

# Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente

## *Anaphylaxis at pediatric age: From infancy to adolescence*

Data de receção / Received in: 31/07/2013

Data de aceitação / Accepted for publication in: 15/08/2013

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (3): 157-175

Diana Silva<sup>1</sup>, Ângela Gaspar<sup>2</sup>, Mariana Couto<sup>1</sup>, Mário Morais-Almeida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto

<sup>2</sup>Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

### RESUMO

A anafilaxia é uma reacção alérgica grave, cuja prevalência tem vindo a aumentar, sobretudo em idade pediátrica. A sua forma de apresentação clínica diverge entre grupos etários e ao longo do crescimento do indivíduo. Os principais agentes etiológicos são os alimentos, particularmente na idade pré-escolar, sendo que a anafilaxia a veneno de himenópteros e a fármacos também podem ocorrer, notando-se um aumento da sua prevalência na idade escolar e na adolescência. Mesmo após terem sido estabelecidos novos critérios de diagnóstico consensuais, a anafilaxia continua a ser alvo de falta de reconhecimento e de deficiente abordagem terapêutica, particularmente nas faixas etárias pediátricas. Nestes casos, ocorre muito frequentemente o atraso ou mesmo a ausência da administração de adrenalina, principal terapêutica no tratamento do episódio agudo, aumentando o risco de reacção mais grave. Inerente à dificuldade de reconhecimento, há também um atraso na referência para esclarecimento etiológico da anafilaxia, o que pode potenciar o risco de futuras reacções. O imunoalergologista, pela sua prática clínica transversal em todas as idades, tem um contributo fulcral no adequado seguimento destes doentes, acompanhando a mudança dos sintomas ao longo do crescimento, a mudança para novos ambientes, como a escola, e a aquisição progressiva de autonomia no adolescente. A apropriada identificação e notificação destes casos será importante para posterior análise e, no futuro, adaptação e melhoria dos cuidados de saúde nestes doentes.

**Palavras-chave:** Adolescente, adrenalina, anafilaxia, criança, epidemiologia.

## ABSTRACT

*Anaphylaxis is a severe allergic reaction and its prevalence has been increasing, especially in children. Clinical manifestation of anaphylaxis, vary accordingly to age group and throughout the children's growth. Food allergy is the commonest cause of anaphylaxis in children, especially in preschooler age. Hymenoptera venom and drug induced-anaphylaxis can also occur, but are more frequently encountered in scholar age and during adolescence. Consensual diagnostic criteria, adapted to all age groups, have been established; however anaphylaxis is still under diagnosed and not properly treated, especially in the pediatric age group. Adrenaline, the first line treatment of anaphylaxis, is commonly not used or its administration is delayed, which poses an important risk of more severe reaction in this age group. Allied to the lack of clinical recognition, there is also a delay in the allergist referral and in the diagnostic work-up to identify the causal allergen. This diagnosis delay prevents the appropriate prophylactic measures to avoid a reaction and also in the management of future reactions. The allergist has an essential role in the proper follow-up of these patients, monitoring the change of symptoms throughout the growth, during the change to a new environment, namely school, and in the progressive autonomy acquisition of the adolescent. The appropriate identification and notification of anaphylaxis in children will be crucial for future analysis, and for obtaining the best and more adapted medical care to this age group.*

**Keywords:** Adrenaline, anaphylaxis, children, epidemiology, teenager.

## INTRODUÇÃO

**A** pesar de descrita há mais de 100 anos por Portier e Richet<sup>1</sup>, apenas recentemente foram estabelecidos critérios de diagnóstico objectivos de anafilaxia, resultado do consenso entre o *National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)*, a *Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN)* e a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*<sup>2</sup>. Tratando-se de uma reacção alérgica grave, de início rápido e potencialmente fatal<sup>2</sup>, é essencial o seu rápido diagnóstico para uma pronta actuação, não só no que toca ao tratamento do episódio agudo, como na investigação posterior dos seus factores etiológicos. A regra, porém, tem sido a falta de reconhecimento e a deficiente abordagem, nomeadamente na subutilização de adrenalina, fármaco de primeira linha indiscutível em situações de emergência, assim como a falta de referência para esclarecimento etiológico destes quadros de extrema gravidade<sup>3-8</sup>. Tem-se observado um aumento da incidência e da prevalência desta patologia, sobretudo entre os grupos etários mais novos,

assim como um aumento do número de hospitalizações e de mortes<sup>9-24</sup>.

O grupo etário pediátrico encerra algumas particularidades distintas do adulto no que concerne à apresentação, contextualização e abordagem da anafilaxia, pelo que o objectivo desta revisão foi, à luz da mais recente evidência, transmitir uma perspectiva actualizada sobre esta temática.

## DEFINIÇÃO E MECANISMOS

A anafilaxia pode apresentar mecanismos imunológicos, anafilaxia *alérgica*, ou não imunológicos, designada como anafilaxia *não alérgica*. O termo “reacção anafilactóide”, previamente usado na descrição das reacções não mediadas por IgE, foi entretanto abolido<sup>25</sup>.

A anafilaxia alérgica, pode ser mediada por IgE, a qual se pauta pela libertação de mediadores de mastócitos e basófilos, motivada pela exposição a um alérgeno para o qual o doente se encontra sensibilizado, como um alimen-

to, medicamento (ex. antibióticos  $\beta$ -lactâmicos), picada de himenóptero, entre outros alérgenos (ex. látex); ou por outros mecanismos, não mediados por IgE, que podem ser causados por citotoxicidade mediada por IgM ou IgG, imunocomplexos, activação do complemento ou da cascata de coagulação, dos quais são exemplo alguns tipos de reacções aos meios de contraste radiológicos ou durante as transfusões sanguíneas<sup>18</sup>. A anafilaxia idiopática é uma entidade menos frequente que se define pela presença de seis ou mais episódios de anafilaxia durante um ano, ou mais de dois episódios em dois meses, sem factor desencadeante aparente; a sua patogenia ainda não se encontra esclarecida, mas provavelmente será auto-imune<sup>26-29</sup>.

A anafilaxia de causa não imunológica decorre da activação directa dos mastócitos, da qual se destacam como factores etiológicos o exercício, o frio ou a ingestão ou a administração de grandes quantidades de análogos da histamina ou derivados (ex. escombroidose, administração de opióides)<sup>30,31</sup>.

Os critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia definem-se por, pelo menos, uma de três situações clínicas<sup>2,26,32</sup>, sendo estes critérios de diagnóstico transversais a todas as idades (Quadro 1).

## EPIDEMIOLOGIA

A verdadeira incidência e prevalência da anafilaxia são difíceis de avaliar, tal como a sua evolução ao longo do tempo. Isto deve-se a uma multiplicidade de factores: o uso prévio de diferentes definições de anafilaxia<sup>33</sup>; a aplicação de formas de codificação de anafilaxia ambíguas ou díspares, que nem sempre corresponde aos novos critérios de diagnóstico, como é o caso do código ICD-9<sup>34</sup>; a ausência de um exame laboratorial único que permita o diagnóstico de forma fácil, reprodutível e inequívoca<sup>26</sup>; as diferentes metodologias usadas na avaliação da incidência e prevalência; o estudo de anafilaxia em populações díspares (prove-

**Quadro 1.** Critérios clínicos para diagnóstico de anafilaxia<sup>2,26,32</sup>

Deve considerar-se <b>anafilaxia como muito provável</b> quando exista uma reacção sistémica grave, na presença de <b>pelo menos 1 dos 3 critérios clínicos</b> seguintes:
<p><b>1. Início súbito ou agudo (minutos a horas) de reacção com envolvimento da pele e/ou mucosas</b> (urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula) e <b>pelo menos um</b> dos seguintes:</p> <p>a. <b>Compromisso respiratório</b> – dispneia, sibilância / broncoespasmo, estridor; diminuição do FEV<sub>1</sub> ou do PEF; hipoxemia</p> <p>b. <b>Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de órgão terminal</b> – hipotonia, síncope, incontinência</p>
<p><b>2. Ocorrência de dois ou mais dos seguintes</b>, de forma súbita, após <b>exposição a um alérgeno provável</b> para aquele doente (minutos a horas):</p> <p>a. Envolvimento da pele e/ou das mucosas – urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula</p> <p>b. Compromisso respiratório – dispneia, sibilância / broncoespasmo, estridor; diminuição do FEV<sub>1</sub> ou do PEF; hipoxemia</p> <p>c. Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de órgão terminal – hipotonia, síncope, incontinência</p> <p>d. Sintomas gastrointestinais persistentes – cólica abdominal, vómitos</p>
<p><b>3. Hipotensão após exposição a um alérgeno conhecido</b> para aquele doente (minutos a horas):</p> <p>a. Redução do valor basal da pressão arterial sistólica superior a 30% ou pressão arterial sistólica diminuída (específica para a idade) definida como:</p> <p>&lt; 1 ano – inferior 70 mmHg</p> <p>I a 10 anos – inferior a [70 mmHg+(2x idade)]</p> <p>II a 17 anos – inferior a 90 mmHg</p>

FEV<sub>1</sub> – Volume expiratório máximo no primeiro segundo; PEF – Débito expiratório máximo instantâneo

**Quadro 2.** Dados de incidência e prevalência de anafilaxia nas faixas etárias pediátricas

Autor, Data	Período	Desenho do estudo e população	Resultados
<b>Incidência</b>			
Rolla, 2013 <sup>41</sup>	2010	Coorte retrospectiva de todos os doentes com reacções anafiláticas reportadas causadas por alimentos na base de dados do centro de referência da região de Piemonte (Itália)	0-17 anos: 29 (221 anafilaxias em crianças)  Taxa de incidência por 100 000 pessoas-ano
Cetinkaya, 2013 <sup>39</sup>	2010-2011	Estudo retrospectivo de todos os internamentos de 45 hospitais de Istanbul obtidos a partir da base de dados regional <i>The Health Directorate Network of Istanbul</i> (Turquia)	1,95 (114 anafilaxias, 13 em ≤18 anos)  Taxa de incidência por 100 000 internamentos-ano
Tejedor-Alonso, 2012 <sup>21</sup>	2004-2005	Coorte observacional retrospectiva de todas as bases de dados de centros de saúde, clínicas e do SU do Hospital Universitário da cidade de Alcorcón (Espanha)	0-4 anos: 313,6 [230,5; 416,8] 5-9 anos: 74,4 [35,7; 136,8] 10-14 anos: 112,5 [61,5; 188,7] 15-19 anos: 124,5 [83,4; 178,8]  Taxa de incidência por 100 000 pessoas-ano, [IC 95%]
Moro Moro, 2011 <sup>20</sup>	2004-2005	Coorte observacional retrospectiva de todos os doentes que recorreram ao SU do Hospital Universitário da Fundação de Alcorcón (Espanha)	0-4 anos: 2,2 [1,4; 2,9] 4-9 anos: 0,2 [0,03; 0,5] 10-14 anos: 0,6 [0,2; 1,1] 15-19 anos: 0,6 [0,2; 1,1]  Incidência cumulativa por 1000 pessoas [IC 95%]
Vetander, 2011 <sup>23</sup>	2007	Coorte observacional retrospectiva de todas as crianças que recorreram aos três SU pediátricos de Estocolmo (Suécia)	0-17 anos: 32 29 (associada a alimentos)  Taxa de incidência por 100 000 pessoas-ano
Tejedor-Alonso, 2011 <sup>40</sup>	1999-2005	Estudo transversal retrospectivo de todos os internamentos no Hospital Universitário de Alcorcón (Espanha)	0-1 ano: 0,5 10 anos: 3,4  Incidência cumulativa por 5000 internamentos
Gonzalez-Perez, 2010 <sup>18</sup>	1996-2005	Coorte retrospectiva de todos os indivíduos presentes na base de dados <i>The Health Improvement Network</i> de 300 centros de saúde (Reino Unido)	10-19 anos: Não asmáticos: 18,0♂ / 12,5♀ Asma ligeira a moderada: 37,2♂ / 38,2♀ Asma grave: 144,2♂ / 89,7♀  Taxa de incidência por 100 000 pessoas-ano
Rudders, 2010 <sup>22</sup>	2001-2006	Coorte retrospectiva de todas as crianças que recorreram ao SU por reacção alérgica alimentar num hospital pediátrico de Boston (Estados Unidos)	0-18 anos: Em 2001: 14,9 Em 2006: 38  Taxa de incidência por 100 000 visitas-ano
<b>Prevalência</b>			
Ribeiro-Vaz, 2012 <sup>19</sup>	2000-2010	Avaliação transversal, retrospectiva de todas as notificações de farmacovigilância presentes na base de dados do sistema Nacional de Farmacovigilância Português	4-10% reacções adversas a fármacos (87 casos em ≤18 anos)
Morais-Almeida, 2007 <sup>43</sup>	2005-2006	Estudo transversal, retrospectiva de todos os doentes com anafilaxia reportados por elementos de um serviço de Imunoalergologia de um hospital de Lisboa (Portugal)	1,34% (103 casos de anafilaxia, 51 em ≤15 anos, população 7699)
Gaspar, 2013 <sup>44</sup>	2011	Estudo transversal, retrospectiva de todos os doentes com anafilaxia com menos de 18 anos reportados por elementos de um serviço de Imunoalergologia de um hospital de Lisboa (Portugal)	0-18 anos: 1,76% (64 casos de anafilaxia, população 3646 crianças)

SU – serviço de urgência

nientes do ambulatório, urgência ou internamento), com factores causais diferentes da reacção<sup>8-24</sup>; e denotando também a falta de estudos de base populacional<sup>35</sup>. Em 2006, após estabelecimento de critérios clínicos de diagnóstico consensuais, foi melhorada a consistência nas definições, sendo que estes critérios têm demonstrado boa sensibilidade e especificidade diagnóstica<sup>36</sup>. Contudo, a apresentação clínica de anafilaxia pode ainda dificultar o seu reconhecimento, particularmente nas crianças e em especial nos lactentes<sup>37</sup>. O risco de anafilaxia na infância é difícil de avaliar de forma precisa e os dados pediátricos são escassos<sup>28</sup>. Apesar de os desfechos fatais da anafilaxia serem raros<sup>12,16,17,38</sup>, os dados apontam para o seu aumento<sup>10,12,16</sup>. No Quadro 2 encontram-se descritos os estudos epidemiológicos publicados desde 2006, que utilizaram os critérios de diagnóstico de anafilaxia do simpósio NIAID-FAAN e que apresentaram dados relativos à incidência e prevalência de indivíduos da faixa etária pediátrica. Denota-se que mesmo após uniformização da definição os valores de incidência e de prevalência variam de acordo com a origem da população estudada, se proveniente de centro de saúde<sup>18,21</sup>, serviço de urgência<sup>20,22,23</sup> ou se houve necessidade de internamento<sup>39,40</sup>, sendo estes últimos menos prevalentes e incidentes, e do tipo de factor que causou a reacção, se alimentar<sup>22,41</sup> ou medicamentosa<sup>19</sup>. De forma global, apesar de não ser consistente em todos os estudos, as crianças até aos cinco anos<sup>20,21</sup> e a presença de comorbilidade, como a asma<sup>18</sup>, têm uma maior taxa de incidência de anafilaxia (Quadro 2). As crianças do género masculino têm também uma maior frequência de anafilaxia até aos 15 anos, sendo depois maior no género feminino<sup>42</sup>. Em relação aos dados portugueses de incidência e prevalência, eles variam também de acordo com a população estudada. Na análise de um ano de seguimento de doentes na consulta de Imunoalergologia no Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, verificou-se uma prevalência de 1,34% de anafilaxia, correspondendo a 103 casos, dos quais 56 tinham menos de 18 anos<sup>43</sup>. Numa avaliação mais recente, também na região de Lisboa, no Centro de Imunoalergologia do Hospital CUF Descoberto,

considerando a população pediátrica com menos de 18 anos, a prevalência foi de 1,76%<sup>44</sup>. Outro estudo, casuística, reporta 73 casos de anafilaxia numa retrospectiva de 9 anos de seguimento num hospital pediátrico do Porto, Hospital Maria Pia<sup>45</sup>. Num inquérito de base populacional em Portugal a prevalência de diagnóstico reportado pelos doentes de anafilaxia foi de 0,2%, tendo sido avaliados indivíduos apenas com mais de 14 anos<sup>46</sup>. O verdadeiro impacto epidemiológico da anafilaxia em idade pediátrica, tanto a nível internacional como nacional, ainda não é conhecido. As novas redes de bases de dados promovidas por sociedades científicas, como a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)<sup>47</sup>, e a sua notificação e registo em base única (Resumo Clínico Único do Utente, RCU2), da qual se destaca o recentemente implementado em Portugal, Catálogo de Alergias e outras Reacções Adversas (CPARA)<sup>48</sup>, são o caminho para o melhor reconhecimento e identificação de factores de risco associados, aliado à sua correcta notificação.

### Principais responsáveis e factores de risco de anafilaxia na faixa etária pediátrica

Em muitos países, incluindo Portugal, a alergia alimentar é a principal responsável pelos quadros de anafilaxia em idade pediátrica<sup>35,43,49,50</sup>, e parece estar a aumentar<sup>11</sup>, tal como o espectro de alimentos associados<sup>35</sup>. Outras causas menos frequentes incluem a alergia medicamentosa, ao látex e a veneno de himenópteros. Reacções anafilácticas devidas à administração de imunoterapia específica foram também já descritas, sendo que pelo aumento dos protocolos de dessensibilização a alimentos é expectável um aumento do risco de anafilaxia iatrogénica<sup>4,28,51,52</sup>. A anafilaxia de outras causas, nomeadamente as não alérgicas, é menos usual em crianças<sup>28</sup>.

Têm sido estudadas as principais causas de uma reacção anafiláctica, bem como os factores de risco e os co-factores associados a essa reacção (Quadro 3)<sup>35,53,54</sup>. Como descrito, o asmático parece ter um maior risco de anafilaxia e este risco cresce com a gravidade da asma<sup>18,54</sup>. Outro factor importante é a idade, sendo que no caso dos

**Quadro 3.** Factores e cofactores associados a um maior risco de gravidade de anafilaxia e mortalidade<sup>26,31</sup>

<b>Idade*</b>
Lactentes: Dificuldade de reconhecimento e subdiagnóstico Adolescentes e jovens: Aumento dos comportamentos de risco
<b>Comorbilidades*</b>
Asma e outras doenças respiratórias, especialmente se graves ou mal controladas Doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial Mastocitose sistémica Rinite alérgica e eczema <sup>†</sup> Depressão e outras patologias psiquiátricas ( <i>dificultam o reconhecimento dos sintomas</i> ) Patologia tiroideia ( <i>associa-se em alguns doentes a anafilaxia idiopática</i> )
<b>Medicação concomitante*</b>
Afectam o reconhecimento da anafilaxia: sedativos, hipnóticos, antidepressivos, álcool, drogas Aumentam a gravidade da reacção anafiláctica: inibidores da ECA e $\beta$ -bloqueadores
<b>Outros factores*</b>
Exercício Infecção concomitante, como é o caso das infeções respiratórias altas Período menstrual Stress emocional / ansiedade Exposição ambiental (ex. actividade de apicultor) Anafilaxia prévia recente Níveis basais de histamina aumentados Níveis basais de triptase aumentados Níveis reduzidos de actividade da acetil-hidrolase do factor activador de plaquetas, resultando em níveis aumentados de factor activador plaquetário Níveis reduzidos de actividade da ECA, resultando em níveis aumentados de bradicinina

ECA – Enzima conversora da angiotensina

\* Em alguns doentes vários factores têm de estar presentes simultaneamente para aumentar o risco, ou vários desencadeantes em simultâneo como no caso da anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão alimentar.

<sup>†</sup> Doenças atópicas são factor de risco para anafilaxia induzida pelo exercício, de causa alimentar ou associada ao látex, mas não para anafilaxia por veneno de himenópteros, antibióticos  $\beta$ -lactâmicos ou insulina.

lactentes as manifestações clínicas podem passar despercebidas, atrasando o diagnóstico<sup>55-57</sup>.

Recentemente, através do uso de alguns modelos de regressão logística, tem-se reconhecido a associação de factores a reacções de maior gravidade, permitindo uma abordagem mais adequada na prevenção da reacção anafiláctica<sup>52</sup>. Como cofactores, o exercício físico, os anti-inflamatórios não esteróides e o álcool associam-se a reacções mais graves. Nas crianças, sendo geralmente muito activas, é importante ter em consideração esta possi-

bilidade na abordagem diagnóstica e terapêutica<sup>58</sup>. A infecção parece também ser relevante em cerca de 2,5 a 3% das reacções anafilácticas<sup>53</sup>. No caso do exercício físico, a associação com a ingestão alimentar pode ser o principal desencadeador da reacção. Esta associação levou à definição de uma nova entidade, a anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de alimentos, que se caracteriza por estar dependente de um grupo de alimentos específicos ou componentes alimentares ou apenas da ingestão alimentar inespecífica. O mecanismo que explica

o papel destes cofactores ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas parece estar dependente do aumento da absorção intestinal, no caso da ingestão alimentar, do alergénio potenciado por estes elementos, o que promove a indução de anafilaxia mesmo com pequenas doses de alergénio<sup>53</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A história clínica é a ferramenta mais importante, não só para estabelecer o diagnóstico de anafilaxia, como para determinar o factor causal. É essencial, desde logo, conhecer para poder reconhecer as manifestações de anafilaxia, particularmente em idade pediátrica.

A apresentação clínica é variável ao longo da idade, podendo ter formas de apresentação menos comuns que nos adultos, nomeadamente no primeiro ano de vida<sup>49,59,60</sup>. Num estudo que caracterizou as manifestações clínicas de anafilaxia de acordo com a idade em cerca de 605 crianças que recorreram ao serviço de urgência por um período de 6 meses, verificou-se que o envolvimento cutâneo era predominante em  $\geq 85\%$  em todos os grupos etários (lactente, idade pré-escolar, escolar e adolescentes), contudo não é obrigatória a sua presença numa reacção anafiláctica<sup>4,61</sup>. Em  $\geq 50\%$  as crianças apresentaram sintomas gastrointestinais, sendo a sintomatologia respiratória frequente em mais de 70% dos casos, contudo mais prevalente na idade pré-escolar (atingindo os 80%). Esta tendência clínica tem sido corroborada por estudos prévios em outras séries mais pequenas de casos<sup>62,63</sup>.

Na avaliação diagnóstica é necessária uma anamnese completa, descrevendo a data e a duração de todos os episódios, a evolução da sintomatologia, o local / ambiente em que a criança se encontrava, o número de episódios reprodutíveis ocorridos no passado, a presença de história pessoal de atopia, o tratamento administrado e todas as possíveis causas e cofactores<sup>49,53,64</sup>. Devem ser sistematicamente inquiridas as ingestões alimentares e medicamentosas prévias ao episódio, a ocorrência de picada de hime-

nóptero, o contacto com látex, a concomitância com exercício físico ou a relação com outro factor físico, como o calor, o frio, ou a actividade sexual, e se houve ingestão de bebidas alcoólicas, particularmente no caso dos adolescentes<sup>31,49</sup>. Considerando-se também a clínica e os potenciais diagnósticos diferenciais, que serão dependentes da idade da criança em questão<sup>31</sup>.

## Anafilaxia no lactente e em idade pré-escolar

Encontram-se reportadas reacções anafiláticas desde o primeiro mês de vida<sup>4</sup>, tendo sido já identificados casos com alguns desfechos fatais<sup>38,65,66</sup>. O lactente apresenta um risco acrescido de anafilaxia. Os motivos que o justificam não se encontram ainda completamente esclarecidos, mas parecem estar dependentes da dificuldade do reconhecimento por parte dos cuidadores, potenciada pela presença de comorbilidades nestes, como depressão, uso de medicação, como sedativos, abuso de álcool ou outras drogas, que afectem a sua capacidade de prestação de cuidados; para além disso o lactente encontra-se de forma mais frequente com infecções respiratórias que podem ser um cofactor para uma maior gravidade da reacção<sup>55</sup>. A peculiaridade diagnóstica da anafilaxia no lactente encontra-se associada à dificuldade no seu reconhecimento clínico, que é partilhada pelos profissionais de saúde<sup>55,56</sup>. Esta dificuldade é explicada por diferentes motivos: frequentemente ser nesta idade que ocorre a primeira manifestação clínica de sensibilização ao alergénio; a subjectividade na identificação dos sintomas, como prurido, congestão nasal, sensação de náusea ou cólica<sup>55,56</sup>; a presença de sinais difíceis de interpretar, pois podem ocorrer num lactente normal ou associados a outra patologia, como a regurgitação, dejeções líquidas após a amamentação, cólicas abdominais, choro súbito e irritabilidade, ou rubor, rouquidão / disфонia após uma crise de choro e a presença de sinais facilmente reconhecidos, mas inespecíficos, como urticária generalizada, sintomas respiratórios súbitos de tosse, engasgamento, estridor, pieira ou alteração do estado de consciência com letargia<sup>55</sup>. Topal *et al.* comparou a sintomatologia entre crianças e lactentes e verificou que

a presença de vômitos recorrentes foi significativamente mais frequente em lactentes e que estes apresentavam uma elevada percentagem de sintomas inespecíficos, como irritabilidade (69%), choro persistente (44%) e sonolência (26%)<sup>63</sup>.

A anafilaxia de causa alimentar é a etiologia mais comum nesta faixa etária<sup>4,6,43,44,67-71</sup>. Os alimentos mais frequentemente envolvidos na grande maioria das séries são o leite de vaca e o ovo<sup>4,43,44,61,67,70,72</sup>, contudo há algumas exceções, e noutros países, como a Austrália<sup>12</sup> e nos Estados Unidos<sup>61</sup>, há uma preponderância do amendoim e dos frutos secos, mas também em outros países a soja, os frutos frescos, o peixe e o marisco têm sido implicados<sup>12,73</sup>. Contudo, qualquer alimento pode estar envolvido, incluindo produtos muitas vezes encarados pelos pais / prestadores de cuidados como inofensivos, como é o caso de alguns tipos de fórmulas lácteas, ou produtos contaminados pelo alérgeno; também pode ocorrer reacção com alimentos que habitualmente não fazem parte da dieta nesta idade, como por exemplo sésamo, cujos vestígios podem passar despercebidos<sup>4,61,67,70,72</sup>. Por outro lado, os cuidadores podem não estar a par de exposições acidentais que tenham contribuído para a sensibilização, e por isso o diagnóstico de anafilaxia de causa alimentar não deve ser excluído quando estes negam o contacto prévio da criança com o alérgeno. Apesar de menos frequentes, os fármacos, principalmente os antibióticos, e entre estes os  $\beta$ -lactâmicos, seguidos dos anti-inflamatórios não esteróides, como o ibuprofeno, também podem estar implicados<sup>43,44,47,74,75</sup>. A alergia ao látex tem uma ligação com a exposição a intervenções cirúrgicas prévias, contudo o contacto é frequente nesta faixa etária, em brinquedos de borracha, chupetas, tetinas de biberão e aspiradores nasais, sendo que podem ter também potencial para sensibilização e serem indutores de reacção alérgica<sup>76</sup>. As picadas de himenópteros também estão descritas como causa de anafilaxia, mas de uma forma menos frequente e menos ainda nos lactentes<sup>71</sup>. Relativamente às vacinas, um motivo de preocupação nos pais / prestadores de cuidados, raramente são causa de anafilaxia, incluindo em lactentes;

estima-se que há um risco de reacção de apenas 1,53 casos por milhão de administrações (IC95%: 0,04-8,52)<sup>77</sup>.

### Anafilaxia em idade escolar

As doenças alérgicas afectam uma em cada 4 crianças em idade escolar<sup>78</sup>, não sendo por isso de surpreender que cerca de 80% dos episódios de anafilaxia em idade pediátrica ocorra nesta faixa etária<sup>9</sup>. Clinicamente apresentam sintomatologia mais específica, com predomínio de sintomas cutâneos, seguidos dos respiratórios e dos gastrintestinais<sup>52,63</sup>. Os sintomas cardiovasculares foram observados de forma menos frequente, aliada à dificuldade de avaliação e interpretação dos valores da pressão arterial na criança<sup>52,63</sup>. Tal como nos lactentes, a causa mais comum de anafilaxia é a alergia alimentar<sup>6,43,44,65,67,79,80</sup>, notando-se um aumento do espectro de alimentos associados a uma reacção anafiláctica<sup>35</sup>. Mantendo-se o leite e o ovo como os mais predominantes, os frutos secos e o amendoim ocupam o primeiro lugar em algumas séries<sup>23,80</sup> e o marisco e os frutos frescos aumentam a sua prevalência como causa de anafilaxia nestas idades<sup>23,41,44,63,70,72,73</sup>. Nota-se também um aumento da frequência de anafilaxia induzida por outras causas, como por medicamentos, principalmente antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides, por veneno de himenópteros, associada ao exercício e ao contacto com o frio<sup>23,43,63,72,73</sup>.

O local onde ocorrem as reacções pode sofrer mudanças, sendo que quase 30% das anafilaxias ocorrem em ambientes exteriores<sup>63,81</sup> e entre 10 a 18% das reacções alérgicas de causa alimentar ocorrem na escola<sup>62,79</sup>. Esta alteração pode ser um motivo de preocupação para os cuidadores. Num estudo efectuado no Reino Unido, cerca de 2/3 das escolas tinham pelo menos uma criança em risco de anafilaxia (definida pela presença de história clínica compatível ou pelo facto de serem portadoras de dispositivo para auto-administração de adrenalina), mas menos de metade tinham um professor treinado na abordagem desta patologia e apenas cerca de 10% das escolas tinham adrenalina disponível para administração<sup>9,82</sup>. Uma



vez que cerca de 1/5 das reacções anafilácticas inaugurais ocorre na escola<sup>83</sup>, ainda que não haja nenhuma criança em risco de anafilaxia inscrita, é importante que todos os estabelecimentos de ensino tenham pelo menos um elemento, professor ou enfermeiro, capacitado no reconhecimento e abordagem da anafilaxia, assim como fármacos disponíveis para o seu tratamento<sup>28,78</sup>. De igual modo na avaliação diagnóstica do agente etiológico, caso a reacção ocorra num ambiente externo ao familiar, deve ser averiguada a descrição da reacção e os eventos que a precederam por quem assistiu ao evento, como o professor.

### **Anafilaxia no adolescente**

A adolescência é uma época de rápido desenvolvimento, a nível físico, cognitivo, psicológico e social. Os adolescentes têm de se adaptar aos seus novos direitos, novas responsabilidades e compromissos e desenvolver uma maior auto-suficiência, nomeadamente no âmbito da sua saúde<sup>84</sup>. Esta é a faixa etária em que se registam mais desfechos fatais decorrentes de reacções alérgicas<sup>38,65,85,86</sup> e algumas explicações têm sido apontadas: a redução de supervisão dos cuidadores; os adolescentes têm de tomar decisões sobre as suas escolhas, nomeadamente na necessidade de evicção; o reconhecimento e tratamento de uma reacção alérgica é-lhes imputado ou aos que os rodeiam, muitas vezes pessoas que não os seus cuidadores; os comportamentos de risco em adolescentes são geralmente atribuídos a uma valorização reduzida de perigos potenciais e uma crença de que as consequências podem ser controladas<sup>2,86</sup>. Porém, num estudo publicado recentemente envolvendo adolescentes com anafilaxia de causa alimentar, era muito maior a percentagem que assumia comportamentos de risco ao ingerir um produto que potencialmente poderia desencadear uma reacção anafiláctica na presença dos pais (36%) do que a que assim procedia quando saía com amigos (14%)<sup>87</sup>.

Clinicamente os adolescentes apresentam, em relação às crianças mais novas, uma maior prevalência de sintomas cardiovasculares, encontrando-se valores de cerca de 12% nas séries publicadas<sup>61</sup>.

Outras causas de anafilaxia assumem também maior preponderância neste grupo etário, como é o caso da alergia medicamentosa e da alergia a veneno de himenópteros<sup>43,63,72</sup>. Relativamente à alergia alimentar, os alimentos envolvidos são também diferentes, destacando-se a alergia ao marisco e aos frutos secos<sup>22,43,44</sup>. Dentro dos factores causais, na adolescência os quadros de anafilaxia associada ao exercício, dependente ou não da ingestão alimentar, são também mais frequentes<sup>63,72</sup>.

### **Diagnóstico diferencial nas faixas etárias pediátricas**

Na abordagem diferencial diagnóstica nas crianças, deve ser considerada a urticária aguda generalizada e a crise de asma, que coexistem frequentemente numa reacção anafiláctica<sup>26</sup>. Na avaliação do quadro clínico deve-se, no caso do lactente e em idade pré-escolar, adaptar este diferencial de acordo com a sintomatologia manifestada<sup>55,56</sup>. Considerando outras causas de dificuldade respiratória, como obstrução respiratória congénita (ex. laringomalacia) ou adquirida (ex. laringite, bronquiolite e aspiração de corpo estranho); outras razões para a presença de sintomas gastrintestinais, como obstruções congénitas (ex. estenose do piloro) ou adquiridas, nomeadamente a invaginação intestinal, a gastrenterite infecciosa ou a enterocolite induzida por proteínas; do ponto de vista neurológico, a crise convulsiva ou estado pós-ictal que podem ocorrer pela primeira vez na infância, bem como a possibilidade de traumatismo craniano, sobretudo, mas não só, se outros estigmas de abuso ou maus-tratos estiverem presentes; e, ainda, é necessário excluir a possibilidade de uma intoxicação medicamentosa ou a presença de uma doença metabólica<sup>55,56</sup>. Nos lactentes, tem-se incluído também a síndrome da morte súbita do lactente neste diagnóstico diferencial<sup>56</sup>. Estudos prévios demonstraram uma associação a casos de morte súbita de etiologia não esclarecida de uma elevação no sangue da forma  $\beta$ -triptase<sup>88</sup>. A triptase sérica é um marcador mastocitário que apresenta duas isoformas: a  $\alpha$ -triptase é constitucional e está aumentada na mastocitose sistémica; a  $\beta$ -triptase aumenta durante a activação e desgranulação dos mastócitos que ocorre na reacção anafiláctica<sup>32</sup>.

A reacção vaso-vagal, por vezes associada a hipotensão, pode confundir-se com anafilaxia, contudo melhora com o decúbito e normalmente associa-se a palidez, diaforese e bradicardia, na ausência de sintomas cutâneos, como urticária ou *flushing*<sup>31,49</sup>. As síndromes pós-prandiais, patologias associadas a *flushing* ou síndromes com excessiva produção endógena de histamina, da qual se destacam a mastocitose sistémica e alguns tipos de leucemia, são situações menos frequentes que devem ser também consideradas<sup>31,32</sup>. Doenças não orgânicas, como um ataque de pânico, a disfunção das cordas vocais ou mesmo a síndrome de Munchausen ou o Munchausen *by proxy*, podem entrar no diagnóstico diferencial<sup>31,49</sup>. Quando da recolha da história clínica, e de forma adaptada à idade e ao momento em que ocorreram, devem ser mantidas em mente as hipóteses de diagnóstico diferencial, mesmo em doentes com antecedentes prévios de anafilaxia<sup>49</sup>.

#### **Papel dos exames complementares de diagnóstico**

Os exames complementares de diagnóstico, embora inespecíficos, podem apoiar ou confirmar uma suspeita clínica de anafilaxia ou excluí-la mediante a comprovação de outro diagnóstico. Do ponto de vista laboratorial, algumas opções estão disponíveis, como o doseamento de histamina ou triptase séricas na altura do episódio. A elevação dos seus níveis é um indicador favorável, embora não seja específico de anafilaxia; por exemplo, os níveis de histamina podem encontrar-se elevados em doentes com escombroidose, com enfarte agudo do miocárdio ou em trauma. Acresce que os níveis de triptase, formada durante a activação e desgranulação dos mastócitos numa reacção, estão habitualmente aumentados na anafilaxia de causa medicamentosa ou por picada de himenópteros, assim como nos indivíduos com hipotensão e choque, mas é menos provável a sua elevação nos casos de anafilaxia de causa alimentar<sup>64,89</sup>. O seu doseamento, em particular da  $\beta$ -triptase, recomenda-se que seja efectuado até um máximo de 6 horas após o início dos sintomas (idealmente entre os 30 e os 90 minutos), sendo que a sua avaliação seriada, com elevação seguida de regressão em menos de

24 a 48 horas para valores basais, é indicativa de activação mastocitária e permite apoiar o diagnóstico<sup>32</sup>. Outros marcadores de anafilaxia têm sido investigados, e parece promissor o papel do doseamento da carboxipeptidase<sup>64</sup>. Contudo, nenhum destes estudos laboratoriais permite prever o risco de anafilaxia ou o grau de gravidade da reacção<sup>26,28,78</sup>.

A confirmação do factor etiológico de anafilaxia é efectuada com base na história clínica, apoiada por exames complementares que permitem avaliar a presença de sensibilização alérgica. É fundamental que a estratégia de investigação seja individualizada e contextualizada, pois muitos são os casos de sensibilização assintomática na população em geral<sup>90</sup>. Dentro da avaliação podem ser efectuados testes *in vivo* e/ou *in vitro*<sup>91</sup>. A avaliação *in vivo* deve ser efectuada pelo menos 3 a 4 semanas após a reacção, de forma a permitir que os mastócitos recuperem a sua normal capacidade de libertação de mediadores<sup>31</sup>. Incluindo-se neste grupo os testes cutâneos por picada ao agente causal suspeito (ex. alérgenos alimentares, látex, antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e venenos de himenópteros), sob a forma de extracto alérgico padronizado<sup>32</sup>. Na presença de testes cutâneos por picada com extractos alérgicos negativos, uma suspeita clínica forte, particularmente no caso de alérgenos alimentares, a realização de testes por picada com o alimento em natureza pode ser necessária<sup>92</sup>. No estudo de alergia a veneno de himenópteros e para os fármacos, quando apropriado e quando o teste cutâneo por picada tiver sido negativo, devem ser realizados testes cutâneos intradérmicos, segundo metodologia normalizada<sup>93-95</sup>; contudo têm a desvantagem de poderem acompanhar-se de reacções sistémicas e serem mais dolorosos, o que pode limitar o seu uso em crianças. Quando a suspeita é a anafilaxia induzida pelo frio, o teste do cubo de gelo deve ser utilizado, aplicado por um período variável até 20 minutos, sendo que quanto menor for o intervalo de tempo até à reacção, maior a probabilidade de uma reacção sistémica grave<sup>91</sup>.

Na pesquisa do diagnóstico do factor causal podem ser aplicados estudos *in vitro*, dos quais se destacam o

doseamento sérico de IgE específica e a avaliação de sensibilização a alérgenos *major*, que de acordo com sensibilização a determinado componente alérgico pode ter um papel na avaliação do prognóstico, probabilidade de recorrência e persistência das reacções<sup>90,96</sup>. De forma a melhorar o valor preditivo positivo diagnóstico das avaliações por IgE, nomeadamente na alergia alimentar, têm-se efectuado estudos para definir níveis de decisão diagnóstica com determinação de valores *cut-off*. Porém, estes devem ser interpretados de forma cautelosa, pois tendem a variar entre diferentes centros, encontrando-se dependentes da idade, do tipo de doentes seleccionados, do protocolo e dos critérios de diagnóstico usados na confirmação clínica da alergia<sup>96</sup>.

As provas de provocação são o *gold-standard* no diagnóstico e poderão estar indicadas em circunstâncias específicas, a realizar em meio hospitalar e em centros diferenciados, pelo risco de reacções graves, com o intuito de confirmação ou exclusão desse agente causal<sup>26,32,90</sup>. Dependendo do agente suspeito, pode ser efectuada com alimentos, fármacos ou com exercício físico, associado ou não à ingestão de alimentos<sup>26,32</sup>.

A abordagem diagnóstica, particularmente nas faixas etárias pediátricas, deverá ser adaptada à idade, mas também ao caso em particular. As diferentes formas de apresentação clínica e a probabilidade de determinado agente etiológico estar implicado, variando de acordo com a idade, deve ser considerada, bem como os diagnósticos diferenciais. Da mesma forma o tratamento, apesar de assentar em iguais pilares, pode necessitar de algumas adaptações de acordo com a faixa etária.

## ABORDAGEM DA ANAFILAXIA – TRATAMENTO DO EPISÓDIO AGUDO

Os factores-chave na abordagem da anafilaxia estão dependentes de um diagnóstico adequado e intervenção médica imediata, sendo a precocidade da intervenção fundamental para o sucesso terapêutico<sup>97</sup>. O tratamento de

primeira linha, de acordo com a medicina baseada na evidência<sup>90,98,99</sup>, assenta na administração de adrenalina intramuscular, numa dose máxima de 0,5mg (0,01 mg/kg) de uma solução a 1:1000, podendo ser repetida após 5 minutos<sup>26,90</sup>. No tratamento da anafilaxia, os efeitos  $\alpha_1$  adrenérgicos da adrenalina (vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica e diminuição do edema da mucosa) e alguns dos efeitos  $\beta_2$  adrenérgicos (broncodilatação e diminuição da libertação de mediadores por mastócitos e basófilos) são de importância crucial<sup>90,98,100,101</sup>. A não utilização de adrenalina é um factor de risco para anafilaxia bifásica e para maior gravidade da reacção e morte<sup>90,98</sup>. A anafilaxia bifásica consiste na ocorrência de uma segunda reacção anafiláctica após um período assintomático habitualmente de 1 a 8 horas, mas que pode prolongar-se até 24 horas, ou mesmo em casos excepcionais até 72 horas. Uma abordagem protocolada, guiada por um algoritmo simples e rápido, permite melhorar a eficácia e a rapidez do tratamento<sup>32,52,90</sup> (Figura 1).

Numa fase inicial, particularmente na faixa etária pediátrica, é fundamental, aliado ao reconhecimento clínico, obter uma estimativa do peso corporal e idade do doente, pois este vai guiar a dose-alvo de adrenalina e da restante terapêutica a administrar<sup>26,28,90,102</sup> (Figura 1). A via e o local de administração da adrenalina mais adequado é a injeção intramuscular na face antero-lateral da coxa<sup>26,98,100,101,103</sup>. Num estudo comparativo entre a administração por via intramuscular *versus* a subcutânea em crianças, demonstrou-se que a absorção por via intramuscular é significativamente mais rápida (o tempo necessário para obter o pico máximo de adrenalina plasmática é em média de 8 minutos, contrastando com 34 minutos para a via subcutânea)<sup>32,104</sup>. Comparando a administração de adrenalina por via intramuscular efectuada na coxa *versus* no braço, concluíram que a aplicação na coxa permite obter níveis plasmáticos de adrenalina significativamente mais elevados<sup>105</sup>.

A verificação e a reavaliação contínua do doente é essencial para assegurar e monitorizar a resposta clínica e, caso necessário, instituir novas medidas e manter me-

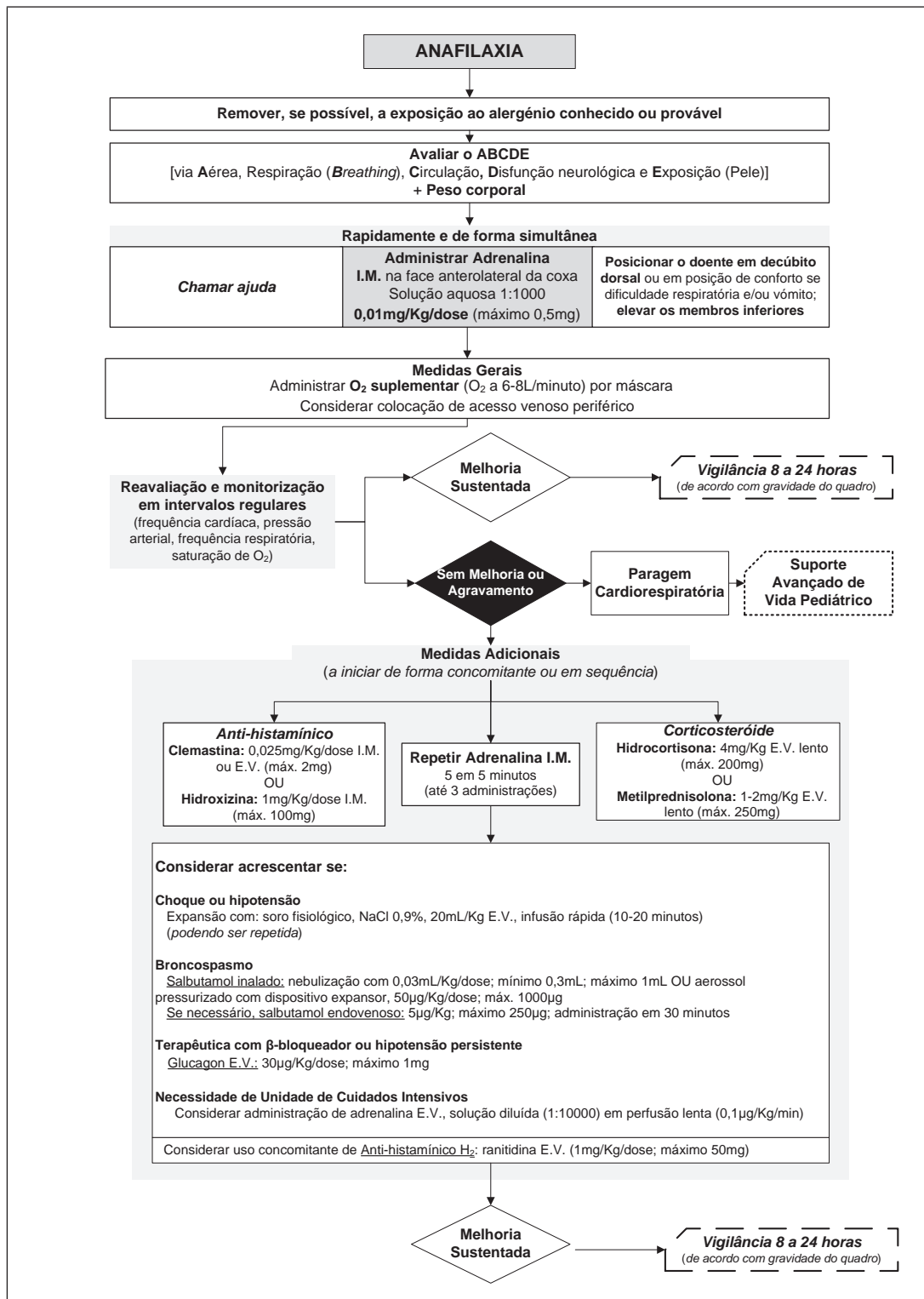


Figura I. Algoritmo de abordagem de anafilaxia<sup>2,26,32</sup>

didias gerais, nomeadamente adequação da posição do doente e verificação e manutenção da permeabilidade das vias aéreas e melhorar a oxigenação com suplementação de oxigénio<sup>32</sup>. Tal como se encontra descrito na Figura 1, se necessário podem-se utilizar medidas adicionais, nomeadamente a administração de anti-histamínicos H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, corticosteróides, fluidoterapia e terapêutica broncodilatadora<sup>32</sup>. Os anti-histamínicos são utilizados particularmente para alívio sintomático dos sintomas de prurido, urticária e angioedema, bem como dos sintomas nasais e oculares, contudo a sua eficácia no tratamento da anafilaxia não está comprovada<sup>26,106</sup>. Relativamente ao uso de corticosteróides sistémicos, não existem ensaios clínicos, controlados e randomizados que apoiem a sua utilização, mas têm o potencial teórico de poderem reduzir a presença e a gravidade das reacções tardias, bem como os sintomas bifásicos<sup>107</sup>. Em caso de anafilaxia refractária (por ex. em doentes medicados com  $\beta$ -bloqueantes) pode ser necessária a administração de glucagon (com efeitos cronotrópico e inotrópico positivos, independentes dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos)<sup>32</sup>.

Após a terapêutica aguda de uma reacção anafiláctica, o doente deve ser mantido em vigilância pelo menos 8 a 24 horas, individualizado de acordo com o quadro clínico, e com facilidade de acesso aos cuidados de saúde<sup>49</sup> (Figura 1). Um motivo que contribui para a necessidade de vigilância é a possibilidade de uma reacção bifásica<sup>26,100</sup>, que tem sido descrita em 5 a 20% dos casos, com menor frequência em idade pediátrica (frequência máxima descrita de 11%)<sup>26,95,108</sup>. Em algumas séries a percentagem de reacções bifásicas chega a ocorrer em cerca de 6% das crianças internadas com anafilaxia<sup>109</sup>. Os factores de risco que têm sido identificados para ocorrência de reacção bifásica são: ausência ou atraso na administração de adrenalina; ausência de administração de corticosteróides; resposta inicial mais grave (com necessidade de >1 dose de adrenalina para a resolução) ou mais prolongada<sup>108,110</sup>. Na altura da alta, a criança deve ser orientada para consulta de Imunoalergologia e prescrito dispositivo para auto-administração de adrenalina em caso de novo episódio de anafilaxia.

## ABORDAGEM APÓS A ALTA E PREVENÇÃO

No momento da alta a criança e os seus cuidadores devem estar preparados caso ocorra um novo episódio de anafilaxia<sup>52</sup>. Para tal, devem ter um plano de acção de emergência de anafilaxia por escrito e serem portadores de um dispositivo para auto-administração de adrenalina<sup>26,28</sup>. No caso da criança, este plano deve também ser fornecido à escola. Neste deverá constar o diagnóstico, a descrição dos sintomas possíveis e a atitude terapêutica adaptada caso a caso, bem como a identificação dos contactos de emergência<sup>32</sup>. O doente e a sua família, ou conviventes, com destaque para os prestadores de cuidados na escola, devem também aprender o manejo correcto do auto-injector de adrenalina e devem estar alertados para a necessidade de verificação do prazo de validade do mesmo<sup>32,83</sup>.

A nível mundial, apenas 59% dos países pertencentes à *World Allergy Organisation* (WAO) têm disponíveis dispositivos para auto-administração de adrenalina (WAO survey 2007): Anapen<sup>®</sup> (Lincoln Medical, Salisbury, Reino Unido), EpiPen<sup>®</sup> (Dey, Napa, Estados Unidos) ou Twinjet<sup>®</sup> (Verus Pharmaceuticals, San Diego, Estados Unidos)<sup>32</sup>. Existem em Portugal dois dispositivos auto-injectores de adrenalina em doses fixas: Anapen<sup>®</sup> 0,15mg e Anapen<sup>®</sup> 0,3mg. Em adultos ou em crianças com  $\geq 30$ kg deve ser prescrito 0,3mg, nas crianças com <30kg o de 0,15mg é o mais adequado; no entanto, em crianças com peso entre 20 e 30kg pode ser ponderada a dose de 0,3mg em situações de maior risco, como: diagnóstico concomitante de asma; anafilaxia a amendoim ou frutos secos; anafilaxia a veneno de himenópteros; história de reacção muito grave / potencialmente fatal; dificuldade no acesso a cuidados médicos de emergência<sup>32</sup>. Nestas circunstâncias pode ser recomendada a prescrição de dois dispositivos auto-injectores de adrenalina<sup>28,32,52</sup>. Mais recentemente, não estando ainda disponível a nível nacional, foi produzido um dispositivo auto-injector de adrenalina com uma dose de 0,5mg (Anapen<sup>®</sup> 0,5mg) indicada para indivíduos com peso corporal >60kg<sup>32</sup>. Para as crianças com menos de 15 kg, a dose de 0,15 mg pode levar a uma ligeira sobredosagem, contudo

esta não apresenta risco de maior na criança saudável, sendo que para os cuidadores a necessidade de adequar a dose com uso de uma ampola de adrenalina traz francas limitações associadas à dificuldade e tempo de administração numa emergência<sup>28,55</sup>.

Aconselha-se também que a criança e adolescente seja portador de identificativo (cartão, pulseira ou colar) da sua situação clínica, e deve ser reconhecida por todos os funcionários da escola<sup>28</sup>.

Tem-se verificado que muitas crianças e adolescentes que sofrem uma anafilaxia, mesmo quando associada a sintomas graves com dificuldade respiratória, sibilância ou disфонia e perda de consciência, não usam adrenalina<sup>52</sup>. Num estudo multicêntrico com avaliação de 969 crianças e adolescentes, apenas 16,7% (IC95% entre 11,7-21,3%) usaram o seu auto-injector de adrenalina<sup>111</sup>. O principal motivo neste estudo foi não terem considerado que seria necessário efectuar medicação<sup>111</sup>. Em outro estudo, numa população de adolescentes, os principais motivos para a não utilização do auto-injector de adrenalina foram a falha no reconhecimento dos sintomas, as dúvidas na técnica e o receio na sua administração<sup>112</sup>. De facto, o período da idade escolar e adolescência consiste num momento em que ocorre uma transferência de responsabilidades dos pais para as crianças na identificação da reacção e no uso do auto-injector de adrenalina, devendo esta mudança ser mediada na consulta pelo imunologista<sup>113</sup>. Para melhorar a qualidade de vida e a forma como lidam com a doença é necessário manter um constante apoio psicossocial e educacional<sup>85,87</sup>, que pode ocorrer sob a forma de: sessões educacionais no hospital / clínica; revisão frequente da técnica do auto-injector e treino com dispositivos reais; sensibilização para os riscos e consequências da não utilização do dispositivo auto-injector de adrenalina.

### **Evicção e imunomodulação**

A prevenção específica, após diagnóstico etiológico da anafilaxia, baseia-se essencialmente na evicção do estímulo alérgico implicado (alimento, fármaco ou látex), frio, exercício ou ingestão alimentar nas 4 a 6 horas antes do

exercício<sup>26,32,90</sup>. A educação do doente, família e contactos, bem como a informação presente num plano de acção e disseminado na comunidade, é imprescindível para que esta evicção seja eficaz, devendo também estar alertados para a problemática dos alérgenos ocultos e da reactividade cruzada entre alérgenos<sup>49,78,90,102</sup>.

No caso dos alérgenos alimentares, os doentes e familiares devem reconhecer a possibilidade de uma reacção alérgica após ingestão, contacto ou mesmo inalação deste tipo de alérgenos<sup>26-28</sup>. A monitorização da possibilidade de presença de alérgenos ocultos ou de reactividade cruzada, que podem constituir um perigo potencial no ambiente em que a criança está envolvida, infantil, restaurantes, casa de amigos, entre outros, é essencial<sup>28</sup>. Todavia, este é um comportamento que gera ansiedade tanto nas crianças, como nas suas famílias, e mesmo com alguns cuidados podem ocorrer exposições acidentais<sup>90</sup>. Portanto, estas medidas devem ser adaptadas não só ao alimento a que o doente está sensibilizado, mas aos seus hábitos de dieta e métodos de preparação dos alimentos, e devem ser particularmente cautelosos nas refeições fora de casa, em que por vezes há algum desconhecimento dos métodos de preparação dos alimentos e da potencial presença de vestígios<sup>90,114</sup>. No caso particular da alergia ao látex devem ser assumidas precauções quando a criança é submetida a cirurgia ou durante procedimentos médico-cirúrgicos, como tratamentos dentários<sup>28,115</sup>. A possibilidade de alergia a frutos e outros alimentos de origem vegetal com reactividade cruzada descrita com látex deve também ser investigada, e deve ser fornecida ao doente e prestadores de cuidados a lista de alimentos implicados na síndrome látex-frutos<sup>115</sup>.

A imunoterapia é uma forma de intervenção específica que se tem revelado muito eficaz na anafilaxia a veneno de himenópteros e na anafilaxia ao látex. No caso da anafilaxia por veneno de himenópteros, a protecção mostrou eficácia em 98% dos doentes em idade pediátrica<sup>27</sup>. Outra forma de intervenção terapêutica específica que tem vindo a ter uma importância crescente é a dessensibilização oral a fármacos (antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides, citostáticos) e a alimentos (leite de vaca, amendoim e ovo)<sup>90,116</sup>.

No caso de anafilaxia idiopática, com episódios frequentes ( $\geq 6$  episódios por ano ou  $\geq 2$  episódios em 2 meses), deve ser instituída terapêutica diária preventiva com anti-histamínicos  $H_1$  e corticoterapia sistémica prolongada<sup>49</sup>.

### O papel da comunidade na prevenção

Sendo que, particularmente nas crianças e adolescentes, o ambiente exterior, que inclui a escola e outros locais onde estas permanecem por longos períodos e podem encontrar-se em risco para reacção anafiláctica, são necessárias medidas globais para manter este ambiente controlado. Será importante que os profissionais de saúde assumam um papel sensibilizador da comunidade em geral e das autoridades. As autoridades devem ser alertadas de forma a estabelecerem medidas que indiquem um maior controlo destes ambientes e atenção para situações de risco. O exemplo de implementação de medidas legislativas é o da província do Ontário, no Canadá, que instituiu a *Sabrina's Law*. Esta lei permitiu criar e alertar nas escolas públicas para medidas preventivas que incluem: minimização da exposição ao alérgeno, treino dos que frequentam a escola e autorização do uso de auto-injectores de adrenalina na suspeita de reacção anafiláctica, mesmo se previamente não diagnosticada<sup>52,117</sup>. Num estudo que comparou a presença ou não desta medida legislativa demonstrou que havia mais esforços no sentido de dar melhores cuidados aos estudantes em risco nessas escolas com apoio legislativo<sup>117</sup>.

### CONCLUSÃO

Uma reacção anafiláctica pode ocorrer em qualquer idade. A sua abordagem nas faixas etárias pediátricas requer competências clínicas no reconhecimento da sua sintomatologia, bem como a adequação dos seus critérios diagnósticos e abordagem terapêutica. A sintomatologia clínica é variável desde o primeiro ano de vida até à adolescência, sendo que esta mudança deve ser acompa-

nhada pelo médico, identificada e alertada ao prestador de cuidados. Na criança com anafilaxia, a mudança dos sintomas clínicos, bem como os estímulos envolventes de um novo meio, a escola, e a aquisição de autonomia no adolescente devem ser acompanhados durante o seguimento pelo médico assistente. A orientação clínica precoce desde o primeiro episódio para consulta de Imunoalergologia, especialidade transversal a todas as idades, permitirá a atempada investigação do agente causal, indicações das melhores atitudes preventivas de contacto com esse agente e eventual controlo, caso necessário, de uma reacção anafiláctica. A necessidade de uma abordagem em comunidade, instituição de políticas adequadas e comportamentos preventivos nas escolas terá também um papel na melhoria do cuidado da anafilaxia nestas faixas etárias. Mais ainda, a necessidade de conhecer a realidade da anafilaxia na criança implica uma adequada notificação através de bases de dados nacionais, como o CPARA. Melhorando o conhecimento deste problema, será possível encontrar novas estratégias de controlo e abordagem adaptadas para estas faixas etárias. A melhoria dos cuidados permitirá melhorar a qualidade de vida destes doentes e das suas famílias e diminuir o risco de futuras reacções.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

*Contacto:*

Diana Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

E-mail: disolha@gmail.com

### REFERÊNCIAS

1. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170-2.
2. 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.
3. Botelho C, Cruz L, Rodrigues J, Castel-Branco M. Anafilaxia: Revisão de 10 anos num hospital central de Portugal. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:57-71.
  4. Bragança S, Acworth J, McKinnon D, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159-63.
  5. Campbell RL, Luke A, Weaver AL, St Sauver JL, Bergstralh EJ, Li JT, et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:631-6.
  6. Mehl A, Wahn U, Niggerman B. Anaphylactic reactions in children—a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-5.
  7. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:166-71.
  8. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting – elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012;67:1451-6.
  9. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
  10. Decker W, Campbell R, Manivannan V, Luke A, St Sauver J, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
  11. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
  12. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
  13. Lin R, Anderson A, Shah S, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalization in the first two decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:387-93.
  14. Poulos L, Waters A, Correll P, Loblay R, Marks G. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:878-84.
  15. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008;101:139-43.
  16. Shen Y, Li L, Grant J, Rubio A, Zhao Z, Zhang X, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int* 2009;186:1-5.
  17. Simon MR, Mulla ZD. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. *Allergy* 2008;63:1077-83.
  18. González-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098-104e1.
  19. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:673-81.
  20. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA, Esteban Hernandez J, Mugica Garcia MV, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:142-9.
  21. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV, Esteban Hernandez J, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcón (Spain): a population-based study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:578-89.
  22. Rudders SA, Banerji A, Vassallo MF, Clark S, Camargo CA, Jr. Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:385-8.
  23. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42:568-77.
  24. Capps JA, Sharma V, Arkwright PD. Prevalence, outcome and pre-hospital management of anaphylaxis by first aiders and paramedical ambulance staff in Manchester, UK. *Resuscitation* 2010;81:653-7.
  25. 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.
  26. Simons EF, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:593.e22.
  27. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
  28. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
  29. Blatman KH, Ditto AM. Chapter 25: Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33 (Suppl 1):S84-7.
  30. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J* 2012;88:458-64.
  31. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161-S81.
  32. Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Taborda-Barata L (Eds.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. 1st ed. Lisboa: Lidel Edições Lda; 2010: 195-214.
  33. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:316-20.



34. Clark S, Gaeta TJ, Kamarthi GS, Camargo CA. ICD-9-CM coding of emergency department visits for food and insect sting allergy. *Ann Epidemiol* 2006;16:696-700.
35. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:492-6.
36. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:748-52.
37. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction?. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1166-8.
38. 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.
39. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy* 2013;68:128-30.
40. Tejedor Alonso MA, Moro MM, Hernandez JE, Mugica Garcia MV, Albelda CV, Ingelmo AR, et al. Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:212-20.
41. Rolla G, Mietta S, Raie A, Bussolino C, Nebiolo F, Galimberti M, et al. Incidence of food anaphylaxis in Piemonte region (Italy): data from registry of Center for Severe Allergic Reactions. *Intern Emerg Med* 2013;8:615-20.
42. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing for the out-of-hospital treatment of anaphylaxis in infants and children: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:622-6.
43. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
44. Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. Registo anual de anafilaxia em idade pediátrica num centro de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2013 (in press).
45. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:31-6.
46. Couto M, Morais-Almeida M. Diagnóstico da doença alérgica em Portugal: Um estudo exploratório. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:23-32.
47. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Anafilaxia induzida por fármacos: Registo Nacional 2007-2010. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20:93-107.
48. Amaral R, Morais-Almeida M, Gaspar A, Sá-Sousa A, Martins H, Almeida-Fonseca J. Caracterização dos primeiros registos do Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(Supl 1):50.
49. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80 e1-42.
50. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:351-6.
51. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
52. Chipps BE. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52:451-61.
53. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
54. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:371-7.
55. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:537-40.
56. Dosañh A. Infant anaphylaxis: the importance of early recognition. *J Asthma Allergy* 2013;6:103-7.
57. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013 (in press).
58. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
59. Valabhji J, Robinson S, Johnston D, Bellamy M, Davies W, Bain BJ. Unexplained loss of consciousness: systemic mastocytosis. *J R Soc Med* 2000;93:141-2.
60. Viner N, Rhamy R. Anaphylaxis manifested by hypotension alone. *J Urol* 1975;113:108-10.
61. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr* 2011;158:326-8.
62. Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008;63:1071-6.
63. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:233-8.
64. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1 Suppl):S2-24.
65. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
66. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
67. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8.

68. Pessler F, Nejat M. Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:183-5.
69. Levin ME, Motala C, Lopata AL. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of soy formula cross-contaminated with cow's milk protein. *Pediatrics* 2005;116:1223-5.
70. Aaronov D, Tasher D, Levine A, Somekh E, Serour F, Dalal I. Natural history of food allergy in infants and children in Israel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:637-40.
71. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-76.
72. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso L, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:331-5.
73. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, Lim HH, Chay OM, Chang S, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy* 2013;3:29-34.
74. Soyer OU, Ozen C, Tiras U, Dallar Y. Anaphylaxis in a neonate caused by ceftazidime. *Allergy* 2010;65:1486-7.
75. Tayman C, Mete E, Bayrak O, Catal F, Usta B. Unexpected cefazolin anaphylaxis in a 5-month-old girl. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:344-5.
76. Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1910-5.
77. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
78. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lodrup Carlsen KC, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;65:681-9.
79. Munoz-Furlong A. Food allergy in schools: concerns for allergists, pediatricians, parents, and school staff. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(5 Suppl 3):S47-50.
80. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
81. Vezir E, Erkocoglu M, Kaya A, Toyran M, Ozcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:239-46.
82. Rankin KE, Sheikh A. Serious shortcomings in the management of children with anaphylaxis in Scottish schools. *PLoS Med* 2006;3:e326.
83. McIntyre CL, Sheetz AH, Carroll CR, Young MC. Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings. *Pediatrics* 2005;116:1134-40.
84. Zimmer-Gembeck M, Collins W. Autonomy development during adolescence. In: Adams GR BM (Eds.). *Blackwell handbook of adolescence*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003: 175-204.
85. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, Sheikh A. Strategies for living with the risk of anaphylaxis in adolescence: qualitative study of young people and their parents. *Prim Care Respir J* 2012;21:392-7.
86. Marrs T, Lack G. Why do few food-allergic adolescents treat anaphylaxis with adrenaline?—Reviewing a pressing issue. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:222-9.
87. Monks H, Gowland MH, MacKenzie H, Erlewyn-Lajeunesse M, King R, Lucas JS, et al. How do teenagers manage their food allergies? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1533-40.
88. Holgate ST, Walters C, Walls AF, Lawrence S, Shell DJ, Variend S, et al. The anaphylaxis hypothesis of sudden infant death syndrome (SIDS): mast cell degranulation in cot death revealed by elevated concentrations of tryptase in serum. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1115-22.
89. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
90. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-99.
91. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:580-92.
92. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-5.
93. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
94. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S67-73.
95. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
96. Santos AF, Lack G. Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:698-706.
97. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:861-6.
98. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy* 2009;64:204-12.
99. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:384-93.
100. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-70.

101. Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:201-10.
102. Martelli A, Ghiglioni D, Sarratud T, Calcinai E, Veehof S, Terracciano L, et al. Anaphylaxis in the emergency department: a paediatric perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:321-9.
103. Cheng A; Canadian Paediatric Society ACC. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatric Child Health* 2011;16:35-40.
104. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(1 Pt 1):33-7.
105. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-3.
106. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830-7.
107. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010;65:1205-11.
108. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1390-6.
109. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997;99:E7.
110. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:64-9.
111. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284-92.
112. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, Sheikh A. Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy* 2011;41:869-77.
113. Simons E, Sicherer SH, Simons FE. Timing the transfer of responsibilities for anaphylaxis recognition and use of an epinephrine auto-injector from adults to children and teenagers: pediatric allergists' perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:321-5.
114. Bailey S, Albardiaz R, Frew AJ, Smith H. Restaurant staff's knowledge of anaphylaxis and dietary care of people with allergies. *Clin Exp Allergy* 2011;41:713-7.
115. Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20:173-92.
116. Piedade S, Morais-Almeida M. Indução de tolerância em alergia alimentar. In: Morato Castro FF, Galvão CE (Eds.). *Imunoterapia*. 1st ed. São Paulo: Editora Manole Lda; 2011: 125-47.
117. Cicutto L, Julien B, Li NY, Nguyen-Luu NU, Butler J, Clarke A, et al. Comparing school environments with and without legislation for the prevention and management of anaphylaxis. *Allergy* 2012;67:131-7.