). Os doentes devem ser aconselhados a não esperarem por sintomas mais graves para ser administrada a adrenalina (Muraro et al., 2007). O atraso na administração de adrenalina aumenta a incidência de reações bifásicas, definidas por recorrência de sintomatologia anafilática após resolução inicial e que podem ser de maior gravidade do que o primeiro episódio (Cheng, 2011; Muraro et al., 2007).

A AI é uma indicação absoluta para a prescrição de adrenalina autoinjetável, dado o risco elevado de recorrência (Muraro et al., 2007, 2022). Nas crianças, não existe nenhuma contraindicação absoluta à administração da adrenalina na anafilaxia, dada a menor incidência de comorbilidades cardíacas (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Este fármaco tem um bom perfil de segurança em qualquer idade (Greenhawt et al., 2019)

A adrenalina é um agonista não seletivo de todos os recetores adrenérgicos (Shaker et al., 2020). Os seus efeitos nos recetores adrenérgicos α aumentam a resistência vascular periférica, a pressão arterial e a perfusão arterial coronária, diminuindo a vasodilatação periférica e revertendo a urticária e o angioedema (Cheng, 2011; Muraro et al., 2007). A ativação dos recetores β_1 tem efeito cronotrópico e inotrópico positivos, com consequente aumento do débito cardíaco (Muraro et al., 2007). Por outro lado, o seu efeito nos recetores β_2 adrenérgicos reverte a broncoconstrição, tratando os sintomas respiratórios inferiores e atua nos mastócitos e basófilos prevenindo a libertação adicional de histamina e de outros mediadores, evitando assim a progressão e

agravamento do quadro (Shaker et al., 2020). Desta forma, a adrenalina ajuda a reverter todo o processo anafilático e é eficaz no tratamento de todos os sintomas (Cheng, 2011; Muraro et al., 2022).

A adrenalina deve ser administrada por via intramuscular na face ântero-lateral da coxa (músculo vasto lateral), na dose de 0,01 mg/Kg até uma dose máxima de 0,5 mg (Shaker et al., 2020).

A utilização dos autoinjetores, que contêm doses fixas, permite uma administração rápida e precisa de adrenalina, sendo vantajoso em comparação com a preparação de doses com ampola e seringa pelos cuidadores, pelo que é a opção preferida para tratamento em meio extra-hospitalar (Shaker et al., 2020). A administração via seringa e ampola é mais propensa a erros e atrasos na administração (Muraro et al., 2022). Os autoinjetores de adrenalina são prescritos na dose de 0,15 mg nas crianças com peso entre 7,5 e 25-30 Kg e 0,3 mg a partir dos 25-30 kg (Gaspar et al., 2021). Pode ser necessária a dose de 0,5 mg nos adolescentes, contudo esta formulação não está disponível nos autoinjetores vendidos em Portugal (Muraro et al., 2022; Silva et al., 2013).

A sobredosagem ligeira com autoinjetores de adrenalina em crianças saudáveis não parece representar um risco significativo, pelo que pode ser administrada a dose de 0,15 mg nas crianças com peso entre 7,5 e 15 kg (Muraro et al., 2007, 2022). No caso de crianças com peso inferior a 7,5 kg, uma seringa pré-preparada com adrenalina na dose de 0,01 mg/kg pode ser usada em vez do autoinjecedor (Muraro et al., 2022). Mais recentemente, foi desenvolvido um autoinjecedor de adrenalina com uma dose de 0,1 mg e com uma agulha mais curta, sendo menor o risco de atingir o osso, com indicação nas crianças com peso entre 7,5 e 15 kg, que permite maior exatidão, podendo também ser seguro em crianças com peso inferior a 7,5 kg (Cardona et al., 2020; Greenhawt et al., 2019; Silva et al., 2013). Contudo esta formulação também não se encontra disponível em Portugal (Silva et al., 2013).

O autoinjecedor deve ser mantido no local de administração durante 10 segundos e, após remoção, deve ser realizada uma massagem com movimentos circulares no local da injeção de forma a favorecer a sua absorção (Cardona et al., 2020). A administração

pode ser repetida a cada 5 a 15 minutos, caso a resposta seja subótima ou exista progressão dos sintomas (Dinakar, 2012). A maioria dos doentes responde após administração de uma a duas doses (Cardona et al., 2020).

Embora a adrenalina sofra uma degradação rápida, estes autoinjetores apresentam uma boa conservação à temperatura ambiente, mantidos longe de fontes de calor e de luz solar direta, sem necessidade de serem refrigerados, apresentando uma validade de 1 ano (Dinakar, 2012; Muraro et al., 2007)

A absorção, início de ação e níveis plasmáticos de adrenalina administrada por via intramuscular, na face ântero-lateral da coxa, são superiores em comparação à administração subcutânea, sendo a primeira preferível (Sampson et al., 2006). Para além disso, a vasoconstrição local causada pela administração subcutânea de adrenalina pode dificultar a sua absorção (Cheng, 2011).

Devido ao comprimento das agulhas, as crianças obesas ou com excesso de peso podem receber injeções subcutâneas e não intramusculares, o que resulta numa absorção mais lenta e numa concentração plasmática mais baixa (Dinakar, 2012).

Em comparação com a administração endovenosa, a intramuscular tem uma maior biodisponibilidade, melhor perfil de segurança e um maior tempo de ação (Muraro et al., 2007). A concentração máxima da adrenalina administrada intramuscularmente verifica-se 10 minutos após a administração (Muraro et al., 2007).

Nos doentes pediátricos, a administração de adrenalina no músculo vasto lateral é preferida à administração no deltóide, visto que diminui o risco de administração intraóssea devido ao comprimento da agulha, permitindo atingir níveis superiores de adrenalina plasmática (Muraro et al., 2022; Shaker et al., 2020). A adrenalina inalada não é tão eficaz por apresentar uma biodisponibilidade sistémica negligenciável (Muraro et al., 2007).

Os pais devem ser aconselhados a posicionar a criança com as pernas bem seguras aquando da utilização do autoinjeter, de modo a evitar movimentos repentinos que possam causar lacerações (Greenhawt et al., 2019). Os doentes podem referir tremores, palpitações, ansiedade, cefaleias, tonturas e palidez após a administração da adrenalina (Dinakar, 2012).

Após a administração de adrenalina, os doentes devem ser colocados em posição supina, com as extremidades inferiores elevadas, na ausência de vômitos ou dispneia, uma vez que aumenta o retorno venoso ao coração e o débito cardíaco (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005; Sampson et al., 2006). Na presença de vômitos ou dispneia, o doente deve ser colocado numa posição confortável, como sentado, com as extremidades inferiores elevadas (Dinakar, 2012). Devem ser evitadas alterações abruptas de postura para a posição ortostática (Muraro et al., 2022).

Após a administração de adrenalina, o doente deve dirigir-se ao serviço de urgência mais próximo (Grammer, 2021; Greenberger & Lieberman, 2014).

Abordagem da via aérea, respiração e cardiovascular

Como referido acima, a adrenalina intramuscular é a primeira linha de tratamento e não deve ser atrasada a sua administração (Muraro et al., 2007). Uma vez administrada e na presença de um utente gravemente doente, deve ser abordado como em qualquer outro processo de reanimação – monitorização adequada com abordagem da via aérea, respiração e avaliação cardiovascular (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

A oxigenoterapia com máscara de alto débito com reservatório, deve ser usada nos doentes com sintomas respiratórios ou hipoxemia e naqueles que necessitam de doses adicionais de adrenalina, podendo ser benéfica nos doentes hemodinamicamente instáveis (Cardona et al., 2020; Sampson et al., 2006).

Um dos mecanismos compensatórios endógenos, que surge na sequência da passagem de fluido intravascular para o espaço extracelular, característica da anafilaxia, consiste na libertação de adrenalina e noradrenalina, bem como na ativação da angiotensina (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Por este motivo pode ocorrer, de forma compensatória, vasoconstrição com aumento da resistência vascular periférica (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Contudo em alguns doentes, apesar do aumento endógeno dos níveis de catecolaminas, mantém-se a diminuição da resistência vascular sistémica (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Esta variedade nos mecanismos compensatórios internos pode explicar o facto de em

algumas situações a adrenalina não ser tão eficaz (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Aos doentes que permanecem hipotensos após administração de adrenalina devem ser administrados fluidos (Sampson et al., 2006). A administração de fluidos pode ser feita em doentes com envolvimento cardiovascular juntamente com a primeira dose de adrenalina, uma vez que a adrenalina pode não ser eficaz se não for feita correção do volume circulatório (Muraro et al., 2022). Podem ser usados cristalóides, sendo o soro fisiológico preferido, começando com um bólus de 20 ml/kg, até um máximo de 500 ml por bólus, administrado em 10 a 20 minutos, que pode ser repetido para garantir estabilidade hemodinâmica (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005; Muraro et al., 2007, 2022). Se forem necessários mais de 40 ml/kg deve ser iniciado suporte inotrópico, com dopamina ou adrenalina em infusão, idealmente com monitorização invasiva da pressão arterial, sendo neste caso necessário o apoio dos cuidados intensivos (Cheng, 2011; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005; Muraro et al., 2007).

Tratamento adjuvante – agonistas β -2 inalados, anti-histamínicos orais e corticoides orais

Os agonistas β -2 inalados, anti-histamínicos orais e corticoides orais constituem uma segunda linha de tratamento nas emergências anafiláticas e devem ser considerados apenas como terapêutica adjuvante (Dinakar, 2012). Embora sejam frequentemente usados, a evidência que suporta a sua eficácia e uso neste contexto é escassa e controversa (Dinakar, 2012; Greenhawt et al., 2019). Contudo, estes fármacos nunca devem ser considerados como primeira linha, nem devem atrasar a administração de adrenalina ou ser usados como substitutos desta (Cheng, 2011; Shaker et al., 2020).

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são utilizados na anafilaxia para tratamento sintomático (Muraro et al., 2007). Estes fármacos tratam a urticária e o prurido e melhoram o conforto do doente durante a anafilaxia (Muraro et al., 2007). Contudo, são ineficazes no tratamento de sintomas respiratórios e cardiovasculares, como broncospasmo e hipotensão, quando usados em monoterapia, pois não têm as propriedades de vasoconstrição,

inotropismo e estabilização mastocitária que estão presentes na adrenalina (Muraro et al., 2022; Shaker et al., 2020).

O seu início de ação é mais demorado que o da adrenalina, cerca de 30 minutos quando administrados por via oral, e por isso nunca devem ser administrados isoladamente durante episódios anafiláticos (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). No entanto, é consensual que os antagonistas H₁ de ação rápida devem ser administrados por via oral no início do episódio, independentemente da gravidade (Muraro et al., 2007). A solução oral é mais facilmente absorvida (Muraro et al., 2007).

Os anti-histamínicos H₁ de primeira geração incluem a clemastina e a hidroxizina (Rosa et al., 2006; Sampson et al., 2006). A clemastina pode ser usada por via intramuscular ou endovenosa e a hidroxizina por via oral (Silva et al., 2013).

É consensual que é preferível recorrer aos anti-histamínicos H₁ de segunda geração, como a cetirizina, desloratadina e bilastina, uma vez que são eficazes, com menos efeitos secundários, nomeadamente menos sedativos, uma vez que não atravessam a barreira hematoencefálica (Shaker et al., 2020). A cetirizina é uma boa opção, dado o seu início de ação rápido com menor efeito sedativo (Cheng, 2011).

Corticoides orais

Os corticoides sistémicos não constituem a primeira linha no tratamento dos episódios de anafilaxia, dado o seu início de ação tardio, de 4 a 6 horas, embora sejam frequentemente administrados em contexto agudo para prevenção de reações tardias ou bifásicas (Carter et al., 2020; Shaker et al., 2020). No entanto estes benefícios não estão comprovados (Carter et al., 2020; Shaker et al., 2020).

A maioria dos especialistas continua a recomendar a sua utilização, embora seja provável que os seus benefícios sejam reduzidos na fase aguda do episódio (Cheng, 2011). Habitualmente é administrada prednisolona oral na dose de 1 mg/kg até um máximo de 60 mg (Cheng, 2011; Silva et al., 2013).

Agonistas β_2 inalados

Os agonistas β_2 inalados, como o salbutamol, por inalador pressurizado com câmara expansora ou nebulizador, constituem uma terapêutica adjuvante útil em casos de

brôncoespasmo e sibilância (Muraro et al., 2007; Sampson et al., 2006). A adrenalina inalada pode ser usada nas crianças que se apresentam com estridor, como suplemento à adrenalina intramuscular (Cheng, 2011). No entanto, a adrenalina intramuscular continua a ser a primeira linha de tratamento para a obstrução das vias aéreas superiores e inferiores consequentes de quadros anafiláticos (Cheng, 2011).

Monitorização

Idealmente, o doente deve estar sob monitorização contínua dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigénio) e reavaliação clínica em intervalos curtos, a cada 1 a 5 minutos, de modo a monitorizar a resposta ao tratamento e adequar a abordagem, equacionando necessidade de administrar mais doses de adrenalina ou alterar a via de administração da mesma, entubar, aumentar fluidoterapia ou iniciar suporte vasopressor (Cheng, 2011; Simons et al., 2014).

Adrenalina endovenosa

A administração endovenosa de adrenalina não é recomendada no tratamento inicial dos episódios anafiláticos (Cardona et al., 2020). A via endovenosa é preferida à intramuscular quando o doente apresenta hipotensão ou paragem cardiorrespiratória que não responde a administrações sucessivas de adrenalina intramuscular e ressuscitação com fluidos (Sampson et al., 2006).

Na administração endovenosa de adrenalina, existe o risco de o doente desenvolver crise hipertensiva, edema pulmonar e arritmias ventriculares, pelo que a monitorização cardíaca contínua é aconselhada, sendo necessária admissão em unidade de cuidados intensivos (Cheng, 2011; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

As infusões contínuas de doses baixas de adrenalina representam a forma mais segura e eficaz da administração endovenosa deste fármaco e correção da pressão arterial, uma vez que a dose pode ser titulada para o efeito desejado, evitando a administração accidental de grandes bólus de adrenalina que resultam num efeito imediato mas de curta duração e com risco de desencadear arritmias cardíacas (Cheng, 2011; Sampson et al., 2006). Caso seja impossível a colocação de um acesso venoso, a via intraóssea pode ser utilizada (Muraro et al., 2007).

Vasopressores

Os vasopressores são usados nos casos de hipotensão refratária à adrenalina e à ressuscitação com fluidos e implicam monitorização hemodinâmica contínua de modo a manter estabilidade hemodinâmica (Sampson et al., 2006). A dopamina eleva a pressão arterial enquanto mantém ou aumenta o fluxo de sangue para a circulação renal e esplâncica (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Estes fármacos não funcionarão tão bem nos doentes que apresentam vasoconstrição compensatória (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Período de observação

Deve manter-se o doente em observação, uma vez que existe o risco de reação bifásica, ou seja, a reação anafilática pode recorrer quando termina o efeito da adrenalina administrada (Sampson et al., 2006). O período entre o início da primeira e a segunda reação pode variar entre 1 a 72 horas (Sampson et al., 2006).

O período de observação recomendado é de 4 a 6 horas após o início dos sintomas, período em que ocorrem a maior parte das reações bifásicas, devendo ser individualizado conforme a gravidade dos sintomas e facilidade de acesso a cuidados de saúde (Cheng, 2011; Sampson et al., 2006). Em casos de sintomas mais graves, como hipotensão ou compromisso respiratório, necessidade de várias doses de adrenalina, história de reações bifásicas prévias, comorbilidades como asma, uso de β -bloqueantes e áreas de difícil acesso a cuidados de saúde devem ser considerados períodos de observação mais prolongados ou internamento (Cheng, 2011). Em caso de compromisso respiratório é aconselhado um período de observação de 6 a 8 horas e no caso de hipotensão pelo menos 12 a 24 horas (Muraro et al., 2022).

Alta

A decisão para a alta do doente deve ter em conta a resposta à terapêutica, persistência de sintomas e facilidade de acesso ao serviço de urgência (Cheng, 2011). Caso não seja ainda seguido em consulta de Alergologia Pediátrica, o doente deve ser referenciado a uma consulta desta especialidade (Greenberger, 2007).

Precedendo a alta hospitalar, mesmo antes da consulta com especialista em Alergologia Pediátrica deve ser feita a prescrição de autoinjeter de adrenalina, instruindo o doente e a família sobre como reconhecer uma anafilaxia e forma de administração do mesmo (Cheng, 2011; Grammer, 2021; Greenhawt et al., 2019).

Está recomendada a prescrição de dois autoinjetores de adrenalina pelos seguintes motivos: falha ou erro na administração do primeiro autoinjeter, locais sem acesso rápido aos cuidados de saúde e falhas na resposta à administração da primeira dose, que acontece em cerca de 20% dos casos (Muraro et al., 2007; Simons et al., 2014).

Assim, é absolutamente fundamental que todos os doentes e/ou cuidadores sejam educados no sentido de terem na sua posse em todos os momentos o autoinjeter de adrenalina, mesmo aqueles com IA-I (Greenberger & Lieberman, 2014). Qualquer oportunidade para rever os ensinamentos deve ser aproveitada, pois permite aumentar a adesão às instruções, que são essenciais ao tratamento adequado (Greenberger & Lieberman, 2014).

A prescrição aquando da alta pode incluir também um curso de 3 dias de anti-histamínicos H_1 de segunda geração, como cetirizina ou desloratadina, e corticosteroides orais (Cheng, 2011). Não obstante os dados limitados que suportam esta prática, os riscos são diminuídos e podem ter algum benefício adicional na resolução dos sintomas (Cheng, 2011).

6.7.2 Tratamento Profilático

Na AI, a estratégia clássica de evicção do alérgeno é ineficaz e os episódios são imprevisíveis (Gulen & Akin, 2021). O tratamento farmacológico profilático da AI tem como objetivo reduzir a gravidade e/ou a frequência dos episódios anafiláticos agudos (Grammer, 2021; Gulen & Akin, 2021). O tratamento da AI é individualizado e baseado na gravidade e frequência dos sintomas (Fenny & Grammer, 2015).

Fármacos

Os fármacos utilizados para prevenir ou atenuar a gravidade dos sintomas incluem os corticoides, antagonistas dos recetores de histamina, antagonistas dos recetores dos leucotrienos e o omalizumab (Greenberger & Lieberman, 2014).

Corticoides

Em idade pediátrica, os corticoides sistémicos a longo prazo não estão recomendados para sintomas ligeiros ou moderados, dado os efeitos secundários consideráveis (Carter et al., 2020). Em caso de necessidade deve ser usada a menor dose possível de corticoide capaz de prevenir a anafilaxia (Carter et al., 2020).

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos H₁ de segunda geração e os anti-histamínicos H₂ estão recomendados na prevenção de sintomas mucocutâneos, como urticária, *flushing*, angioedema e prurido (Carter et al., 2020; Sampson et al., 2006).

Dos quatro recetores de histamina presentes no corpo humano, os recetores H₁ são os que têm o papel mais importante na anafilaxia, os recetores H₂ distribuem-se sobretudo ao longo do tubo gastrointestinal e, de forma mais limitada, no músculo vascular liso, sendo o seu papel na patofisiologia da anafilaxia secundário (Shaker et al., 2020).

O uso diário de antagonistas do recetor H₂, como a ranitidina, pode ser um complemento benéfico à terapêutica com antagonistas do recetor H₁, especialmente em doentes sob corticoterapia, uma vez que existe um efeito complementar no bloqueio histamínico na pele e vasos e a combinação de ambos oferece um maior alívio sintomático (Carter et al., 2020).

O cetotifeno é um anti-histamínico H₁ e estabilizador de mastócitos e pode ser eficaz nos casos de CSD-IA, embora tenha efeitos sedativos significativos (Carter et al., 2020; Greenberger & Lieberman, 2014). Na AI, o cetotifeno pode ser mais eficaz quando usado em combinação com outros anti-histamínicos, nomeadamente antagonistas dos recetores H₁ ou H₂ (Carter et al., 2020).

Antagonistas dos leucotrienos

Do ponto de vista teórico, outros agentes farmacológicos podem ser úteis na prevenção dos quadros anafiláticos, tais como os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, embora a evidência que demonstra a sua eficácia seja ainda escassa (Greenberger & Lieberman, 2014). Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos são mais eficazes em crianças com asma ou que apresentam sintomas respiratórios durante os episódios de AI, sendo pouco eficazes nas alterações cutâneas como o *flushing* (Carter et al., 2020). Contudo, o montelucaste parece poder ajudar no controlo da urticária (Carter et al., 2020).

Biológicos

O omalizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao recetor FcεRI da IgE e constitui um agente muito eficaz em doentes com IA-F, nos quais o tratamento contínuo com prednisolona e anti-histamínicos não foi capaz de prevenir a recorrência de novos episódios, tendo demonstrado benefícios rápidos e a longo prazo (Le et al., 2019).

Dada a elevação dos linfócitos B nos doentes com AI, o rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, pode ser considerado quando outros tratamentos não demonstraram eficácia (Carter et al., 2020).

Outros

Na literatura são referidas outras opções terapêuticas, tais como a doxepina, um antidepressivo tricíclico e estabilizador mastocitário; o cromoglicato sódico, usado por via oral para alívio dos sintomas gastrointestinais, dada a sua baixa absorção sanguínea, com possibilidade de aplicação tópica para alívio dos sintomas cutâneos; e o azul metileno, um inibidor competitivo da guanilato ciclase, capaz de bloquear a vasodilatação causada pelo óxido nítrico, constituindo um novo potencial tratamento para a AI refratária (Carter et al., 2020; Grammer, 2021; Greenberger & Lieberman, 2014). Contudo, a evidência é muito escassa e não há experiência na sua utilização.

As terapêuticas citoredutoras, como os inibidores da tirosina cinase, em geral não são recomendadas na população pediátrica (Carter et al., 2020).

Indicações para tratamento profilático

Para decidir quem tratar profilaticamente é necessário distinguir os doentes com IA-F e com IA-I, de forma a escolher o melhor esquema terapêutico (Le et al., 2019).

A maioria dos doentes com IA-I não necessitam de terapêutica preventiva (Grammer, 2021). Nestes casos, assume-se uma abordagem expectante, que consiste na terapêutica tripla de adrenalina intramuscular, prednisolona e anti-histamínicos apenas no tratamento do episódio agudo (Greenberger, 2007). No entanto, é importante fazer o seguimento destes doentes após cada episódio e monitorizar a frequência dos episódios de anafilaxia, uma vez que a qualquer altura esta pode alterar e passar a ser classificada como AI-F (Ditto et al., 1997; Grammer, 2021).

Nos doentes com IA-F, a terapêutica profilática está indicada (Grammer, 2021). Esta pode ser iniciada na altura de um episódio agudo ou logo que o diagnóstico seja feito (Grammer, 2021). O tratamento empírico é útil na redução da frequência e gravidade dos episódios anafiláticos e o mais comum é uma combinação de prednisolona e anti-histamínicos durante um período mínimo de 2 meses (Grammer, 2021; Greenberger, 2007).

Em idade pediátrica, a prednisolona é usada na dose 1 mg/Kg/dia por via oral, até um máximo de 60 mg/dia, durante uma semana ou até resolução da sintomatologia (Grammer, 2021; Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Também está descrito que a dose de 0,5 mg/Kg possa ser suficiente para episódios mais ligeiros (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Se se optar pela via endovenosa, os corticoides devem ser administrados a cada 6 horas numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005).

Posteriormente, se o doente se apresentar assintomático, a dose de prednisolona pode ser gradualmente reduzida, inicialmente com tomas em dias alternados durante mais uma ou duas semanas, e depois com redução da dose em 5 mg a cada uma a duas semanas, garantindo que não existem episódios anafiláticos durante este intervalo (Greenberger, 2007).

Eventualmente, a prednisolona pode ser descontinuada, caso não exista evidência de sintomatologia compatível com ativação mastocitária, após cumprimento da terapêutica empírica durante 2 a 3 meses, contudo os anti-histamínicos devem ser mantidos (Fenny & Grammer, 2015; Greenberger, 2007).

Os anti-histamínicos H₁ são normalmente administrados em concomitância com a prednisolona sendo que os de segunda geração, como a cetirizina, são preferíveis em relação aos de primeira geração e constituem a primeira linha de tratamento graças ao seu perfil mais favorável em termos de risco-benefício (Grammer, 2021). Doentes com IA-F requerem terapêutica diária, até quatro vezes por dia no caso dos anti-histamínicos não sedativos (Carter et al., 2020; Grammer, 2021). Estes são mantidos mesmo após conclusão do curso de corticoides, especialmente nos doentes com quadros mais graves ou outras comorbilidades (Grammer, 2021).

Os sintomas que ocorrem durante o desmame de corticoides são normalmente mais ligeiros do que o episódio inicial e consistem sobretudo em urticária e angioedema (Grammer, 2021). Nestes casos, a dose de corticoides é aumentada para o valor para o qual a doença se encontrava controlada e a dose é continuada até os sintomas resolverem, sendo o esquema de desmame posteriormente reiniciado (Grammer, 2021).

A remissão é definida pela ausência de episódios anafiláticos durante 1 ano na ausência de terapêutica com corticoide (Greenberger, 2007). A recorrência após a remissão é rara (Grammer, 2021).

No entanto, nem todos os doentes são capazes de descontinuar a prednisolona, casos designados por CSD-IA e os casos dependentes de doses altas são designados por MCSD-IA (Greenberger, 2007). Caso o doente não responda ao tratamento empírico e os episódios persistam é importante considerar diagnósticos diferenciais (Greenberger & Lieberman, 2014). Uma vez excluídos diagnósticos diferenciais, estratégias profiláticas alternativas podem ser equacionadas, nomeadamente omalizumab, que nos casos mais graves, como a MCSD-IA, podem ajudar a reduzir a dose necessária de corticoide ou a dispensar de toda esta terapêutica (Grammer, 2021).

6.8 EDUCAÇÃO DO DOENTE E CUIDADORES

Após o diagnóstico de AI, é necessário educar o doente, a família e os restantes cuidadores para a correta abordagem de episódios futuros (Grammer, 2021). Devem ser realizados ensinamentos sobre o reconhecimento atempado dos sintomas de anafilaxia e do uso dos autoinjetores de adrenalina (Muraro et al., 2007, 2022). Estas competências devem ser treinadas especificamente com o aparelho prescrito, dado que existem pequenas divergências entre aparelhos (Muraro et al., 2007, 2022).

Estes ensinamentos devem ser revistos com frequência e deve ser fornecido um plano de ação escrito personalizado para emergências anafiláticas (Fenny & Grammer, 2015; Muraro et al., 2007). Idealmente, o plano deve conter linguagem simples, não técnica, com uma abordagem por passos explicados de forma clara, de modo a não causar dúvidas (Muraro et al., 2007).

No plano devem ser incluídos a identificação do doente, contactos dos pais ou outro contacto de emergência, imunoalergologista e médico de família, o plano de ação de emergência com os respetivos fármacos e doses a serem utilizadas, bem como a identificação do diagnóstico de AI (Muraro et al., 2022).

Por último, é necessário não esquecer a comunidade e implementar um plano de intervenção, nomeadamente em ambiente escolar, em que os funcionários que têm contacto com estas crianças no seu dia-a-dia sejam também eles ensinados a reconhecer um evento agudo e a atuar em conformidade (Muraro et al., 2007). Cópias do plano escrito devem ser dadas ao doente, familiares, funcionários da escola, médico de família, outros cuidadores e deve ainda ser incluído no kit de emergência que contém a medicação (Muraro et al., 2007).

6.8.1 Outras recomendações

Informação que deve acompanhar o doente

Todos os doentes com AI devem fazer-se acompanhar de uma informação escrita sobre o seu diagnóstico, ou seja, pelo plano de ação fornecido pelo médico (Greenberger & Lieberman, 2014; Muraro et al., 2007).

Interação Farmacológica

Embora em idade pediátrica não seja um problema frequente, sempre que possível os doentes com AI devem ser alertados no sentido da evicção de alguns fármacos, que podem complicar o tratamento ou agravar o evento agudo (Greenberger & Lieberman, 2014). Neste grupo incluem-se os β -bloqueantes, os IECAs, os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os inibidores da monoamina oxidase e determinados antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina (Greenberger & Lieberman, 2014). É importante analisar o risco-benefício da manutenção do fármaco, e no caso de descontinuação considerar a sua substituição por um alternativa igualmente eficaz, se possível (Greenberger & Lieberman, 2014).

Os β -bloqueantes antagonizam os efeitos da adrenalina administrada, bem como da adrenalina endógena produzida, nos recetores β (Greenberger & Lieberman, 2014). A utilização de β -bloqueantes cardiosseletivos é uma contra-indicação relativa uma vez que a resposta cardiovascular à adrenalina é essencial no tratamento da anafilaxia, para além da resposta pulmonar (Greenberger & Lieberman, 2014). No entanto, a manutenção do fármaco pode ser necessária em doentes com patologia cardíaca (Carter et al., 2020).

Os doentes medicados com β -bloqueantes podem ter propensão aumentada para broncospasmo e a contratilidade cardíaca diminuída pode levar a perpetuação da hipotensão e bradicardia (Joint Task Force on Practice Parameters et al., 2005). Neste subgrupo existe uma maior incidência de anafilaxia refratária ao tratamento, pelo que a administração endovenosa de glucagon poderá reverter a hipotensão e broncospasmo refratários através da ativação da adenilato ciclase, independente de recetores β (Sampson et al., 2006). Contudo, este mecanismo não está ainda comprovado (Sampson et al., 2006).

Os IECAs e os ARAs bloqueiam os mecanismos vasopressores compensatórios à hipotensão induzida pela atividade da angiotensina II (Greenberger & Lieberman, 2014). Os IECAs também previnem o catabolismo das bradicininas que são sintetizadas durante um evento anafilático (Greenberger & Lieberman, 2014). Em doentes com angioedema

recorrente medicados com IECA deve ser considerada a sua substituição para um ARA (Carter et al., 2020).

Os inibidores da monoamina oxidase inibem a degradação da adrenalina pela monoamina oxidase, enquanto os antidepressivos tricíclicos impedem a recaptação de noradrenalina nas terminações nervosas, sendo que ambos podem afetar os efeitos da adrenalina (Greenberger & Lieberman, 2014).

Os corticoides sistémicos administrados no tratamento da AI podem causar *flushing* que pode ser confundido com um sintoma anafilático (Carter et al., 2020). Os AINEs podem ser um desencadeante ou potenciar a urticária e o angioedema, e por isso o seu uso deve ser limitado (Carter et al., 2020). Qualquer relação temporal entre sintomas e a introdução de novos fármacos deve ser valorizada (Carter et al., 2020).

Procedimentos cirúrgicos

Se possível, é recomendável garantir que os doentes com AI que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos tenham a sua doença estabilizada, sem episódios prévios frequentes de anafilaxia (Greenberger, 2007).

Viagens

As viagens não são aconselhadas caso a doença não esteja estabilizada (Greenberger, 2007).

Consulta de Alergologia Pediátrica

Na consulta de especialidade, após cada episódio de anafilaxia, é importante rever todos os pormenores do episódio e eventos que o precederam, que contemple pelo menos as 6 horas prévias ao episódio, numa tentativa contínua de excluir eventuais causas que justifiquem os episódios de anafilaxia (Grammer, 2021; Greenberger, 2007). Novas informações sugestivas de determinada etiologia podem surgir, devendo o médico rever o diagnóstico (Grammer, 2021). Todas as consultas são uma oportunidade para que o médico reveja o plano de ação em caso de anafilaxia (que deve ser entregue por escrito), a dose de adrenalina prescrita de acordo com o peso do doente e volte a fazer ensinamentos, nomeadamente sobre a administração do autoinjecedor de adrenalina (Grammer, 2021). É também uma oportunidade de esclarecer todas as dúvidas, de forma a poder detetar

aspectos subótimos da abordagem de uma anafilaxia, que possam ser melhorados em eventuais episódios futuros (Grammer, 2021).

6.9 PROGNÓSTICO

O prognóstico da AI é favorável no que diz respeito ao controlo da doença e da remissão induzida pelo tratamento (Patterson et al., 1993). O primeiro episódio de AI é na maioria dos doentes o mais grave, sendo que posteriormente o indivíduo aprende a reconhecer os pródromos e a iniciar o tratamento de emergência mais precocemente (Fenny & Grammer, 2015). Embora a gravidade das reações possa variar com o tempo no mesmo indivíduo, a reação de gravidade máxima pode ser usada para prever os episódios futuros que terão gravidade semelhante ou inferior (Brown, 2004).

Os adolescentes e doentes com comorbilidades, como asma, têm maior risco de evolução desfavorável (Dinakar, 2012). À data não foi encontrado nenhum biomarcador que identifique doentes em risco, estratifique a gravidade das reações ou otimize a terapêutica (Gulen & Akin, 2021).

A história natural a longo termo da AI é favorável, mesmo sem terapêutica profilática (Grammer, 2021). Contudo, a evolução da doença pode flutuar ao longo da vida (Ditto et al., 1997; Hogan et al., 1998). É importante alertar os pais que embora a frequência e intensidade dos episódios possam variar, não é garantia que desapareça com a idade (Hogan et al., 1998). Há casos reportados de progressão de IA-I para IA-F, embora raramente aconteça nos doentes que se apresentam inicialmente com IA-I (Ditto et al., 1997; Grammer, 2021; Hogan et al., 1998).

Geralmente, a frequência dos episódios vai diminuindo ao longo do tempo, com posterior remissão, embora possam necessitar de tratamento profilático de forma a alcançar este objetivo (Greenberger & Lieberman, 2014). Alguns doentes entram em remissão apesar de terem experienciado episódios anafiláticos quase fatais (Greenberger & Lieberman, 2014).

Por razões não completamente compreendidas, a maioria dos doentes com AI apresenta melhoria gradual, incluindo aqueles com IA-F que necessitam de prednisolona e anti-histamínicos durante meses ou anos (Greenberger & Lieberman, 2014). Na maioria dos casos de AI não chega a ser necessária terapêutica profilática (Patterson et al., 1993). A longo prazo, 90% dos doentes com IA-F e 65% dos doentes com IA-I alcançam a remissão após alguns anos (Grammer, 2021).

O diagnóstico e tratamento da AI pode ser um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde (Carter et al., 2020). Por outro lado, é geralmente uma causa de ansiedade e angústia para doentes, famílias e profissionais de saúde pelas dificuldades inerentes já mencionadas ao longo deste trabalho e pela imprevisibilidade dos episódios agudos (Carter et al., 2020). Embora seja uma doença potencialmente fatal, existem regimes terapêuticos para prevenir desfechos mais graves, pelo que é fundamental o diagnóstico e classificação corretos para os implementar de forma adequada (Hogan et al., 1998). A possibilidade de terapêutica profilática nos casos graves também transmite algum conforto ao doente e respetiva família, que vivem constantemente com medo do próximo episódio de anafilaxia (Greenberger & Lieberman, 2014).

No futuro, são necessários mais estudos para melhor compreender os mecanismos moleculares, imunológicos e fisiológicos subjacentes à AI, identificar biomarcadores capazes de identificar doentes em risco de anafilaxia, uniformizar as definições, critérios de diagnóstico e sistema de classificação de gravidade, assim como esclarecer o papel das terapêuticas de segunda linha na anafilaxia (Muraro et al., 2022; Sampson et al., 2005).

7. DISCUSSÃO

A doente apresentou três episódios de anafilaxia de causa desconhecida, todos com manifestações cutâneas e respiratórias, os dois sistemas mais frequentemente afetados nesta patologia, cumprindo assim os critérios da NIAID/FAAN para o diagnóstico de anafilaxia. No entanto, o primeiro episódio foi erradamente catalogado como urticária com angioedema, apesar do envolvimento cutâneo e respiratório, o que alerta para o subdiagnóstico desta patologia.

Na consulta de Alergologia Pediátrica procedeu-se a uma anamnese pormenorizada na tentativa de identificar um agente causal, pelo que se questionou pelas principais causas de anafilaxia.

Com base na história clínica, aparentemente os desencadeantes alimentares não parecem estar envolvidos. Todos os alimentos ingeridos nas horas que precederam os três episódios já tinham sido consumidos previamente com tolerância e foi mantida a sua ingestão posteriormente aos eventos, sem qualquer reação. A batata-doce foi o único alimento que não voltou a ingerir, contudo não consta da história do segundo ou terceiro episódios. Ainda assim, fica a dúvida se poderá ter ocorrido alguma falha na transmissão da informação dada pela família ou se poderá ter ocorrido contaminação com outros alérgenos, uma vez que consumiu as refeições na escola. O facto de não ter sido feito o registo dos alimentos e atividades referentes ao terceiro episódio, conforme tinha sido recomendado na primeira consulta, dificultou o processo de identificação da causa. É importante que a cada episódio se faça uma revisão pormenorizada na tentativa de identificar um eventual agente responsável.

Dado que a história clínica da doente não é sugestiva de nenhum alérgeno óbvio, foi decidido pedir o estudo analítico ISAC na primeira consulta de Alergologia Pediátrica, que se revelou negativo. No entanto, o ISAC permite apenas uma avaliação semiquantitativa e ainda não inclui todas as fontes de alérgenos.

Deve ainda ser tida em conta a possibilidade de relação com especiarias e aditivos, que também não constam do estudo ISAC. Neste caso, não parece provável por ter sido negado algum sabor/tempero diferente do habitual e em relação aos alimentos

processados, tem mantido o consumo dos mesmos alimentos e da mesma marca comercial.

Foram ainda excluídas outras causas possíveis como intercorrência infecciosa, que podia dar origem à clínica ou funcionar como cofator, assim como toma de fármacos, exercício físico intenso e exposição a ambiente muito frio.

A história clínica não sugere nenhum dos diagnósticos diferenciais possíveis. Um exame objetivo normal e um doseamento de triptase sérica basal também normal permite excluir os diagnósticos de síndrome de ativação mastocitária primária e α -triptassémia hereditária.

Não foi realizada medição da triptase sérica aquando do diagnóstico de anafilaxia no serviço de urgência, cujo valor aumentado permitiria suportar o diagnóstico, embora não o possa excluir se negativo. Neste caso seria possível, uma vez que a doente recorreu a um hospital terciário, que dispõe deste exame analítico. Contudo grande parte dos hospitais portugueses não tem esta avaliação disponível.

Dado o diagnóstico de anafilaxia e a exclusão de uma causa óbvia, bem como de outras patologias com base na história clínica, exame objetivo e avaliação laboratorial foi assumido o diagnóstico de AI. Foi feita prescrição de autoinjeter de adrenalina e anti-histamínico H₁ de segunda geração para tratamento de possíveis eventos agudos futuros. Foram ainda feitos os respetivos ensinamentos à doente e cuidadora, de forma a saberem reconhecer uma anafilaxia e intervir de forma adequada.

Relativamente à abordagem dos episódios agudos, nos dois primeiros episódios verificaram-se falhas, nomeadamente no tratamento. Em nenhum dos dois primeiros episódios foi administrada adrenalina intramuscular, no primeiro por subdiagnóstico e no segundo por se ter considerado que a doente já estava clinicamente melhorada aquando da chegada ao serviço de urgência. Esta representa uma falha importante, na medida em que a adrenalina intramuscular constitui a primeira linha de tratamento, com implicações no prognóstico, tal como foi explicado em tópicos anteriores.

Posteriormente à primeira consulta a doente apresentou um novo episódio de anafilaxia, que a mãe soube reconhecer e atuar de forma correta, administrou o

autoinjeter de adrenalina e contactou o 112. A doente foi observada na urgência hospitalar e admitida no internamento de curta duração para vigilância durante o qual apresentou uma reação bifásica.

Fica também clara a importância da educação, neste caso da família, que pode fazer a diferença na recuperação e prognóstico da doente. De referir ainda que a portaria nº 257 A/2020, de 30 de outubro, veio permitir que os doentes possam adquirir os autoinjeteres de adrenalina de forma gratuita. Esta medida, em vigor desde outubro de 2020, veio facilitar a adesão das famílias à aquisição dos autoinjeteres, dado que o custo elevado levava a que muitas acabassem por não os comprar.

Nos três episódios a doente foi medicada com anti-histamínico H₁ de primeira geração (clemastina e hidroxizina) em meio hospitalar, tendo mantido no domicílio também um anti-histamínico de primeira geração no segundo episódio (hidroxizina) e de segunda geração (desloratadina) nos restantes. De facto, os anti-histamínicos de primeira geração devem ser evitados pelos seus efeitos secundários, nomeadamente sedativos. Contudo é importante referir que em muitos hospitais portugueses, apenas estão disponíveis anti-histamínicos de primeira geração. Cabe aos profissionais de saúde alertar as entidades responsáveis para este facto, de forma a tentar uma mudança da prática à luz da melhor evidência científica atual. No entanto, no que diz respeito à prescrição para ambulatório há vários anti-histamínicos de segunda geração disponíveis, de que são exemplo a cetirizina e a desloratadina, embora nem sempre tenham sido a escolha dos Pediatras que deram alta à doente.

A administração de corticoide parece conferir um efeito protetor no sentido de uma mais rápida recuperação e menor probabilidade de reações bifásicas. De facto, no terceiro episódio a prednisolona não foi administrada inicialmente e a doente apresentou uma reação bifásica. No segundo episódio também não foi administrada prednisolona.

Quanto ao tempo de vigilância, em todos os episódios foi cumprido o período mínimo de 4 a 6 horas, que corresponde ao período em que ocorrem a maior parte das reações bifásicas, como se verificou no terceiro episódio. Neste caso, a doente foi mantida em observação durante mais tempo tendo em conta esta intercorrência. De referir que, no

primeiro episódio, a doente não foi mantida em vigilância no internamento de curta duração, mas sim na área externa, correspondente aos gabinetes de observação. Estas condições de vigilância não são as desejáveis, no entanto não tinha sido admitido o diagnóstico de anafilaxia.

A destacar também que a prescrição de autoinjeter de adrenalina e a referenciação à consulta de Alergologia Pediátrica, foram apenas realizadas no segundo episódio de anafilaxia.

Estes eventos, permitem refletir e constatar que os profissionais de saúde, que estão na linha da frente e contactam com estes episódios, ainda têm dúvidas quanto ao diagnóstico e à forma mais adequada de abordar e tratar uma anafilaxia. Pelo que este caso clínico demonstra de forma clara a importância da formação contínua dos profissionais de saúde.

Já em contexto de consulta da especialidade, foram novamente revistos os ensinamentos sobre reconhecimento de uma anafilaxia e administração do autoinjeter de adrenalina, tendo sido fornecido um plano de ação por escrito.

É importante manter o seguimento da doente em consulta, de modo a avaliar a frequência dos episódios e, se indicado, considerar terapêutica profilática. Contudo, trata-se de uma família que falta de forma consecutiva às consultas agendadas, sendo também impossível o contacto telefónico. Por este motivo foi contactado o Serviço Social, do qual se aguarda resposta.

Por último, a ansiedade e receio desta família relativamente à escola é muito pertinente. De facto, não são só os pais que têm o dever de saber reconhecer e atuar perante uma anafilaxia, mas sim todos os adultos com quem as crianças passam muito tempo, como é o caso dos profissionais das escolas que estas crianças frequentam. É fundamental implementar um plano para abordagem da anafilaxia na comunidade, sobretudo em ambiente escolar. Neste plano de intervenção deve constar formação a estes profissionais, que devem estar familiarizados com os sinais e sintomas de uma anafilaxia para a saberem reconhecer, bem como saber atuar de forma atempada, nomeadamente com a administração correta do autoinjeter de adrenalina.

A Direção Geral de Saúde elaborou um documento designado por Plano de Saúde Individual para crianças e jovens com alergia alimentar (Direção-Geral da Saúde, 2022), no contexto de um programa de intervenção na comunidade escolar, que é da responsabilidade das equipas de saúde escolar. Apesar de ser dirigido para alergia alimentar, este documento prevê precisamente a formação dos profissionais das escolas, nomeadamente no que diz respeito à utilização de autoinjetores de adrenalina. Este programa prevê ainda que as escolas com mais de 1000 alunos tenham autoinjetores de adrenalina, dada a elevada prevalência desta patologia. Apesar de na prática clínica não se verificar a aplicação deste documento em todas as escolas portuguesas, já é um passo muito importante no sentido da melhoria dos cuidados prestados a estes doentes. É também fundamental que os médicos assistentes elaborem um plano de ação escrito para a escola e que nela tenham sempre os fármacos de emergência disponíveis.

Cabe a todos os profissionais de saúde, em particular aos alergologistas pediátricos, mas também pediatras e médicos de família, contribuírem para a melhoria destes cuidados em ambulatório.

8. BIBLIOGRAFIA

- Akin, C. (2017). Mast cell activation syndromes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(2), 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.007>
- Akin, C., Scott, L. M., Kocabas, C. N., Kushnir-Sukhov, N., Brittain, E., Noel, P., & Metcalfe, D. D. (2007). Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with «idiopathic» anaphylaxis. *Blood*, 110(7), 2331–2333. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-028100>
- Aruanno, A., Urbani, S., Frati, F., & Nucera, E. (2020). LTP allergy/sensitization in a pediatric population. *Allergologia et Immunopathologia*, 48(6), 763–770. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.004>
- Bacal, E., Patterson, R., & Zeiss, C. R. (1978). Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clinical Allergy*, 8(3), 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1978.tb03227.x>
- Baker, M. G., Saf, S., Tsuang, A., & Nowak-Wegrzyn, A. (2018). Hidden allergens in food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 121(3), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.011>
- Brown, S. G. A. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>
- Busse, P. J., & Christiansen, S. C. (2020). Hereditary Angioedema. *The New England Journal of Medicine*, 382(12), 1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
- Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., Fineman, S., Geller, M., Gonzalez-Estrada, A., Greenberger, P. A., Sanchez Borges, M., Senna, G., Sheikh, A., Tanno, L. K., Thong, B. Y., Turner, P. J., & Worm, M. (2020). World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *The World Allergy Organization Journal*, 13(10), 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- Carter, M. C., Akin, C., Castells, M. C., Scott, E. P., & Lieberman, P. (2020). Idiopathic anaphylaxis yardstick: Practical recommendations for clinical practice. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 124(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.024>
- Carter, M. C., Desai, A., Komarow, H. D., Bai, Y., Clayton, S. T., Clark, A. S., Ruiz-Esteves, K. N., Long, L. M., Cantave, D., Wilson, T. M., Scott, L. M., Simakova, O., Jung, M.-Y., Hahn, J., Maric, I., & Metcalfe, D. D. (2018). A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis.

The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 141(1), 180-188.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.036>

Cheng, A. (2011). Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatrics & Child Health*, 16(1), 35–40.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043023/>

Choi, J. H., Jang, Y. S., Oh, J. W., Kim, C. H., & Hyun, I. G. (2015). Bee Pollen-Induced Anaphylaxis: A Case Report and Literature Review. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 7(5), 513–517. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.5.513>

Commins, S. P., & Platts-Mills, T. A. E. (2009). Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.026>

Commins, S. P., Satinover, S. M., Hosen, J., Mozena, J., Borish, L., Lewis, B. D., Woodfolk, J. A., & Platts-Mills, T. A. E. (2009). Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(2), 426–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>

Direção-Geral da Saúde. (2022). *Alergia Alimentar na Escola*. Ministério da Saúde. https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/theme/normas-e-orientacoes-de-apoio-a-prestacao-de-cuidados/#Regulamento-Alergia-Alimentar-na-Escola_2022.pdf

DiCello, M. C., Myc, A., Baker, J. R., & Baldwin, J. L. (1999). Anaphylaxis after ingestion of carmine colored foods: Two case reports and a review of the literature. *Allergy and Asthma Proceedings*, 20(6), 377–382.
<https://doi.org/10.2500/108854199778251816>

Dinakar, C. (2012). Anaphylaxis in Children: Current Understanding and Key Issues in Diagnosis and Treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12(6), 641–649.
<https://doi.org/10.1007/s11882-012-0284-1>

Ditto, A. M., Harris, K. E., Krasnick, J., Miller, M. A., & Patterson, R. (1996). Idiopathic anaphylaxis: A series of 335 cases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 77(4), 285–291. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63322-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63322-4)

Ditto, A. M., Krasnick, J., Greenberger, P. A., Kelly, K. J., McGrath, K., & Patterson, R. (1997). Pediatric idiopathic anaphylaxis: Experience with 22 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100(3), 320–326.
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70244-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70244-6)

Fenny, N., & Grammer, L. C. (2015). Idiopathic anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(2), 349–362.
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.004>

Furlong, T. J., DeSimone, J., & Sicherer, S. H. (2001). Peanut and tree nut allergic

- reactions in restaurants and other food establishments. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5), 867–870. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.119157>
- Gadisseur, R., Chapelle, J.-P., & Cavalier, E. (2011). A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: Preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(2), 277–280. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.052>
- Garriga, M. M., Friedman, M. M., & Metcalfe, D. D. (1988). A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82(3, Part 1), 425–432. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90015-2)
- Gaspar, Â., Santos, N., Faria, E., Pereira, A. M., Gomes, E., Câmara, R., Rodrigues-Alves, R., Borrego, L.-M., Carrapatoso, I., Carneiro-Leão, L., Morais-Almeida, M., Delgado, L., Pedro, E., Branco-Ferreira, M., & Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) Anaphylaxis Interest Group. (2021). Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 32(6), 1278–1286. <https://doi.org/10.1111/pai.13511>
- Giannetti, A., Filice, E., Caffarelli, C., Ricci, G., & Pession, A. (2021). Mast Cell Activation Disorders. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(2), 124. <https://doi.org/10.3390/medicina57020124>
- Grammer, L. C. (2021). Idiopathic anaphylaxis. *UpToDate*. Acedido a 6 de Janeiro de 2023 em <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-anaphylaxis>
- Grammer, L. C., Shaughnessy, M. A., Harris, K. E., & Goolsby, C. L. (2000). Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 85(5), 368–371. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62547-1](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62547-1)
- Greenberger, P. A. (2007). Idiopathic anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 27(2), 273–293, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.03.009>
- Greenberger, P. A., & Lieberman, P. (2014). Idiopathic anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 2(3), 243–250; quiz 251. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.012>
- Greenhawt, M., Gupta, R. S., Meadows, J. A., Pistiner, M., Spergel, J. M., Camargo, C. A., Simons, F. E. R., & Lieberman, P. L. (2019). Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 7(4), 1148–1156.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.052>
- Gulen, T., & Akin, C. (2021). Idiopathic Anaphylaxis: A Perplexing Diagnostic Challenge for Allergists. *Current Allergy and Asthma Reports*, 21(2), 11.

<https://doi.org/10.1007/s11882-021-00988-y>

- Hogan, M. B., Kelly, M. A., & Wilson, N. W. (1998). Idiopathic anaphylaxis in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 81(2), 140–142. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62800-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62800-1)
- Howell, D. L., Jacobs, C., Metz, G., Rhodd, C., Zhang, J., Dave, S., & Lugar, P. (2009). Molecular Profiling Distinguishes Patients With Active Idiopathic Anaphylaxis From Normal Volunteers And Reveals Novel Aspects Of Disease Biology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(2), S150. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.563>
- Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, & Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. (2005). The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(3 Suppl 2), S483-523. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.01.010>
- Keffer, J. M., Bressler, R. B., Wright, R., Kaliner, M. A., & Metcalfe, D. D. (1989). Analysis of the wheal-and-flare reactions that follow the intradermal injection of histamine and morphine in adults with recurrent, unexplained anaphylaxis and systemic mastocytosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 83(3), 595–601. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90071-7)
- Kemp, S. F., Lockey, R. F., Wolf, B. L., & Lieberman, P. (1995). Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Archives of Internal Medicine*, 155(16), 1749–1754. <https://doi.org/10.1001/archinte.155.16.1749>
- Kennard, L., Thomas, I., Rutkowski, K., Azzu, V., Yong, P. F. K., Kasternow, B., Hunter, H., Cabdi, N. M. O., Nakonechna, A., & Wagner, A. (2018). A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 6(6), 1892–1897. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.013>
- Kennedy, J. L., Stallings, A. P., Platts-Mills, T. A. E., Oliveira, W. M., Workman, L., James, H. R., Tripathi, A., Lane, C. J., Matos, L., Heymann, P. W., & Commins, S. P. (2013). Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics*, 131(5), e1545-1552. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2585>
- Khalili, B., Bardana, E. J., & Yunginger, J. W. (2003). Psyllium-associated anaphylaxis and death: A case report and review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 91(6), 579–584. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61538-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61538-4)

- Kuhlen, J. L., & Virkud, Y. V. (2015). Pathogenesis, Newly Recognized Etiologies, and Management of Idiopathic Anaphylaxis. *Discovery medicine*, *19*(103), 137–144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5862395/>
- Le, M., Gabrielli, S., De Schryver, S., & Ben-Shoshan, M. (2019). Management Strategies Of Idiopathic Anaphylaxis In The Emergency Room: Current Perspectives. *Open Access Emergency Medicine: OAEM*, *11*, 249–263. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S200342>
- Lieberman, P., Camargo, C. A., Bohlke, K., Jick, H., Miller, R. L., Sheikh, A., & Simons, F. E. R. (2006). Epidemiology of anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *97*(5), 596–602. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61086-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61086-1)
- Lieberman, P. L. (2014). Idiopathic anaphylaxis. *Allergy and Asthma Proceedings*, *35*(1), 17–23. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3717>
- Lyons, J. J. (2022). Hereditary alpha-tryptasemia. *UpToDate*. Acedido a 15 Março de 2022 em <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-alpha-tryptasemia>
- Lyons, J. J., Sun, G., Stone, K. D., Nelson, C., Wisch, L., O'Brien, M., Jones, N., Lindsley, A., Komarow, H. D., Bai, Y., Scott, L. M., Cantave, D., Maric, I., Abonia, J. P., Rothenberg, M. E., Schwartz, L. B., Milner, J. D., & Wilson, T. M. (2014). Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(5), 1471–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.039>
- Lyons, J. J., Yu, X., Hughes, J. D., Le, Q. T., Jamil, A., Bai, Y., Ho, N., Zhao, M., Liu, Y., O'Connell, M. P., Trivedi, N. N., Nelson, C., DiMaggio, T., Jones, N., Matthews, H., Lewis, K. L., Oler, A. J., Carlson, R. J., Arkwright, P. D., ... Milner, J. D. (2016). Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nature Genetics*, *48*(12), 1564–1569. <https://doi.org/10.1038/ng.3696>
- Moneret-Vautrin, D. A., Morisset, M., Lemerdy, P., Croizier, A., & Kanny, G. (2002). Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allergie Et Immunologie*, *34*(4), 135–140.
- Müller, U. R. (2009). Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *39*(5), 620–622. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03251.x>
- Muraro, A., Roberts, G., Clark, A., Eigenmann, P. A., Halcken, S., Lack, G., Moneret-Vautrin, A., Niggemann, B., Rancé, F., & EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. (2007). The management of anaphylaxis in childhood: Position paper of

the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 62(8), 857–871. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>

Muraro, A., Worm, M., Alviani, C., Cardona, V., DunnGalvin, A., Garvey, L. H., Riggioni, C., de Silva, D., Angier, E., Arasi, S., Bellou, A., Beyer, K., Bijlhout, D., Bilò, M. B., Bindslev-Jensen, C., Brockow, K., Fernandez-Rivas, M., Halken, S., Jensen, B., ... European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*, 77(2), 357–377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>

Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., & EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992–1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>

Panesar, S. S., Javad, S., de Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Cardona, V., Dubois, A. E. J., Dunn Galvin, A., Eigenmann, P., Fernandez-Rivas, M., Halken, S., Lack, G., Niggemann, B., Santos, A. F., Vlieg-Boerstra, B. J., ... EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353–1361. <https://doi.org/10.1111/all.12272>

Patterson, R., Greenberger, P. A., Grammer, L. C., Zeiss, C. R., Harris, K. E., & Shaughnessy, M. A. (1993). Idiopathic anaphylaxis (IA): Suggested theories relative to the pathogenesis and response to therapy. *Allergy Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 14(5), 365–367. <https://doi.org/10.2500/108854193778774010>

Pereira, A. M., Gaspar, Â., & Ferreira, M. B. (2018). Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 26(3), 221–228.

Poowuttikul, P., & Seth, D. (2019). Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 66(5), 995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.005>

Reed, J., Yedulapuram, M., Lieberman, P., & Fitzpatrick, E. (2006). Differences in Cytokine Production Between Idiopathic Anaphylaxis (IA) Subjects and Controls. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2, Supplement), S305. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1206>

Ring, J., & Darsow, U. (2002). Idiopathic anaphylaxis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2(1), 40–45. <https://doi.org/10.1007/s11882-002-0036-8>

Rosa, S. C., Borrego, L. M., & Pinto, J. R. (2006). Anafilaxia Idiopática. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 14(1), 07–18.

Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Bock, S. A., Schmitt, C., Bass, R., Chowdhury, B. A., Decker, W. W., Furlong, T. J., Galli, S. J., Golden, D. B., Gruchalla, R. S., Harlor, A. D., Hepner, D. L., Howarth, M., Kaplan, A. P., Levy, J. H., Lewis, L. M., Lieberman,

- P. L., Metcalfe, D. D., ... Camargo, C. A. (2005). Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *115*(3), 584–591. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.01.009>
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Bock, S. A., Branum, A., Brown, S. G. A., Camargo, C. A., Cydulka, R., Galli, S. J., Gidudu, J., Gruchalla, R. S., Harlor, A. D., Hepner, D. L., Lewis, L. M., Lieberman, P. L., Metcalfe, D. D., O'Connor, R., Muraro, A., ... Decker, W. W. (2006). 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *117*(2), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>
- Sánchez-Borges, M., & Fernandez-Caldas, E. (2015). Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: The pancake syndrome revisited. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, *15*(4), 337–343. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000175>
- Schuch, A., & Brockow, K. (2017). Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *37*(1), 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.017>
- Shaker, M. S., Wallace, D. V., Golden, D. B. K., Oppenheimer, J., Bernstein, J. A., Campbell, R. L., Dinakar, C., Ellis, A., Greenhawt, M., Khan, D. A., Lang, D. M., Lang, E. S., Lieberman, J. A., Portnoy, J., Rank, M. A., Stukus, D. R., Wang, J., Collaborators, Riblet, N., ... Wang, J. (2020). Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *145*(4), 1082–1123. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.017>
- Silva, D., Gaspar, Â., Couto, M., & Morais-Almeida, M. (2013). Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, *21*(3), 157–175.
- Simons, F. E. R., Arduoso, L. R., Bilò, M. B., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., Lieberman, P., Lockey, R. F., Muraro, A., Roberts, G., Sanchez-Borges, M., Sheikh, A., Shek, L. P., Wallace, D. V., & Worm, M. (2014). International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization Journal*, *7*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>
- Slater, J. E., & Kaliner, M. (1987). Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *80*(3 Pt 1), 285–290. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90033-9)
- Tedeschi, A., Lorini, M., Suli, C., & Cugno, M. (2007). Detection of serum histamine-releasing factors in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy

syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 17(2), 122–125.

Tejedor Alonso, M. A., Sastre Dominguez, J., Sánchez-Hernández, J. J., PérezFrances, C., & Hoz de la Caballer, B. (2004). Clinical and functional differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 14(3), 177–186.

Turner, P. J., Worm, M., Ansotegui, I. J., El-Gamal, Y., Rivas, M. F., Fineman, S., Geller, M., Gonzalez-Estrada, A., Greenberger, P. A., Tanno, L. K., Borges, M. S., Senna, G., Sheikh, A., Thong, B. Y., Ebisawa, M., & Cardona, V. (2019). Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *The World Allergy Organization Journal*, 12(10), 100066. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100066>

Valent, P., Akin, C., Arock, M., Brockow, K., Butterfield, J. H., Carter, M. C., Castells, M., Escribano, L., Hartmann, K., Lieberman, P., Nedoszytko, B., Orfao, A., Schwartz, L. B., Sotlar, K., Sperr, W. R., Triggiani, M., Valenta, R., Horny, H.-P., & Metcalfe, D. D. (2012). Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157(3), 215–225. <https://doi.org/10.1159/000328760>

Valent, P., Akin, C., & Metcalfe, D. D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 129(11), 1420–1427. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>

van Hage, M., Hamsten, C., & Valenta, R. (2017). ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4), 974–977. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.008>

Webb, L. M., & Lieberman, P. (2006). Anaphylaxis: A review of 601 cases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 97(1), 39–43. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61367-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61367-1)