

# Anafilaxia no idoso: Particularidades na abordagem diagnóstica e terapêutica

## *Anaphylaxis in the elderly: Diagnostic and therapeutic management particularities*

Data de receção / Received in: 07/02/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/03/2022

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (4): 263-276

Lise Brosseron<sup>1</sup> , Ana Reis Ferreira<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal

### RESUMO

Com o aumento global da esperança média de vida e consequente prevalência crescente de patologias relacionadas com o envelhecimento, as doenças do foro alérgico não são exceção, sendo cada vez mais frequentes na prática clínica diária. A anafilaxia, enquanto reação de hipersensibilidade grave e potencialmente fatal, encontra-se associada a uma maior morbimortalidade nesta faixa etária, apresentando particularidades próprias que merecem ser destacadas, não só ao nível do diagnóstico, como do seu tratamento. A presença de múltiplas comorbilidades e consequente polimedicação, frequentemente com fármacos anti-hipertensores que podem não só condicionar reações anafiláticas, como também dificultar o tratamento destas, juntamente com o predomínio de sintomas cardiovasculares e outros fatores inerentes ao envelhecimento, conferem maior vulnerabilidade a esta população. Assim, torna-se pertinente identificar e sensibilizar os profissionais de saúde para a existência de características particulares da anafilaxia no idoso, de modo a permitir uma intervenção mais direcionada e uma melhoria no prognóstico destes doentes.

**Palavras-chave:** Anafilaxia, comorbilidades, envelhecimento, idoso.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### ABSTRACT

*The global increase in life expectancy is associated to the rising prevalence of pathologies typically related to aging, with allergic diseases being growingly described. Anaphylaxis, a severe and potentially fatal hypersensitivity reaction, is associated with higher morbidity and mortality in this age group, presenting particularities that deserve to be highlighted, not only regarding*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.12.092>

*its diagnosis but also its treatment. The existence of multiple comorbidities resulting in polymedication, namely with antihypertensive drugs that may not only condition anaphylactic reactions but also hinder their treatment, together with the predominance of cardiovascular symptoms and other age associated factors, confer greater vulnerability to this population. It is therefore pertinent to identify and raise awareness of the existence of particularities of anaphylaxis in the elderly, allowing a more directed intervention and improvement in prognosis.*

**Keywords:** Aging, anaphylaxis, comorbidities, elderly.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUÇÃO

A esperança média de vida tem vindo a aumentar ao longo dos anos, não só na Europa como em todo o mundo<sup>(1,2)</sup>. Em Portugal, em 2020, 22,1% tinham mais de 65 anos segundo o Eurostat, e a OMS prevê que em 2050 uma em cada seis pessoas tenha mais que 60 anos. Convencionalmente, a definição de idoso considera todos os que têm 65 ou mais anos<sup>(3)</sup>. Juntamente com outras patologias tipicamente associadas ao envelhecimento, tem vindo a ser observada uma maior incidência das doenças alérgicas em idade geriátrica, com uma estimativa de cerca de 10%, com tendência a aumentar<sup>(2,4,5)</sup>. Este aumento resulta não só do maior número de diagnóstico de doenças alérgicas na infância em doentes que atingem faixas etárias avançadas, como da existência, na atualidade, de um maior esclarecimento e capacidade de diagnóstico das patologias alérgicas no idoso<sup>(1)</sup>.

O maior conhecimento fisiopatológico das patologias alérgicas, associado à evolução dos meios auxiliares de diagnóstico, veio desempenhar um papel importante, ao permitir o esclarecimento diagnóstico. Patologias como a alergia alimentar, a alergia a fármacos e a anafilaxia têm vindo a ser cada vez mais frequentes em pessoas com mais de 65 anos<sup>(4,6)</sup>.

Durante o processo de envelhecimento ocorrem múltiplas alterações a nível fisiológico, nomeadamente nos

mecanismos do sistema imunológico adaptativo, que facilitam o aparecimento da doença alérgica<sup>(1)</sup>. A diferente distribuição linfocitária, com redução do seu número, assim como a presença de um estado inflamatório crónico relacionado com a produção de citocinas específicas, com um predomínio do papel das citocinas de tipo 2, dotam este processo, denominado imunossenescência, de características únicas que serão abordadas de seguida<sup>(1,7)</sup>.

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade grave e potencialmente fatal que pode afetar doentes de qualquer faixa etária<sup>(8)</sup>. O seu diagnóstico, segundo os novos critérios propostos pela *World Allergy Organization* em 2020, deve ser considerado sempre que se verifica uma reação de início súbito com envolvimento da pele e/ou mucosas (urticária, eritema ou prurido generalizado, angioedema) associada a sintomas respiratórios e/ou cardiovasculares e/ou gastrointestinais, ou início súbito de hipotensão, broncospasmo ou obstrução da via aérea, quando a anafilaxia é considerada possível, mesmo na ausência dos sintomas cutâneos típicos<sup>(9)</sup>. A sua incidência global varia entre 50 a 112 episódios por 10 000 pessoas-ano, enquanto a prevalência se estima entre 0,3-5,1%<sup>(9)</sup>. Em Portugal, o levantamento de dados nacionais relativos aos 10 anos de registo nacional de anafilaxia, que incluiu 1783 doentes com anafilaxia com idades compreendidas entre os 3 meses e os 90 anos, apresentou como média de idades 32±20 anos, observando-se a pre-

sença de 6% pertencentes à faixa etária superior a 65 anos<sup>(10)</sup>. Na população adulta avaliada neste trabalho, as causas principais de anafilaxia foram os fármacos, seguindo-se os alimentos e venenos de himenópteros<sup>(10)</sup>.

A literatura atual carece de informação relativa às características e abordagem dos doentes idosos que se apresentam com anafilaxia, ao contrário do que se observa para a idade pediátrica.

Torna-se assim relevante explorar a doença alérgica no idoso, nomeadamente da anafilaxia, reação grave e potencialmente fatal. Esta abordagem torna-se particularmente desafiante nesta faixa etária perante a existência de uma série de obstáculos potenciais que se poderão verificar, não só ao nível do diagnóstico, como do tratamento.

## IMUNOSSENECÊNCIA

A imunossenescência refere-se às diferentes alterações que ocorrem ao nível do sistema imunitário ao longo da vida, tanto da imunidade inata como adaptativa<sup>(2)</sup>.

O número total de linfócitos, o principal subtipo circulante dos leucócitos nos primeiros anos de vida, diminui progressivamente desde o início da idade adulta, atingindo números muito reduzidos a partir dos 60 anos de idade<sup>(1)</sup>. Relativamente à população de linfócitos T, que representam o subtipo predominante, corresponde a cerca de 55-70% do total de linfócitos nos jovens e permanece assim até idades avançadas<sup>(1)</sup>. Contudo, ao longo dos anos verifica-se uma redução das subpopulações linfocitárias caracterizada por uma diminuição de células *naive* e uma acumulação de células de memória e linfócitos senescentes<sup>(2)</sup>.

A imunossenescência é um processo de remodelação constante, verificando-se também como sua manifestação a existência de um estado pró-inflamatório sistémico crónico de baixo grau, com produção de diferentes citocinas circulantes que vão afetar a funcionalidade do sistema imunitário nos idosos<sup>(1,2)</sup>. Apesar de as citocinas de tipo I

(IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2, IL-12) serem quantitativamente dominantes, parece haver também um aumento dos níveis de imunoglobulina E total e de citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5) com o envelhecimento, traduzindo uma alteração dinâmica, com um aumento do papel das citocinas de tipo 2 em detrimento das citocinas de tipo 1<sup>(2,11)</sup>. Também se observa uma disfunção das células apresentadoras de antígeno, caracterizada pela alteração na expressão de moléculas coestimuladoras, condicionando uma disfunção na apresentação e processamento antigénico<sup>(2)</sup>.

Associadamente, surgem alterações na população linfocitária com a idade, observando-se um declínio gradual dos linfócitos B, presentes em número elevado aquando do nascimento, ao contrário das células *natural killer*, que apesar de existentes em número reduzido nos primeiros anos de vida, vão aumentando progressivamente<sup>(1)</sup>. Apesar da redução de linfócitos B com o envelhecimento, observa-se um aumento significativo do nível sérico das imunoglobulinas G e A e das subclasses da imunoglobulina G<sup>(12)</sup>. A deterioração das respostas primárias à imunização e outros aspetos da imunidade humoral, incluindo a resposta das mucosas e produção de autoanticorpos, levantam a hipótese de um desarranjo ao nível da função dos linfócitos B e/ou a sua compartimentalização nos tecidos linfoides secundários com a idade<sup>(1)</sup>.

Há também evidência, relativamente às células efectoras da resposta alérgica, de redução na desgranulação dos eosinófilos em resposta à estimulação pela IL-5 e uma diminuição da função dos mastócitos, apesar de não se observar redução do seu número a nível tecidual<sup>(1,2)</sup>.

## ANAFILAXIA NO IDOSO

### Fatores de risco

Os idosos constituem um grupo de risco particular para anafilaxia, não só devido à existência de diversas comorbilidades presentes nesta faixa etária, como também ao facto de frequentemente se encontrarem polimedicados, notadamente com fármacos que poderão

dificultar o tratamento de uma reação anafilática. Vários estudos realizados no âmbito da anafilaxia demonstraram o maior risco existente nesta população para reações graves<sup>(6,13-15)</sup>. A idade avançada tem sido consistentemente associada a um maior risco de morte por anafilaxia<sup>(16-20)</sup>. No Reino Unido, a idade média para morte por anafilaxia a fármacos foi de 58 anos e na Austrália a maioria ocorreu entre os 55 e 85 anos<sup>(16)</sup>. Um estudo epidemiológico realizado também no Reino Unido, que analisou dados relativos a um período de 20 anos, constatou que os doentes com mais de 65 anos tinham um maior risco de admissão hospitalar e morte nos casos de anafilaxia iatrogénica e por picada de himenópteros<sup>(21)</sup>. Nos Estados Unidos, um estudo epidemiológico demonstrou que a taxa de mortalidade por anafilaxia foi superior nas idades compreendidas entre os 75 e os 84 anos, aumentando com a idade<sup>(22)</sup>, enquanto noutro se verificou um maior risco a partir dos 65 anos de anafilaxia grave associada a necessidade de admissão hospitalar em cuidados intensivos, entubação ou reação quase-fatal<sup>(17)</sup>.

Relativamente às comorbilidades, destacam-se de forma mais significativa, não só as doenças respiratórias, como também as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares<sup>(1)</sup>. No que diz respeito à presença de comorbilidades, as doenças respiratórias obstrutivas, como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica, são um fator de gravidade conhecido e transversal a todas as idades que, associando-se à diminuição da função pulmonar que se verifica no envelhecimento, condicionam o risco de ocorrência de reações mais graves pela diminuição da reserva respiratória resultante da obstrução brônquica e consequente hipoxemia, podendo cursar com paragem respiratória<sup>(9,23)</sup>.

Destacam-se também as doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca congestiva, a doença cardíaca isquémica, a hipertensão e as disritmias<sup>(1)</sup>. Nas pessoas com idade superior a 50 anos, a presença de morbidade cardiovascular preexistente condiciona um maior risco de anafilaxia fatal, nomeadamente quando associada a fármacos<sup>(16)</sup>. Um estudo realizado nos EUA demons-

trou que a idade superior a 65 anos e a presença de comorbilidades, sobretudo respiratórias e cardíacas, estavam significativamente relacionadas com anafilaxia grave, implicando necessidade de internamento, entubação ou critérios de anafilaxia quase-fatal<sup>(17)</sup>. A doença coronária preexistente também é considerada um fator de pior prognóstico na anafilaxia<sup>(24)</sup>. As doenças cardiovasculares têm como mecanismo subjacente uma disfunção endotelial resultante de alterações ao nível das vias de sinalização vascular endotelial<sup>(25)</sup>. Os mecanismos envolvidos são complexos e implicam múltiplos mediadores vasoativos, ocorrendo uma remodelação sistémica microvascular com consequente perturbação da vasodilatação dependente do endotélio e aumento da vasoconstrição<sup>(25)</sup>. A disfunção destas vias de sinalização pode levar a respostas desreguladas aos mediadores vasoativos da anafilaxia, com atingimento dos mecanismos fisiológicos compensatórios, ou potencialmente interferir com os efeitos da adrenalina, predispondo os doentes a uma reação mais grave<sup>(26)</sup>. A anafilaxia pode evoluir para choque anafilático como consequência da diminuição do tónus vascular e extravasamento de fluidos, resultando num misto de choque distributivo, hipovolémico e possivelmente cardiogénico, pela ação dos mediadores alérgicos que também podem afetar a função cardíaca<sup>(27)</sup>. O efeito da adrenalina resulta da estimulação dos recetores  $\alpha$ -1 e  $\beta$ -1 adrenérgicos, mas também dos  $\beta$ -2, que promovem a broncodilatação e estabilização dos mastócitos e basófilos. As comorbilidades cardiovasculares implicam um atingimento dos mecanismos fisiológicos compensatórios, o que poderá levar a uma incapacidade em tolerar as complicações da anafilaxia, como hipotensão, hipoxia ou disritmias, ou mesmo o tratamento desta com adrenalina, quando comparado com os doentes jovens<sup>(17,22)</sup>. Esta situação poderá ser ainda mais relevante nos doentes com doença coronária, pois o aumento dos mastócitos cardíacos associado à estenose coronária subjacente aumenta o risco de hipoxia miocárdica<sup>(17)</sup>.

Patologias crónicas como diabetes *mellitus* e doença renal crónica, frequentes na população idosa, podem cur-

sar com insuficiência renal aguda como complicação de choque anafilático, no contexto da desidratação<sup>(28)</sup>.

As doenças neoplásicas, mais frequentes na população idosa, também podem estar associadas a um maior risco de anafilaxia<sup>(29,30)</sup>. Esta resulta predominantemente de hipersensibilidade aos fármacos antineoplásicos, dos quais se destaca pela sua frequência e importância os sais de platina e taxanos, que muitas vezes obriga a esquemas de dessensibilização, procedimentos que condicionam por si só um risco acrescido de reações anafiláticas, e que, associados ao estado clínico do doente muitas vezes debilitado e com menor reserva fisiológica, podem cursar com pior prognóstico<sup>(29,30)</sup>.

A obesidade, apesar de não diretamente associada a nenhum grupo etário específico, pode estar presente no idoso, podendo associar-se a maior risco de anafilaxia, nomeadamente em contexto perioperatório, com bloqueadores neuromusculares<sup>(31)</sup>.

A presença de doenças mastocitárias sistémicas confere um risco aumentado de anafilaxia independente da idade, mas, pela sua gravidade, interessa referir a importância da sua investigação nos doentes com história de anafilaxia, incluindo nos doentes com idade avançada<sup>(6,13)</sup>.

A polimedicação é frequentemente encontrada na população idosa, explicada em parte pela coexistência de múltiplas doenças crónicas<sup>(32)</sup>. Uma definição possível de polimedicação é a toma regular de cinco ou mais fármacos<sup>(32)</sup>. Os idosos encontram-se assim particularmente suscetíveis, não só à ocorrência de efeitos secundários adversos, como a potenciais interações farmacológicas nocivas<sup>(32,33)</sup>.

A medicação crónica cardiovascular, prescrita com maior frequência nos doentes idosos, pode também influenciar negativamente o prognóstico de uma reação anafilática<sup>(26)</sup>. O uso de medicação anti-hipertensora associa-se ao envolvimento de um maior número de órgãos e sistemas durante a anafilaxia e a um maior risco de admissão hospitalar, independentemente da idade<sup>(26,34)</sup>. Este risco aumenta quando se verifica a utilização de múltiplos fármacos anti-hipertensores em simultâneo, que

poderá resultar da presença e gravidade das comorbilidades cardiovasculares subjacentes ou da combinação dessas comorbilidades com os fármacos prescritos para as tratar<sup>(26,34)</sup>. O papel dos fármacos anti-hipertensores na anafilaxia, sobretudo os bloqueadores beta-adrenérgicos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), pode ocorrer de diferentes formas, estando associada a efeitos diretos nos mastócitos, com consequente aumento na concentração dos seus mediadores, contribuindo também para o agravamento da deterioração dos mecanismos compensatórios tipicamente associado ao envelhecimento<sup>(2,6,13,17)</sup>. A utilização de IECA demonstrou estar associada a reações anafiláticas graves em doentes com alergia a veneno de himenópteros<sup>(26)</sup>. Os IECA inibem competitivamente a enzima conversora da angiotensina, impedindo a angiotensina I de ser convertida em angiotensina II, o que leva a ausência de vasoconstrição periférica e diminuição de resistência vascular periférica, diminuindo a pressão arterial<sup>(35)</sup>. A enzima conversora da angiotensina encontra-se também envolvida no metabolismo de vários peptídeos, nomeadamente a bradicinina. A bradicinina estimula a síntese de óxido nítrico, o que potencia a vasodilatação, podendo causar hipotensão e também estimular o aparecimento de broncospasmo e de angioedema, nomeadamente faríngeo<sup>(26)</sup>. Sendo o choque anafilático um choque do tipo distributivo, a utilização de IECA pelos seus mecanismos inerentes poderá contribuir para um pior prognóstico. Estudos englobando grupos populacionais de maiores dimensões são necessários para determinar de forma precisa os mecanismos responsáveis pela maior gravidade da anafilaxia verificada nos doentes sob tratamento com IECA<sup>(34)</sup>. Também se observa um aumento da gravidade da anafilaxia em doentes medicados com bloqueadores beta-adrenérgicos, predominantemente não cardiosseletivos, podendo ocorrer com a administração da adrenalina um efeito  $\alpha$ -adrenérgico isolado com potencial hipertensão grave<sup>(23)</sup>. Na anafilaxia, através do bloqueio dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, podem levar à exacerbação do broncospasmo, reduzir a contractilidade cardíaca com bradicardia

paradoxal e interferir com a resposta terapêutica da adrenalina, tanto através do bloqueio dos recetores  $\beta$ -1 como  $\beta$ -2<sup>(26,36,37)</sup>. No entanto, em doentes com patologia cardíaca, como insuficiência cardíaca congestiva ou doença isquémica miocárdica, a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos poderá melhorar a sobrevida, sendo o benefício terapêutico de redução de mortalidade por doença cardíaca potencialmente superior ao risco de agravamento da reação anafilática<sup>(38)</sup>.

Diversos outros fármacos poderão interferir com as células efectoras da reação alérgica, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que, através do aumento da formação de leucotrienos, funcionam como cofatores importantes tanto para a urticária como para a anafilaxia e facilitam também a absorção de alérgenos a nível gastrointestinal<sup>(2,6,13)</sup>.

Os antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase (MAO), e os neurolépticos podem aumentar o risco cardíaco associado à administração de adrenalina pelo aumento da sua concentração sérica acima de níveis terapêuticos, ao interferirem com a sua degradação<sup>(2,23,39)</sup>.

A utilização de fármacos com potencial sedativo, assim como psicotrópicos, podem alterar a capacidade de reconhecimento dos sintomas, com o consequente aumento do risco de morte<sup>(6,13)</sup>.

Esta junção de diferentes fatores de risco interfere no prognóstico e na resposta ao tratamento da anafilaxia na população idosa<sup>(1)</sup>.

### Etiologia

Os fatores desencadeantes também diferem muitas vezes dos observados nos doentes mais jovens. Foi demonstrado que a anafilaxia de causa iatrogénica resultante da utilização de fármacos ou meios de contraste iodado aumentava com a idade, estando também associada a uma maior gravidade nos doentes idosos<sup>(6,15,16,19,40,41)</sup>. A frequência de doentes polimedicados aumenta com o envelhecimento, facilitando a possibilidade de sensibilização devido à maior exposição do indivíduo a múltiplos fármacos, podendo desta forma resultar num aumento

do risco de reação de hipersensibilidade a fármacos<sup>(41)</sup>. Em idade geriátrica, verifica-se também a utilização concomitante de fármacos de diferentes classes, sendo a mais frequente a associação de antibióticos e AINES, aumentando o risco de reação de hipersensibilidade a fármacos<sup>(6)</sup>. Foi demonstrado que a idade e a utilização de fármacos, tanto por via oral como endovenosa, apresentavam correlação significativa com a ocorrência de hipotensão como sintoma da anafilaxia<sup>(25)</sup>. O facto de ser mais frequente a administração parentérica, que condiciona uma maior e mais rápida exposição ao alérgeno, poderá também favorecer a ocorrência de reações de maior gravidade<sup>(1,39)</sup>. Campbell *et al.* verificaram igualmente um maior número de anafilaxias relacionadas com a utilização de meios de contraste iodados, o que se associa provavelmente à crescente necessidade de recorrer a meios de diagnóstico imagiológico com o envelhecimento, sobretudo na população analisada pelos autores, em contexto de serviço de urgência<sup>(40)</sup>.

A idade também é considerada fator de risco para anafilaxia associada a veneno de himenópteros, sendo mais frequentemente encontrada nas faixas etárias avançadas<sup>(6,19,42-44)</sup>. Estes dados demonstram que a reatividade clínica aos venenos de himenópteros aumenta com a idade, apesar de o risco de exposição individual ser comparável ao de adultos mais jovens, embora este estudo sugira que os idosos possam estar mais expostos ao exterior em atividades de lazer, nomeadamente de jardinagem, ou pela maior frequência de comorbilidades, sobretudo cardiovasculares, que poderão intensificar o padrão de resposta clínica<sup>(6)</sup>.

O aumento da mortalidade que se observa nestas faixas etárias verifica-se sobretudo em anafilaxias de causa iatrogénica e por veneno de himenópteros, desencadeantes mais frequentemente observados nos idosos, e que por si só se encontram associadas a pior prognóstico<sup>(9)</sup>. Também se poderá explicar pela susceptibilidade aumentada para anafilaxia grave que se observa nesta população, onde se verifica maior frequência de sintomas cardiovasculares, sintomas estes que se

poderão dever, em parte, ao papel desempenhado pelos mastócitos cardíacos<sup>(21)</sup>.

Outros estudos demonstraram que os alimentos foram o fator desencadeante menos frequente nesta faixa etária, ao contrário do que se verifica na infância e em doentes mais jovens<sup>(10,40,42)</sup>.

### Manifestações clínicas

Vários estudos têm vindo a demonstrar que as manifestações clínicas também apresentam alguma variabilidade consoante a faixa etária afetada, com um predomínio dos sintomas cardiovasculares resultantes da disfunção do sistema cardiovascular central e periférico como manifestação de reação anafilática, e que revelam maior gravidade<sup>(2,6,24,42,43)</sup>. Nos idosos, a presença de sintomas como cianose, síncope e tonturas, são altamente preditivos de choque, e o seu rápido reconhecimento é crítico para adotar o tratamento adequado<sup>(6)</sup>. Apesar de o choque mais frequentemente observado nesta faixa etária ser o choque séptico, é importante alertar que outras causas podem ser possíveis e deverão ser equacionadas, nomeadamente a anafilaxia<sup>(45)</sup>. Campbell *et al.* verificaram em doentes com mais de 50 ou 65 anos observados no serviço de urgência que os sintomas cardiovasculares tinham maior probabilidade de ocorrer em doentes mais idosos, destacando-se a hipotensão, e que estes tinham também menor probabilidade de ter alta diretamente para o domicílio<sup>(40)</sup>. Outro estudo realizado em três países da Europa Central demonstrou que a idade era um fator de risco importante para o aparecimento de sintomas circulatórios, sobretudo nos doentes de idade mais avançada<sup>(43)</sup>.

As manifestações cardiovasculares podem incluir hipotensão e choque, disritmias, disfunção ventricular e paragem cardíaca<sup>(24)</sup>. O atingimento da circulação coronária durante a reação pode levar a eventos agudos isquémicos, incluindo angina e enfarte do miocárdio como parte do quadro de anafilaxia (síndrome de Kounis)<sup>(24,46)</sup>, muitas vezes subdiagnosticada, sendo mais frequente em idosos do sexo masculino com antecedentes de patologia cardiopulmonar, caracterizando-se pela ocorrência de síndro-

mes coronárias agudas associadas a reações de hipersensibilidade<sup>(47)</sup>. Resulta da desgranulação mastocitária que ocorre durante a reação alérgica com a consequente libertação de diversos mediadores inflamatórios, e patofisiologicamente divide-se em três tipos: tipo 1 quando envolve espasmos coronários transitórios ou persistentes sem doença coronária subjacente; tipo 2 quando existe rutura de placa ateromatosa preexistente; e tipo 3 quando implica eventos alérgicos associados a trombose de *stent*<sup>(46,47)</sup>. A síndrome de Takotsubo também se pode associar a anafilaxia, sendo uma cardiomiopatia induzida pelo stress caracterizada por disfunção sistólica ventricular esquerda reversível, sem doença coronária significativa<sup>(46)</sup>.

O aumento da mortalidade, assim como a maior ocorrência de envolvimento cardiovascular nos doentes idosos, poder-se-á dever à maior suscetibilidade do sistema cardiovascular aos mediadores libertados pelos mastócitos, relacionada com a idade, e à existência de comorbilidades subjacentes, como a presença de doença coronária<sup>(2)</sup>. Os mastócitos existem distribuídos por todo o corpo, incluindo o coração e vasos os sanguíneos, estando aumentados nos doentes com doença cardíaca isquémica e cardiomiopatia dilatada, o que eleva o risco de anafilaxia fatal nestes doentes<sup>(24)</sup>. Os mediadores libertados pelos mastócitos cardíacos em grande quantidade têm a capacidade de induzir vasospasmo de artérias coronárias de grande calibre, de reduzir globalmente a circulação sanguínea a nível do miocárdio, através da interferência no tónus vasomotor das pequenas artérias coronárias intramurais, assim como a possibilidade de provocar diretamente efeitos disrítmogénicos, nomeadamente através da hiperativação do sistema adrenérgico<sup>(2,24)</sup>. O aumento da instabilidade cardiovascular nos doentes mais idosos poderá também relacionar-se com a diminuição da capacidade de ativação de mecanismos compensatórios, secundária à toma de medicação como bloqueadores beta-adrenérgicos, ou à presença de um maior número de comorbilidades, como doença vascular periférica ou coronária<sup>(2,40)</sup>.

Os sintomas cutâneos são os mais frequentemente referidos, no entanto, a sua ausência verifica-se com maior

frequência nos doentes idosos, estando associada a reações anafiláticas de maior gravidade<sup>(6,25)</sup>. Este fenómeno pode atribuir-se ao rápido desenvolvimento do comprometimento circulatório e a uma diminuição da vascularização cutânea observada nesta faixa etária, podendo contribuir de forma significativa para um atraso no diagnóstico e consequente tratamento da reação anafilática<sup>(6,9)</sup>. Esta ausência de sintomatologia cutânea também se poderá explicar pela toma de fármacos que possam afetar a reatividade cutânea, como os bloqueadores beta-adrenérgicos e neuroléticos<sup>(6)</sup>.

### Outras particularidades

Nestas faixas etárias poderá ser mais difícil a colheita de uma história clínica detalhada, incluindo a pesquisa de cofatores potenciais, notadamente pela presença de possíveis alterações mnésicas ou mesmo da existência de processos demenciais<sup>(48)</sup>. O reconhecimento dos sintomas também poderá estar afetado, e o isolamento familiar e social, nomeadamente o residir sozinho ou estar institucionalizado, poderão ser uma realidade mais premente, com a consequente dificuldade em reconhecer sinais clínicos e obter apoio médico de forma atempada<sup>(48)</sup>. A capacidade de adaptação do doente idoso poderá também estar afetada, nomeadamente nos cuidados necessários associados a esta patologia e que poderão interferir no seu dia a dia, resultando num prejuízo na qualidade de vida, com importantes implicações psicológicas<sup>(21)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

O subdiagnóstico da anafilaxia nos serviços de urgência foi observado durante vários anos, possivelmente associado ao incorreto conhecimento dos critérios diagnósticos, à presença de sintomatologia inespecífica (dispneia, mal-estar geral) e ao facto de poder ser autolimitada, com o desaparecimento de sinais importantes para o diagnóstico aquando da chegada ao serviço de urgência<sup>(40,49)</sup>. A incerteza no diagnóstico pelos diferentes pa-

drões de manifestações clínicas, assim como a ausência de sintomas cutâneos em até 20% dos casos, que ocorre mais frequentemente nos doentes idosos, pode resultar no atraso diagnóstico e no tratamento apropriado<sup>(6,25)</sup>. Num estudo referente a 164 reações fatais, a adrenalina apenas tinha sido administrada antes da paragem cardíaca em 14% dos casos, verificando-se como fator confundidor a presença de diagnóstico prévio de asma nos doentes que tinham predominio de sintomas respiratórios<sup>(50)</sup>.

Apenas disponível em alguns centros, a medição da triptase sérica poderá ser considerada como biomarcador de ativação mastocitária, com potencial contributivo para o diagnóstico de anafilaxia *a posteriori*; no entanto, a sua elevação pode não ocorrer em todos os casos e sobretudo não deverá nunca ser considerada útil no que diz respeito à tomada de decisão terapêutica de administração de adrenalina, que deverá ser imediata<sup>(36,51)</sup>.

A apresentação de reação bifásica não parece ter incidência aumentada nos idosos, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa na incidência de reações bifásicas com a idade<sup>(40)</sup>. Um estudo prospetivo verificou que estas ocorriam com maior frequência após reações hipotensivas<sup>(25)</sup>. Atualmente, segundo as recomendações da *World Allergy Organization*, cerca de metade das reações bifásicas ocorrem nas primeiras 6 a 12 horas, devendo manter-se vigilância mais prolongada até às 24 horas, sobretudo no caso de reações graves e se necessidade de administração de múltiplas doses de adrenalina<sup>(14)</sup>. Torna-se desta forma importante reforçar a necessidade de vigilância prolongada pelo risco de deterioração posterior<sup>(14)</sup>.

De realçar ainda a possibilidade da existência de cofatores para a ocorrência da anafilaxia, como o exercício, o álcool, infeções agudas, stress e toma de AINES, que poderão dificultar o seu diagnóstico<sup>(9)</sup>. A associação do exercício à alergia alimentar em doentes jovens tem vindo a ser cada vez mais descrita, mas o papel desempenhado pelos cofatores também poderá ser importante nas faixas etárias mais avançadas<sup>(6)</sup>. No idoso, a presença de cofatores como a toma frequente de AINES e o exer-

cício físico, como uma caminhada de intensidade ligeira ou também em situações de lazer (dançar, jardinagem) deverão ser equacionadas<sup>(6,13,52)</sup>.

## TRATAMENTO

Em caso de anafilaxia, as taxas de hospitalização e admissão em unidades de cuidados intensivos são superiores nos doentes com idade mais avançada, independentemente da gravidade da reação, indicando que estes doentes necessitam de uma intervenção médica específica, muitas vezes como resultado das comorbilidades que apresentam<sup>(6)</sup>.

Apesar de os doentes idosos apresentarem mais manifestações cardiovasculares, nomeadamente hipotensão, a maioria dos estudos realizados constata nestas idades um menor recurso à adrenalina como tratamento da anafilaxia<sup>(40,53)</sup>. Isto poder-se-á dever não só ao subdiagnóstico frequente anteriormente referido, como também ao receio de possíveis efeitos secundários cardiovasculares da adrenalina nesta população<sup>(23,53)</sup>. Um estudo publicado recentemente com dados do Registo Europeu de Anafilaxia observou o oposto, verificando um maior recurso à adrenalina em doentes idosos, o que poderá estar relacionado em parte com a maior gravidade das reações apresentadas por estes doentes; no entanto, menos de um em cada três doentes receberam adrenalina como tratamento de primeira linha<sup>(6)</sup>. Verifica-se também frequentemente a utilização de adrenalina endovenosa, com casos de sobredosagem presentes em 15,5% dos episódios, apesar de a administração intramuscular da adrenalina ser recomendada e segura<sup>(6,53)</sup>. Isto potencia substancialmente a gravidade e o risco de um prognóstico potencialmente fatal. A adrenalina por via intramuscular deve ser preferida, pelo menor risco de erros de dosagem, assim como pela redução de efeitos secundários cardiovasculares, nomeadamente taquiarritmias fatais, hipertensão grave, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral; a adrenalina endovenosa deve ser

reservada para os doentes que não respondem a repetidas doses de adrenalina intramuscular e para as situações de paragem cardíaca<sup>(6,9,27,53,54)</sup>. A maioria dos efeitos adversos cardíacos observados parece ocorrer nas situações de administração endovenosa de adrenalina e a sobredosagem parece ser a responsável pela maioria dos eventos<sup>(54)</sup>. Torna-se, portanto, muito importante a educação e sensibilização dos profissionais de saúde, sobretudo nos serviços de urgência e emergência, onde os idosos têm maior probabilidade de se apresentar.

Não existe nenhuma contraindicação absoluta para administração de adrenalina perante uma anafilaxia, sendo uma intervenção indispensável; no entanto, existe o risco potencial de ocorrência de eventos adversos cardíacos com a sua administração, destacando-se a isquemia e as taquidisritmias<sup>(55)</sup>. Este risco poderá estar aumentado nos idosos, com estudos demonstrando maior risco a partir dos 50 anos de idade, recomendando-se que os doentes com mais de 80 anos sejam cuidadosamente monitorizados<sup>(55)</sup>. De realçar que a utilização da adrenalina não está contraindicada nos doentes com doença cardiovascular, sendo que a sua utilização poderá aumentar a contratilidade miocárdica, assim como a circulação coronária, o que poderá minorar as situações de síndrome coronária aguda<sup>(6,15)</sup>. As linhas de orientação europeias atuais reforçam claramente o benefício da utilização da adrenalina perante uma suspeita de anafilaxia, comparativamente com os seus possíveis riscos<sup>(6)</sup>.

Um dos fatores de risco referidos e com potencial interferência no tratamento da anafilaxia é a possibilidade de ausência ou redução da resposta terapêutica à administração da adrenalina na presença de cotratamento com fármacos anti-hipertensores, nomeadamente bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>(9)</sup>. O bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos aumenta a resposta final dos órgãos aos mediadores libertados durante a anafilaxia, levando a que a utilização de adrenalina possa ser ineficaz, embora o risco se encontre reduzido com os novos fármacos mais seletivos<sup>(46,56)</sup>. Para alguns doentes, a dose habitual de adrenalina demonstra-se assim ineficaz devi-

do ao bloqueio dos recetores beta, mas para outros a ausência de bloqueio dos efeitos alfa-adrenérgicos pode levar a um aumento da pressão arterial e promover o vasospasmo coronário<sup>(37)</sup>. Nestas situações, os profissionais de saúde deverão considerar a utilização de glucagon, que poderá ser eficaz na reversão da ação dos beta-bloqueadores no tratamento da anafilaxia refratária à adrenalina<sup>(9)</sup>. O glucagon, atuando via adenilciclase, tem propriedades inotrópicas e cronotrópicas positivas, exercendo efeitos vasculares independentes dos recetores beta-adrenérgicos, induzindo também o aumento de catecolaminas endógenas<sup>(57)</sup>.

O efeito da adrenalina poderá ser potenciado pelo tratamento concomitante com doses moderadas a altas de antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase e também pelo consumo de cocaína e anfetaminas, este último através do aumento da sensibilização miocárdica<sup>(39)</sup>.

A administração de fluidoterapia de acordo com as recomendações no tratamento da anafilaxia deverá ser também instituída, uma vez que os doentes podem rapidamente perder cerca de 30% do seu volume intravascular para o espaço extravascular em menos de 10 minutos, sendo que nos doentes com instabilidade cardiovascular a adrenalina pode não ser eficaz se o volume circulatório não for repostado<sup>(27,36,58)</sup>. Não existem recomendações específicas para a administração de fluidoterapia no doente idoso ou com comorbilidades cardiovasculares no tratamento da anafilaxia; no entanto, é pouco provável que a administração de um bólus endovenoso único de cristaloides possa condicionar sobrecarga no contexto de um choque anafilático ou anafilaxia refratária, e a utilização criteriosa de fluidos endovenosos poderá ser potencialmente vital<sup>(27)</sup>.

## ORIENTAÇÃO CLÍNICA

A educação do doente é um ponto-chave na orientação clínica em anafilaxia. Esta educação deverá não só

ser efetuada ao próprio doente como aos cuidadores e familiares que mais frequentemente com ele contactam, na impossibilidade de o próprio doente a poder administrar, tanto por impedimento a nível motor como em caso de perda de consciência ou mesmo pela dificuldade em identificar a reação e sua gravidade<sup>(36)</sup>.

Verificou-se que nos doentes idosos há uma menor probabilidade de terem alta com prescrição de dispositivo autoinjectável de adrenalina, sendo que em alguns casos poderá justificar-se, em parte, pelo facto de nesta faixa etária muitas das anafilaxias observadas serem de causa iatrogénica, portanto com risco potencialmente menor de reincidência no domicílio<sup>(40,59)</sup>.

O plano de ação e devido ensino deve englobar não só o reconhecimento dos sintomas e sinais que poderão estar presentes numa anafilaxia, como acompanhar-se do esclarecimento de quando deverá ser administrado o dispositivo autoinjector de adrenalina, juntamente com a aprendizagem e treino da correta técnica de administração<sup>(36)</sup>.

Na escolha de um dispositivo autoinjectável de adrenalina deverá ser tida em conta a facilidade de administração, assim como a preferência do próprio doente. A comparticipação total pelo Estado do dispositivo autoinjector de adrenalina em Portugal foi aprovada a 30 de outubro de 2020, eliminando o fator da incapacidade económica, que até à data era de importância, particularmente nas faixas etárias mais avançadas, cujas despesas médicas ocupam frequentemente uma parcela significativa do orçamento individual<sup>(59)</sup>.

Relativamente às limitações inerentes a esta faixa etária na realização da técnica correta de administração do dispositivo autoinjectável de adrenalina destacam-se as limitações ao nível da mobilidade e coordenação neuromotora, a coexistência de doença osteomuscular e a disfunção cognitiva / dificuldades na compreensão que diminuem a probabilidade de uma administração bem-sucedida com a absorção da dose terapêutica pretendida<sup>(2,6,13)</sup>.

A identificação das dificuldades individuais, nomeadamente no acesso aos cuidados de saúde, deve ser pesqui-

sada, devendo ser reforçada a importância da evicção dos potenciais fatores desencadeantes. A identificação das consequências psicológicas do diagnóstico, com possível interferência na qualidade de vida, nomeadamente situações de ansiedade, pânico, hipocondria ou depressão, relativos à incerteza de episódios futuros ou sensação de perda de controlo relativamente à sua saúde, deverão ser pesquisadas<sup>(39)</sup>.

A otimização das comorbidades presentes, assim como o ajuste da medicação crónica quando indicado, nomeadamente da medicação cardiovascular, não deverá ser protelado, podendo contribuir de forma significativa para a redução do risco no caso de nova anafilaxia. Perante um doente idoso com risco elevado de anafilaxia e que se encontre sob tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos deverá ser efetuada uma avaliação individualizada, juntamente com avaliação multidisciplinar com Cardiologia<sup>(1)</sup>.

É essencial que em cada consulta ou contacto com profissionais de saúde sejam lembrados todos estes fatores, assim como repetido o treino relativo à autoadministração do dispositivo autoinjeter de adrenalina. Toda esta informação deverá ser igualmente facultada por escrito<sup>(36)</sup>.

De realçar que muitos dos doentes idosos com anafilaxia que se apresentam no serviço de urgência não são posteriormente encaminhados para observação pela especialidade de Imunoalergologia. No estudo realizado por Campbell *et al*, apenas um terço dos doentes idosos foram avaliados por um Imunoalergologista após a alta<sup>(40)</sup>, perdendo-se a oportunidade, não só da realização de uma correta investigação e esclarecimento diagnóstico, como de uma melhor orientação terapêutica e consequente educação do doente e seus familiares para o risco de reincidência. Torna-se assim premente contrariar esta tendência, sensibilizando os profissionais de saúde que contactam com estes doentes nos serviços de urgência ou cuidados de saúde primários para a importância da orientação do doente após a alta, podendo influenciar de forma significativa o seu futuro<sup>(40)</sup>.

## CONCLUSÃO

Uma revisão das características e particularidades da abordagem diagnóstica e terapêutica da anafilaxia no idoso torna-se assim pertinente, embora sejam necessários estudos que demonstrem como a imunossenescência influencia os mecanismos da resposta alérgica no idoso, incluindo a anafilaxia<sup>(6,13)</sup>.

A anafilaxia no idoso existe e reveste-se de características próprias que condicionam um maior risco de anafilaxia fatal, pelo que a sua prevenção e adequado tratamento são fundamentais. Estes doentes têm reações mais graves, com necessidade mais frequente de adrenalina e internamento hospitalar, reforçando a importância de reconhecer a anafilaxia nestas idades, assim como as suas particularidades e necessidades específicas que se encontram apresentadas na Tabela 1.

O subdiagnóstico relativo à identificação e reconhecimento da anafilaxia como manifestação de doença alérgica nos doentes idosos, apesar da presença de sinais e sintomas de envolvimento multissistémico, foi algo observado durante muitos anos, e que é importante combater. Existem atualmente critérios diagnósticos bem estabelecidos para esta entidade, com *guidelines* divulgadas internacionalmente sobre como reconhecer e tratar estas reações<sup>(9,36)</sup>. Apesar de estas não se debruçarem nas especificidades do idoso, se bem aplicadas permitem melhorar de forma importante a identificação e o tratamento da anafilaxia, influenciando de forma significativa o prognóstico nestas idades.

Considera-se também importante o estudo e desenvolvimento de marcadores biológicos sensíveis e específicos que possam melhorar o correto diagnóstico da anafilaxia em tempo útil, nomeadamente em situações particulares, como no caso do doente idoso<sup>(60)</sup>.

Torna-se também relevante a investigação adicional dos fatores que predisõem a um pior prognóstico e que condicionam maior vulnerabilidade à anafilaxia em idade avançada, pois poderão ser pontos importantes de intervenção e com potencial de melhoria no futuro destes doentes.

**Tabela 1.** Principais particularidades e fatores de risco associados à anafilaxia no idoso.

Anafilaxia no idoso	Associada a quadros de maior gravidade e pior prognóstico
<b>Fatores de risco</b> Comorbilidades  Medicação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratórias</li> <li>• Cardiovasculares</li> <li>• Outras (doença renal crónica, neoplasias...)</li> <li>• Polimedicação</li> <li>• Medicação antihipertensora (IECAs, Bloqueadores <math>\beta</math>-adrenérgicos)</li> <li>• AINES</li> <li>• Outros (antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, neurolépticos, psicotrópicos)</li> </ul>
<b>Etiologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade a fármacos e meios de contraste iodado</li> <li>• Hipersensibilidade a veneno de himenópteros</li> </ul>
<b>Manifestações Clínicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predomínio de sintomas cardiovasculares</li> <li>• Ausência de sintomas cutâneos</li> </ul>
<b>Outras particularidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações mnésicas/processos demenciais</li> <li>• Dificuldade no reconhecimento de sintomas</li> <li>• Dificuldade no acesso a cuidados de saúde</li> <li>• Dificuldade de adaptação ao diagnóstico e cuidados necessários</li> </ul>
<b>Diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subdiagnóstico nos serviços de urgência</li> <li>• Diagnóstico de asma como fator confundidor</li> <li>• Cofatores (AINES, exercício...)</li> </ul>
<b>Tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor administração de adrenalina</li> <li>• Medicação habitual com potencial interferência no tratamento da anafilaxia (IECA, bloqueadores <math>\beta</math>-adrenérgicos)</li> <li>• Maior taxa de internamento e admissão em unidade de cuidados intensivos</li> </ul>
<b>Orientação Clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Importância da educação do doente e cuidadores</li> <li>• Menor prescrição de dispositivo autoinjeter de adrenalina</li> <li>• Reduzida orientação para consulta de Imunoalergologia</li> <li>• Limitações na realização da técnica correta de administração do dispositivo autoinjeter de adrenalina (mobilidade/coordenação neuromotora, doença osteomuscular, disfunção cognitiva/dificuldades de compreensão...)</li> <li>• Identificação do impacto psicológico do diagnóstico do doente e respetiva orientação</li> <li>• Otimização comorbilidades / ajuste terapêutico</li> </ul>

**Conflito de interesses**

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

**ORCID**

Lise Brosseron  0000-0001-8631-2053

Ana Reis Ferreira  0000-0002-2446-8551

*Autora correspondente:*

Lise Brosseron  
 Serviço de Imunoalergologia  
 Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE  
 Rua Conceição Fernandes S/N  
 4434-502 Vila Nova de Gaia  
 E-mail: [lisesbb@gmail.com](mailto:lisesbb@gmail.com)

## REFERÊNCIAS

1. Ventura MT, Scichilone N, Paganelli R, Minciullo PL, Patella V, Bonini M, et al. Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms. *Clin Mol Allergy* 2017;15:2.
2. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food Allergies and Ageing. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5580.
3. Orimo H. [Reviewing the definition of elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2006;43(1):27-34.
4. Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, Patella V, Ridolo E. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(11):1219-28.
5. Morais-Almeida M, Pité H, Pereira AM, Carlos N, Fonseca J. Asthma and rhinitis in the elderly – Nationwide epidemiologic study. *Rev Port Imunoalergologia* 2014;22(1):33-42.
6. Aurich S, Dölle-Bierke S, Francuzik W, Bilo MB, Christoff G, Fernandez-Rivas M, et al. Anaphylaxis in elderly patients-data from the european anaphylaxis registry. *Front Immunol* 2019;10:750.
7. Karen T, Patrícia P, Gisele L, Bruno S, Débora M, Moisés B, et al. Imunossenescência. *Geriatrics & Gerontologia* 2011;5(3):163-9.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-45.
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(10):100472.
10. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de registo nacional da SPAIC 2007-2017. *Rev Port Imunoalergologia* 2019;27(4):289-307.
11. Alberti S, Cevenini E, Ostan R, Capri M, Salvioli S, Bucci L, et al. Age-dependent modifications of Type 1 and Type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans. *Mech Ageing Dev* 2006;127(6):560-6.
12. Paganelli R, Quinti I, Fagiolo U, Cossarizza A, Ortolani C, Guerra E, et al. Changes in circulating B cells and immunoglobulin classes and subclasses in a healthy aged population. *Clin Exp Immunol* 1992;90(2):351-4.
13. González-de-Olano D, Lombardo C, González-Mancebo E. The difficult management of anaphylaxis in the elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):352-60.
14. Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4(2):13-37.
15. Kim SY, Kim MH, Cho YJ. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergol Int* 2018;67(1):96-102.
16. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: Mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1169-78.
17. Motosue MS, Belloio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(4):356-61.e2.
18. Poirrot E, He F, Gould LH, Hadler JL. Deaths, Hospitalizations, and emergency department visits from food-related anaphylaxis, New York City, 2000-2014: Implications for Fatality Prevention. *J Public Health Manag Pract* 2020;26(6):548-56.
19. Martínez-Fernandez P, Vallejo-de-Torres G, Sánchez-de-León-Robles MS, Navarro-Escayola E, Moro-Moro M, Alberti-Masgrau N, et al. Medical and pathologic characteristics of fatal anaphylaxis: a Spanish nationwide 17-year series. *Forensic Sci Med Pathol* 2019;15(3):369-81.
20. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1125-30.
21. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):956-63.e1.
22. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1075-83.
23. Pastorino A, Rizzo M, Rubini N, Gesu G, Filho N. Anafilaxia: diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2013;59(1):7-13.
24. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008;153 Suppl 1:7-11.
25. 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;132(5):1141-9.e5.
26. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Belloio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1103-8.
27. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation* 2021;163:86-96.
28. Kathleen L, Glenn C. Acute renal failure. In: Jameson JL, editor. *Harrison's nephrology and acid-base disorders*: McGraw Hill. p. 98-112.
29. Estapé T. Cancer in the elderly: Challenges and barriers. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2018;5(1):40-2.
30. Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations. *Front Immunol* 2017;8:1472.

31. Sadleir PHM, Clarke RC, Goddard CE, Day C, Weightman W, Middleditch A, *et al.* Relationship of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents, obesity, and pholcodine consumption: a case-control study. *Br J Anaesth* 2021;126(5):940-8.
32. Daglei RJ, Sharma A. Polypharmacy: A global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health* 2014;6(6):i-ii.
33. Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly—a modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(7):1085-94.
34. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):491-9.
35. Márcio RJ, Leonardo F. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: Inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor ATI. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2000;3:293-302.
36. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, *et al.* EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2021.
37. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(1):1-5.
38. TenBrook JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, *et al.* Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):977-82.
39. Greenberger PA. Fatal and near-fatal anaphylaxis: factors that can worsen or contribute to fatal outcomes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(2):375-86.
40. Campbell RL, Hagan JB, Li JT, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, *et al.* Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(5):401-6.
41. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy* 2016;46(8):1099-110.
42. Jeong K, Ye YM, Kim SH, Kim KW, Kim JH, Kwon JW, *et al.* A multicenter anaphylaxis registry in Korea: Clinical characteristics and acute treatment details from infants to older adults *World Allergy Organ J.* 2020;13(8):100449.
43. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, *et al.* Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67(5):691-8.
44. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, *et al.* Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):1047-54.
45. Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. *World J Crit Care Med* 2012;1(1):23-30.
46. Cernesi S, Buquicchio R, Ventura MT, Boni E. Intramuscular epinephrine as first-line treatment of anaphylaxis: still concerns about its safety in the elderly? *JGG* 2018;66:43-5.
47. Desai R, Parekh T, Patel U, Fong HK, Samani S, Patel C, *et al.* Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis. *Int J Cardiol* 2019;292:35-8.
48. De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging Dis* 2017;8(2):162-75.
49. 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(1):19-41.
50. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144-50.
51. Passia E, Jandus P. Using baseline and peak serum tryptase levels to diagnose anaphylaxis: A review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;58(3):366-76.
52. Namiki H. Exercise-induced anaphylaxis in an elderly patient. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
53. Kawano T, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, Rowe BH, Grafstein E, Grunau B. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. *Resuscitation* 2017;112:53-8.
54. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, *et al.* Epinephrine in anaphylaxis: Higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(1):76-80.
55. O'Brien ME, Koehl JL, Raja AS, Erickson TB, Hayes BD. Age-related cardiovascular outcomes in older adults receiving epinephrine for anaphylaxis in the emergency department. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(8):2888-90.
56. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf* 1995;12(5):299-304.
57. Borges I, Carvalho J, Serufo J. Abordagem geral do choque anafilático. *Revista Médica de Minas Gerais* 2011;22.2.
58. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(1):17-21.
59. Kraft M, Dölle-Bierke S, Turner PJ, Muraro A, Fernández-Rivas M, Grabenhenrich L, *et al.* EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe. *Clin Transl Allergy* 2020;10:12.
60. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in human anaphylaxis: A critical appraisal of Current evidence and perspectives. *Front Immunol* 2019;10:494.