



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO
CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CARLA SOFIA FERREIRA CHAVES LOUREIRO E LEMOS

**ANAFILAXIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS EM IDADE
PEDIÁTRICA - DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA – ALERGOLOGIA PEDIÁTRICA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE

DR. JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

COIMBRA/2014

ANAFILAXIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS EM IDADE PEDIÁTRICA - DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Carla Sofia Ferreira Chaves Loureiro e Lemos

Tutora de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Assistente de
Pediatria, Serviço de Pediatria de Ambulatório, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Portugal

carlaloureiro@chc.min-saude.pt

Índice

Lista de abreviaturas/Siglas	3
Resumo/Abstract	4
Introdução	7
Material e Métodos	9
Alergia a Veneno de Himenópteros	10
Diagnóstico da Alergia a Veneno de Himenópteros	20
Terapêutica da Alergia a Veneno de Himenópteros	25
Discussão e Conclusões	38
Protocolo de Orientação Diagnóstica e Terapêutica	43
Referências Bibliográficas	47

Lista de abreviaturas/Siglas

- BAT *Basophil activation test*/Teste de ativação dos basófilos
- CAST *Cellular Antigen Stimulation Test* /Teste de estimulação antigénica celular
- CCDs *Cross-reactive carbohydrate determinants*/Hidratos de carbono determinantes de reação cruzada
- EAACI *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*/ Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica
- HP-CHUC Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- ICD-9 *International Classification of Diseases-9*/Classificação Internacional de Doenças-9
- iECAs Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- sIgE Imunoglobulina E específica
- IgEt IgE total
- IgG Imunoglobulina G específica
- IL Interleucina
- IDT *Intradermal tests*/Testes intradérmicos
- LLR *Large local reaction*/Reação local grande
- rSSMA *Recombinant specie-specific major allergen*/Alergeno *major* recombinante específico de espécie
- TSB Triptase sérica basal
- VIT *Venom immunotherapy*/Imunoterapia a veneno de himenópteros

Resumo

As picadas de himenópteros ocorrem com frequência elevada em crianças e podem causar reações sistêmicas que implicam uma orientação diagnóstica e terapêutica específica, com vista a reduzir a morbidade, e mesmo mortalidade, potencialmente associadas. Não há muita literatura disponível que aborde esta alergia na criança, de forma global.

A epidemiologia e as manifestações clínicas em idade pediátrica são distintas das dos adultos pelo que a doença deve ser abordada de forma específica. Também a orientação diagnóstica deve ser dirigida de forma particular, neste grupo etário, tendo em conta a morbidade e risco dos exames a realizar, e as específicas recomendações terapêuticas. Os estudos existentes são geralmente realizados em adultos, alguns incluem crianças, mas a maioria não é desenhada especificamente para a Pediatria. De um modo geral, as *guidelines* incluem, apenas, algumas recomendações pediátricas relativas à indicação terapêutica.

Para melhor caracterizar a doença em idade pediátrica, selecionar os exames complementares de diagnóstico, e definir as melhores opções terapêuticas nas distintas formas da doença, foi feita uma revisão da literatura nas bases de dados "PubMed", "Embase" e "UpToDate" com as palavras-chave "hymenoptera venom allergy" e "child" no período de 2004 a 2014.

Não sendo possível estabelecer a verdadeira incidência de alergia e anafilaxia a veneno de himenópteros em crianças e adolescentes, o único fator de risco de reação grave consensual é o tipo de reação prévia (moderada a grave). A iatrogenia associada aos exames complementares de diagnóstico (nomeadamente dor, medo e risco de reação alérgica) não tem sido considerada na escolha de exames a realizar. Conclui-se, ainda, que abaixo dos 16 anos de idade apenas há indicação para imunoterapia específica em doentes com reações prévias moderadas a graves, e que os esquemas acelerados têm eficácia e segurança comprovadas, também em idade pediátrica.

Com base nestas conclusões, desenhou-se um protocolo de orientação diagnóstica e terapêutica a utilizar na Consulta de Alergologia, no Hospital Pediátrico, Centro hospitalar e Universitário de Coimbra.

Palavras-chave: alergia veneno himenópteros, imunoterapia específica veneno, anafilaxia, criança

Abstract

Hymenoptera stings are frequent in children and can cause systemic reactions that need specific diagnostic and therapeutic approaches to reduce associated potential morbidity and even mortality. Available literature concerning hymenoptera allergy, particularly in children, is scarce.

Children and adolescent's epidemiology and clinical manifestations differ from adults justifying a specific approach at these ages. Also, diagnostic investigation should be particular considering the morbidity and risks associated to each exam, as well as specific therapeutic recommendations. Available studies are usually conducted in adults, some include children, but most are not particularly designed for pediatric ages. In general, guidelines include exclusively a few recommendations related to therapeutic in children.

To better characterize the disease at these ages, to select the most adequate complementary exams and to define the best therapeutic approach for each clinical manifestation of venom allergy, a literature review was conducted by search on "PubMed", "Embase" and "UpToDate" with the key-words "hymenoptera venom allergy" and "child," between 2004 and 2014.

Not being possible to establish the true incidence of hymenoptera venom allergy and anaphylaxis in children and adolescents, the only consensual risk factor for severe systemic reaction is the severity of the former reaction (moderate to severe). Diagnostic exams associated iatrogenic events (namely pain, fear and risk of allergic reaction) have not been considered. Also, only moderate to severe reactions determine indication to venom immunotherapy in patients younger than 16 years old, and accelerated protocols are effective and safe, in younger than 18 years old.

Based on these conclusions, a diagnostic and therapeutic protocol was designed to use at Coimbra Pediatric Hospital Allergy Clinic.

Key-words: *hymenoptera venom allergy, venom specific immunotherapy, anaphylaxis, children*

Introdução

As picadas de himenópteros ocorrem com frequência elevada em crianças mas, na sua maioria, apenas causam reações sem gravidade significativa. No entanto, após uma reação sistémica moderada a grave, surgem reações sistémicas em 20% das novas picadas, implicando uma orientação diagnóstica e terapêutica específica, para reduzir a morbidade e mortalidade potencialmente associadas.

Apesar da frequência de picadas em crianças ser superior à dos adultos, a taxa de reações anafiláticas é menor, pelo que a maioria dos estudos e recomendações abordam, predominantemente, adultos. A população adulta pode, também, ter maior risco de exposição ocupacional e comorbilidades associadas.

Não só a epidemiologia da doença e as suas manifestações clínicas são distintas em idade pediátrica. Também a orientação diagnóstica deve ser dirigida de forma particular neste grupo etário, tendo em conta a morbidade e risco associados aos exames a realizar e as recomendações terapêuticas específicas. Muitos dos estudos existentes são realizados em adultos, alguns incluem crianças, mas a maioria não é desenhada especificamente para elas. Pelas suas características específicas nesta, como noutras patologias, a população pediátrica deve ser orientada de forma específica e baseada em estudos que lhe são dirigidos. A investigação diagnóstica deve ter em consideração, não só os meios disponíveis para o efeito, mas também o seu modo de execução e as reações adversas como dor e risco de reação anafilática.

De um modo geral, os protocolos disponíveis incluem recomendações pediátricas no que concerne à realização da imunoterapia. No entanto, a terapêutica para esta faixa etária merece atenção particular, uma vez que as indicações, doses e duração podem ser distintas.

A escassez de informação sobre a alergia a veneno de himenópteros em idade pediátrica justifica que se dispense alguma atenção a este tema.

Esta revisão tem por objetivo reunir informação recente sobre a alergia a veneno de himenópteros na população pediátrica, de modo a estabelecer um protocolo de orientação diagnóstica e terapêutica a instituir na Consulta de Alergologia Pediátrica do HP-CHUC.

Material e Métodos

Foi feita uma revisão sistemática por meio de pesquisa bibliográfica nas bases de dados "PubMed", "Embase" e "UpToDate" com as palavras-chave "hymenoptera venom allergy" e "child" no período de 2004 a 2014. Foram também utilizadas publicações do Grupo de Interesse de Alergia a Veneno de Himenópteros da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), bem como artigos considerados relevantes, após leitura crítica, referenciados nos artigos obtidos pela pesquisa inicial. Foi feita, ainda, uma pesquisa no *Google* com os termos "alergia veneno himenópteros" de forma a obter informação de dados nacionais publicados em revistas não indexadas, ou indexadas noutras bases de dados.

Foram excluídos artigos publicados em língua estrangeira, com exceção de Inglês, Francês e Espanhol, relativos a himenópteros inexistentes em Portugal, relacionados apenas com comorbidades em adultos, editoriais de revistas, estudos em animais e artigos não disponíveis em versão completa.

Alergia a Veneno de Himenópteros

As reações a picadas de himenópteros (abelhas e vespas) na criança são uma das causas de anafilaxia, havendo no entanto poucos estudos dirigidos à população pediátrica e os existentes apresentam resultados discordantes. Apesar de haver grande variação regional em Portugal e na maioria dos países europeus, as picadas de abelha e vespa são as principais responsáveis pelos casos de anafilaxia.

Na criança, a história natural da alergia à picada destes insetos apresenta-se, habitualmente, com um quadro clínico benigno. Contudo, cerca de um quinto das picadas subsequentes, mesmo que só ocorram na vida adulta, cursam com reação sistémica justificando a realização de imunoterapia específica a veneno (VIT) na criança. Pelo contrário, as manifestações mais frequentes são reações locais grandes (LLR) que se associam a baixo risco de reação sistémica em picada posterior. [1]

Para além do componente físico, a reação a picadas de insetos é responsável por morbilidade significativa e deterioração da qualidade de vida relacionada com o medo associado a nova exposição gerando comportamentos de evicção. [2]

Entomologia dos himenópteros

A ordem himenóptera inclui formigas, abelhas e vespas sendo as duas últimas as principais responsáveis pelas reações a picadas. A maioria das abelhas e vespas são solitárias, ou socialmente primitivas. Constroem o seu próprio ninho, não agridem para o defender e apenas lutam pela sua proteção individual ou pela reserva dos recursos alimentares sendo relativamente inofensivas para o Homem. No entanto, algumas espécies eusociais (altamente sociais) têm uma “rainha” reprodutora

e “trabalhadoras” estéreis que podem atacar em defesa do ninho, se o sentirem ameaçado. As abelhas e as vespas eusociais pertencem às famílias *Apidae* e *Vespidae*, respetivamente (Fig. 1). [3]

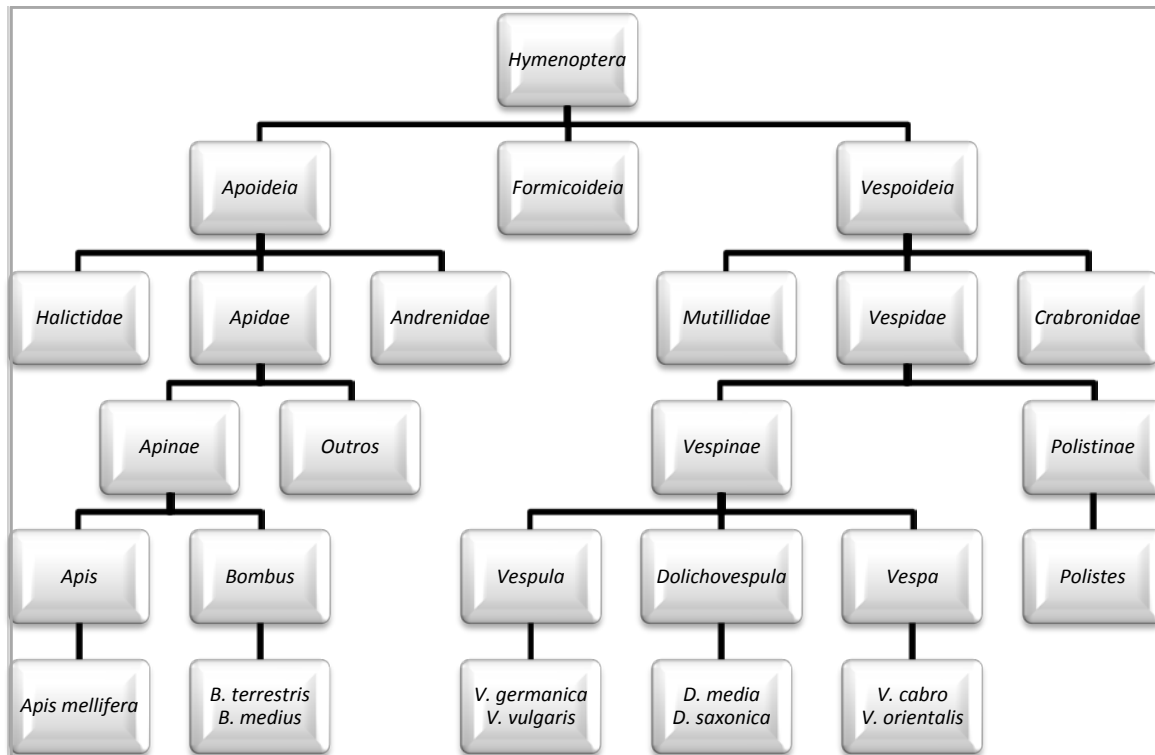


Figura 1. Taxonomia da ordem Himenóptera. Adaptado de Breisch [3]

Geralmente, as pessoas são picadas por contacto accidental com estes insetos. Nos climas temperados, as famílias *Apidae* e *Vespidae* são as mais frequentemente implicadas. [3]

As picadas são dolorosas e perceptíveis de imediato, embora o inseto possa não ser visualizado. A identificação do himenóptero pode ser possível tendo em consideração o seu aspeto, a presença ou ausência de ferrão na pele e o tipo de ninho existente nas imediações.

Epidemiologia

A verdadeira incidência de anafilaxia a picada a himenópteros é difícil de estabelecer. Os episódios são frequentemente subdiagnosticados e nem sempre registrados, para além de não existir código de referência na Classificação Internacional de Doenças 9 (ICD-9) ou 10, que o facilite.

Em 2010, Martínez-Canavate et al. [4] publicaram uma revisão dos casos de alergia a himenópteros obtidos num estudo epidemiológico nacional de alergia pediátrica, da Sociedade Espanhola de Imunologia Clínica e Alergologia Pediátrica, identificando 175 casos, dos quais 16% apresentavam reação sistémica. No entanto, em estudo sobre anafilaxia, Moro et al. [5] não encontraram qualquer caso de anafilaxia a veneno de himenópteros em menores de 18 anos, no período de 1 ano, em 217 292 observações médicas, o que atribuíram à área de influência urbana do hospital madrilenho estudado.

Graif et al. [6], num inquérito a 10 000 adolescentes israelitas, encontraram uma prevalência de reação sistémica de 9%, mas a gravidade da reação não se correlacionou com a procura de observação hospitalar, e apenas uma minoria de crianças com reações sistémicas graves procurou cuidados médicos. Neste estudo, tanto as reações locais como as sistémicas foram mais frequentes em Árabes que em Judeus, e na população rural que na urbana.

Jennings et al. [7] detetaram uma prevalência de reações sistémicas a veneno de himenópteros de 1,5% em crianças irlandesas, também mais frequentes na população rural.

Num estudo multicêntrico envolvendo 15 Departamentos de Urgência norte-americanos foram avaliados 617 registos médicos obtidos pela codificação ICD-9 como “efeito tóxico de veneno” (989.5), “outro choque anafilático” (995.0) e “alergia inespecífica” (995.3) identificando 31% de reações anafiláticas a picadas de inseto, mas a população pediátrica não foi estudada de forma particular. [8]

Em Portugal, Silva et al. [9] encontraram, em 73 crianças/adolescentes observados em consulta por anafilaxia, dois casos associados à picada de himenópteros. Tomé et al. [10] publicaram quatro casos de anafilaxia a veneno de himenópteros, em crianças seguidas em consulta de Imunoalergologia Pediátrica, que foram submetidas a dessensibilização convencional com veneno, e Santos et al. [11] documentaram dois casos de crianças submetidas a VIT em esquema *ultrarush*, que atingiram a dose de manutenção de 101µg de veneno em 210 minutos, sem efeitos secundários significativos.

Reações alérgicas aos venenos de himenópteros

A maioria das reações a picada de himenóptero é local e não alérgica, não necessitando de qualquer investigação clínica, mas nos doentes com alergia ao veneno pode ser sistémica.

As reações locais consistem em lesões do tecido contíguo à picada (1 a 5 cm), geralmente ligeiras e transitórias, que resolvem em poucas horas (até 48h) mas podem ocorrer LLR em cerca de 10% dos indivíduos, ou evoluir com infeção posterior, o que é raro. A LLR caracteriza-se por edema, eritema e prurido que aumentam até ao segundo dia, atingindo diâmetros superiores a 10 cm, regredindo espontaneamente em cinco a 10 dias. O risco de desenvolvimento de reação sistémica após uma LLR está estimado em cinco a 15%, tanto em adultos como em crianças. [1,12,13]

As LLR são frequentes em crianças e não justificam qualquer investigação posterior. [13]

Nas reações alérgicas sistémicas, e na anafilaxia, pode haver envolvimento dos sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal ou da pele, de início rápido. São várias as classificações de gravidade destes eventos mas as mais utilizadas são a de Muller e a de Ring e Messmer (Tabela 1). [14]

Classificação de reação sistêmica de Muller	
Grau I	Urticária, prurido, mal-estar, ansiedade
Grau II	Qualquer anterior e pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: angioedema, aperto torácico, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, tontura
Grau III	Qualquer anterior e pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: dispneia, pieira, estridor, disartria, rouquidão, prostração, confusão mental, sensação de morte eminente
Grau IV	Qualquer anterior e pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: diminuição da pressão arterial, colapso/choque cardiovascular, perda de consciência, incontinência, cianose
Classificação de reação sistêmica de Ring e Messmer	
Grau I	Sintomas cutâneos generalizados (flush, urticária, angioedema...)
Grau II	Sintomas cardíacos, pulmonares ou gastrointestinais ligeiros a moderados
Grau III	Choque anafilático, perda de consciência
Grau IV	Paragem cardíaca, apneia

Tabela 1. Classificação de reação sistêmica a veneno de himenópteros. Adaptado de Biló et al. [14]

A severidade da reação inicial tem valor prognóstico. Em 91% dos casos com manifestações cutâneas exclusivas não há reação sistêmica em picada posterior, mas em 32% das crianças com reações moderadas a graves surge reação semelhante em exposição subsequente [13]

Em 20% dos casos de anafilaxia podem ocorrer reações bifásicas, i.e., que recorrem (oito a 24h depois) após remissão inicial dos sintomas. No entanto, apenas um quinto das reações bifásicas identificadas em estudos de anafilaxia se devem a picadas de himenópteros. [2]

Alergênios dos venenos

O veneno de himenópteros é constituído, maioritariamente, por glicoproteínas alergénicas de baixo peso molecular (10-50kDa) mas também por componentes não alérgicos como toxinas, aminas vasoativas, acetilcolina e cininas. As abelhas têm um ferrão espiculado que fica preso à pele com o saco de veneno e injetam uma quantidade de 50 a 140µg de veneno por picada. As vespas, que não perdem o ferrão na picada, injetam diretamente menor quantidade de veneno, 2 a 17µg, mas podem picar várias vezes. [12]

A reatividade alérgica cruzada é significativa nas famílias *Apinae* e *Vespiniae*. Entre abelhas e vespas ela existe, por homologia entre as hialuronidasas e CCDs (*cross-reactive carbohydrate determinants*) mas é menor (Tabela 2). Cerca de 30% dos alérgicos a venenos são positivos *in vitro* para abelha e vespa, mas isso raramente acontece no diagnóstico por testes cutâneos intradérmicos. Também recorrendo ao doseamento molecular do alérgeno major recombinante específico de espécie (rSSMA) é possível identificar os verdadeiros casos de dupla sensibilização. Os resultados dos exames complementares de diagnóstico devem ser interpretados no contexto da história clínica. [13]

A sensibilização assintomática aos venenos de himenópteros é tão frequente quanto a sensibilização a aeroalergenos e alergénios alimentares. [2]

Veneno	<i>Apis mellifera</i> (abelha do mel)	<i>Vespula spp</i> (vespa)	<i>Polistes</i> (vespa do papel)
Componente	Api m1 - Fosfolipase A2 Api m2 - Hialuronidase Api m3 - Melitina Api m4 - Fosfatase ácida	Ves v1 - Fosfolipase A1 Ves v2 - Hialuronidase Ves v5 - Antigenio5	Pol a5 - Antígeno 5

Tabela 2. Alergênios mais relevantes dos venenos de himenópteros. Alergénio *major* a bold. Adaptado de Krishna et al. [13]

Fatores de risco de reação grave e de reações futuras

São fatores de risco associados a reação grave a picada de himenóptero, entre outros: idade mais avançada, história prévia de reação grave após picada, picada de abelha, localização da picada na face e pescoço, antecedentes de doença cardiovascular e asma, terapêutica com alguns fármacos (β -bloqueantes, incluindo colírios), elevada concentração de triptase sérica basal (TSB) e doenças mastocitárias. [2]

Na criança, cerca de dois terços (60%) das reações sistêmicas são ligeiras e cutâneas, ao contrário do adulto, que desenvolve sintomas cardio-respiratórios em 70% - sobretudo o idoso, que também tem maior taxa de mortalidade. As crianças com reações sistêmicas localizadas apenas à pele têm menor risco de recorrência, mas as que apresentam reações moderadas a graves têm risco elevado de reaparecer mesmo 15 a 20 anos depois. [14]

Tradicionalmente é considerado haver maior risco de alergia no sexo masculino mas alguns estudos recentes, em Espanha e na Turquia, não o confirmam. [9,15]

As reações a picadas na cabeça, pescoço e orofaringe são mais graves que as localizadas às extremidades [2,15] estando descritos casos fatais. Na Turquia, um rapaz de 13 anos morreu por anafilaxia, com início no primeiro minuto após picada de abelha no pescoço, sem história pessoal de picada prévia, atopia, asma, doença cardiovascular ou outra doença crónica. [16]

As picadas de abelha estão associadas a maior risco de reação sistémica em exposição posterior. [2]

O tipo de reação após picada também determina o risco: após uma LLR o risco de reação sistémica é estimado em cinco a 15% [2] em geral e, nas crianças, em 7% [17]. Após uma reação sistémica grave, o risco aumenta em novas picadas sendo tanto quanto mais grave quanto o foi a

reação prévia. [2] Nas crianças, reações sistêmicas ligeiras ocorrem em apenas 9% das picadas subsequentes. [13]

A sensibilização prévia a veneno de himenóptero é fator de risco de reação sistêmica mas não se correlaciona com a gravidade da reação. [13]

História pessoal de atopia ou antecedentes de anafilaxia por outras causas, não estão associadas a maior risco de reação a picadas de inseto. No entanto, os apicultores atópicos são um grupo de risco para reação sistêmica após picada [2] e Jennings et al. [7] encontraram *odds ratio* de 2.1 e 2.0 entre reação sistêmica ligeira após picada e crianças com rinite alérgica e com eczema atópico, respectivamente, havendo uma probabilidade 2.8 vezes superior de desenvolvimento de reação sistêmica grave em crianças com asma.

O tempo mediado entre picadas distintas pode condicionar o risco de reação grave – picadas com menos de dois meses de intervalo aumentam o risco de reação sistêmica em mais de metade dos casos (58%). Para intervalos superiores o risco diminui mas atinge 20-30%, mesmo uma década depois. [2]

Inversamente, um elevado número de picadas (superior a 200 por ano) parece induzir tolerância nos apicultores, quando comparado com um número inferior (15 a 25 picadas por ano), que está associado a maior risco de reação sistêmica. [13] No entanto, um grande número de picadas em simultâneo pode resultar em anafilaxia, mesmo na primeira exposição. [2]

É consensual que antecedentes pessoais de doença cardiovascular aumentam o risco de reação sistêmica grave. A medicação com β -bloqueantes pode afetar a resposta terapêutica com adrenalina [13] e está associada a maior gravidade das reações sistêmicas, mas não aumenta o risco de aparecimento das mesmas.

A presença de um elevado nível de triptase sérica basal (TSB), ou a coexistência de mastocitose, aumentam o risco de reações sistêmicas graves com manifestações cardiovasculares; no entanto, é menor na criança. Brockow et al. [18], num estudo sobre anafilaxia em doentes com mastocitose, incluindo 46 crianças com mastocitose cutânea (38% dos doentes), determinaram menor risco de anafilaxia nas crianças (e nos adultos sem doença sistémica) e nenhum dos casos foi desencadeado por picada de insetos.

Outros fatores associados a risco de anafilaxia estão em avaliação, nomeadamente os níveis séricos do fator ativador de plaquetas (PAF) e da atividade da acetilhidrolase do PAF, sendo necessários mais estudos para confirmar o seu papel na anafilaxia. No entanto, ainda não existem marcadores disponíveis que permitam prever o tipo de reação desencadeada por nova picada, nem a sua gravidade. [2]

Com o objetivo de avaliar especificamente os indicadores e os fatores de risco de anafilaxia grave associada a picada de himenópteros, Stoevesandt et al. [19] desenvolveram um estudo com ênfase nos detalhes da reação a picada e na medicação crónica em doentes, com idades compreendidas entre seis e 84 anos, concluindo: 1) TSB elevada e idade “sénior” estão fortemente correlacionados com anafilaxia grave; 2) intervalo de tempo curto entre a picada e o início da reação sistémica é preditivo de anafilaxia grave; 3) a ausência de urticária ou angioedema durante a anafilaxia correlaciona-se positivamente com anafilaxia grave e, possivelmente, com mastocitose requerendo determinação da TSB; 4) não se demonstrou evidência de agravamento da reação anafilática associada ao uso de β -bloqueantes ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) que suportem a recomendação da suspensão destes fármacos.

Yavuz et al. [15] realizaram um estudo semelhante, especificamente em crianças, concluindo que a ocorrência de reações graves estava associada a eosinofilia ligeira, ao sexo feminino e à presença de doença atópica concomitante. Outras associações foram encontradas mas sem significado

estatístico: picadas localizadas à cabeça e pescoço e a presença de eosinofilia foram mais frequentes nas reações graves. Não encontraram associação com asma, nem com sensibilização a aeroalergenos.

Graif et al. [6], num inquérito realizado a 10 000 crianças israelitas, encontram maior risco de ocorrência de picada em crianças do sexo masculino, habitantes em área rural e de etnia árabe mas o risco de reações sistémicas graves foi sobreponível nos dois sexos, mais frequente nas crianças com maior número de picadas e nas Árabes. Para além disso, concluíram que a atopia não era fator de risco uma vez que a prevalência da doença alérgica é menor nas crianças árabes e este grupo apresentou maior número de todos os tipos de reação alérgica. Por outro lado haviam sido expostos a maior número de picadas e a primeira tinha ocorrido numa idade mais precoce.

Mortalidade

A mortalidade por anafilaxia a picada de inseto é baixa mas não negligenciável, variando de 0.03 a 0.48 mortes/10⁶ habitantes/ano (estes valores provavelmente estão subestimados devido ao não reconhecimento de picadas fatais como fator causal). A maioria das mortes ocorre em homens com mais de 40 anos, mas as crianças também correm algum risco. Em 40 a 85% dos casos de reações fatais a picada, era desconhecida história prévia de anafilaxia. [2]

A morte geralmente resulta de choque anafilático nos 10-15 minutos imediatos à picada, e de angioedema das vias aéreas superiores em 25%. Nalguns casos fatais há história de doença cardíaca e pulmonar prévias. [2]

Diagnóstico da Alergia a Veneno de Himenópteros

Como nos alérgenos inalantes e alimentares, a sensibilização a veneno de himenópteros ocorre na ausência de história de alergia. Nas reações locais não está recomendada qualquer intervenção terapêutica específica pelo que, apenas em situações de anafilaxia é recomendada a identificação do himenóptero responsável pela alergia mediada por IgE.

Demonstração da alergia a veneno de himenópteros mediada por IgE

Em menores de 16 anos, com reações sistêmicas limitadas à pele, não há indicação para investigação alérgica pois apenas em 10% dos casos vai ocorrer reação sistêmica em picada subsequente, e em menos de 3% será mais grave que a anterior. [20,21]

Os principais métodos de diagnóstico utilizados são testes cutâneos e doseamento de IgE específicas. Os testes cutâneos têm elevada sensibilidade e especificidade, enquanto o doseamento de sIgE de venenos tem elevada sensibilidade mas especificidade inferior. Dada a menor probabilidade de positividade dupla por reatividade cruzada entre abelha e vespa, os testes cutâneos intradérmicos são o método de eleição de vários autores. [13]

Pela possibilidade de ocorrência de reação sistêmica, os testes cutâneos devem ser realizados em ambiente hospitalar. [13]

Os testes cutâneos são feitos por testes *prick*, com concentrações de 0.01-100µg/ml, e por testes intradérmicos, [13,14,20,21] injetando 0.02-0.03ml de veneno com concentrações de 0.001-1.0µg/ml na superfície volar do antebraço para formar uma pápula de 3-5mm: um aumento de 3mm

no diâmetro da pápula, após 20 minutos, é considerado positivo. [13,21] Perante um resultado negativo repete-se o teste com uma concentração 10 vezes superior. [20]

Não há correlação entre o valor da reatividade cutânea, ou sérica, e a gravidade da reação alérgica. [20,21]

Na presença de dermatografismo, eczema exuberante, medicação crónica com determinados fármacos (anti-histamínicos orais, doses elevadas de antidepressivos tricíclicos) os testes cutâneos não devem ser realizados. [1,13,20,21]

Nos casos em que ocorre reatividade a abelha e vespa *in vitro* (até 20-30%), o diagnóstico diferencial pode ser obtido por testes cutâneos intradérmicos ou doseamento molecular do alergénio *major* recombinante específico de espécie (rSSMA). [13,20,21]

A utilização de métodos de doseamento dos alergénios recombinantes espécie-específicos (UNICAP[®], Phadia, Uppsala, Sweden ou ADVIA Centaur[®], Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown NY, USA) permite distinguir a verdadeira dupla sensibilização, pela presença simultânea de IgE para Api m1 e Ves v5, das reações cruzadas. [22] Esta é a técnica de diagnóstico mais fiável na discriminação entre verdadeira dupla sensibilização e reatividade cruzada, em doentes com dupla positividade para IgE de abelha e vespa, na presença de IgEs para hidratos de carbono determinantes de reação cruzada (CCDs).

Esporadicamente, a utilização de apenas dois rSSMA poder ser insuficiente para um diagnóstico preciso. [23] A utilização de mais do que um rSSMA (por exemplo, Ves v1 e Ves v5) permite aumentar a sensibilidade do diagnóstico de alergia a vespa. [24]

Os alergénios *major* específicos de espécie são também uteis na distinção entre *Vespula* e *Polistes* mas, no estudo de Monsalve et al. [25], os antigénios 5s naturais (nPol d5 e nVes v5) foram mais sensíveis que os recombinantes (rPol d5 e rVes v5).

Outros métodos que permitem o diagnóstico incluem testes de inibição por *Western blot*, testes de ativação dos basófilos (BAT) com detecção da libertação de mediadores celulares (histamina ou leucotrienos) por meio de CAST (Cellular Antigen Stimulation Test), ou utilização de citometria de fluxo (Flow CAST) na detecção de marcadores de ativação da superfície celular dos basófilos (CD63, CD203c). [13,26,29] Estes métodos podem ser úteis mas devem ser utilizados em situações específicas, como nos casos em que nem a utilização dos alérgenos moleculares recombinantes permitem um diagnóstico exato. [23] Apesar de ter boa sensibilidade e especificidade (mas sobreponíveis ao doseamento de IgEs), o BAT é uma técnica cara e que exige pessoal especializado, não estando disponível em muitos laboratórios: o tratamento das amostras tem de ser feito em 24h e com concentrações múltiplas de venenos; a utilização de *Western blot* tem especificidade superior às técnicas usuais, se forem incluídas bandas dos alérgenos *major* dos venenos. [13,26,29] Para além disso, o BAT pode ser influenciado por sIgE a CCDs [24] e não permite identificar a relevância da sensibilização a CCDs na alergia a veneno de himenópteros. [30]

Pode ainda ser útil determinar a concentração sérica de triptase basal pois níveis basais elevados, i.e., >20ng/ml, (ou >11.4ng/ml, se clínica compatível) estão associados a reações sistémicas mais graves, sobretudo com envolvimento cardiovascular, ou pode coexistir doença mastocitária que justifique investigação específica. [13,14,20,21]

Provas de provocação por picada direta do himenóptero raramente são realizadas, para além do âmbito da investigação sendo, no entanto, recomendadas por alguns autores, após o início da imunoterapia, em doentes com maior risco de exposição ou reações mais graves, para verificar o efeito protetor da dose administrada. [14] Esta prática implica riscos potencialmente graves sendo impraticável na maioria dos locais, [20,21] para além dos resultados não serem reprodutíveis nem representativos das reações desencadeadas por picadas espontâneas na natureza. [13,21]

Referencia	Tipo de artigo	Exames de diagnóstico avaliados	Comentários
Tan 2013 [1]	Revisão	IDT e/ou sIgE nas reações sistémicas	
Krishna 2011 [13]	Revisão/ Guideline	SPT, IDT, sIgE, IgEt, TSB	BAT em trabalhos de investigação
Biló 2005 [14]	Revisão	SPT, IDT, sIgE, IgEt, TSB Provocação por picada	
Tracy 2014 [21]	Revisão	SPT, IDT, sIgE, TSB	BAT em trabalhos de investigação
Muller 2009 [22]	Original	IgE rApi m1 e rVes v5 (rSSMA)	
Neis 2012 [23]	Original	IgE rApi m1 e rVes v5 (rSSMA)	Inclui crianças
Muller 2012 [24]	Original	IgE rApi m1, rVes v1 e rVes v5 (rSSMA)	Inclui crianças
Monsalve 2012 [25]	Original	IgA Pol d5/Ves v5, Pol d1/Ves v1	Inclui crianças
Scherer 2008 [26]	Original	CAST e <i>Flow</i> CAST	Inclui crianças
E-Konig 2006 [27]	Original	BAT	Inclui crianças
Jappe 2006 [28]	Original	IDT, sIgE, <i>western blot</i>	Inclui crianças
Tavares 2005 [29]	Revisão	<i>Western blot</i> , CAST e <i>Flow</i> -CAST	Útil como testes suplementares
Mertens 2010 [30]	Original	BAT (sIgE a CCDs)	

Tabela 3. Exames de diagnóstico disponíveis para esclarecimento da alergia a veneno de himenópteros.

Fontes de erro no diagnóstico

Vários são os potenciais fatores de erro no diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros: a) a identificação do inseto pelo doente ou família deve ser valorizada após esclarecimento detalhado; b) a dupla positividade para IgE específica de abelha e vespa deve ser investigada por meio de testes intradérmicos ou doseamento de alergénios *major* recombinantes; c) a interpretação dos testes cutâneos pode ser difícil pois as pápulas podem ser pequenas e a positividade surgir apenas com concentrações mais elevadas de veneno; d) perante suspeita dos resultados de sIgE e testes cutâneos serem falsos negativos deve recorrer-se a outras técnicas de diagnóstico. [13] O contrário é menos frequente mas podem ocorrer falsos positivos se forem realizados IDT com concentrações superiores a 1.0µg/ml, por resposta irritativa inespecífica. [20,21]

Também o *timing* em que os exames (IDT e sIgE) são realizados pode ter influência nos resultados. Testes negativos nas primeiras semanas após a picada exigem cautela na interpretação pois 4 a 6 semanas depois podem ser positivos, recomendando-se a sua realização 3 a 6 semanas após a picada. [20] Outros autores recomendam a realização dos testes pelo menos 2 semanas após a picada e, se negativos, a sua repetição 1-2 meses depois, uma vez que o período refratário pode ser superior a 2 semanas, [14] ou mesmo 3 a 6 meses depois. [21]

Terapêutica da Alergia a Veneno de Himenópteros

A terapêutica da alergia a veneno de himenópteros engloba fases distintas. Por um lado, o indivíduo alérgico e/ou família devem estar informados das medidas de evicção primária, i.e., de prevenção de novas picadas e, perante nova exposição acidental deve saber como atuar de acordo com a reação desencadeada. Por outro lado, nos casos de anafilaxia, está recomendada imunoterapia específica com veneno havendo vários esquemas de iniciação de VIT disponíveis.

Prevenção de novas picadas

Os doentes que desenvolveram reações sistémicas, pelo risco elevado de nova anafilaxia, devem ser orientados no sentido de prevenir novas picadas, tanto por insetos isolados, como junto de colónias.

A prevenção da picada de insetos de colónias é limitada pois o comportamento defensivo do grupo pode ser ativado por estímulos mais subtis que o contacto direto, como movimentos próximos, aproximação de objetos escuros e a respiração de mamíferos, bem como movimentos sentidos pelo ninho, desencadeados, por exemplo, por vibração nas imediações, pelo que o indivíduo deve manter um estado de alerta permanente. Os ninhos visíveis devem ser removidos por um profissional treinado e o indivíduo alérgico deve evitar atividades que possam perturbar a colónia como jardinagem e passear o cão. Os cortadores de relva a gasolina são a “ameaça” perfeita pois causam barulho, vibração, odor e calor. [31]

Relativamente à prevenção de picadas por insetos distantes da colónia, o contacto acidental em locais de risco, como áreas de “pic-nic”, pode ser evitado mantendo um elevado nível de vigilância relativamente à deteção de insetos nas proximidades, não caminhar descalço e ter cuidado com as

bebidas. Beber diretamente de latas e garrafas aumenta o risco de picada pois estes objetos são frequentemente “invadidos” por himenópteros que ficam ocultos, devendo optar-se pela utilização de copos. Nos casos de anafilaxia grave desaconselha-se a ingestão de alimentos ou bebidas no exterior, durante os meses mais quentes pois não existem repelentes de himenópteros eficazes. [31]

As recomendações acerca da roupa e cosméticos a evitar são frequentes, no entanto, não há evidência que o suporte. As abelhas orientam-se para determinadas flores de acordo com as suas cores, padrões e formas sendo mais sensíveis à luz ultravioleta e não reconhecem o que é considerado colorido pela visão humana. Contrariamente, são fortemente atraídas por cores escuras (daí ocorrerem picadas frequentes na boca, narinas e olhos) pelo que roupas claras que cubram todo o corpo podem conferir alguma vantagem. As abelhas, e algumas vespas, recolhem hidratos de carbono não só de flores mas também de bebidas e comidas, o que envolve algum reconhecimento olfativo, mas não há estudos que demonstrem a sua atração pelo odor de qualquer cosmético. [31]

Quanto ao controle do ambiente exterior, é possível diminuir a atração destes insetos com algumas estratégias simples: manter os alimentos e recipientes de desperdícios cobertos, limpar frequentemente os resíduos alimentares das superfícies, remover restos de alimentos, fruta caída no chão e dejetos de cão e gato (algumas vespas caçam moscas). Outra possibilidade, que pode ser considerada em situações extremas, é a remoção de plantas cuja polinização seja dependente de abelhas. O uso de armadilhas pode ser eficaz, se usadas em grande número e se forem continuamente cuidadas. Pesticidas específicos poderão vir a ser úteis mas ainda estão em fase de desenvolvimento. O fumo diminui o comportamento defensivo dos himenópteros mas é uma estratégia com valor prático residual. [31]

Finalmente, quando há risco de exposição ocupacional, deve haver o cuidado de usar equipamento protetor adequado. No caso de as crianças serem as visadas, os familiares devem

remover o equipamento protetor e roupa num local seguro, de forma a evitar o transporte de himenópteros.

Perante uma situação de risco iminente de picada, os indivíduos devem afastar-se lentamente do local, sem agitar os braços, pois os movimentos bruscos não só aumentam o comportamento de ataque mas também o risco de contacto accidental. Se múltiplos insetos rodearem o individuo, ou iniciarem picadas, deve fugir do local tapando a boca e o nariz – os insetos atacam preferencialmente a face podendo causar pânico e desorientação da vítima – e abrigar-se num edifício ou veículo fechado. [31]

Terapêutica da reação alérgica aguda

Em caso de picada, com desenvolvimento de reação sistémica, é fundamental que o individuo e/ou família/prestadores de cuidados saibam como atuar de forma efetiva, i.e., saibam identificar a reação, a sua gravidade e iniciar a terapêutica adequada. A terapêutica de primeira linha é adrenalina, que deve ser administrada na face externa da coxa, por via intramuscular, o mais precocemente possível. O atraso na sua administração pode estar associado a desfechos fatais. Perante a persistência ou recorrência de sintomas pode ser administrada uma segunda dose. Os doentes deverão ser portadores de um auto injetor de adrenalina, com dose adequada ao seu peso. [20,32]

A via intramuscular permite obter concentrações plasmáticas de adrenalina e início de efeitos farmacológicos de forma mais precoce que a via subcutânea e tem um excelente perfil de segurança (podem ocorrer palidez, palpitações e cefaleia transitórias), não havendo contraindicações absolutas ao seu uso, perante uma anafilaxia. [33] A administração precoce de adrenalina intramuscular diminui a morbidade e mortalidade. [1]

Vários estudos confirmam a subutilização de adrenalina, mesmo em meio hospitalar [8,9,16] bem como a baixa taxa de prescrição de auto injetor no momento da alta hospitalar. [8,16] Como segunda linha terapêutica da anafilaxia, deve ser pedida ajuda, proceder-se à remoção do saco de veneno (quando presente), posicionar o doente de acordo com os sintomas apresentados (elevação dos membros inferiores se houver instabilidade hemodinâmica, sentado se existir dispneia, posição lateral de segurança no doente inconsciente) e, desde o início administrar oxigênio. Os fluidos endovenosos estão indicados na presença de hipotensão e os β 2-agonistas perante clínica de broncospasmo. [33]

Os anti-histamínicos e corticoides sistêmicos não devem ser considerados uma alternativa à adrenalina mas podem ser utilizados como terceira linha terapêutica. Os anti-histamínicos orais aliviam os sintomas cutâneos (os endovenosos podem causar hipotensão) e os corticoides sistêmicos reduzem o risco de sintomas tardios e de reações bifásicas. Excepcionalmente, pode utilizar-se glucagon perante ausência de resposta a adrenalina, nomeadamente no caso de hipotensão refratária ou de medicação com β -bloqueantes (que podem impedir a ação da adrenalina). [33]

Deve manter-se monitorização rigorosa durante as primeiras seis a oito horas, perante sintomas respiratórios, e durante 12 a 24h quando há hipotensão. [33]

No momento da alta, após a primeira reação, o doente deve ser orientado para uma consulta específica e ser esclarecido acerca das medidas de evicção e da utilização do auto injetor de adrenalina. Perante determinados fatores de risco (asma instável ou moderada a severa; TSB elevada ou mastocitose; acessibilidade difícil a cuidados de saúde; necessidade prévia de mais de uma dose de adrenalina; reação prévia quase fatal; ou dose do auto injetor muito baixa para o peso) devem ser prescritos dois auto injetores. [33]

Imunoterapia específica a veneno de himenópteros

A imunoterapia subcutânea com veneno de himenópteros é o único tratamento específico atualmente disponível para o tratamento da anafilaxia a veneno de himenópteros, que apresenta eficácia comprovada na prevenção de reação alérgica sistêmica, diminuindo também as LLR [34] e reduzindo o risco de anafilaxia em nova exposição de 70% para menos de 5%. [13] O seu modo de ação não está completamente esclarecido mas envolve mecanismos humorais e celulares, estando associada ao aumento da produção de IgG4 específica de veneno e à redução da sIgE de veneno. Ocorrem também alterações nos perfis de citocinas de células T com desvio de células T helper 2 (IL-4,5) para T helper 1 (interferon- γ) e aumento da resposta das células T reguladoras (IL-10 e IgG4). [1,35,] Ocorre, ainda, diminuição da expressão de CD63 na membrana dos mastócitos. [35]

A eficácia da VIT na prevenção de nova reação sistêmica aos venenos de vespa e de abelha é, respectivamente, 95 a 100% e 80%. [13] Lang et al. [36] encontraram 14.8% de recidivas num período de 13 anos após suspensão de VIT realizada durante pelo menos três anos. Essas recidivas foram mais frequentes na alergia a abelha (21.9%) do que na de vespa (6,3%). Numa revisão Cochrane os valores encontrados foram de 14.2% e 2.8%, respectivamente. [33]

De acordo com o estudo pediátrico de Golden et al. [17] a frequência de reações sistêmicas, em crianças não submetidas a VIT, diminuiu lentamente ao longo da vida mas de forma menos acentuada nas reações moderadas a severas. Os doentes não submetidos a VIT apresentaram recorrência de reação sistêmica em 17%, enquanto os submetidos a VIT apenas recidivaram em 5%, no caso de reações moderadas a graves, e não houve recidivas das reações sistêmicas ligeiras.

A persistência de eficácia 10 a 20 anos após suspensão da terapêutica evidencia os efeitos imunomoduladores a longo prazo da imunoterapia nas crianças. Em Pediatria, a taxa de recidiva de 5% é inferior à encontrada nos adultos, que ronda os 15%, sugerindo a descontinuidade da terapêutica após três a cinco anos. No entanto, tal como nos adultos com reações severas, as

crianças com recidivas após o tratamento apresentavam reações iniciais moderadas a severas podendo ser recomendável manter a VIT por períodos mais longos. [17] No mesmo estudo, 3% dos doentes com reação sistêmica apenas cutânea, não submetidos a VIT, apresentaram reação moderada (e nenhum caso de reação severa) em picada subsequente. Apesar de este valor ser mais elevado que o encontrado na literatura, os autores não recomendam imunoterapia nas crianças em que a reação sistêmica inicial se limitou à pele.

Para além da segurança e eficácia terapêutica em idade pediátrica [37] a VIT também melhora a qualidade de vida [34] ao diminuir os níveis de ansiedade e comportamentos de evicção da criança ou adolescente e família, em ambiente exterior.

Apesar de a criança ter maior probabilidade de ser picada mais vezes, a probabilidade de ocorrência de reação sistêmica, é menor do que em adolescentes e adultos. [38]

A VIT pode cursar com reações adversas em 9.3% dos casos, sendo mais frequentes com veneno de abelha (14.2%) do que com o de vespa (2.8%). [34] A frequência das reações sistêmicas é sobreponível à da imunoterapia a alérgenos inalantes mas as reações locais são mais frequentes [39]

A segurança da VIT, relativa ao risco de sensibilização a outros insetos, foi demonstrada por Spoerl et al. [41] que, em 56 doentes monossensibilizados a veneno de himenópteros, encontraram uma taxa de novas sensibilizações sobreponível à resultante de picadas na natureza.

É indicação para VIT haver história de reação sistêmica a veneno de himenópteros com alergia mediada por IgE comprovada. Em menores de 16 anos, reações sistêmicas ligeiras, i.e., exclusivamente com manifestações cutâneas, geralmente não têm indicação para VIT, pelo baixo risco de anafilaxia em exposição posterior, contrariamente aos adultos. No entanto, em casos específicos, como filhos de apicultores, habitação distante de unidade de saúde ou perante

componente emocional comprometedor da qualidade de vida, deve ser ponderada a sua utilização. [1,20]

São contraindicações a VIT: asma grave, indivíduos com doença mental e problemas de adesão à terapêutica. Não deve ser iniciada durante a gravidez mas pode ser mantida se for bem tolerada. O seu efeito sobre doenças autoimunes, imunodeficiências e neoplasias não está estudado. [13]

Vários são os esquemas disponíveis para início de VIT, com o objetivo de atingir a dose de manutenção de 100µg de veneno, [32] independentemente da idade [37] e do inseto. Um estudo recente demonstrou eficácia e segurança com a utilização de apenas 50µg de manutenção, em crianças mas, inferior a obtida com 100µg, [41] não sendo recomendada por receio de conferir menor grau de proteção. [20] De modo geral, na fase de manutenção é recomendável administração do veneno cada quatro semanas nos primeiros 18 a 24 meses e posteriormente cada 6 ou, eventualmente 8 semanas, até perfazer três a cinco anos de terapêutica. [17]

Após suspensão da imunoterapia subcutânea é possível observar-se na criança, (tal como no adulto) diminuição nas pápulas dos testes cutâneos e nos valores de sIgE a veneno, ou mesmo tornarem-se negativos. [42]

O efeito imunomodulador da VIT pode ser monitorizado, também, do ponto de vista analítico. Os valores de sIgE a veneno apresentam um declínio progressivo desde o início da VIT [42,43] cuja persistência pode estar associada à sua eficácia clínica a longo prazo [43]. A terapêutica com VIT está associada a declínio dos valores de TSB ao longo do tempo, com coeficiente de variação médio de 15.3% que é significativamente maior (17.6%) em doentes com valores basais normais (i.e., inferiores a 11.4µg/L) relativamente aos que têm valores superiores (11.4%). [44] É também possível identificar uma redução inicial do número de basófilos, seguida de um aumento para os valores iniciais na fase de manutenção, simultaneamente com menor libertação de histamina pelas

células, após estimulação com veneno. [45] A expressão do CD63 nos testes de ativação dos basófilos apresenta redução da resposta desde o 6º mês após início de VIT. [46]

Os efeitos secundários da VIT são mais frequentes nos doentes com reações iniciais moderadas a graves. Crianças com alergia a veneno de abelha e TSB superior a 7.75µg têm risco de anafilaxia na fase de indução. [47] A elevada expressão do CD63 nos testes de ativação dos basófilos, prévia ao início da VIT, também está associada a reações adversas na fase de indução. [46]

Não há testes que permitam distinguir os doentes que vão reagir após suspensão da VIT mas, contrariamente ao recomendado na década de 1970, a duração da VIT não é “para sempre”, nem até que ocorra negatividade dos testes cutâneos ou sIgE. Vários estudos preconizam-na durante três a cinco anos, uma vez que 80 a 90% dos doentes não têm reação sistémica nessas circunstâncias. [20] Particularmente nas crianças, como demonstrado por Golden et al. [17], de um modo geral não há benefício em prolongar a terapêutica para além deste período.

Existe apenas um estudo publicado, atualmente, sobre imunoterapia sublingual com veneno de himenópteros para tratamento de reações locais grandes, com resultados sobreponíveis à imunoterapia subcutânea [48] mas não existe nenhuma publicação que recomende esta via terapêutica [49], nem o produto está disponível no mercado.

Protocolos de VIT

Vários protocolos surgiram nos últimos 40 anos, desde que a VIT está disponível, com o objetivo de otimizar o potencial terapêutico e minimizar os efeitos secundários (Tabela 4.)

Nos protocolos convencionais a dose de manutenção é atingida às 12 semanas, nos *cluster* em sete semanas, nos *rush* em quatro a sete dias e, nos *ultrarush* em um a dois dias. Alguns estudos demonstram segurança sobreponível entre os vários protocolos mas observam-se mais reações nos acelerados, sobretudo com veneno de abelha, o que pode estar relacionado com diferentes critérios de classificação das reações, seleção dos doentes, uso de pré-medicação com anti-histamínicos e dose cumulativa utilizada. [13]

Nalguns casos, esquemas acelerados são tolerados por doentes que tiveram reações sistémicas durante a indução com esquema convencional. [50]

De um modo geral, e ao contrário do que acontece com os alergénios inalantes, a VIT é realizada com extratos alergénicos aquosos, os únicos disponíveis em Portugal. Dois estudos da última década compararam a eficácia e a segurança de extratos aquosos com os *depot* concluindo por uma eficácia sobreponível entre os dois havendo, com o *depot*, menor número de reações adversas; os aquosos, em *cluster*, também apresentaram menos reações que o *rush* (os extratos *depot* não são utilizados em esquemas acelerados). [51,52]

Os regimes mais acelerados de VIT têm segurança igual, ou superior, [39] aos tradicionais (Tabela 5). A segurança de cada protocolo avalia-se pelo número e gravidade das reações ocorridas. [50]

Dessensibilização		<i>Ultrarush</i>	<i>Rush</i>	<i>Cluster</i>	Convencional
Dia	Tempo (minutos)	Dose de veneno administrada (µg)			
1	0	0.1	0.01	0.001	0.01
	30	1	0.1	0.01	0.1
	60	10	1	0.1	
	90	20			
	120	30* / 0	2		
	150	40 (101.1)* / 30**			
	210	0 / 40 (101.1)**			
2	0		4		
	60		8		
	120		10		
	180		20		
3	0		40		
	60		60		
	120		80		
4	0		100		
8	0		100	1	1
	60			5	2
	120			10	
15	0	50		20	4
	30	50		30	8
	60				
22	0			50	10
	60			50	20
29			100	100	40
36				100	60
43			100		80
50					100
57					100
64				100	
71			100		100
78					
85					100
92				100	
99			100		
106					100
	Cada 30 dias		100	100	100
Total injeções para 100µg		6	12	10	12
Total injeções para 100µg/mês		8	17	14	16
Total consultas para 100 µg e 100µg/mês		½	4/7	4/6	8/11

Tabela 4. Exemplos de esquemas de indução de VIT: 2 esquemas *ultrarush* em 150* [54] e 210** [55] minutos, *rush* em 4 dias, *cluster* em 22 dias e convencional em 50 dias. Adaptado de Muller et al. [53].

Os protocolos mais frequentemente utilizados são os *ultrarush* ou *rush* [56] dada a sua conveniência e relação custo-benefício, mas implicam internamento hospitalar [13]. Os erros associados às doses também são menores nos esquemas acelerados pois as administrações são em menor número, e num período mais curto de tempo. [57]

Referência	População	Tipo de trabalho	Esquema de VIT	Comentário
Krishna 2011 [13]	C e A	Revisão/guidelines	Convencional, cluster, <i>rush</i> , <i>ultrarush</i>	Eficazes e seguros UK usa protocolos lentos
Golden 2012 [20]	C e A	Revisão	Convencional – aprovado EUA	Acelerados eficazes e seguros
Bonifazi 2005 [32]	C e A	Revisão	Convencional, <i>rush</i> , <i>ultrarush</i>	Eficazes e seguros
Goldberg 2011 [50]	A?	Original	<i>Rush</i> 3 dias	Eficaz e seguro
Schiavino 2004 [54]	C e A	Original	<i>Ultrarush</i>	Eficaz e seguro
Birnbaum 2007 [55]	C e A	Revisão	<i>Ultrarush</i>	Seguro
Steiss 2006 [58]	C	Original	<i>Ultrarush</i> modificado	Eficaz e seguro

Tabela 5. Estudos de demonstração de eficácia e segurança de diferentes esquemas de VIT (C - crianças, A – adultos, EUA – Estados Unidos da América)

A eficácia dos esquemas acelerados em crianças foi igualmente estudada (Tabela 6). Nas formas *rush* foi possível demonstrar diminuição da sIgE a veneno seis semanas e seis meses após o início da terapêutica. [59]

Na indução *ultrarush* observou-se desvio Th2 para Th1, simultaneamente com o aumento de células T reguladoras. [60]

O antígeno-4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) é um regulador negativo da ativação das células T estimulante de uma cascata de eventos bioquímicos que atenuam respostas imunes em curso. Está aumentado em doentes com alergia a veneno de himenópteros e diminui

abruptamente após início da fase de indução da VIT, sendo tanto mais precoce quanto mais rápida for a indução. A magnitude desta redução está meramente associada à quantidade de alérgeno administrada e os valores baixos persistem 12 meses após o início da terapêutica sugerindo persistência dos efeitos imunológicos da vacina. Paralelamente, os valores de IL-10 aumentam nas primeiras 24 horas voltando, um ano depois, ao nível sérico inicial. [61]

A eficácia da dessensibilização resulta da dose de manutenção utilizada e não do tipo de indução mas os protocolos acelerados permitem atingi-la mais rapidamente. [55]

Referência (população)	Tipo de artigo	Objetivo	Esquema de VIT	Conclusão
Adjuk 2012 [59] (<18y)	Original	Avaliar número e função de células T na indução tolerância	<i>Rush</i>	Aumento IgE. Sem aumento CD4+CD25+, IL-10 ou TGF-β1
Mamessier 2006 [60] (Adultos?)	Original	Avaliar efeito precoce de <i>ultrarush</i> na função e ativação de células T	<i>Ultrarush</i>	Desvio Th2 para Th1, aumento células T reguladoras (CD4+CD25)
Ricio 2012 [61] (Idade?)	Original	Avaliar função de células T na indução de tolerância	Convencional, <i>rush</i> , <i>ultrarush</i>	CTLA4 é marcador precoce de efeito de VIT

Tabela 6. Estudos de demonstração de eficácia de diferentes esquemas de VIT (imunoterapia a veneno de himenópteros)

Aspetos práticos: medidas de segurança, ajuste de doses

A pré-medicação com anti-histamínico oral reduz o número e a gravidade das LLR e das reações sistémicas ligeiras [20,32,62] sem interferir com a sua eficácia [62] devendo ser iniciada um a dois dias antes da VIT e continuada até à 3ª dose de manutenção bem tolerada [32]. Há, também, evidência da pré-medicação com anti-histamínico oral modular o curso natural da

resposta imune específica de alérgénio, e de interferir com a expressão de recetores de histamina e com a produção de citocinas por células T específicas de alérgénio. [62]

Para administração de VIT são recomendados alguns cuidados de segurança, designadamente: a) confirmar a identificação do doente no rótulo do extrato, e dose a administrar; b) ter disponível espirómetro, material de monitorização de sinais vitais e de reanimação; c) ter disponível para administração fármacos eventualmente necessários em situação de emergência. [57] Em caso de doença infecciosa ou respiratória a VIT deve ser adiada. Perante reações locais recorrentes pode ser administrado anti-histamínico oral previamente. Após uma reação sistémica ou LLR, a dose deve ser reduzida para a anteriormente tolerada e, posteriormente, aumentada de forma progressiva. [13]

Em casos particulares, com anafilaxia recorrente durante VIT, pode ser considerada a utilização prévia de omalizumab. [63]

Discussão e Conclusões

A maioria das picadas de himenópteros resulta em reações locais sem gravidade clínica, mas tem uma frequência grande nas crianças, sobretudo se habitam em meio rural. [6,7] Quando surgem reações graves, pela morbidade e implicações na qualidade de vida, é fundamental caracterizá-las adequadamente, avaliar os riscos associados a uma nova exposição e, de acordo com eles, orientar o diagnóstico e a terapêutica a instituir. Assim, toda a criança ou adolescente que desenvolva uma reação sistêmica a veneno de himenópteros deve ser encaminhada para uma Consulta de Alergologia Pediátrica.

Estudos pediátricos não confirmam como fatores de risco picada por abelha, localização da picada ao pescoço e face, número reduzido de picadas, triptase sérica basal aumentada, comorbilidades como doença cardíaca, asma ou doença mastocitária, e terapêutica com β - bloqueantes.

O tipo de reação após picada é determinante do risco de recidiva: após uma LLR o risco de reação sistêmica é apenas de 7% nas crianças. [7] O risco de reação sistêmica grave é tanto maior, após nova picada, quanto mais grave foi a reação prévia [2] mas, nas crianças, uma reação sistêmica ligeira ocorre em apenas 9% das picadas subsequentes [13] concluindo-se que, apenas as reações sistêmicas moderadas a graves são fator de risco de reação grave em nova exposição.

Estudos especificamente dirigidos à população pediátrica encontraram fatores de risco diferentes: Yavuz et al. [13] concluíram que a ocorrência de reações severas estava associada a eosinofilia ligeira, ao sexo feminino e à presença de doença atópica concomitante. Já Graif et al. [6] encontram maior risco de ocorrência de picada em crianças do sexo masculino, habitantes em área rural e de etnia árabe (versus judia) mas o risco de reações sistêmicas graves era sobreponível nos dois sexos, mais frequente nas crianças com maior número de picadas e nas Árabes.

Estes relatos díspares entre estudos pediátricos, e entre estes e estudos de adultos ou globais, dificultam uma conclusão acerca de outros fatores de risco de reação sistémica em crianças e adolescentes, para além dos imputados à gravidade da reação sistémica. Assim, conclui-se que apenas crianças e adolescentes com reações sistémicas moderadas a graves, têm indicação para estudo da alergia a veneno.

Os métodos diagnósticos disponíveis para a idade pediátrica não diferem dos utilizados nos adultos e, de um modo geral, a idade não é fator determinante da escolha dos mesmos. No entanto, pela morbidade e efeitos secundários potenciais, a idade deveria ser considerada uma vez que, atualmente, estão disponíveis exames alternativos (Tabela 3) sem os inconvenientes dos testes intradérmicos.

Os testes intradérmicos são o método de eleição da maioria dos autores, pela sua elevada sensibilidade e especificidade apresentando um baixo número de duplas sensibilizações [2,13,20,21]. Contudo, são exames morosos e dispendiosos consumindo tempo do médico e do utente (para além dos gastos inerentes ao procedimento em si), dolorosos (não só relativamente ao procedimento mas também ao receio inerente à utilização de produtos injetáveis) e de risco, pois podem desencadear reações sistémica. Acresce que, dada a possibilidade de existência de período de anergia entre a picada e a realização dos testes cutâneos, devem ser efetuados pelo menos três semanas depois e, se forem negativos, interpretados com prudência, podendo ser necessária a sua repetição, algumas semanas mais tarde. No entanto, o doseamento de sIgE a alérgenos de veneno é rápido, económico e sem morbidade associada, embora com menor especificidade estando associado a dupla sensibilização a abelha e vespa em cerca de um terço dos casos. Esta dupla sensibilização pode ser esclarecida por meio de doseamento de rSSMA pela presença simultânea, ou não, de IgE para Api m1 e Ves v5, [22] sendo esta a técnica de diagnóstico mais fiável na discriminação entre verdadeira dupla sensibilização e reatividade cruzada, em doentes com dupla positividade para IgE de abelha e vespa, na presença de sIgE para CCDs [23]. Pelo descrito, não

parece haver inconveniente em substituir os IDT como técnica preferencial de diagnóstico, pelo menos em crianças e adolescentes, pelo doseamento de sIgE e, se necessário, recorrer ao doseamento de rSSMA.

Em casos particularmente difíceis, pode recorrer-se a métodos de diagnóstico celular que, pelas particularidades que têm, não devem ser equacionados por rotina, como sugerem a maioria dos autores.

A determinação da TSB está indicada pela associação de valores elevados a reação sistêmica grave e coexistência de doença mastocitária [12,13,20,21]. Sendo um exame de baixo custo e facilmente realizável, apesar da anafilaxia em crianças com mastocitose cutânea ser rara, a determinação deste valor pode ser útil no rastreamento da doença mastocitária e avaliação do risco na idade adulta.

Provas de provocação por picada do himenóptero não são reprodutíveis nem representativas dos resultados das picadas na natureza. [13,21] Para além de impraticáveis na clínica diária, os riscos que lhe estão associados não recomendam à sua utilização em idade pediátrica.

Perante uma reação sistêmica, a terapêutica de primeira linha é a administração de adrenalina intramuscular e as medidas secundárias só devem ser efetuadas posteriormente, e de acordo com a gravidade clínica. Vários estudos demonstram a subutilização da adrenalina, não só pelos indivíduos alérgicos mas também a nível hospitalar, sendo necessário investir na formação dos médicos que atendem crianças com reações anafiláticas relativamente ao diagnóstico, terapêutica e riscos associados.

É generalizadamente recomendado que, à data da alta, seja dada informação acerca de medidas de evicção de novas picadas, sobretudo quando há história de reação sistêmica grave e prescrito auto injetor de adrenalina, acompanhado de informação relativa à sua utilização. A orientação diagnóstica e terapêutica específica deve ser feita posteriormente, em consulta.

A imunoterapia sublingual com veneno de himenópteros, para além de não estar disponível no mercado, não pode ser considerada uma opção terapêutica válida na anafilaxia a veneno de himenópteros uma vez que o único trabalho publicado está dirigido a LLR, que não têm indicação terapêutica com veneno, em idade pediátrica.

A VIT tem por objetivo prevenir reações sistémicas e diminuir a ansiedade a picadas de inseto. Está indicada, após confirmação de alergia mediada por IgE, em menores de 16 anos com reação sistémica moderada a grave, e maiores de 16 anos com reação sistémica de qualquer grau. Na criança, tal como no adulto, a VIT pode ser ponderada noutras situações específicas, nomeadamente: filhos de apicultores com maior risco de exposição, habitação distante de unidade de saúde ou patologia emocional associada ao medo de nova picada comprometedora da qualidade de vida.

Vários são os protocolos disponíveis para iniciar a VIT, podendo atingir-se a dose de manutenção em um a dois dias nos esquemas *ultrarush*, quatro a sete dias nos *rush*, sete semanas nos *cluster* e 12 semanas nos convencionais. [13] Os protocolos acelerados permitem atingir a dose eficaz de dessensibilização mais rapidamente não havendo evidência de aumento de risco ou perda de eficácia.

Os esquemas atualmente mais utilizados na Europa são os acelerados pois implicam boa relação custo-benefício, sobretudo os *ultrarush*, pelo reduzido número de injeções e de visitas médicas necessárias para atingir a dose de manutenção, como se comprova na tabela 4, com a eficácia e segurança demonstrada em vários estudos (tabela 5). Há ainda estudos que demonstram alguns mecanismos imunológicos especificamente associados à indução de tolerância rápida (tabela 6).

A imunoterapia específica deve ser realizada durante três a cinco anos, não havendo benefício de prolongar o tratamento em idade pediátrica. [17,20] Não existindo testes válidos que permitam

prever a persistência da sua eficácia após a suspensão [17] não se justifica prolongar, de um modo rotineiro, a duração da mesma.

Na prática clínica diária, alguns aspetos práticos devem ser considerados, na tentativa de aumentar a segurança relativa ao procedimento e diminuir os potenciais riscos e efeitos secundários. Deve sempre ser confirmado o rótulo do veneno a administrar e ter disponível material de monitorização, bem como os cálculos das doses de fármacos a administrar, em caso de reação alérgica. [13] Pode recorrer-se a pré-medicação com anti-histamínico oral para diminuir as LLR e as reações sistémicas cutâneas [20,32,62] ou reduzir a dose para a previamente bem tolerada [13]. Perante doença infecciosa ou respiratória [13] a vacina deve ser adiada.

Em síntese, conclui-se que não é possível estabelecer a verdadeira incidência de alergia e anafilaxia a veneno de himenópteros em crianças e adolescentes e que o único fator de risco de reação grave consensual é o tipo de reação prévia (moderada a grave). A iatrogenia associada aos exames complementares de diagnóstico (nomeadamente dor, medo e risco de reação alérgica) não tem sido considerada na escolha de exames a realizar. Conclui-se, ainda, que abaixo dos 16 anos apenas há indicação para imunoterapia específica em doentes com reações prévias moderadas a graves, e que os esquemas acelerados têm eficácia e segurança comprovadas, também em idade pediátrica.

Limitações dos estudos

Os trabalhos avaliados para este estudo apresentam algumas limitações, nomeadamente relativas ao seu desenho e à definição da população em estudo não sendo, por vezes, possível determinar a idade do grupo estudado. Para além disso, nalguns trabalhos dirigidos à avaliação da imunoterapia, não é claro como foi avaliada a gravidade das reações (tanto prévias como resultantes da terapêutica) e se foi efetuada pré-medicação que atenuasse os efeitos secundários.

Orientação Diagnóstica e Terapêutica da Alergia a Veneno de Himenópteros

- Protocolo Pediátrico -

Critérios de referência a Consulta de Alergologia Pediátrica por picada de himenóptero

1. Todas as crianças e adolescentes com reação sistêmica a picada de himenóptero
2. Crianças e adolescentes com reação local extensa a picada de himenóptero, com sintomas emocionais significativamente perturbadores associados (criança ou família)

Classificação de reação sistêmica a insetos de Ring e Messmer	
Grau I	Sintomas cutâneos generalizados (flush, urticária, angioedema...)
Grau II	Sintomas cardíacos, pulmonares ou gastrointestinais ligeiros a moderados
Grau III	Choque anafilático, perda de consciência
Grau IV	Paragem cardíaca, apneia

Quadro 1. Classificação de reação sistêmica de Ring e Messmer. Adaptado de Biló et al[14]

Diagnóstico da alergia a veneno de himenópteros mediada por IgE

1. Indicação para investigação laboratorial
 - a. Todas as crianças e adolescentes com reação sistêmica moderada a grave.
 - b. Ponderar caso a caso: crianças e adolescentes com reação sistêmica ligeira ou reação local grande, com sintomas emocionais significativamente perturbadores.
2. Exames a realizar
 - a. Doseamento de IgE específica a veneno de abelha e vespa, IgEt, TSB.
 - b. Perante dupla sensibilização a venenos: doseamento de alérgenos recombinantes específicos Api m1 e Ves v5.
 - c. Outros exames a considerar, na ausência de diagnóstico definitivo com os exames anteriores: BAT, CAST, IDT.

Terapêutica da alergia a veneno de himenópteros

1. Ensino de medidas de evicção de novas picadas.
2. Terapêutica de reação alérgica aguda – plano escrito:
 - a. Adrenalina intramuscular em:
 - i. Adolescentes maiores de 16 anos com reação sistémica de qualquer grau.
 - ii. Menores de 16 anos com reação sistémica moderada a grave (ou ligeira, se difícil acessibilidade a instituição de saúde).
 - b. Terapêuticas de 2ª e terceira linha: pedir ajuda, remover saco de veneno, anti-histamínico oral, corticoide oral ou endovenoso, adotar posição de segurança de acordo com sintomas apresentados (elevação dos membros inferiores na instabilidade hemodinâmica, posição de sentado perante dispneia, posição lateral de segurança no doente inconsciente).
 - c. Terapêutica sintomática para reações locais: gelo ou compressas frias, analgésico oral, anti-histamínico oral não sedativo, corticoide oral.
3. Imunoterapia a veneno de himenópteros (VIT)
 - a. Se reação moderada a grave, com alergia IgE mediada confirmada.
 - b. Ponderar, se reação sistémica ligeira, com alergia IgE mediada confirmada.

	< 6 anos	6 a 12 anos	12 a 18 anos
Anti-histamínico oral			
Desloratadina	1,25mg id	2,5mg id	5mg id
Ebastina		5mg id	10 mg id
Levocetirizina	1,25mg 2id	5mg id	5 mg id
Rupatadina		5mg id	10mg id
Corticoide			
Metilprednisolona	1 a 2 mg/kg/dose, 1 a 2id (oral)		
Prednisolona	1 a 2 mg/kg/dia, 1 a 3id (oral ou ev)		

Quadro 2. Fármacos de 2ª linha: doses para a idade e peso

Imunoterapia a Veneno de Himenópteros em Idade Pediátrica

Esquema de iniciação

Sempre que possível, optar por esquema *ultrarush*, em 210 minutos (3,5h).

1. Internamento em Hospital de Dia. Consentimento informado escrito.
2. Doente em jejum, com acesso venoso, monitorização de sinais vitais, espirometria prévia.
3. Pré-medicação com anti-histamínico oral não sedativo, 24h antes do procedimento; repetir 1h antes do início da VIT, até terceira dose de manutenção bem tolerada.
4. Preparação da diluição do veneno e cálculo de doses de fármacos de reanimação em função do peso e/ou idade.
5. Alta 2h após última administração de veneno, na ausência de intercorrências significativas.

Tempo (minutos)	Dose a administrar (μg)	Registo de sinais vitais e reações
0	0.1	
30	1.0	
60	10.0	
90	20.0	
150	30.0	
210	40	

Quadro 3. Esquema de dessensibilização *ultrarush* em 210 minutos: dose cumulativa de 101.1 μg

Esquema de manutenção

1. Dose de 100µg 15 dias depois, 50µg em cada braço, sem intervalo.
2. Dose de manutenção de 100µg mensalmente.
3. Se reação local significativa (nomeadamente dor) repartir 50µg em cada braço.
4. Aos 18 meses de terapêutica, perante VIT bem tolerada e ausência de reações graves após picada na natureza, ponderar alargamento do intervalo para seis semanas.
5. Na anafilaxia a abelha, e de acordo com ocorrência de reações graves após nova exposição acidental a veneno, ponderar aumento da dose a administrar.
6. Terapêutica a realizar durante três a cinco anos.

Data	Dose administrada	Registo de reação ocorrida
	___ + ___	

Quadro 4. Tratamento de manutenção de VIT: registo de reações

Tratamento de reações adversas

1. Reação local: tratamento sintomático (gelo, analgesia) e continuar o protocolo.
2. Reação loco-regional ou sistémica: tratar reação de acordo com manifestações clínicas (adrenalina intramuscular, anti-histamínico oral não sedativo, corticoide oral ou endovenoso, β-agonista inalado, oxigénio, fluidos endovenosos) e observar 8 a 12h; na fase de indução, retomar protocolo no dia seguinte com dose máxima bem tolerada.

Referências Bibliográficas

1. Tan JW, Campbell DE. Insect allergy in children. *J Paed Child Health* 2013;49:E381-7
2. Biló BM, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:1467-76
3. Breish NL, Greene A. Stinging insects: Biology and identification. UpToDate (consultado a 21/7/2014), disponível em <http://www.uptodate.com/contents/>
4. Martinez-Canavate A, Tabar AI, Eserverri JL, Martin F, Pedemonte-Marco C. A epidemiological survey of hymenoptera venom allergy in the Spanish paediatric population. *Allergol Immunopathol* 2010;38 (5):259-62
5. Moro MM, Alonso MAT, Hernandez JE, Garcia MVG, Ingelmo AR, Albelda CV. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in General Hospital Emergency Department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(2):142-9
6. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1435-9
7. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane O'B. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166-70
8. Clarck S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J allergy Clin Immunol* 2005;116:643-9
9. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: A nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol* 2012;40 (1): 31-6
10. Tomé S, Reis G, Guedes M, Saraiva L, Teixeira F. Imunoterapia com veneno de himenópteros: a experiência de uma consulta. *Acta Pediatr Port* 2009;40(1):30-2
11. Santos S, Loureiro CC, Lemos S, Pinheiro JA. Alergia a veneno de himenópteros na criança. *Sci Med* 2012;22(4):203-7
12. Freeman T. Bee, yellow jacket, wasp and other Hymenoptera stings: Reaction types and acute management. UpToDate (consultado a 21/7/2014), disponível em <http://www.uptodate.com/contents/>
13. Krishna MT, Ewan PW, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser AM. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201-20

14. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazzi, F, Oude-Elberink JNG & EACCI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49
15. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki, Soyer OU, Sackesen C, Sekerel BE, Tuncer A. Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. *Int Arch Allergy immunol* 2013; 160:313-21
16. Orhan F, Canitez Y, Barkitas 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
17. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47
18. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32
19. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698-704
20. Golden DBK, Moffitt J, Nickolas RA. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4
21. Tracy JM. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. UpToDate (consultado a 21/7/2014), disponível em <http://www.uptodate.com/contents/>
22. Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haerberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and ves v5. *Allergy* 2009;64:543-8
23. Neis MM, Merk HF. Value of component based diagnostics in IgE-mediated hymenoptera sting reactions. *Cutaneous and Ocular Toxicol* 2012;31(2):117-23
24. Muller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. Ige to recombinante allergens Api m1, Ves v1 and Ves v5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy* 2012;67:1069-73
25. Monsalve RI, Vega A, Marqués L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V et al. Component-resolved diagnosis of vespidae venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy* 2012;67:528-36
26. Scherer K, Weber JM, Jerman TM, Krautheim A, Tas E, Ueberschlag EV et al. Cellular in vitro assays in the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:122-32

27. Eberlein-Konig B, Schmidt-Leidescher C, Rakoski J, Behrendt H, Ring J. *In vitro* basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(1):5-10
28. Jappe U, Raulf-Heimsoth, Hoffmann M, Burow G, Hubsch-Muller C, Enk A. *In vitro* hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006;61:1220-9
29. Tavares B. Alergia a veneno de Himenópteros. Novos métodos de diagnóstico. *Acta Med Port* 2005;18:445-52
30. Mertens M, Amler S, Moerschbacher BM, Brehler R. Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;10:1333-45
31. Breisch NL. Stinging insects: Avoidance. UpToDate (consultado a 21/7/2014), disponível em <http://www.uptodate.com/contents/>
32. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U & EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70
33. Muraro A, Roberts G. EAACI Guidelines. Food Allergy and Anaphylaxis. Translating knowledge into clinical practice. 1st Ed. Zurich 2014
34. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink J. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008838. DOI:10.1002/14651858.CD008838.pub2
35. Alves RR, Baptista A, Melo A, Soares R, Pedro E, Barbosa MP et al. Alergia ao veneno de himenópteros: Mecanismos envolvidos na resposta à imunoterapia específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(6):535-52
36. Lang R, Hawranek T. Hymenoptera venom immunotherapy and field stings. *J Invetig Allergol clin immunol* 2006;16(4):224-31
37. Gonzalez FJC, Almirall MC, Herrero AM, de la Torre F, Paris MB. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the paediatric population. *Allergol Immunopathol* 2009;37(3):111-5
38. Stritzk AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;49:950-5
39. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74

40. Spoerl D, Bircher AJ, Scherer K. Safety profile of Hymenoptera venom allergy in monosensitized patients: lack of new sensitization to nontreated insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 2011;21(1):22-7
41. Konstantinou GN, Manoussakis E, Doularidis N, Hatitioannou A, Giavi S, Papadopoulos NG. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50ug maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Ped Allergy Immunol* 2011;22:393-7
42. Carballada F, Boquete M, Nunez R, Lombardero M, de la Torre F. Follow-up of venom immunotherapy based on conventional techniques and monitoring of immunoglobulin E to individual venom allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2010;20(6):206-13
43. Varga EM, Francis JN, Klunker S, Aberer W, Durham S. Time course of sérum inhibitory activity for facilitated allergen-IgE binding during bee venom immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1353-7
44. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, Arnold A, Pfundstein G, Kuchenhoff H, Rueff F. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:643-9
45. Nullens S, Sabato V, Faber M, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS et al. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: insights by flow cytometry. *Cytometry Part B* 2013;00B:000-000 DOI::10.1002/cyto.b.21084
46. Zitnik SEK, Vesel T, Avoin T, Silar M, Kosnik M, Korosec P. Monitoring honey bee venom immunotherapy in children with basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:166-72
47. Cicocha-Jarosz E, Sanak M, Brysky P, Gielicz A, Pietrzyk JJ. Serum triptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;21(4):260-9
48. Passalacqua G, Severino M, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I et al. Sublingual immunotherapy with honey bee is effective in patients with local reactions due to bee sting. A randomised, double blind placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:44-8
49. Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: other indications. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:279-87
50. Goldberg A, Yogev A, Confino-cohen R. Three days rush venom immunotherapy in bee allergy: safe, inexpensive and instantaneously effective. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:90-8
51. Rueff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy* 2004;59:589-95

52. Quercia O, Emiliani F, Pecora S, Burastero SE, Stefanini GF. Efficacy, safety and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:151-8
53. Muller U, Golden DBK, Lockey RF, Shin B. Immunotherapy for Hymenoptera venom hypersensitivity. Ed Lockey RF, Ledford DK. *Allergens and allergen Immunotherapy*. Informa Healthcare, New York 2008: p377-92
54. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, Da Pasquale T, Buonomo A, Bartollozi F et al. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom allergic patients. *Ann Allergy Immunol* 2004;92:409-13
55. Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui, comment et combien de temps désensibiliser? *Rev Fr Allergol* 2007;47:S25-31
56. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2013? *Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale 2013)*. *Rev Fr Allergol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.002>
57. Serota M, Portnoy JM. Rush and ultrarush venom immunotherapy for Hymenoptera allergy. UpToDate (consultado a 21/7/2014), disponível em <http://www.uptodate.com/contents/>
58. Steiss J, Jodicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:148-50
59. Adjuk J, Turkalj MD, Gagro A. Regulatory T cells in children undergoing rush venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:525-30
60. Mamessier E, Dupuy P, Magnan A. Ultrarush venom immunotherapy induces differential T cell activation and regulatory patterns according to the severity of allergy. *Clin Exp Allergy* 2006;36:704-13
61. Riccio AM, Saverino D, Pesce G, Rogkakou A, Severino M, et al. Effects of Different Up-Dosing Regimens for Hymenoptera Venom Immunotherapy on Serum CTLA-4 and IL-10. *PLoS ONE* 2012;7(6):e37980. doi:10.1371/journal.pone.0037980
62. Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):1001-1007
63. Galera C, Soohon N, Zankar N, Caimmi S, Galen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:225-9