

Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica

Anaphylaxis: from notification and knowledge to management

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (1): 19-41

Mário Morais-Almeida, Ângela Gaspar, Cristina Santa-Marta, Susana Piedade, Paula Leiria-Pinto, Graça Pires, José Rosado-Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia. Lisboa, Portugal

RESUMO

Introdução: A verdadeira incidência e prevalência da anafilaxia é incerta, devido a uma ausência de registos adequados e ao subdiagnóstico desta entidade potencialmente fatal. Assim, para aumentar o conhecimento do impacto da anafilaxia na prática clínica, desenvolvemos um sistema de notificação no nosso sector de ambulatório. **Objectivo:** Determinar a prevalência de casos de anafilaxia no ambulatório de um serviço de Imunoalergologia, permitindo aumentar o limitado conhecimento sobre demografia, etiopatogenia e abordagem clínica. **Métodos:** Dos 7699 doentes observados durante o período de 15 de Junho de 2005 a 14 de Junho de 2006, incluímos os correspondentes a quadros de anafilaxia voluntariamente notificados pelo corpo clínico (“pelo menos um episódio de reacção sistémica grave”). **Resultado:** Durante o período de 12 meses, iniciado em Junho de 2005, 103 doentes referiam história de anafilaxia (prevalência de 1,34%). A idade média foi de $22,3 \pm 18,7$ anos, com 50% de idade ≤ 15 anos. O ratio M/F foi de 1:1 (em adultos 73% eram do sexo feminino, contra apenas 27% do sexo feminino em idade pediátrica). A idade média do primeiro episódio de anafilaxia foi os 16,7 anos, com mediana de 7 anos (com variação entre 1 mês e 65 anos). A maioria dos doentes referia anafilaxia induzida por alimentos (59%): leite de vaca (n=20), crustáceos/moluscos (n=19), peixe (n=9), ovo (n=6), frutos frescos (n=6), frutos secos (n=4), amendoim (n=2), sésamo e sulfitos (n=1, cada). A anafilaxia induzida por fármacos ocorreu em 17%: AINE (n=15), penicilina (n=2). Alergia ao látex foi a causa em 13%. Anafilaxia relacionada com

veneno de himenópteros foi referida por 6 doentes. Anafilaxia induzida pelo exercício associada a alimentos foi referida por 5 doentes. Cinco crianças tinham anafilaxia induzida pelo frio e duas adultas apresentavam anafilaxia idiopática. A maioria dos doentes (80%) não tinha diagnóstico etiológico prévio. Oitenta e um foram admitidos em serviços de urgência, sendo que apenas 27 receberam tratamento com adrenalina. Recorrência da anafilaxia ocorreu em 57 doentes (com mais de 3 episódios de anafilaxia em 20). História pessoal de sensibilização a aeroalergénios comuns existia em 71%; 57% tinham asma como co-morbilidade. **Conclusões:** Na nossa população, identificámos casos de anafilaxia com larga abrangência etária e diferente distribuição por sexos, sendo a causa mais frequente de anafilaxia a alergia alimentar IgE mediada, seguida pelos fármacos e pelo látex. A subutilização de adrenalina foi claramente identificada. Salientamos a importância da notificação sistemática dos casos de anafilaxia, permitindo uma adequada prevenção e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Anafilaxia, adrenalina, etiologia, notificação, abordagem.

ABSTRACT

Background: The true incidence and prevalence of anaphylaxis remains uncertain, due to a lack of report and even underdiagnosis of this life-threatening entity. Therefore, in order to improve the knowledge of its impact in daily practice, we developed an anaphylaxis notification system in our out-patient department. **Purpose:** To determine the prevalence of anaphylaxis in a specialized Immunoallergy outpatient clinic, and to improve the limited knowledge regarding demographic, aetiology and management data. **Methods:** Of 7699 patients observed in our Immunoallergy department during the period of 1 year (15 June 2005 until 14 of June 2006), we included those with history of anaphylaxis voluntarily reported by the clinical staff ("at least one episode of a severe systemic reaction"). **Results:** During the one year period started in June 2005, 103 patients had history of anaphylaxis (prevalence of 1,34%). The mean age was $22,3 \pm 18,7$ years, being 50% with ≤ 15 years old. The ratio M/F was 1:1 (in adults, 73% were females; in children 27% were females). The mean age of the first anaphylaxis episode was 16,7 years old, with a median of 7 years (ranged from 1 month to 65 years). The majority of patients had food-induced anaphylaxis (59%): cow's milk (n=20), shellfish (n=19), fish (n=9), egg (n=6), fresh fruits (n=6), tree nuts (n=4), peanut (n=2), sesame and sulphites (n=1, each). Drug-induced anaphylaxis occurred in 17%: NSAID (n=15), penicillin (n=2). Latex allergy was the cause in 13%. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis was present in 6 patients. Food-associated exercise-induced anaphylaxis was reported in 5 patients. Five children had cold-induced anaphylaxis and 2 adults had idiopathic anaphylaxis. The majority (80%) of patients had no previous diagnosis of the etiologic factor. Eighty one patients were admitted to emergency department, although only 27 were treated with epinephrine. Recurrence of anaphylaxis occurred in 57 patients (with more than 3 anaphylactic episodes in 20 patients). Personal history of sensitisation to common aeroallergens was present in 71%, and 57% had asthma as co-morbidity. **Conclusions:** In our population we identified anaphylaxis cases with a wide age distribution and different gender distribution. The most frequent cause of anaphylaxis in our population is IgE-mediated food allergy, followed by drug and latex allergy. Epinephrine is being clearly underused, as it has been reported by other authors. We stress out the importance of a systematic notification of anaphylaxis, in order to achieve a better preventive and therapeutic management.

Key-words: Anaphylaxis, epinephrine, aetiology, notification, management.

Prólogo: Dan Brown, na sua obra de ficção “*O Código Da Vinci*” (editora Bertrand 2003), descreve o modo como uma personagem é eliminada da acção: “A solução mais simples para o problema estivera como que a saltar-lhe aos olhos...: um frasco de conhaque e uma lata de amendoins. O pó no fundo da lata seria mais do que suficiente para disparar a mortal alergia do mordomo... Rémy sentiu a bola de fogo subir-lhe à boca como um terramoto... lembrou-se que o conhaque lhe parecera salgado. *Estou a ser assassinado...*”

INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas, em todo o mundo, são cada vez mais frequentes e graves, podendo relacionar-se com risco de vida.¹ Se é bem conhecido que a asma pode ter um desfecho mortal, as picadas de insectos, a toma de medicamentos ou a ingestão de alimentos, entre outros factores, desafios frequentes na prática clínica do imunoalergologista, não são habitualmente, nem reconhecidas, nem valorizadas como responsáveis por quadros de anafilaxia potencialmente fatais, e esta situação verifica-se quer a nível da sociedade em geral quer a nível das próprias estruturas de saúde. Braganza e colaboradores,² num estudo efectuado na Austrália, verificaram que, em 57 crianças observados num serviço de emergência com quadros de anafilaxia grave, a falta de referência subsequente para consultas especializadas constituiu a regra.

A anafilaxia pode acontecer por ingestão (alimentos, fármacos), por injeção (picadas de himenópteros, fármacos), por inalação (alimentos, látex), por contacto directo (látex, agentes físicos). Pode ser classificada como não alérgica quando não estão documentados mecanismos imunológicos, ou como alérgica, na grande maioria mediada por IgE, ou, menos frequentemente, por outros mecanismos imunológicos, nomeadamente por IgG (Figura 1).³

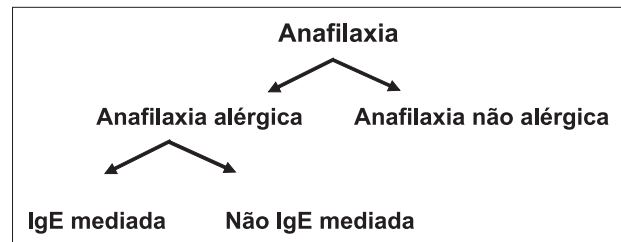


Figura 1. Classificação da anafilaxia

A anafilaxia, conhecida há mais de 100 anos, descrita por Charles Richet e por Paul Portier, que na tentativa de identificarem um antídoto para o veneno de alforrecas, procurando induzir protecção (*prophylaxis*), desencadearam, pelo contrário, uma reacção anafiláctica em cães de laboratório (*ana + phylaxis*),⁴ é um assunto prioritário na agenda de vários sistemas de saúde e sociedades científicas, de âmbito nacional e internacional, assumindo grande preocupação a falta de reconhecimento e a deficiente abordagem, nomeadamente em situações de emergência, destes quadros de extrema gravidade. E este é de facto um problema global, tal como tem sido discutido por investigadores de vários continentes.^{1,5-7} Se é indiscutível que a adrenalina é um fármaco essencial na reversão dos quadros graves de anafilaxia, a regra é a ausência da sua utilização, quer a nível dos cuidados de saúde primários, quer a nível dos cuidados hospitalares. Investigação nacional tem confirmado esta situação,⁸ evidenciando-se a oportunidade de aprofundar conhecimentos sobre estas doenças de tão elevada gravidade, a todos os níveis do sistema de saúde. Acresce que doentes com história prévia de anafilaxia, ponderados riscos e benefícios, devem ser em regra portadores de dispositivos para auto-administração de adrenalina, importando também aqui divulgar e reforçar conceitos.⁹

Das dificuldades referidas para a implementação de adequados programas de abordagem e tratamento destes quadros de extrema gravidade, a falta de normalização da própria definição e dos critérios de diagnóstico, em entidades clínicas relativamente pouco frequentes mas de tendência crescente, e em que a clínica é habitualmente de

curta duração, foram identificados como factores perturbadores e de confusão, não facilitando a prestação dos profissionais de saúde que na primeira linha abordam estas situações de emergência médica, bem como sendo escassa a informação sobre prevalência, nomeadamente não permitindo comparações dos resultados de diferentes investigadores.^{7,9}

Assim, por definição, aceita-se actualmente que anafilaxia corresponde a uma reacção alérgica sistémica grave, com carácter imediato e com potencial de fatalidade, ocorrendo subitamente após contacto com uma substância causadora de alergia, que, por activação de mastócitos e de basófilos, leva à libertação de mediadores químicos activos, que originam a resposta aguda.³

Recentemente, foram revistos os critérios clínicos para o diagnóstico desta entidade,⁹ sendo de salientar que se as manifestações mucocutâneas são extremamente prevalentes, a sua ausência mesmo em formas graves não exclui o diagnóstico.² A existência de asma pode associar-se a um risco muito acrescido de fatalidades por esta patologia, como será discutido.^{7,10-13}

Assente numa correcta e normalizada definição dos casos em estudo,⁷ a epidemiologia da anafilaxia pode centrar-se na recolha de dados de mortalidade por esta entidade em casuísticas de doentes observados em ambulatório hospitalar especializado ou de doentes internados, dados de admissões hospitalares ou de observações em serviços de urgência ou de emergência e, finalmente, em amostras da população geral.

A frequência com que ocorrem casos de mortalidade por anafilaxia é variável, de 1 para 2,8 milhões de habitantes no Reino Unido, com cerca de 20 casos fatais por ano, sendo 50% iatrogénicos, 25% após exposição a alérgenos alimentares e igual percentagem por sensibilização a venenos; nos quadros de alergia alimentar predomina a morte por asfixia e, nos restantes, por choque, tendo sido especulado que a mortalidade por alergia alimentar pode estar subestimada por ser codificada como morte por asma, conhecido factor de risco para os quadros mais graves da anafilaxia alimentar; o tempo médio até ao acidente fatal

varia entre os 5 minutos (causas iatrogénicas) e os 30 minutos (alérgenos alimentares); a adrenalina raramente é usada antes da paragem cardíaca!¹⁴⁻¹⁶

A situação torna-se ainda mais preocupante quando a um conhecimento empírico que vem da prática clínica, traduzindo em que cada vez se observam mais frequentemente crianças e adultos com quadros muito graves de anafilaxia, se juntam dados publicados por Sheikh e Alves,¹⁷ identificando, no Reino Unido, um número crescente de altas hospitalares com o diagnóstico principal de anafilaxia, no intervalo de 1991/92 (taxa 5,6 por 100 000 altas hospitalares) a 1994/95 (taxa 10,2 por 100 000 altas hospitalares – $p < 0,001$), à semelhança do encontrado por Gupta e colaboradores¹⁸ e por Bohlke e colaboradores num estudo populacional sobre anafilaxia nos Estados Unidos da América, estimaram uma taxa de anafilaxia de 10,5 por 100 000 indivíduos / ano, dos quais 71% foram tratados em serviços de urgência e 11% ficaram internados.¹⁹

Num estudo de colaboração internacional (Europa e Ásia) sobre anafilaxia grave, estimou-se uma taxa de admissão por anafilaxia entre 15 e 20 por 100 000, sendo a mortalidade de cerca de 2% de todos os casos de anafilaxia,²⁰ tendo sido identificada uma taxa similar também em idade pediátrica.²¹

Numa base de dados de cuidados de saúde primários do Reino Unido, versando o estudo da incidência de anafilaxia na população em geral, estimou-se uma incidência de 8,4 por 100 000 indivíduos / ano, sendo as etiologias mais frequentes os venenos (32%), os fármacos (30%) e os alimentos (22%); até 70% dos casos foram observados em serviços de urgência, sendo que 10% necessitou de manobras de ressuscitação, tendo a morte ocorrido apenas em 1 caso.²² Novamente, extrapolando para a população nacional, se existir uma incidência semelhante de quadros de anafilaxia grave, serão cerca de 1000 por ano e, nesse caso, se se verificar uma mortalidade de 2%, serão cerca de 20 os episódios que podem ter um desfecho fatal.

Se alterações de notificação ou de critérios de internamento não parecem justificar os incrementos de inci-

dência, o número crescente de quadros de alergia alimentar, em especial em idade pediátrica, foi apontado como uma possível justificação para a tendência identificada no Reino Unido.¹⁷

Tal como se verifica em outras situações de patologia alérgica, parece existir uma correlação entre estatuto sócio-económico e risco de internamento por anafilaxia, existindo igualmente importantes variações regionais, inclusive no mesmo país.²³

Quanto aos alergénios incriminados, a um evidente destaque das causas farmacológicas tem vindo a identificar-se como etiologia muito prevalente as causas alimentares, especialmente em idade pediátrica^{2,23,24}, mas também em amostras populacionais, incluindo crianças e adultos.²⁵

Num estudo efectuado na Austrália, estudou-se a incidência de anafilaxia e o risco de recorrência numa amostra de 432 doentes referenciados para um ambulatório de doenças alérgicas entre 1995 e 2000. Estimou-se uma incidência de 9,9 por 100 000 indivíduos / ano, sendo que a atopia foi um factor de risco significativo para anafilaxia de causa alimentar e, em cerca de 8% dos doentes, ocorreu um novo episódio de anafilaxia no intervalo de um ano, sendo de salientar uma baixa adesão à utilização de adrenalina para auto-administração, de cujos dispositivos uma grande percentagem de doentes não se fazia acompanhar.²⁶

Numa pirâmide de gravidade e de impacto no sistema de saúde, tal como é defendido por outros autores,^{7,9,17} pareceu-nos adequado implementar um sistema de notificação interna de quadros de anafilaxia grave observados, durante um período de tempo definido, no ambulatório diferenciado de um hospital central, conseguindo-se assim extrapolar informação para a área de influência populacional e para os grupos etários considerados.

Com este trabalho prospectivo de investigação casuística pretendeu-se contribuir para o melhor conhecimento epidemiológico da anafilaxia no nosso país, focalizado na notificação voluntária por clínicos com diferenciação em patologia imunoalérgica de quadros de anafilaxia ob-

servados no período de um ano, baseado na aplicação de um inquérito, com critérios de diagnóstico normalizados,⁷ permitindo adicionalmente estimar a prevalência destes quadros nesta consulta especializada.

MATERIAL E MÉTODOS

I. População

Para determinar a prevalência de casos de anafilaxia no ambulatório de um Serviço de Imunoalergologia, foi implementado um sistema de notificação sistemática de todos os doentes com história de anafilaxia observados durante um período de 1 ano (15 de Junho de 2005 a 14 de Junho de 2006). Para o efeito, todos os médicos do Serviço de Imunoalergologia foram convidados a participar no estudo, tendo sido promovida uma reunião para dinamização e promoção da notificação voluntária de todos os casos observados.

No período de tempo referido foram observados 7699 doentes. Foram incluídos no estudo todos os doentes com história de anafilaxia, segundo os critérios recomendados e recentemente publicados pela Academia Americana de Alergologia e Imunologia Clínica^{1,7}, tendo sido realizado no âmbito da consulta pelo médico assistente um questionário clínico e um estudo exaustivo do factor causal, com recurso a testes diagnósticos apropriados caso a caso, desde a realização de testes cutâneos com o agente etiológico suspeito e/ou doseamento sérico de IgE específica, a teste com cubo de gelo, quando justificado.

O diagnóstico de **anafilaxia** foi efectuado quando na presença de “pelo menos um episódio de reacção sistémica grave”, conforme definido pelos consensos quando em presença de pelo menos 1 dos 3 critérios clínicos descritos no Quadro I.⁷ A anafilaxia idiopática foi definida como um diagnóstico de exclusão quando não foi possível encontrar uma causa específica para a ocorrência dos episódios de anafilaxia após investigação exaustiva.²⁷

Quadro I. Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia⁷

A anafilaxia é muito provável quando qualquer um dos seguintes 3 critérios estiver presente:
1. Início súbito ou agudo de uma doença (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, mucosas, ou de ambos (ex.: pápulas generalizadas, prurido ou <i>flushing</i> , edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes : a. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância / broncoespasmo, estridor, diminuição do DEMI, hipoxemia) b. Diminuição da PA ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex.: hipotonia – colapso – síncope, incontinência)
2. Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após exposição a um alérgeno provável para aquele doente (minutos a várias horas): a. Envolvimento dos tecidos cutâneos ou das mucosas (ex.: pápulas generalizadas, exantema pruriginoso, edema dos lábios, da língua ou da úvula) b. Compromisso respiratório (ex.: dispneia, sibilância / broncoespasmo, estridor, diminuição do DEMI, hipoxemia) c. Diminuição da PA ou sintomas associados (ex.: hipotonia – colapso – síncope, incontinência) d. Sintomas gastrointestinais persistentes (ex.: dor abdominal em cólica, vômitos)
3. Diminuição da PA após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a várias horas): a. Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%* b. Adultos: PA sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%

DEMI – Débito expiratório máximo instantâneo; PA – Pressão arterial

*PA sistólica diminuída para crianças é definida como inferior a 70 mmHg entre as idades de 1 mês a 1 ano, menos do que (70 mmHg + [2x idade]) dos 1 aos 10 anos, e menor de 90 mmHg dos 11 aos 17 anos

II. Questionário

A todos os doentes foi efectuado um questionário para caracterização clínica da situação, avaliando os seguintes parâmetros:

- dados demográficos;
- antecedentes pessoais e familiares de patologia alérgica;
- data da primeira reacção anafiláctica e descrição pormenorizada das manifestações clínicas, mucocutâneas, respiratórias, gastrointestinais e cardiovasculares;
- tempo decorrido entre o factor causal e o aparecimento dos sintomas;
- local onde ocorreu a reacção anafiláctica;
- número de episódios de anafilaxia e reprodutibilidade;
- descrição da terapêutica efectuada, com indicação de tratamento no domicílio e a nível hospitalar;
- caracterização do factor causal implicado e data do diagnóstico da referida patologia associada; se diagnóstico prévio, avaliação de contacto accidental ou em contexto de prova de provocação;
- posse e utilização de *kit* para auto-administração de adrenalina.

III. Testes cutâneos

Os testes cutâneos foram efectuados respeitando os períodos de evicção recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia.²⁸ Os testes cutâneos por picada foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2 cm entre cada extracto alérgico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1 mm de penetração (Prick Lancetter[®], Hollister-Stier Laboratories, Spokane, EUA). Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml²⁹ e como referência negativa uma solução de fenol a 0,5%. Para avaliação da existência de **atopia**, definida pela presença de pelo menos um teste cutâneo positivo para aeroalérgenos comuns, foi efectuada uma bateria, adaptada consoante a idade, utilizando extractos comerciais normalizados: ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), mistura de pólenes de gramíneas, herbáceas e árvores, mistura de fungos, cão e gato. A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas e considerando como *cut-off* de positividade a existência de um diâmetro médio da pápula ≥ 3 mm.³⁰

Sempre que justificado, foram realizados testes cutâneos com o agente etiológico suspeito (ex.: alérgenos alimentares, látex, antibióticos β -lactâmicos, veneno de himenópteros). Nos doentes com história clínica sugestiva de reacção alérgica a um alimento para o qual o extracto comercial tenha sido negativo, ou não esteja disponível, foram realizados testes cutâneos com o alimento em natureza. No caso de suspeita de alergia a veneno de himenópteros e para os fármacos, quando apropriado e quando o teste cutâneo por picada foi negativo, foram realizados testes cutâneos intradérmicos segundo metodologia normalizada.³¹

IV. Doseamento sérico de IgE específica

Quando apropriado, realizou-se o doseamento de IgE específica para o agente etiológico suspeito, por fase sólida – UniCAP® (*Phadia*, Uppsala, Suécia) ou por alérgenos líquidos – Immulite®2000 (*DPCAmerlab*, Los Angeles, EUA). Os resultados foram expressos de forma quantitativa em kU/l, considerando-se como *cut-off* de positividade a existência de valores de IgE específica $\geq 0,35$ kU/l.

V. Teste do cubo de gelo

Nos casos de anafilaxia induzida pelo frio, foi efectuado teste do cubo de gelo, correspondendo a um estímulo

mulo frio (0° a 4° C) aplicado no antebraço do indivíduo por um período de tempo variável, até 10 a 30 minutos.^{32,33} A leitura é efectuada 5 minutos após a remoção do estímulo, considerando-se o teste positivo quando houver o aparecimento de uma pápula. O resultado é dado pelo mínimo intervalo de tempo necessário para a indução da resposta positiva.^{32,33}

RESULTADOS

Durante o período de 12 meses, 103 doentes referiram história de anafilaxia (*vide* Anexo), correspondendo a uma prevalência de 1,34%. Os doentes apresentavam uma idade média de $22,3 \pm 18,7$ anos, com mediana de 16 anos, idade mínima de 13 meses e máxima de 72 anos. Cinquenta e um doentes (50%) tinham idade ≤ 15 anos. A distribuição etária dos 103 doentes está representada na figura 2, correspondendo a: 19 com ≤ 5 anos (18,5%); 23 entre 6 e 10 anos (22,3%); 9 entre 11 e 15 anos (8,7%); 7 entre 16 e 20 anos (6,8%); 11 entre 21 e 30 anos (10,7%); 13 entre 31 e 40 anos (12,6%); 10 entre 41 e 50 anos (9,7%); 11 com > 50 anos (10,7%).

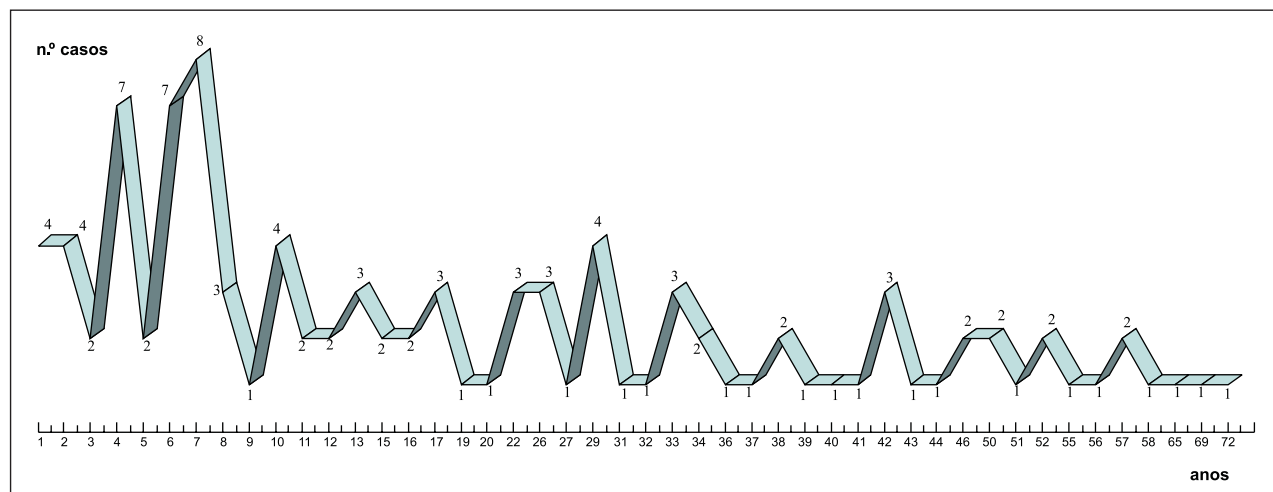


Figura 2. Distribuição etária dos 103 doentes com história de anafilaxia

A relação sexo masculino (M) / feminino (F) foi de 1/1. Nas crianças com idade ≤ 15 anos observou-se um predomínio do sexo masculino, com uma relação M/F de 2,6/1 (37 rapazes; 14 raparigas). Nos indivíduos com mais de 15 anos, pelo contrário, observou-se um predomínio do sexo feminino (38 mulheres; 14 homens), com uma relação M/F de 0,4/1. A distribuição etária nos doentes do sexo masculino e feminino está esquematizada na Figura 3.

A maioria dos doentes tinha antecedentes familiares de alergia (60%) e eram atópicos, apresentando sensibilização a aeroalergénios comuns (71%). Cinquenta e nove doentes (57%) tinham asma como co-morbilidade.

A idade média do primeiro episódio de anafilaxia foi aos 16,7 anos, com mediana de 7 anos (variação entre 1 mês, em duas crianças do sexo masculino com alergia às

proteínas do leite de vaca, e 65 anos em uma adulta com diagnóstico de anafilaxia idiopática). A distribuição relativa à idade de ocorrência do primeiro episódio de anafilaxia está esquematizada na Figura 4.

Relativamente às manifestações clínicas, em todos os doentes os sintomas mucocutâneos (urticária e/ou angioedema) estavam presentes, e a maioria (76%) apresentava sintomas respiratórios concomitantes, 31% sintomas gastrointestinais e 26% cardiovasculares. Conforme ilustrado na Figura 5, 42% tiveram edema laríngeo e 13% perda de conhecimento.

Na maioria dos casos, as manifestações clínicas apareceram nos primeiros 15 minutos após o factor causal (66%), ocorrendo nos primeiros 5 minutos em 37 doentes (Figura 6). A mediana do intervalo de tempo foi de 10 minutos. Em

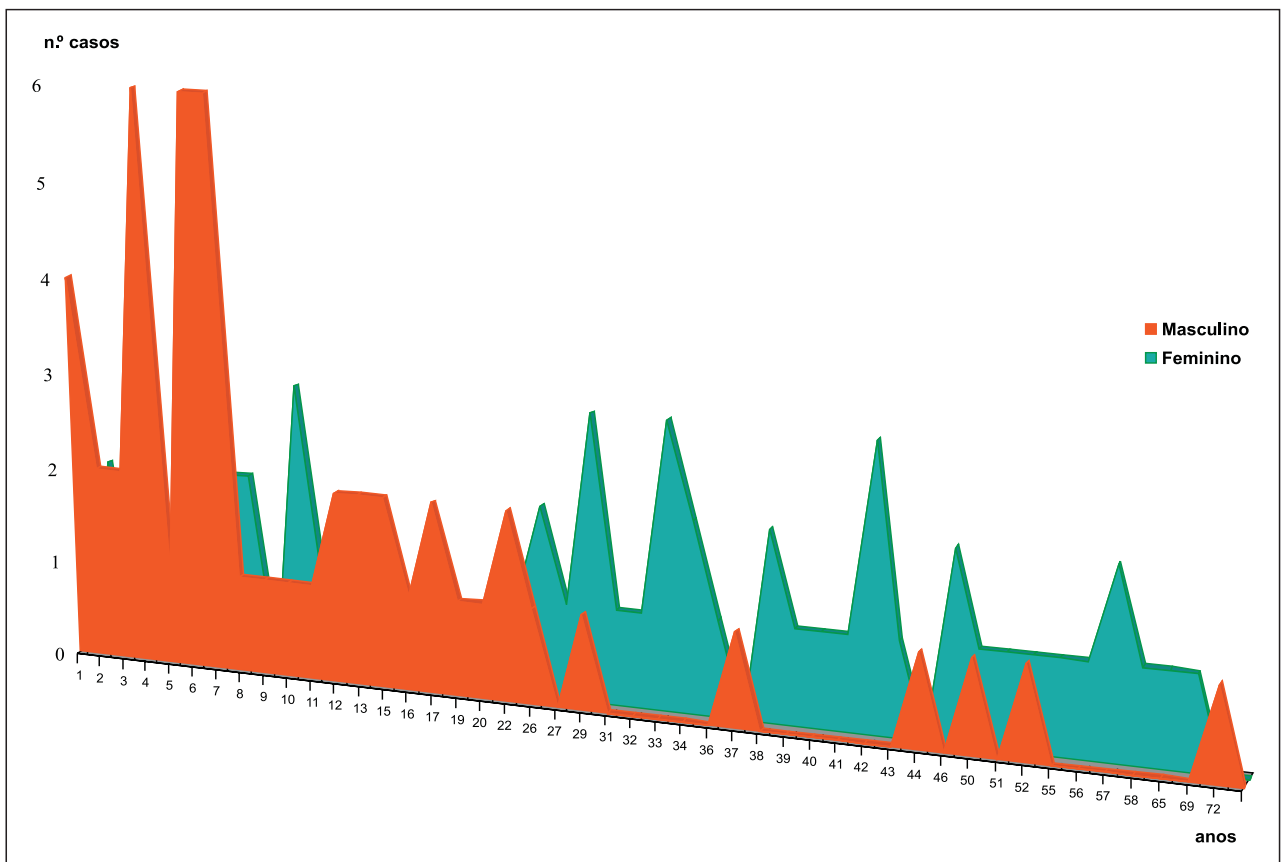


Figura 3. Distribuição etária nos doentes do sexo masculino (n=51) e do sexo feminino (n=52)

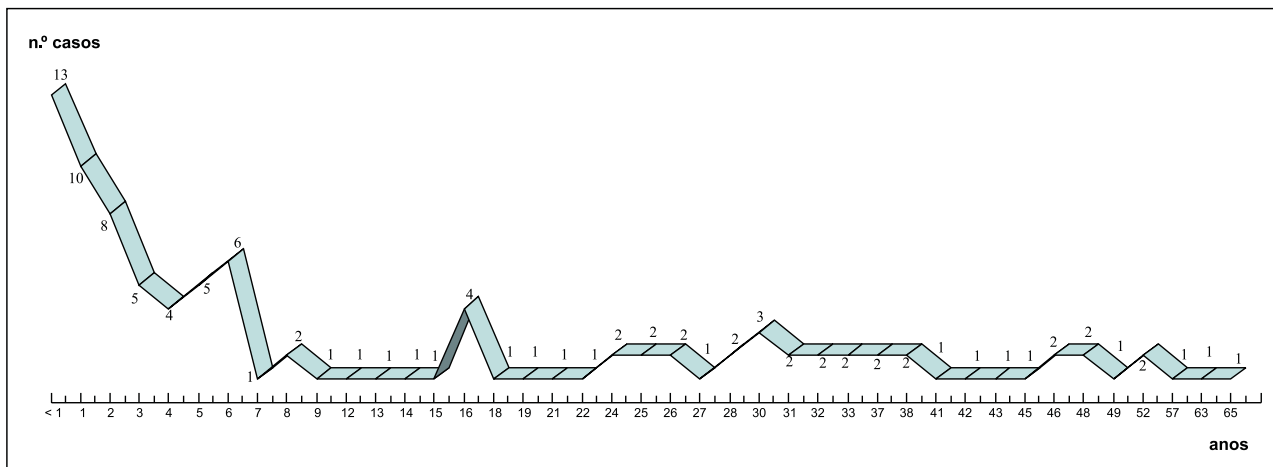


Figura 4. Distribuição relativa à idade com que ocorreu o primeiro episódio de anafilaxia (n=103)

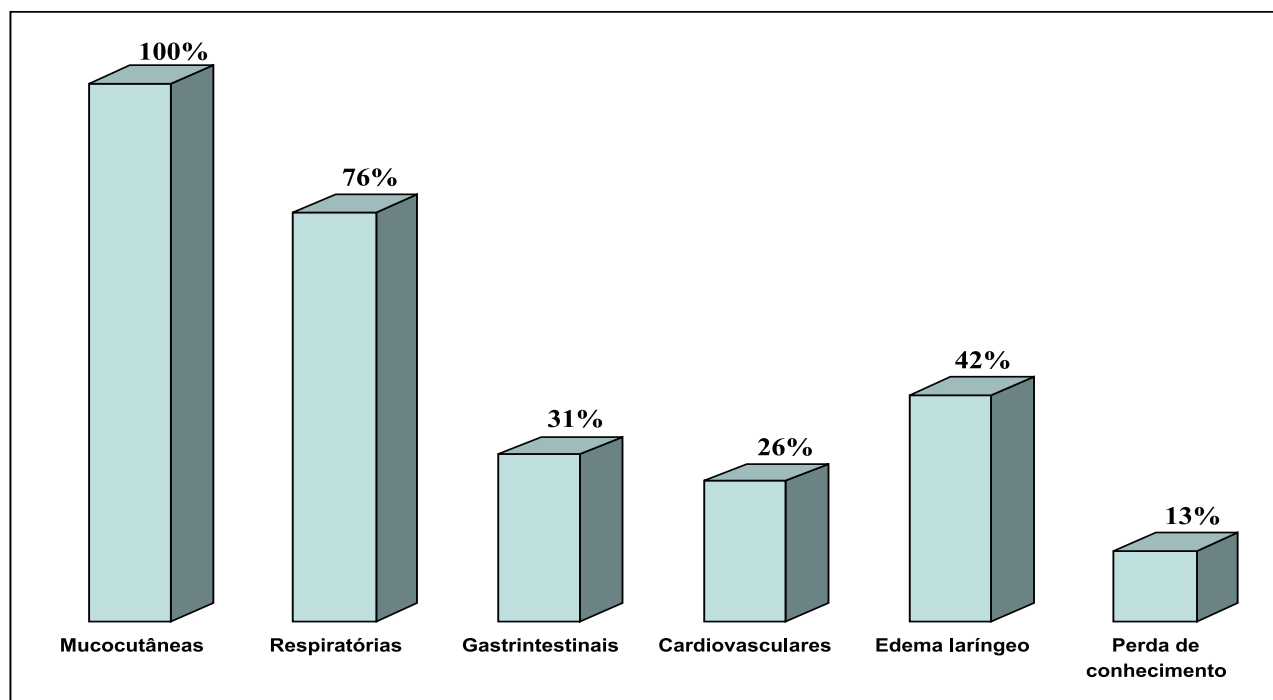


Figura 5. Tipo de manifestações clínicas (n=103)

apenas 12% a reacção anafiláctica ocorreu após os 30 minutos, e em apenas 3 doentes após 1 hora, correspondendo a 2 adultas com anafilaxia induzida por AINE, ocorrendo 3 e 6 horas após, e 1 anafilaxia induzida por alimentos (camarão), ocorrendo 4 horas após a ingestão alimentar.

Em 57 doentes houve recorrência da anafilaxia (55% dos casos): 2 episódios em 24 doentes, 3 episódios em 13 doentes, 4 episódios em 11 doentes e 5 episódios ou mais em 9 (Figura 7). Nenhuma destas reacções foi fatal, tendo regredido com a terapêutica instituída.

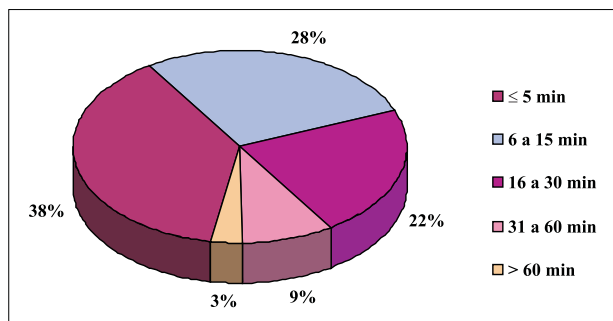


Figura 6. Intervalo de tempo entre o factor causal e o aparecimento das manifestações clínicas (n=103)

Na maioria das vezes, as reacções anafilácticas ocorreram no domicílio (66%), mas em 18% dos casos ocorreram a nível hospitalar, salientando-se 3 situações de anafilaxia intra-operatória, no contexto de alergia ao látex. Num número significativo de casos a reacção ocorreu em restaurantes (17%) e em locais de lazer, como praia (5%), campo (4%) e piscina em 1 doente, correspondendo a uma anafilaxia induzida pelo exercício. Quatro dos 5 casos que ocorreram na praia corresponderam a anafilaxias induzidas pelo frio, após imersão corporal na água do mar. As reacções ocorreram em 7% dos casos na escola e em 7% no local de trabalho.

A maioria dos doentes (80%) não tinha diagnóstico etiológico prévio. Nos 21 doentes com conhecimento prévio do factor causal, a anafilaxia ocorreu habitualmente por ingestão acidental (17 casos). Em 4 casos a reacção ocorreu no contexto da realização de prova de provocação oral para avaliação de tolerância, 2 com leite de vaca e 2 com peixe.

Oitenta e um doentes foram admitidos em serviços de urgência, sendo que apenas 27 receberam tratamento com adrenalina (26%). Em 13 doentes a anafilaxia motivou internamento hospitalar.

Cinco doentes já necessitaram de usar o *kit* de adrenalina prescrito na consulta de Imunoalergologia, 2 crianças com 2 e 13 anos com alergia às proteínas do leite de vaca, um adulto com 37 anos com anafilaxia induzida pelo exercício relacionada com cereais (cevada) e 2 adultas

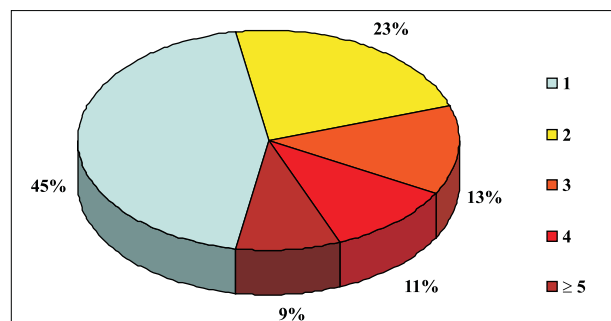


Figura 7. Número de episódios de anafilaxia nos doentes incluídos (n=103)

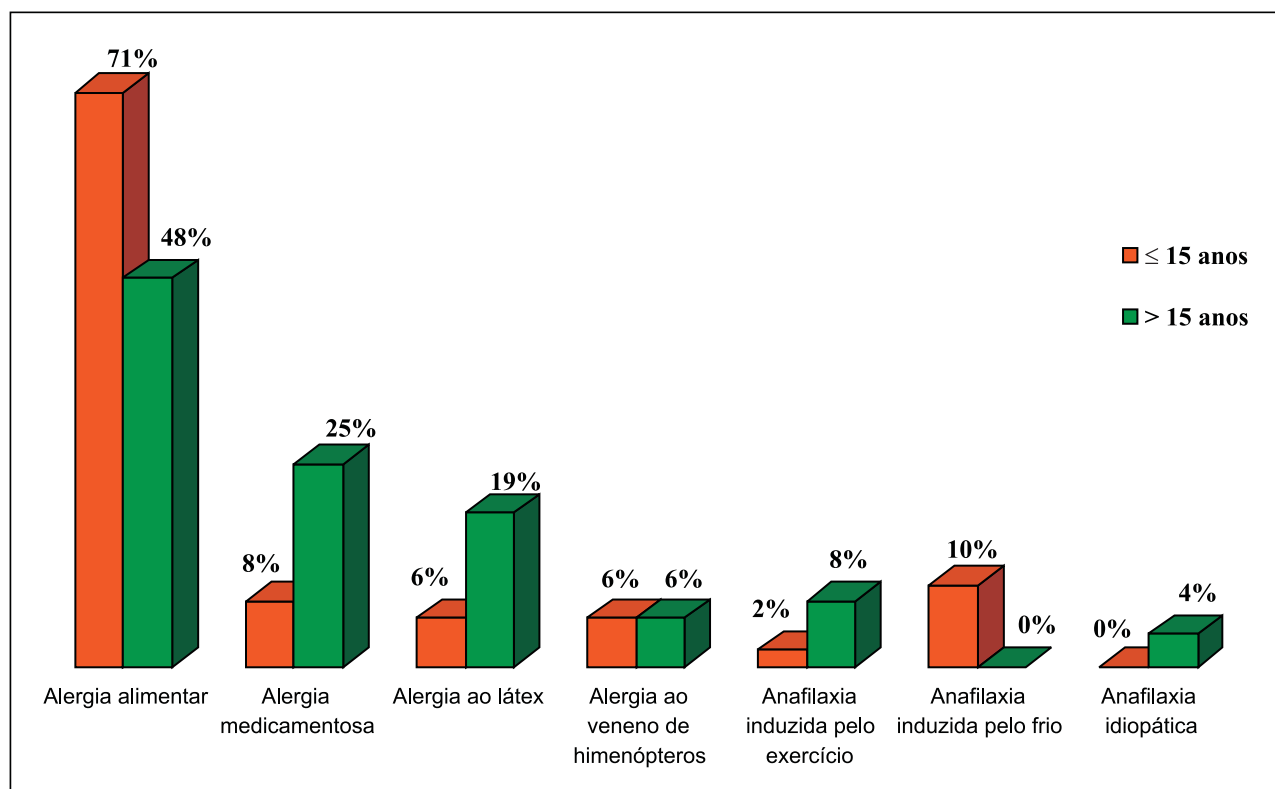
com 41 e 55 anos com alergia ao látex e síndrome látex-frutos, que usaram várias vezes, encontrando-se actualmente uma doente a efectuar imunoterapia para látex e a outra anti-IgE, não tendo necessitado de efectuar novamente adrenalina desde o início destas terapêuticas.

A principal causa de anafilaxia, presente em 61 doentes (59%), foi a anafilaxia induzida por alimentos, surgindo a grande maioria dos casos em idade pediátrica (71% nas crianças com ≤ 15 anos) – (Quadro 2 e Figura 8). A anafilaxia induzida por fármacos representa a segunda causa (17%), com maior frequência nos indivíduos com mais de 15 anos (25%). A alergia ao látex foi a causa em 13%, com maior frequência na idade adulta (19%). Anafilaxia relacionada com veneno de himenópteros foi referida por 6 doentes, 3 crianças e 3 adultos. Anafilaxia induzida pelo exercício foi referida por 5 doentes, sendo apenas uma criança, e estando em todos os casos relacionada com alimentos. Cinco crianças tinham anafilaxia induzida pelo frio e duas adultas apresentavam anafilaxia idiopática. A frequência relativa das várias etiologias associadas a anafilaxia nos dois grupos etários, em idade pediátrica e adultos, está representada na Figura 8 e no Quadro 2.

No Quadro 3 encontram-se discriminadas as várias causas de anafilaxia, com caracterização quanto à distribuição etária, sexo, presença de mecanismo IgE mediado e associação a atopia (sensibilização a aeroalergénios comuns) e asma.

Quadro 2. Etiologia dos episódios de anafilaxia nos doentes incluídos (n=103), nas crianças com idade ≤ 15 anos (n=51) e nos doentes com idade >15 anos (n=52)

Etiologia da anafilaxia	n (%)	≤ 15 anos (%)	> 15 anos (%)
Alergia alimentar	61 (59%)	36 (71%)	25 (48%)
Alergia medicamentosa	17 (17%)	4 (8%)	13 (25%)
Alergia ao látex	13 (13%)	3 (6%)	10 (19%)
Alergia ao veneno de himenópteros	6 (6%)	3 (6%)	3 (6%)
Anafilaxia induzida pelo exercício	5 (5%)	1 (2%)	4 (8%)
Anafilaxia induzida pelo frio	5 (5%)	5 (10%)	0
Anafilaxia idiopática	2 (2%)	0	2 (4%)

**Figura 8.** Etiologia da anafilaxia nos doentes ≤ 15 anos (n=51) e >15 anos (n=52)

Os doentes com anafilaxia induzida por alimentos têm uma idade média de $17,3 \pm 16,4$ anos, com mediana de 10 anos, idade mínima de 13 meses, correspondendo a uma criança com alergia ao peixe (anafilaxia após ingestão de

cherna) e idade máxima de 58 anos, correspondendo a uma adulta com alergia a crustáceos (anafilaxia após ingestão de camarão). A maioria destes doentes é do sexo masculino (61%, para 39% do sexo feminino), com uma

Quadro 3. Etiologia da anafilaxia: caracterização quanto à distribuição etária, sexo, mecanismo IgE mediado, atopia (sensibilização a aeroalergénios comuns) e asma

Causa da anafilaxia	Idade (mediana)	Sexo	Reacção IgE mediada	Atopia	Asma
Alergia alimentar (n=61)	10 anos (13 meses a 58 anos)	M: 61% F: 39% ratio: 1,5/1	56 (92%)	43 (73%)*	36 (59%)
Alergia medicamentosa (n=17)	38 anos (4 a 72 anos)	M: 29% F: 71% ratio: 0,4/1	2 (12%)	9 (64%)*	8 (47%)
Alergia ao látex (n=13)	33 anos (4 a 57 anos)	M: 15% F: 85% ratio: 0,2/1	13 (100%)	9 (69%)	11 (85%)
Alergia ao veneno de himenópteros (n=6)	19,5 anos (7 a 50 anos)	M: 33% F: 67% ratio: 0,5/1	4 (80%)**	2 (50%)*	2 (33%)
Anafilaxia induzida pelo exercício (n=5)	16 anos (10 a 37 anos)	M: 80% F: 20% ratio: 4/1	5 (100%)	5 (100%)	2 (40%)
Anafilaxia induzida pelo frio (n=5)	8 anos (4 a 15 anos)	M: 40% F: 60% ratio: 0,7/1	0	2 (67%)*	3 (60%)
Anafilaxia idiopática (n=2)	51 e 69 anos	F: 100%	0	1 (50%)	1 (50%)

* 9 doentes não efectuaram testes cutâneos com bateria de aeroalergénios comuns

** 1 doente recusou realização de testes cutâneos com veneno de himenópteros

relação sexo M/F de 1,5/1. Na quase totalidade dos casos a anafilaxia induzida por alimentos apresenta um mecanismo IgE mediado (92%), apresentando 5 doentes anafilaxia induzida por alimentos não IgE mediada: 1 criança com anafilaxia induzida por leite de vaca, 3 doentes com anafilaxia induzida por marisco (caracol-1, camarão-1, amêijoia e mexilhão-1) e 1 adulta com anafilaxia induzida por sulfitos. A maioria dos doentes era atópica (73%) e 36 (59%) tinham asma como co-morbilidade.

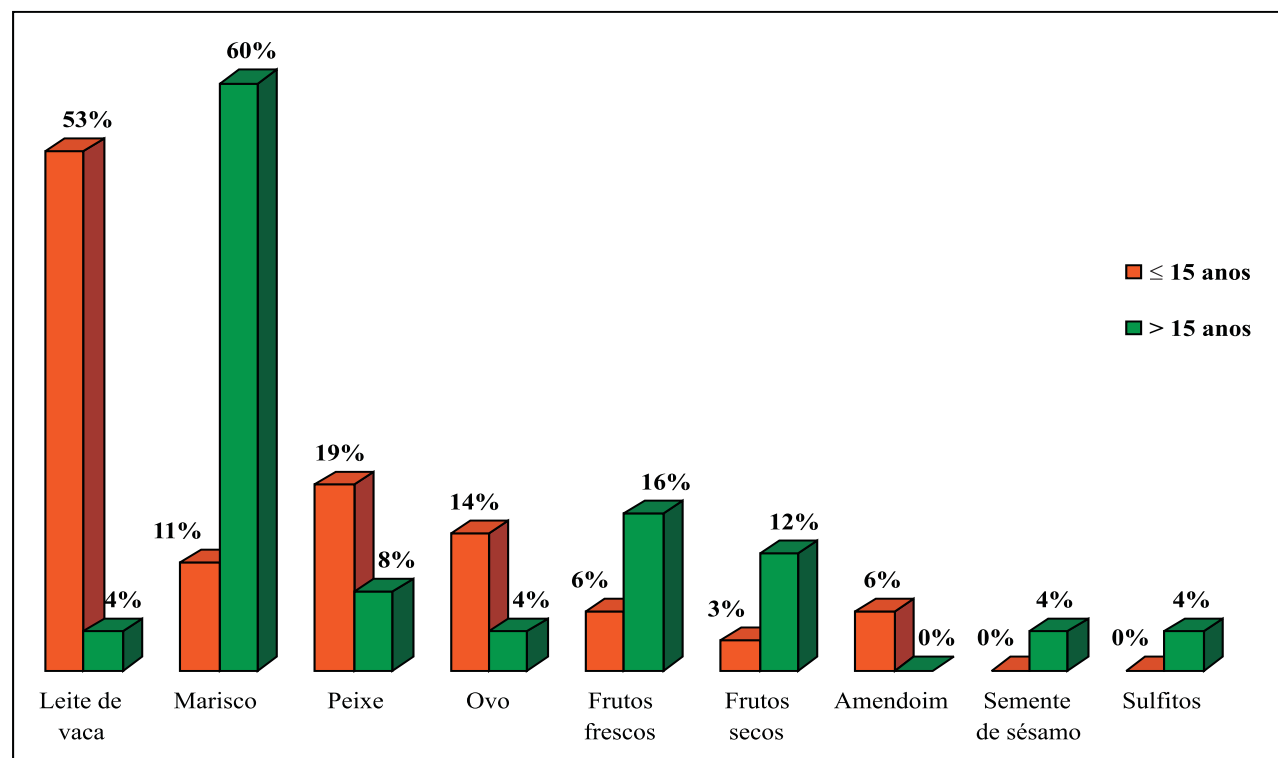
Os alimentos implicados nos 61 casos de anafilaxia por alergia alimentar encontram-se discriminados no Quadro 4 e Figura 9, sendo referida a sua distribuição relativa nos grupos etários com ≤ 15 anos e com mais de 15 anos.

O leite de vaca foi o principal alimento implicado (33%), com maior frequência no grupo etário pediátri-

co, na sua maioria com mais de 3 anos (70%, para apenas 30% com idade ≤ 3 anos). A idade média destes doentes foi de $6,4 \pm 4,8$ anos, com uma idade mínima de 16 meses e máxima de 20 anos. Salienta-se o caso de um adulto com 20 anos, com antecedentes de alergia às proteínas do leite de vaca na infância, com tolerância desde a adolescência, e reaparecimento das queixas com episódio de anafilaxia aos 19 anos, após paragem voluntária de ingestão de leite de vaca por um período de cerca de 5 anos. A maioria destes doentes era do sexo masculino (75%), com uma relação M/F de 3/1. Apenas em 1 caso a reacção era não IgE mediada. Onze doentes (55%) tinham asma. Duas crianças encontram-se actualmente a efectuar indução de tolerância com leite de vaca, com eficácia.

Quadro 4. Alimento implicado nos 61 doentes com anafilaxia por alergia alimentar, comparando as crianças ≤ 15 anos (n=36) e os doentes >15 anos (n=25)

Alergia alimentar	n (%)	≤ 15 anos (%)	> 15 anos (%)
Leite de vaca	20 (33%)	19 (53%)	1 (4%)
Marisco (crustáceos e/ou moluscos)	19 (31%)	4 (11%)	15 (60%)
Crustáceos (camarão-11)	11	2	9
Moluscos gastrópodes (caracol-6; lapa-2)	6	2	4
Moluscos bivalves (ostra-1; amêijoia-2; mexilhão-2)	3	0	3
Moluscos cefalópodes (lula-1)	1	1	0
Peixe	9 (15%)	7 (19%)	2 (8%)
Ovo	6 (10%)	5 (14%)	1 (4%)
Frutos frescos (pêssego-1; maçã-1; uva-2; kiwi-1; manga-1; banana-1; coco-1)	6 (10%)	2 (6%)	4 (16%)
Frutos secos (pinhão-2; noz-2; amêndoa-1; avelã-1)	4 (7%)	1 (3%)	3 (12%)
Amendoim	2 (3%)	2 (6%)	0
Semente de sésamo	1 (2%)	0	1 (4%)
Sulfitos	1 (2%)	0	1 (4%)

**Figura 9.** Alimento implicado nos casos de anafilaxia por alergia alimentar nas crianças ≤ 15 anos (n=36) e nos doentes >15 anos (n=25)

O marisco (crustáceos e/ou moluscos) foi a segunda causa de anafilaxia induzida por alimentos (31%), com maior frequência nos adultos (Quadro 4 e Figura 9). Os crustáceos (camarão) foram os principais responsáveis, estando implicados como causa de anafilaxia em 11 doentes, dos quais 2 crianças com 7 e 8 anos. Os moluscos gastrópodes foram causa em 6 doentes (caracol-6, lapa-2), dos quais 2 crianças com 4 e 13 anos. Em 3 doentes, todos adultos, os bivalves estavam implicados (ostra-1, amêijoia e mexilhão-2). A maioria destes doentes era do sexo feminino (58%), com uma relação M/F de 0,7/1. Em 3 casos a reacção era não IgE mediada. Dezasseis doentes (84%) eram atópicos, encontrando-se todos sensibilizados a ácaros do pó. Doze (63%) tinham asma.

O terceiro alimento mais frequente foi o peixe (15%), sendo referidos bacalhau, cherne, dourada, linguado, pescada, salmão e sardinha. Dos 9 doentes com anafilaxia induzida por peixe, 7 eram crianças (78%). A idade média destes doentes foi de 12,5 anos, com mediana de 6 anos, idade mínima de 13 meses e máxima de 55 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (67%), com uma relação M/F de 2/1. Em todos os casos a reacção foi IgE mediada. Sete doentes (78%) tinham asma.

O ovo foi implicado em 6 casos, dos quais 5 em crianças. Salienta-se o caso de uma adulta com 52 anos com vários episódios de anafilaxia associados a ingestão de clara crua, tendo sido documentada uma sensibilização à ovalbumina. A relação M/F era de 2/1. Em todos os casos a reacção foi IgE mediada. Quatro doentes (67%) tinham asma.

Os frutos frescos foram implicados em 6 casos de anafilaxia, correspondendo a 2 crianças (1 com kiwi, 1 com coco) e 4 adultos (1 com pêssigo, uva e banana, 1 com maçã, 1 com uva e 1 com manga). A relação M/F era de 1/1. Em todos os casos a reacção foi IgE mediada. Cinco doentes (83%) eram atópicos, estando 4 deles sensibilizados a pólenes. Dois doentes (33%) tinham asma.

Os frutos secos foram responsáveis por 4 casos de anafilaxia, correspondendo a 1 criança com 2,5 anos com queixas associadas a ingestão de pinhão e avelã, 1 adoles-

cente de 16 anos com anafilaxia induzida por pinhão e 2 adultos (noz-2 e amêndoa-1). A relação M/F era de 3/1. Em todos os casos a reacção foi IgE mediada. Dois doentes (50%) tinham asma.

Em 2 crianças do sexo masculino com 4 e 12 anos, a causa da anafilaxia foi uma alergia alimentar IgE-mediada ao amendoim. Ambos toleravam outras leguminosas. Eram os 2 atópicos e tinham asma.

Uma adulta com 33 anos teve uma anafilaxia IgE-mediada associada a semente de sésamo e uma adulta com 31 anos uma anafilaxia não IgE-mediada por sulfitos.

Os fármacos implicados nos 17 casos de anafilaxia por alergia medicamentosa encontram-se discriminados no Quadro 5, sendo referida a sua distribuição relativa nos grupos etários ≤ 15 anos e com mais de 15 anos. A principal causa (88%) são os AINE, com uma frequência mais elevada nos adultos. Os antibióticos β -lactâmicos foram implicados em 2 casos.

Os doentes com anafilaxia induzida por fármacos (Quadros 3 e 5) têm uma idade média de $34,6 \pm 20,7$ anos, com mediana de 38 anos, idade mínima de 4 anos e máxima de 72, correspondendo a um adulto com anafilaxia induzida por AAS. A maioria dos doentes era do sexo feminino (71%, para 29% do sexo masculino), com uma relação sexo M/F de 0,4/1. Em apenas 2 casos a reacção foi IgE mediada (12%), correspondendo a antibióticos β -lactâmicos. A maioria dos doentes era atópica (64%) e 8 doentes (47%) tinham asma como co-morbilidade. Um doente com patologia cardíaca concomitante encontra-se actualmente sob indução de tolerância com AAS.

A alergia ao látex foi causa de anafilaxia em 13 doentes (Quadros 3 e 6), correspondendo a 3 crianças e 10 adultos. Nas 3 crianças a anafilaxia ocorreu por contacto com material contendo látex (luvas-1, balão-1, brinquedo-1), correspondendo a crianças com malformações congénitas neurológicas ou urológicas, submetidas a intervenções cirúrgicas no primeiro ano de vida. Uma criança do sexo masculino, com 4 anos, com hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal, submetida a 3 cirurgias, 2 das quais no primeiro ano de vida. Uma criança do sexo feminino,

Quadro 5. Fármaco implicado nos 17 doentes com anafilaxia por alergia medicamentosa, comparando as crianças ≤ 15 anos (n=4) e os doentes >15 anos (n=13)

Alergia medicamentosa	n (%)	≤ 15 anos (%)	> 15 anos (%)
AINE	15 (88%)	3 (75%)	12 (92%)
AAS	7	1	6
Ibuprofeno	4	2	2
Diclofenac	2	0	2
Metamizol	2	0	2
Propifenazona	2	0	2
Fentiazac	1	0	1
Antibióticos β-lactâmicos	2 (12%)	1 (25%)	1 (8%)
Penicilina	2	1	1

com 10 anos, com espinha bífida e história de 5 cirurgias, 2 das quais no primeiro ano. Um adolescente com 13 anos com malformação urológica grave submetido a transplante renal, e história de 10 cirurgias, 3 das quais no primeiro ano de vida.

Nas 10 adultas com alergia ao látex, a anafilaxia ocorreu em 8 casos (80%) no contexto da síndrome látex-frutos, e em 5 casos (50%) no contexto de anafilaxia por contacto com material contendo látex, destacando-se 3 anafilaxias intra-operatórias. Nos adultos, a sensibilização ao látex estava essencialmente associada a exposição ocupacional, nomeadamente em profissionais de saúde. No entanto, em 2 adultas de 42 e 55 anos a sensibilização ocorreu em contexto de múltiplas cirurgias, respectivamente 15 e 16. Os alimentos responsáveis pelas reacções de anafilaxia no contexto da síndrome látex-frutos en-

contram-se discriminados no Quadro 6. A castanha é claramente o fruto mais associado, sendo referido por 6 doentes. A banana e o maracujá são responsáveis por reacção anafiláctica em 3 doentes. Com menor frequência, são referidos outros frutos, abacate (1), pêssego (1), kiwi (1), papaia (1), manga (2), ananás (1), figo (1), melão (1), e legumes, espinafre (2), mandioca (1), tomate (1), pimentão-doce (1) e batata-doce (1).

Os doentes com anafilaxia induzida por látex (Quadro 3) têm uma idade média de $32,9 \pm 16,6$ anos, com mediana de 33 anos, idade mínima de 4 anos e máxima de 57 anos. A maioria era do sexo feminino (85%, com 2 crianças do sexo masculino), com uma relação sexo M/F de 0,2/1. Em todos os casos a reacção foi IgE mediada. A maioria dos doentes era atópica (69%) e 11 (85%) tinham asma. Uma doente com asma grave concomitante encontra-se a efec-

Quadro 6. Anafilaxia por alergia ao látex (n=13), comparando as crianças ≤ 15 anos (n=3) e os doentes >15 anos (n=10)

Alergia ao látex	n (%)	≤ 15 anos (%)	> 15 anos (%)
Anafilaxia por contacto com látex	8 (62%)	3 (100%)	5 (50%)
Anafilaxia intra-operatória	3	0	3
Anafilaxia contacto material médico (luvas-2; cateter-1)	4	1	3
Anafilaxia contacto material corrente (balão-1; brinquedo-1)	4	2	2
Síndrome látex-frutos (castanha-6, banana-3, maracujá-3, espinafre-2, abacate-1, pêssego-1, kiwi-1, papaia-1, manga-2, ananás-1, figo-1, melão-1, tomate-1, mandioca-1, pimentão-doce-1, batata-doce-1)	8 (62%)	0	8 (80%)

tuar terapêutica com anti-IgE e outra está a efectuar imunoterapia específica por via sublingual para látex, ambas com eficácia.

Em 6 doentes, a causa da anafilaxia foi a alergia a veneno de himenópteros (abelha) (Quadro 3). A idade média destes doentes foi de $22,8 \pm 16,7$ anos, com mediana de 19,5 anos, idade mínima de 7 anos e máxima de 50. A maioria era do sexo feminino, com uma relação sexo M/F de 0,5/1. Em 4 casos a reacção foi IgE mediada, e em 1 caso não IgE mediada. Uma doente recusou a realização dos testes cutâneos com veneno de himenópteros. Dois tinham asma como co-morbilidade. Três doentes estão a efectuar imunoterapia específica por via subcutânea para veneno de abelha, com eficácia.

Anafilaxia induzida pelo exercício foi observada em 5 doentes (Quadro 3). A idade média destes doentes foi de $20,2 \pm 10,3$ anos, com mediana de 16 anos, idade mínima de 10 anos e máxima de 37. A maioria era do sexo masculino (80%), com uma relação sexo M/F de 4/1. Em todos os doentes a anafilaxia era dependente de alimentos, com testes cutâneos positivos para o(s) alimento(s) implicado(s), respectivamente: cereais (3), amendoim (1) e leguminosas (1). Todos eram atópicos e 2 tinham asma.

Cinco crianças apresentavam anafilaxia induzida pelo frio (Quadro 3). A idade média destes doentes foi de $8,8 \pm 4,1$ anos, com mediana de 8 anos, idade mínima de 4 anos e máxima de 15. A relação sexo M/F foi de 0,7/1. Todos tinham um teste de cubo de gelo positivo, respectivamente com 1, 3, 5, 20 e 30 minutos de estimulação. Em 4 casos a causa era idiopática, em 1 doente era secundária a infecção por vírus Epstein-Barr. Dois doentes eram atópicos e 3 tinham asma.

Foram reportados 2 casos de anafilaxia idiopática (Quadro 3) em 2 adultas de 51 e 69 anos, sendo este um diagnóstico de exclusão, não tendo sido possível encontrar uma causa específica para a ocorrência dos episódios de anafilaxia após investigação exaustiva. Em ambos os casos trata-se de uma situação de anafilaxia idiopática infrequente (<6 episódios/ano ou <2 episódios em 2 meses).

DISCUSSÃO

Tanto quanto é do nosso conhecimento, esta é a maior amostra nacional disponível de casos de doentes com anafilaxia grave, crianças e adultos, sistematicamente revistos numa consulta de Imunoalergologia durante o período de um ano, permitindo especular que a prevalência destas manifestações graves de alergia será tão frequente no nosso país como tem sido referido na literatura. Atendendo a que a notificação se baseou numa disponibilidade e participação voluntária, englobada numa intensa actividade clínica diária, será de aceitar que tenham existido casos que não foram classificados por motivos vários, pelo que a estimativa, a estar desviada, será sempre por defeito.

Realçamos a distribuição etária incluindo um amplo espectro, tal como se verifica para a idade em que ocorreu o primeiro episódio de anafilaxia, a diferente distribuição por género na idade pediátrica e no adulto, a elevada prevalência de alérgenos alimentares como factores etiopatogénicos e a muito frequente associação a outras co-morbilidades, nomeadamente a asma, bem como a falta de reconhecimento de patologia alérgica prévia à avaliação em consulta, a elevada probabilidade da recorrência das manifestações clínicas e a limitada percentagem de casos em que a adrenalina foi utilizada como terapêutica de emergência.

Os resultados deste estudo permitem verificar que a ocorrência de anafilaxia é transversal a todos os grupos etários, tendo sido muito interessante identificar que a um absoluto equilíbrio entre géneros masculino e feminino (*ratio* 1:1), se associou uma distribuição totalmente diversa em idade pediátrica (73% de indivíduos do sexo masculino) *versus* os doentes adultos (73% do sexo feminino), tal como foi encontrado no citado estudo de colaboração internacional²⁰ ou por Bohlke e colaboradores,¹⁹ Cianferoni e colaboradores³⁴ e Braganza e colaboradores, em crianças,² bem como por Brown e colaboradores e por Sheikh e Alves em população de adultos,^{23,35} tendo sido neste último caso sugerido que

factores endócrinos não esclarecidos, especialmente em mulheres em idade fértil, possam estar envolvidos na patogénese, tal como se tem verificado em outras doenças de base imunológica.²³

Os alergénios alimentares, condicionando quadros IgE mediados, constituíram a etiologia mais prevalente em ambos os grupos etários, tal como tem sido descrito em várias séries, especialmente quando são incluídas crianças na avaliação;^{2,19} leite de vaca e crustáceos foram a primeira causa alimentar na nossa população, respectivamente em crianças e adultos, divergindo dos achados obtidos por outros autores, onde predominam as sensibilizações a amendoim e a frutos secos, o que realça a importância do conhecimento detalhado da realidade de cada país.

Nas crianças, o leite, os peixes, o ovo e os mariscos (crustáceos e/ou moluscos) foram os alergénios mais identificados, sendo coincidentes com os alergénios alimentares que mais frequentemente afectam as crianças portuguesas,³⁶ enquanto nos adultos prevaleceram os mariscos, os frutos frescos e secos e os peixes, sendo de referir neste grupo etário um quadro de anafilaxia por alergia às proteínas do leite de vaca. Um número muito significativo de doentes com anafilaxia alimentar referia queixas de asma, o que pode influenciar desfavoravelmente o prognóstico da situação.¹⁰

De facto, a situação é muito complicada para os doentes com quadros clínicos muito graves de anafilaxia, em que o contacto com alergénios, mesmo em quantidades mínimas, pode ser muito perturbador. A ingestão não reconhecida de alergénios alimentares, ocultados em outros alimentos (por exemplo, leite misturado com sumos de frutas ou mesmo com bebidas alcoólicas), pode colocar a vida de doentes alérgicos em risco; aqui se reforça a importância da efectiva aplicação da legislação publicada em Agosto de 2005,³⁷ que obriga a que um grupo de alergénios e aditivos alimentares, designados como *major* ou principais para a nossa população, tenham que ser obrigatoriamente incluídos no respectivo rótulo, o que não se verificava até então. Mesmo assim, acidentes relacionados com

a exposição a alergénios ocultos, por vezes originados por erros de rotulagem, continuam a acontecer, e o desfecho pode ser fatal.

E mais surpreendente é sermos questionados por profissionais de saúde muito diferenciados sobre a possibilidade de a alergia alimentar poder ser causa de fatalidades. Existem mensagens que não estão a chegar aos interlocutores; a educação médica contínua também não parece ser uma realidade nacional. Podemos e temos responsabilidade em melhorar esta realidade ao nosso nível de actuação. Protocolos de indução de tolerância a alimentos, nomeadamente a proteínas do leite de vaca, em adolescentes com formas IgE mediadas e antecedentes de anafilaxia, de que temos vindo a adquirir experiência nos últimos anos, são uma opção para limitar o risco da ocorrência de reacções graves nestes doentes em que a evicção alérgica pode ser muito difícil.³⁸

A segunda etiologia mais frequente em adultos e a terceira em crianças foi a medicamentosa, predominando os AINE sobre os antibióticos, o que se encontra em contraste com os dados publicados por Brown e colaboradores em adultos ou por Bohlke e por Braganza e colaboradores em crianças.^{2,19,35}

Os acidentes alérgicos relacionados com a toma de medicamentos devem ser notificados e bem conhecidos pelo próprio e sua família ou contactantes. Alternativas podem ser testadas e, em alguns casos, o especialista em Imunoalergologia pode conduzir protocolos de indução de tolerância, se indicados.

No grupo etário pediátrico, a segunda etiologia mais prevalente (5 casos) foram os quadros de urticária ao frio, idiopática em 4 casos, com apresentações sistémicas (tipo III). A urticária ao frio é habitualmente considerada benigna e auto-limitada; no entanto, reacções sistémicas graves podem ocorrer, realçando-se a importância do reconhecimento desta entidade clínica que também neste grupo etário se pode relacionar com formas clínicas graves, permitindo a educação e a instituição de terapêuticas fundamentais para a adequada qualidade de vida destas crianças.³³

Tal como foi identificado, a alergia ao látex (13 casos) pode relacionar-se com reacções alérgicas muito graves, ocorrendo durante cirurgias ou outros procedimentos médicos ou quando há contacto através das mucosas, podendo em alguns indivíduos ocorrer anafilaxia com ingestão de frutos e vegetais com reactividade cruzada com látex (síndrome látex-frutos),^{39,40} ocorrendo nesta casuística quase invariavelmente associada ao diagnóstico de asma (85%). Pela elevada frequência com que surgem estes quadros, particularmente em profissionais de saúde, importa continuar a divulgar esta patologia, bem como as medidas que reconhecidamente podem ser determinantes na sua prevenção primária; a imunoterapia específica e a utilização de anticorpos monoclonais anti-IgE são opções de extrema relevância,^{41,42} tal como se verifica em duas pacientes incluídas neste estudo.

Durante este período, reportaram-se 6 quadros de anafilaxia a veneno de himenópteros em crianças e em adultos, tendo tido indicação para iniciar tratamento com vacinas anti-alérgicas. As reacções relacionadas com picadas de insectos, especialmente se muito graves, devem ser rapidamente referidas ao médico assistente, o que geralmente não é efectuado, e a situação pode traduzir um risco de vida permanente, remontando a cerca de 4000 anos o relato da primeira reacção alérgica fatal após picada de um insecto himenóptero, facto muito referenciado pois vitimou um faraó egípcio, embora tenha sido questionada recentemente a sua veracidade.⁴³ No entanto, se esta situação, felizmente, não é muito frequente, continua a vitimar alérgicos a estes venenos, tal como temos conhecimento que continua a acontecer em Portugal, podendo ser feito mais para prevenir estas trágicas ocorrências.

Cinco doentes referiram anafilaxia induzida pelo exercício, definida como sintomas de calor, prurido, eritema com evolução rápida para urticária e angioedema, sintomas gastrintestinais, edema da laringe na maioria dos casos e colapso vascular, tendo-se observado que em 50% dos casos esta anafilaxia está relacionada com

a ingestão de alimentos, podendo ou não ser específica de um determinado alimento (cereais, frutos secos, especiarias, crustáceos), e que em 15% dos casos está relacionada com terapêutica com AINE.^{44,45} É geralmente referido um predomínio de jovens do sexo feminino,⁴⁴ o que não aconteceu nesta série pois 4 em 5 casos correspondem a indivíduos do sexo masculino, e em todos eles foi identificada uma etiologia dependente de alimentos, IgE mediada, estando todos concomitantemente sensibilizados a aeroalergénios comuns. A abordagem terapêutica consistiu na evicção dos factores associados, evitar a prática de exercício quatro a seis horas após as refeições, tomar anti-histamínicos para prevenção parcial e fazer exercício sempre acompanhado por parceiro(a) capaz de administrar adrenalina intramuscular.⁴⁵

A anafilaxia idiopática foi descrita pela primeira vez há cerca de 25 anos, podendo ser responsável por até 20% de todos os casos de anafilaxia, atingindo mais frequentemente as mulheres na idade adulta; a patogénese não está totalmente esclarecida, mas provavelmente será auto-imune.²⁷ Na nossa série, este diagnóstico de exclusão identificou-se numa percentagem muito inferior, em apenas duas doentes com anafilaxia idiopática infrequente, confirmando que o diagnóstico etiológico de anafilaxia deve ser sempre detalhado.

Em cerca de 80% da amostra, os quadros de alergia previamente existentes ao primeiro episódio de anafilaxia não tinham sido identificados, sendo o diagnóstico etiológico obtido após a observação em consulta especializada, assumindo-se as formas idiopáticas como uma raridade (2%), reforçando a importância da referência de todos os casos de anafilaxia para consultas de Imunoalergologia.

História de sensibilização a aeroalergénios comuns (71%) e de asma (57%) como co-morbilidade foi referida numa percentagem muito elevada nos doentes com história de anafilaxia, muito superior à prevalência de 10% estimada para a população portuguesa, o que demonstra a importância deste diagnóstico como factor de risco para

morbilidade na nossa população. Estudo efectuado na Austrália por Brown e colaboradores identificou uma percentagem muito inferior de asma (23,2%) em indivíduos adultos observados por anafilaxia num serviço de urgência durante um ano,³⁵ tal como foi descrito por Braganza e colaboradores, em crianças com história de anafilaxia do mesmo país (36,8%),² tendo no entanto a asma sido identificada como significativo factor de risco para a eclosão de quadros de anafilaxia grave.

A importância do reconhecimento do diagnóstico de asma é muito importante, pois é bem conhecido que um quadro de asma mal controlado é um factor de risco independente para o desfecho fatal de casos de anafilaxia, em qualquer grupo etário.^{46,47}

A totalidade dos doentes estudados apresentava manifestações mucocutâneas, tal como foi encontrado por outros autores,¹⁹ embora se deva insistir que, especialmente em idade pediátrica, até cerca de 20% dos doentes pode não ter estas manifestações, tradicionalmente consideradas como queixas indissociáveis de anafilaxia.² As queixas respiratórias foram registadas com grande frequência (76%), traduzindo o grande impacto sistémico e a referida elevada prevalência de quadros concomitantes de alergia das vias aéreas.

Em cerca de 40 e de 66% da amostra, os sintomas de anafilaxia surgiram até 5 e 15 minutos após exposição ao factor causal, o que denota a importância do reconhecimento imediato dos sinais e sintomas e de uma actuação terapêutica imediata, idealmente antes da observação em serviços de urgência ou de emergência. Importa salientar e reconhecer que se 88% dos quadros se instalaram até 30 minutos após a exposição ao factor causal, em 3 casos o quadro só se instalou entre 3 a 6 horas após a exposição, que em 2 casos se relacionou com etiologia medicamentosa (AINE).

As recorrências aconteceram na maioria dos doentes (55%), sendo que em 9 ocorreram mais de 4 episódios de anafilaxia, tendo Cianferoni e colaboradores identificado uma frequência inferior (30%) num estudo de seguimento de 7 anos de crianças com anafilaxia.³⁴ Salienta-se nova-

mente a necessidade de incluir estes doentes em adequados programas educacionais, para prevenção destes quadros após o seu reconhecimento prévio, bem como adequar o sistema de saúde com as competências para o reconhecimento dos casos de gravidade extrema.⁴⁸⁻⁵⁰ É de referir que 5 doentes já utilizaram com sucesso os dispositivos para auto-administração de adrenalina, duas delas em múltiplas ocasiões. Durante o período do estudo não ocorreu nenhum caso fatal.

As reacções anafilácticas ocorreram maioritariamente no domicílio (66%), seguidas pelo ambiente hospitalar (18%) e restaurantes (17%). Estabelecimentos escolares ou laborais, actividades lúdicas no campo, praia ou piscina, foram também identificados. Fica bem demonstrada que a anafilaxia está presente na sociedade em geral e que, para além das acções nos doentes e seus contactantes, também o público em geral deve ser objecto de educação e treino na abordagem da anafilaxia, limitando riscos e promovendo segurança.^{9,51,52}

Em mais de 80% dos casos, os doentes receberam assistência num serviço de saúde, sendo que 13% justificaram internamento, percentagem semelhante à descrita por Bohlke e colaboradores.¹⁹

Apesar do grande impacto destes quadros, nomeadamente com apresentações clínicas sugerindo o diagnóstico, apenas cerca de um quarto dos doentes recebeu tratamento com adrenalina (26%), tal como referido por outros autores,⁵³ embora taxas de utilização muito superiores tenham sido relatadas por Brown e colaboradores – 57%,³⁵ e por Pumphrey e colaboradores – 62%.¹⁵

Tal como tinha sido identificado por Branco-Ferreira e Alves,⁸ existe no nosso país a necessidade de divulgar os protocolos correctos de abordagem da anafilaxia, através do recurso à administração de adrenalina por via intramuscular,⁵⁴ sendo promissores os dados recentes que, em investigação animal, procuram validar a utilização de adrenalina por via sublingual,⁵⁵ não sendo opção a administração do fármaco por via inalatória.⁵⁶

É também bem conhecida a subutilização de dispositivos para auto-administração de adrenalina pelos doentes

ou pelos familiares de doentes a quem foram prescritos, pelo que, para além de informação verbal, deve ser entregue informação escrita e reforçado o ensino em cada reavaliação, nomeadamente através do recurso a dispositivos de placebo, reproduzindo uma situação tão real quanto possível, insistindo na eficácia e segurança do procedimento.^{57,58}

A Imunoalergologia baseia a sua actividade na promoção da saúde, prevenindo, a vários níveis, situações que afectam a qualidade de vida das populações. O reconhecimento dos quadros de anafilaxia permite delinear medidas de actuação em termos de diagnóstico e de profilaxia, oferecendo alternativas (alimentares, medicamentosas), estruturando a actuação de emergência se sintomas muito graves ocorrerem, pois uma unidade de saúde não está sempre ao nosso lado e conduzindo algumas intervenções terapêuticas específicas, que têm de ser necessariamente efectuadas sob a orientação de especialistas com muito treino e experiência clínica. Falamos em vacinas anti-alérgicas para venenos ou látex ou em protocolos de indução de tolerância para medicamentos ou alimentos, os quais, especialistas nacionais nas várias regiões, têm capacidade para aplicar de acordo com indicações estritas.

Um sistema de notificação de casos de anafilaxia, nacional, multicêntrico, garantindo o anonimato, deve ser considerado uma prioridade e como tal promovido, tendo como principal objectivo melhorar o conhecimento sobre esta patologia, alertando para o problema do sub-reconhecimento e da deficiente abordagem num número considerável de casos, mesmo em ambiente hospitalar muito diferenciado. E a janela de oportunidade terapêutica pode ser muito estreita...

Tal como identificámos neste trabalho, vários estudos têm demonstrado que as reacções anafiláticas podem ocorrer em ambiente hospitalar, bem como na comunidade,^{59,60} importando fomentar mais investigação e implementar sistemas de notificação, avaliando e reduzindo riscos, promovendo educação médica e da sociedade em geral, incluindo a divulgação de planos de abor-

dagem, que devem incluir reconhecimento, prevenção secundária, tratamento, suporte e referência destes casos de elevada morbidade e mortalidade potencial. É de referir que neste estudo, no período de um ano, não foi incluído nenhum doente com reacções anafiláticas relacionadas com a administração de extractos de vacinas anti-alérgicas com aeroalergénios, o que demonstra a segurança dos procedimentos.⁶¹

Tal como é referido por Simons,⁹ no tratamento dos episódios de anafilaxia as opções terapêuticas estão definidas, estudos randomizados, em dupla ocultação contra placebo não são possíveis, começando por óbvias limitações éticas, o tratamento dos episódios depende da utilização atempada de adrenalina e a avaliação do risco e a sua redução ao longo do tempo são aspectos críticos. A prevenção de respostas bifásicas, que podem ocorrer em até 6% dos casos de anafilaxia, é igualmente conseguida com a utilização criteriosa mas indiscutível da adrenalina.⁶²

Mas para que tudo isto seja possível a uma escala comunitária e, tal como está previsto na Rede de Referência em Imunoalergologia, publicada pela Direcção Geral de Saúde em 2003,⁶³ é essencial que exista um número suficiente de especialistas, correspondendo à distribuição populacional do país, articulados em redes de prestação, que incluem cuidados diferenciados e primários.

Mas é também necessário que os cidadãos afectados, adultos e crianças, sejam encaminhados para esta especialidade. Aqui, muito há ainda a fazer, quer no ensino médico pré-graduado, onde a Imunoalergologia corresponde a contactos fugazes, quer na educação médica contínua, quer na melhoria geral do conhecimento sobre alergia na comunidade (Quadro 7), dada a sua enorme prevalência, com especial atenção às situações com maior impacto em termos de qualidade de vida.

Epílogo: Porque, se actualmente a doença alérgica atinge mais de um terço da nossa população, não podemos deixar que exemplos de ficção, literária ou da Antiguidade, façam impunemente parte do nosso quotidiano.

Quadro 7. Mensagens chave na educação sobre anafilaxia*

Anafilaxia = alergia assassina
Quem está em risco? Qualquer indivíduo, especialmente os alérgicos a alimentos ou a venenos de insectos, látex ou medicamentos.
Quando acontece? Em minutos, em qualquer ocasião em que o indivíduo esteja em contacto com o seu desencadeante.
Como é que sabemos? Vários sintomas ocorrem em simultâneo, tal como prurido, pápulas de urticária, <i>flushing</i> , dificuldade respiratória, vômitos, diarreia, obnubilação, confusão ou choque.
Onde é que pode acontecer? Em qualquer local, como domicílio, restaurante, escola, instalações de infantários ou desportivas, campos de férias, carro, transportes públicos, avião, serviços de saúde.
Que devemos fazer? Injectar adrenalina, telefonar para o 112, ou outro número de emergência médica local e alertar os familiares do indivíduo (por esta ordem)! Actue com rapidez. A anafilaxia pode ser ligeira ou pode ser fatal.
Por que é necessário um seguimento especializado? A anafilaxia pode ocorrer repetidamente. Os desencadeantes precisam de ser identificados e medidas preventivas têm que ser implementadas.

*Dirigida a indivíduos em risco e para os seus contactantes / prestadores de cuidados e para o público em geral (Adaptado da Ref. 9)

Agradecimentos:

Aos Drs. Miguel Borrego, Ana Romeira, Sara Prates, Pedro Martins, Susana Palma Carlos, Sónia Rosa, distintos membros do corpo clínico do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, pela prestimosa colaboração neste projecto.

Contacto:

Ângela Gaspar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa

Telefone: +351 917 057 233

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. 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. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3 Suppl 2):S483-523.
2. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91:159-63.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
4. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique des certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902; 54:170-2.
5. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:341-8.
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:584-91.
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-7.
8. Ferreira MB, Alves RR. Are general practitioners alert to anaphylaxis diagnosis and treatment? *Allerg Immunol (Paris)* 2006; 38:83-6.
9. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367-77.
10. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:191-3.
11. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86:236-9.
12. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60:443-51.
13. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:285-90.
14. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53:273-6.

15. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:144-50.
16. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Sympo* 2004; 257:116-28.
17. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000; 320:1441.
18. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003; 327:1142-3.
19. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, Vaccine Safety Datalink Team. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:536-42.
20. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. *Epidemiology* 1998; 9:141-6.
21. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106:762-6.
22. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:317-9.
23. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1571-6.
24. Alves B, Sheikh A. Age specific aetiology of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2001; 35:348.
25. Smit de V, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *Emerg Med* 2005; 28:381-8.
26. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1033-40.
27. Rosa S, Borrego LM, Rosado Pinto J. Anafilaxia idiopática. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14:7-18.
28. Morais de Almeida M, Pires G, Prates S, Santa Marta C, Leiria Pinto P, Abreu Nogueira A, et al. Testes cutâneos por prick – Normalização e aplicações. *Rev Port Imunoalergologia* 1997; 4:201-28.
29. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48:48-82.
30. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543-625.
31. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P, for ENDA, and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-72.
32. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. *Allergy* 1997; 52:504-13.
33. Piedade S, Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Rosa S, Prates S, et al. Urticária ao frio: uma realidade em caracterização. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14:117-26.
34. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:464-8.
35. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:861-6.
36. Morais-Almeida M, Prates S, Pargana E, Arêde C, Godinho N, Tavares C, et al. Alergia alimentar numa consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 1999; 7:167-71.
37. Decreto-Lei n.º 126/2005. Diário da República, I.ª Série-A, n.º 150, de 5 de Agosto de 2005; 4518-21.
38. Morais-Almeida M, Piedade S, Gaspar A, Marinho S, Santa-Marta C, Rosado-Pinto J. Indução de tolerância ao leite de vaca. *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 13:307.
39. Gaspar A, Pires G, Matos V, Loureiro V, Morais-Almeida, Rosado Pinto J. Prevalência e factores de risco para síndrome látex-frutos em doentes com alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergologia* 2004; 12:209-23.
40. Gaspar A, Neto-Braga C, Pires G, Murta R, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Anaphylactic reaction to manioc: cross-reactivity to latex. *Allergy* 2003; 58:683-4.
41. Pereira C, Rico P, Lourenco M, Lombardero M, Pinto-Mendes J, Chieira C. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999; 54:291-3.
42. Pons L, Burks W. Novel treatments for food allergy. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:829-34.
43. Krombach JW, Kampe S, Keller CA, Wright PM. Pharaoh Menes' death after an anaphylactic reaction – the end of a myth. *Allergy* 2004; 59:1234-5.
44. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:123-7.
45. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – update and current data. *Allerg Immunol (Paris)* 2006; 38:45-51.
46. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327:380-4.
47. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:168-74.
48. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:371-6.
49. Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2 Suppl):S64-9.

50. Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:637-8.
51. Murphy KR. Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings. *Pediatrics* 2006; 117:1862.
52. Murphy KR, Hopp RJ, Kittelson EB, Hansen G, Windle ML, Walburn JN. Life-threatening asthma and anaphylaxis in schools: a treatment model for school-based programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:398-405.
53. Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *QJM* 1996; 89:859-64.
54. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871-3.
55. Rawas-Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Sublingual epinephrine tablets versus intramuscular injection of epinephrine: dose equivalence for potential treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:398-403.
56. Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000; 106:1040-4.
57. Pouessel G, Deschildre A, Castelain C, Sardet A, Sagot-Bevenot S, de Sauve-Boeuf A, et al. Parental knowledge and use of epinephrine auto-injector for children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:221-6.
58. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1 Pt 1):171-6.
59. Fuchs S, Jaffe DM, Christoffel KK. Pediatric emergencies in Office practice: prevalence and office preparedness. *Pediatrics* 1989; 83:931-9.
60. Yocum MW, Butterfield JH, KLein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:452-6.
61. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
62. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:977-85.
63. Rede de Referência Hospitalar de Imunoalergologia. Direcção Geral de Saúde – Direcção de Serviços de Planeamento (170/690/02), 2003.