

Sérgio Miguel Amaral Pinho ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Sérgio Miguel Amaral Pinho

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

E-mail: sergiopinho1992@hotmail.com

Índice

I. Lista de abreviaturas e acrónimos	4
II. Resumo.....	5
III. Abstract	7
IV. Introdução.....	9
V. Objetivos	11
VI. Material e métodos	12
VII. Aspetos gerais da anafilaxia.....	13
VIII. Anafilaxia induzida pelo exercício.....	20
A. Conceitos históricos	20
B. Epidemiologia	21
C. Fenótipos	23
1. Anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos.....	23
2. Anafilaxia induzida pelo exercício dependente de trigo.....	24
3. <i>Lipid Transfer Protein (LTP)</i>	29
4. Anafilaxia induzida pelo exercício de carácter hereditário	34
D. Fisiopatologia.....	34
1. pH plasmático	35
2. Osmolaridade	35
3. Endorfinas	36
4. Permeabilidade gastrointestinal	36
5. Redistribuição do fluxo sanguíneo.....	37
6. Atividade enzimática tecidual	38

7.	AAS e outros AINEs.....	39
8.	Secreção de ácido gástrico	40
E.	Manifestações clínicas.....	40
F.	Cofatores	42
G.	Diagnóstico diferencial	45
1.	Urticária colinérgica.....	47
2.	Urticária ao frio.....	47
3.	Asma induzida pelo exercício	48
4.	Mastocitose	48
5.	Tumores neuro-endócrinos	48
H.	Diagnóstico.....	49
1.	História clínica e exame físico	49
2.	Estudo laboratorial	50
3.	Testes de provocação	54
I.	Tratamento	56
1.	Fase aguda.....	57
2.	Abordagem a longo prazo e educação	60
J.	Prognóstico.....	65
IX.	Conclusão.....	67
X.	Bibliografia.....	69

I. Lista de abreviaturas e acrónimos

AAS – Ácido acetilsalicílico

AIE – Anafilaxia induzida pelo exercício

AIEDA – Anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos

HMW – *High molecular weight*

ICD – International Classification of Diseases

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IgE – Imunoglobulina E

LMW – *Low molecular weight*

LTP – *Lipid transfer protein*

PTH – Proteína de trigo hidrolisada

SLIT – Imunoterapia sublingual

tTG – Transglutaminase tecidual

II. Resumo

A anafilaxia é uma reação alérgica, crítica e aguda de hipersensibilidade potencialmente letal que envolve diversos órgãos e sistemas, particularmente a pele, trato respiratório e gastrointestinal e sistema cardíaco.

Existem inúmeros agentes etiológicos reconhecidos que poderão originar esta condição (fármacos, alimentos, picadas de insetos, entre outros), no entanto só mais recentemente o exercício físico foi identificado como fator potenciador, tendo por isso sido designada como anafilaxia induzida pelo exercício (AIE).

A AIE é uma entidade clínica pouco frequente na qual a sintomatologia clínica grave ocorre após realização de atividade física que poderá variar de intensidade ligeira a vigorosa. O estabelecimento desta patologia muitas vezes necessita da exposição a determinados fatores desencadeantes nomeadamente: ingestão de alimentos e/ou fármacos antes da atividade física, inalação maciça de pólenes em polínicos, picada de himenópetros, bem como condições extremas de temperatura e humidade, *stress* ou, até mesmo, variações hormonais. Tendo em conta os fatores mencionados anteriormente, podem ser definidos vários fenótipos de AIEs sendo que o mais reconhecido é a anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos (AIEDA).

A sintomatologia mais comum está associada a prurido, urticária, *flushing*, tosse, sibilância ou outros sintomas respiratórios, bem como o envolvimento gastrointestinal (náuseas, cólicas abdominais e diarreia). Os sintomas poderão progredir, caso a atividade física se mantenha, para angioedema, edema laríngeo, hipotensão e colapso cardiovascular.

O tratamento consiste na estabilização imediata da reação anafilática com adrenalina, posteriormente, um tratamento preventivo a longo prazo que envolve maioritariamente antihistamínicos e, se possível, imunoterapia específica, a única terapêutica que modifica a

história natural da doença. Como tal, os indivíduos diagnosticados com esta patologia, devem fazer-se acompanhar de um autoinjector de adrenalina para administração em casos de emergência assim como adotar medidas que previnam novos eventos.

São inúmeras as situações em que os agentes prestadores de cuidados de saúde subdiagnosticam esta patologia. Desta forma, pelo seu carácter agressivo e inesperado, a comunidade científica deverá ter consciência da sua existência e providenciar estratégias eficazes de gestão.

Palavras-chave: Anafilaxia, anafilaxia induzida pelo exercício, anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos, exercício, LTP, trigo, alergia alimentar, anafilaxia tratamento, adrenalina.

III. Abstract

Anaphylaxis is an allergic, critical and acute life-threatening hypersensitivity reaction involving various organ systems, particularly the skin, respiratory and gastrointestinal tract and cardiac system.

There are numerous substances known by the scientific community that may cause this condition (drugs, food, insect bites, among others), but only recently the exercise was identified as an enhancer, and it has therefore been designated as exercise-induced anaphylaxis (EIA).

EIA is an infrequent disorder in which severe clinical symptoms occur after mild to strenuous physical activities. The development of this disorder often require exposure to certain triggering factors including: food intake and/or drugs before physical activity, massive inhalation of pollen in polinic patients, hymenoptera stings, as well as extreme conditions of temperature and humidity, stress or even hormonal variations. Taking into account the factors mentioned above, we have within EIAs group, several phenotypes which the best known is food dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA).

The most common symptomatology is associated with itching, hives, flushing, coughing, wheezing or other respiratory symptoms, as well as gastrointestinal involvement (nausea, abdominal cramps and diarrhea). If physical activity is maintained, symptoms may progress to angioedema, laryngeal edema, hypotension and cardiovascular collapse.

Treatment of EIA consists in immediate stabilization of the anaphylactic reaction with adrenalin and, after that, a long term preventive treatment using mostly antihistaminics and, when possible, specific immunotherapy, the only therapeutic method that modifies the natural course of the disease. Therefore, individuals diagnosed with this clinical entity, must be accompanied of an epinephrine autoinjector for administration in emergencies as well as adopt measures to prevent new events.

There are numerous situations which health care providers misdiagnose this pathology. Thus, by its aggressive and unexpected nature, the scientific community should be aware of its existence and provide effective strategies for managing these events.

Keywords: Anaphylaxis, exercise-induced anaphylaxis, food dependent exercise-induced anaphylaxis, exercise, LTP, wheat, food allergy, treatment anaphylaxis, adrenalin.

IV. Introdução

Paulatinamente a população tem vindo, ao longo do tempo, a ter consciência da necessidade de adquirir hábitos de vida saudáveis. Existe a crença generalizada de que ter uma alimentação equilibrada e praticar atividade física regular é benéfico à saúde, e esta é uma realidade que não podemos desmentir. No entanto, no universo da Imuno-Alergologia, existe uma entidade clínica que faz com que a combinação destas duas premissas possa ser indutor de doença. Referimo-nos, concretamente, à anafilaxia induzida pelo exercício, mais vulgarmente conhecida pelo seu acrónimo AIE.

Esta condição clínica pode comprometer enormemente o quotidiano dos indivíduos que praticam desporto, principalmente atletas que ambicionem seguir uma carreira desportiva de alta competição. Felizmente, existem mecanismos preventivos que poderão minimizar ou evitar por completo estas situações.

Genericamente, na maioria dos casos a AIE é uma alergia em contexto de estímulo físico, relativamente pouco frequente, mas potencialmente letal que se manifesta de variadas formas. Poderá envolver, à semelhança de uma anafilaxia comum, vários órgãos e sistemas como a pele, o sistema respiratório, cardiovascular, entre outros. O fato da sintomatologia não ser padronizada e previsível faz com que seja necessário algum rigor clínico e um espírito assertivo por parte dos profissionais de saúde de modo a prevenir erros clínicos.

Geralmente envolve a ingestão de alimentos específicos ou um conjunto de alimentos a que o doente está sensibilizado, sendo obrigatório ao diagnóstico a execução de atividade física imediatamente antes ou depois.

Em termos epidemiológicos, um grande epicentro encontra-se na Ásia Oriental. O Japão é o país com mais casos registados, seguido da Coreia do Sul, Singapura e Tailândia. No continente europeu, mais precisamente na área mediterrânica, a elevada sensibilização a

alergénios de alimentos vegetais e frutas centralizou nas LTPs (*lipid transfer proteins*) o protagonismo na etiopatogénese desta patologia.

Os mecanismos fisiopatológicos não são completamente conhecidos.

Os esforços no combate ao desenvolvimento desta reação anafilática centram-se na Medicina preventiva. O tratamento propriamente dito só ocorre em situações de agudização.

O prognóstico destes indivíduos é favorável, embora possa ter um desfecho letal, *in extremis*, na dependência de fatores inerentes ao próprio doente ou a um deficiente plano estruturado e individualizado de responsabilidade médica.

V. Objetivos

O objetivo deste artigo de revisão foi compilar e sintetizar os aspetos mais relevantes dos fatores desencadeantes e formas particulares da doença, dos mecanismos fisiopatológicos, da apresentação clínica, do diagnóstico e das modalidades terapêuticas, abordando também os métodos de prevenção mais eficazes.

Pretende-se alcançar todos estes pontos acima mencionados a partir de uma revisão bibliográfica sobre a anafilaxia induzida pelo exercício incidindo prioritariamente nos últimos 10 anos.

VI. Material e métodos

A pesquisa de informação para a realização do presente trabalho foi efetuada com base na leitura e compilação de informação presente em artigos científicos indexados nos motores de busca de base de dados digitais PubMed da Medline. Para esta pesquisa usaram-se vários termos em combinação: “anaphylaxis”, “exercise-induced”, “food-dependent”, “wheat-dependent”, “exercise”, “food”, “allergy”, “lypid transfer protein”, “sublingual immunotherapy”, “pru p 3”.

Para cada pesquisa foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês ou português com disponibilização de resumo/*abstract* para consulta prévia e com data de publicação a incidir prioritariamente após 2005, porém alguns estudos mais antigos foram incluídos pela sua relevância. A seleção dos trabalhos a incluir foi realizada com base na leitura do resumo/*abstract* dos mesmos. Foram também adicionadas Normas de Orientação Clínica da DGS/OM pelas suas implicações no tema.

VII. Aspectos gerais da anafilaxia

O termo anafilaxia é derivado das palavras gregas *ana* (“inversão”, “mudança”, “repetição”) e *phylaxis* (“guarda”, “proteção”, “imunidade”), tendo sido primeiramente adotado por Charles Robert Richet e Paul Portier em 1902 (1).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) define-se anafilaxia como sendo uma reação de hipersensibilidade súbita, generalizada, severa e potencialmente fatal (1). A maioria das reações anafiláticas resultam de uma libertação súbita e sistêmica de mediadores presentes nos mastócitos e basófilos (histamina, leucotrienos, triptase, entre outros) frequentemente na dependência de uma reação imunológica envolvendo a imunoglobulina E (IgE) (2). Consequentemente, uma reação aguda e generalizada com variadas manifestações clínicas e múltiplos graus de severidade vem a estabelecer-se. A reação é tão mais severa e potencialmente letal quanto maior for a rapidez de instalação da anafilaxia (3).

Em termos epidemiológicos, é difícil estabelecer com certeza a incidência e prevalência de anafilaxia na Europa. Esta dificuldade prende-se por diversas razões: complexidade da aplicação do termo anafilaxia em estudos epidemiológicos; o atual ICD-10 da OMS encontra-se focado no choque anafilático, não abarcando todo o tipo de casos de alergia nas suas bases de dados; e, por último, o caráter inesperado, gravidade variável e resolução, por vezes, espontânea da anafilaxia. Por estes mesmos motivos muitas situações de anafilaxia não são bem reportadas comprometendo uma adequada e fidedigna colheita de dados epidemiológicos de casos desta doença. Num resultado de 10 estudos Europeus, concluiu-se que há uma incidência de 1.5-7.9/100 000 pessoas por ano e estudos realizados no Reino Unido mostraram um aumento das admissões hospitalares nestas últimas duas décadas. Porém, a taxa de mortalidade é reduzida, sendo inferior a 0.001% (4).

Em Portugal esta entidade foi merecedora de uma das primeiras Normas de Orientação Clínica (nº 014/2012, Anafilaxia: Abordagem Clínica, de 16/12/2012 e atualizada a 18/12/2014) da responsabilidade conjunta da Direção Geral da Saúde (DGS) e da Ordem dos Médicos (OM), pelo que, com a sua publicação, é de cumprimento obrigatório para todos os médicos, em qualquer dos sistemas de saúde ou em qualquer tipo de intervenção com imputação clínica (6).

São inúmeros os mecanismos indutores da reação anafilática – Tabela 1.

Tabela 1 – Desencadeantes de anafilaxia por mecanismo patogénico. ^a	
Mecanismo imunológico (mediado por IgE)	Alimentos: leite, ovo, peixe, amendoim, frutos secos, crustáceos, sésamo, aditivos (sulfitos, glutamato de sódio, papaína, corantes e contaminantes)
	Medicamentos: antibióticos β-lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides, anestésicos, miorrelaxantes, alérgenos (imunoterapia específica)
	Venenos de insetos: himenópteros (abelha, vespa)
	Alergénios inalantes (ex: cavalo, hamster, pólenes)
	Alergénios ocupacionais
	Látex ou fluido seminal
	Meios de contraste radiológico
Mecanismo imunológico (não mediado por IgE)	Dextranos
	Terapêuticas biológicas (ex: omalizumab, infliximab, cetuximab, vacinas, hormonas)
	Meios de contraste radiológico
Mecanismos não imunológicos	Agentes físicos: frio, calor, radiação solar, exercício
	Etanol
	Medicamentos: opiáceos

^a – **Fonte:** In Norma de Orientação Clínica nº 014/2012, atualizada a 18/12/2014, Direção Geral da Saúde/Ordem dos Médicos (5).

Na grande maioria das situações os agentes etiológicos são alergénios para os quais o doente se encontra sensibilizado induzindo a produção de IgE específicas. Os mais comuns são alimentos, fármacos (antibióticos β -lactâmicos e AINEs) e picadas de insetos (himenópteros - abelhas e vespas) (2,4).

A prevalência dos etiopatogénicos varia consideravelmente com a localização geográfica. No caso dos alergénios alimentares (principalmente alimentos vegetais e frutas), esta variação prende-se com os diferentes tipos de proteínas alergénicas a que o doente se vem a sensibilizar após a ingestão. Diferentes hábitos dietéticos ou culturais das populações proporcionam diferentes perfis de sensibilização. Contudo, a alergia alimentar em muitos doentes está também fortemente associada à prévia sensibilização a alergénios de pólenes. A explicação mais provável para estas sensibilizações mediadas por IgE é a de que existe uma reatividade cruzada entre diferentes alérgenos alimentares e inalatórios, que se encontram distribuídos de forma desigual por toda a Europa (6).

No continente europeu, os alimentos mais implicados são o leite, o ovo, o amendoim, os frutos secos, o peixe, os crustáceos, a soja, o pêssago e o sésamo (5). Os alimentos estão mais associados a anafilaxia em crianças e as picadas de himenópteros são mais frequentes no adulto. Os fármacos são frequentes em qualquer faixa etária, mas estão mais associados à indução de uma anafilaxia em mulheres adultas quando comparadas com homens. Nos serviços de saúde, a nível intra-hospitalar e intra-operatório, as anafilaxias de etiologia medicamentosa são muito frequentes, mas subdiagnosticadas e/ou catalogadas corretamente nos registos respetivos (4). Existem relatos menos comuns para outros etiológicos: líquido seminal, antigénio específico da próstata (PSA), helmintas (espécies de *Ecchinococcus*, *Anisakis*, *Taenia* e *Ascaris*) ou o persulfato usado nos descoloramentos de capilares (7). Existem outros agentes etiológicos sem mecanismo mediado por IgE como fármacos (vancomicina, opióides), meios

de contraste radiológico ou terapêuticas biológicas que poderão, igualmente, desencadear uma reação anafilática. Outros fatores indutores destes mecanismos possibilitam uma ativação direta dos mastócitos, incluindo o exercício ou a exposição ao frio (8). De referir que até 20% das situações de anafilaxia, dependendo das séries, não são identificados os fenómenos causadores, sendo por isso consideradas anafilaxias idiopáticas (1).

Num quadro clínico típico a sintomatologia inicia-se 5-30 minutos após a exposição ao alergénio e vai depender dos órgãos e sistemas envolvidos (8). A pele é o órgão mais frequentemente envolvido, observando-se alterações mucocutâneas em 80-90% dos casos, seguindo-se a sintomatologia do trato respiratório (70%), trato gastrointestinal (30-45%), cardiovascular (10-45%) e sistema nervoso central (10-15%) (1) – Tabela 2.

Tabela 2 – Sinais e sintomas de anafilaxia. ^b	
Mucocutâneos	Eritema, prurido, urticária, angioedema, exantema morbiliforme, ereção pilosa Prurido, eritema e edema peri-orbitários, eritema conjuntival, lacrimejo Prurido labial, da língua, palato ou do canal auditivo externo; edema dos lábios, língua e úvula Prurido palmar, plantar e dos genitais (patognomónico)
Respiratórios	Prurido ou congestão nasal, rinoeúria, espirros Prurido e aperto da orofaringe, disfonia, estridor ou tosse seca Taquipneia, dificuldade respiratória, constrição torácica, sibilância, diminuição do DEMI/PEF Cianose, paragem respiratória
Cardiovasculares	Dor retrosternal, taquicardia, bradicardia (ou outras arritmias), palpitações Hipotensão, lipotimia, choque Paragem cardíaca
Gastrintestinais	Dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, disfagia
SNC	Agitação, alterações do comportamento, sensação de morte iminente, alterações mentais, tonturas, confusão, visão em túnel, cefaleia.

^b – **Fonte:** *In* Norma de Orientação Clínica nº 014/2012, atualizada a 18/12/2014, Direção Geral da Saúde/Ordem dos Médicos (5).

Os sintomas respiratórios são mais comuns em crianças. Em parte, esta situação é explicada pela elevada frequência de atopia, asma e alergia alimentar nesta faixa etária. Os sintomas cardiovasculares e mucocutâneos são mais predominantes na idade adulta (9).

As reações anafiláticas podem ser unifásicas (com aparecimento dos sintomas de forma rápida ou tardia) ou bifásicas. Uma reação bifásica caracteriza-se por uma anafilaxia que inicialmente é seguida por um período livre de sintomas e, posteriormente, há uma exacerbação da sintomatologia refratária à terapêutica. Ocorre em 20% dos casos de anafilaxia, estando mais associado a alimentos. Podem ser resultantes de doses insuficientes de adrenalina no tratamento inicial ou demora na sua administração, pela existência de co-morbilidades ou medicação de uso crónico, particularmente β -bloqueantes e IECAS. A maioria dos episódios surge nas 8h iniciais após a resolução do primeiro episódio, podendo haver recorrências até 72h após o estímulo (10).

Para se diagnosticar corretamente uma anafilaxia, deve-se ter em conta as suas manifestações clínicas, dando particular importância aos sinais e sintomas cardiovasculares e respiratórios que evocam maior gravidade e mortalidade (4).

Na tentativa de caracterizar com alguma precisão o diagnóstico de anafilaxia, em 2005, um encontro de representantes científicos organizado pelo *National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network* permitiu a elaboração de um conjunto de critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia. Não existe nenhum critério que providencie uma sensibilidade e especificidade absoluta, mas crê-se que os critérios discutidos e acordados possam diagnosticar mais de 95% dos casos de anafilaxia (11). Em Portugal, este conjunto de critérios clínicos encontra-se descrito na já referida norma “Anafilaxia: Abordagem Clínica” (5) - Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia.^c

A anafilaxia é muito provável quando qualquer um dos seguintes três critérios estiver presente:

1. **Início súbito (minutos a horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas (ex: urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:**
 - a. **Compromisso respiratório – dispneia, sibilância/brôncoespasmo, estridor, diminuição do DEMI/PEF, hipoxemia;**
 - b. **Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal – hipotonia [colapso], síncope, incontinência.**
2. **Ocorrência de dois ou mais dos seguintes, de forma súbita, após exposição a um alérgeno provável para aquele doente (minutos a horas):**
 - a. **Envolvimento dos tecidos cutâneos ou das mucosas – urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula;**
 - b. **Compromisso respiratório - dispneia, brôncoespasmo, estridor, diminuição do DEMI/PEF, hipoxemia;**
 - c. **Diminuição da PA ou sintomas associados – hipotonia, síncope, incontinência;**
 - d. **Sintomas gastrointestinais súbitos – dor abdominal em cólica, vômitos.**
3. **Hipotensão após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a horas):**
 - a. **Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%*;**
 - b. **Adultos: PA sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do paciente superior a 30%.**

DEMI/PEF – Débito expiratório máximo instantâneo; PA – Pressão arterial

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

^c – **Fonte:** In Norma de Orientação Clínica nº 014/2012, atualizada a 18/12/2014, Direção Geral da Saúde/Ordem dos Médicos (5).

Para além dos critérios clínicos mencionados, o diagnóstico é idealmente suportado por uma elevação da triptase sanguínea algumas horas (1-5h) após os primeiros sintomas de uma reação de hipersensibilidade, mas este procedimento não está disponível na maioria das instituições de saúde. A realização de testes cutâneos ou testes *in vitro* poderão servir como auxiliares de diagnóstico ao determinarem a presença de anticorpos específicos de IgE para os

alergénios mais comuns. Testes de provocação com os alergénios suspeitos deverão ser realizados caso as dúvidas permaneçam, garantindo sempre as condições de segurança em ambiente hospitalar (4). Os níveis de histamina são menos úteis para analisar uma situação de anafilaxia uma vez que se mantêm elevados apenas durante 1h após o início dos sintomas (1). Segundo as Guidelines de Anafilaxia da *World Allergy Organization*, a elevação do PAF (*platelet-activating factor*) parece indicar com maior preciosismo a gravidade da anafilaxia que os níveis de triptase ou histamina circulantes. No entanto, as concentrações deste retornam aos valores normais ao fim de 15-20 minutos (7).

Existem alguns fatores que poderão aumentar o risco de reações alérgicas graves, nomeadamente a presença de doenças concomitantes como asma, patologia cardiovascular ou doenças de células mastocitárias (mastocitose e síndrome de ativação de células mastocitárias), concentrações basais elevadas da triptase sanguínea, tratamento concomitante com bloqueadores β -adrenérgicos e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina e uma reação anafilática anterior. Cofatores como o exercício, febre, infeção aguda, período pré-menstrual, *stress* (emocional ou físico), ingestão de AINEs e álcool, poderão potenciar uma reação anafilática (4,7). Muitos recém-nascidos e crianças atópicas em idade pré-escolar têm um risco aumentado para desenvolver anafilaxia, maioritariamente através da ingestão alimentar (7). Para além disso existem neste grupo etário limitações óbvias que resultam de dificuldades em descreverem com precisão os sinais e sintomas que manifestam.

O diagnóstico diferencial inclui, normalmente, as patologias que envolvem os sistemas e órgãos implicados na anafilaxia. Ao afetar a pele e as mucosas, por vezes, há que colocar a hipótese de urticária. Laringotraqueíte, obstrução brônquica ou asma em caso de afeção respiratória. Na presença de sintomas cardiovasculares, a síncope vasovagal, embolia pulmonar,

enfarte agudo do miocárdio e arritmias são diagnósticos que importa discriminar de forma rápida e assertiva (4).

Durante a fase aguda da doença, a abordagem considerada deve ter por base a norma “Anafilaxia: Abordagem Clínica”. Por seu turno, aquando da estabilização do doente e à data da alta hospitalar, uma referenciação para uma consulta de Imuno-Alergologia deve ser programada, para que se proceda a um posterior correto acompanhamento de longo termo do doente como determinado pela norma nº 004/2012, “Anafilaxia: Registo e Encaminhamento”, de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014, DGS/OM (12).

O tratamento da AIE segue as mesmas medidas de abordagem que o tratamento da anafilaxia, mas com especificidades próprias nos aspetos fisiopatogénicos.

VIII. Anafilaxia induzida pelo exercício

A. Conceitos históricos

A anafilaxia induzida pelo exercício é uma patologia que foi relatada, pela primeira vez, por *Maulitz et al.* em 1979. Descreveram um doente que experienciou, em duas ocasiões distintas, uma reação de hipersensibilidade que ocorreu com atividade física vigorosa precedida por uma ingestão de marisco (camarão e ostras) cerca de 5 e 24h antes da crise (13).

Em 1980, *Sheffer et al.* apresentaram 16 casos de pacientes que, aquando do esforço físico, manifestaram uma sintomatologia que cursou com urticária, prurido generalizado, angioedema, cólica intestinal, cefaleias e hipotensão. Os doentes do estudo, com idades compreendidas entre os 19 e 45 anos, apresentavam história familiar e/ou pessoal de atopia. Pelo fato de estes sintomas se assemelharem à anafilaxia estabelecida após exposição a alérgeno, foi designada por anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) (14).

Em 1983, *Kidd et al.* apresentaram 4 casos de AIE que ocorriam apenas com a combinação da ingestão alimentar, sendo que 3 deles desenvolveram reações alérgicas somente quando praticaram exercício antes ou depois da ingestão específica de aipo. Foi esta publicação científica que veio designar este fenómeno como anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos (AIEDA) (15).

Todos estes *case-reports* suscitaram interesse clínico e incentivaram a realização de novas investigações que possibilitaram o reconhecimento científico desta distinta forma de alergia em contexto físico.

B. Epidemiologia

Desde que a AIE foi reportada, o número de novos casos documentados tem aumentado de forma exponencial. De todos os casos de anafilaxia, a AIE corresponde a cerca de 7 a 9% (16). A prevalência da AIEDA não se encontra muito bem documentada, mas admite-se que corresponda entre 1/3 a 1/2 dos casos de AIE (17).

Existem poucos dados epidemiológicos relatados no continente americano e europeu mas no Japão foram desenvolvidos estudos que sugerem uma prevalência de 0.031% (24 indivíduos) de AIE e 0.017% (13 indivíduos) de AIEDA numa população de 76.229 estudantes do ensino secundário (18). Recentemente, houve um aumento da morbidade da AIEDA apesar de a diferença não ser significativa entre o estudo anterior e o mais atual (0.017 vs 0.018%) (19).

O início dos sintomas na AIE ocorre mais comumente em adultos jovens, entre a segunda e a terceira década de vida. Contudo, existem relatos de casos em idades inferiores a 10 anos (20) e superiores a 75 anos (21), o que evidencia que esta doença pode abranger todos os grupos etários.

Em adultos jovens existe uma predominância pelo sexo feminino, aproximadamente 2:1, com uma média de idade de cerca de 37,5 anos (22). Não foi encontrado nenhum estudo que indique alguma predominância racial conhecida para esta patologia.

Sheffer et al. reportaram que num estudo de *cohort* com 16 indivíduos, cerca de 70% apresentavam algum tipo de atopia familiar e 40% antecedentes pessoais de rinite alérgica, eczema e/ou asma (14).

Shadick et al. desenvolveram um estudo com 279 doentes que permitiu depreender que entre os diversos tipos de modalidades desportivas, são os exercícios aeróbios como o *jogging* e a marcha (78% e 42%, respetivamente) que se encontram mais associados ao desenvolvimento de sintomas de AIE (22). Esta conclusão foi corroborada num estudo realizado em 2001 por *Aihara et al.* (18).

Tabela 4 – Atividades físicas associadas ao desenvolvimento de sintomas de AIE em 279 doentes.^d

Atividades	N (%)
<i>Jogging</i>	219 (78)
Marcha	117 (42)
Ténis	78 (28)
Dançar	73 (26)
Ciclismo	68 (24)
Trabalho de campo (agricultura)	17 (6)
Basquetebol	12 (4)

^d – **Fonte:** adaptado de *Shadick et al.* (22)

Os sintomas da AIE poderão ocorrer tanto em atividades de intensidade ligeira como vigorosa, ou seja, poderão ser desenvolvidos tanto em indivíduos que realizem trabalho de campo como em atletas de alta competição. No entanto, atividades com menor exigência cardiovascular, nomeadamente voleibol e equitação, parecem ser mais seguras uma vez que são responsáveis por menos de 2% dos episódios reportados de AIE (22).

C. Fenótipos

Existem diversos fenótipos de anafilaxia induzida pelo exercício que foram caracterizados desde que esta patologia foi primeiramente relatada em 1979. De todos os descritos, aquele que se encontra melhor representado na bibliografia é o fenótipo denominado de AIEDA.

1. Anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos

A AIEDA é uma variante da AIE na medida em que é necessária uma prévia ingestão de alérgenos alimentares à atividade física para que se desenvolva uma reação anafilática mediada por IgE (23). Neste fenótipo, os doentes habitualmente não desenvolvem a reação anafilática com a ingestão alimentar ou a prática de exercício de uma forma isolada. Ou seja, é necessário uma sequência destes dois atos para que se desenvolva esta entidade clínica.

Ocorre em 30-50% dos casos de AIE e pode estar associada a um alimento específico ou a grupos de alimentos (24). Os sintomas podem ser detetados durante ou após o exercício, mas cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem sintomas cerca de 30 minutos após cessarem a atividade (25).

Os grupos de alimentos mais implicados nos países asiáticos, nomeadamente no Japão, são produtos contendo trigo (60% dos casos) (26), marisco, vegetais, frutas, nozes (27), ovos (28), cogumelos, milho, alho, carne (de porco e vaca) e arroz. Já nos países europeus, os alérgenos alimentares mais comuns em pacientes com AIEDA são os vegetais, nomeadamente o tomate (29), trigo, pêsego (30) e outros alimentos com elevados teores proteicos em *LTP* (*lipid transfer proteins*), particularmente da família das *Rosaceae* (pêsego, nêspera, ameixa, alperce, cereja, entre outros) (31). Esta variação geográfica sugere que os diferentes hábitos alimentares, exposição ambiental a pólenes e a imunogenética desempenham um papel importante no processo de sensibilização destes indivíduos (32).

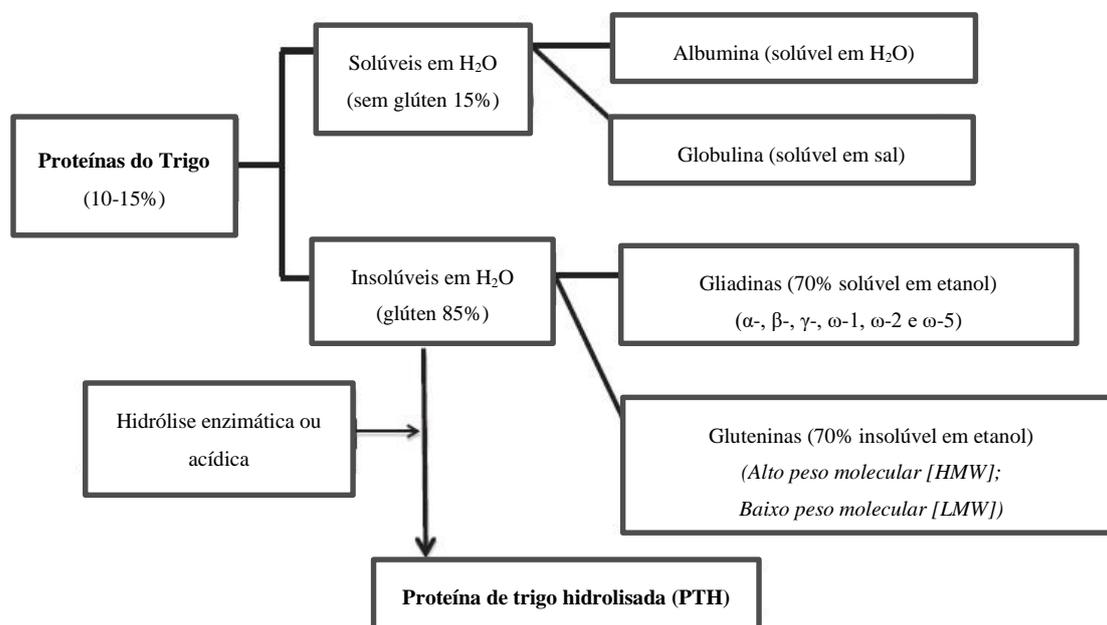
2. Anafilaxia induzida pelo exercício dependente de trigo

A AIE dependente de trigo é o subfenótipo da AIEDA que se encontra melhor estudado (23). É uma entidade clínica que se desenvolve após a ingestão alimentar de trigo seguida de prática de atividade física. Alguns autores sugerem a mudança da terminologia AIE dependente de trigo para “alergia ao trigo dependente de atividade” uma vez que o termo atual não é consensual e pelo fato de atividades de intensidade leve a moderada serem suficientes para provocar reações sistémicas (33).

Este perfil diferencia-se das restantes AIEDAs por apresentarem epítomos alérgicos bem definidos e muito bem caracterizados.

As proteínas do trigo encontram-se divididas em 2 classes principais: proteínas solúveis em água/sal e prolaminas, insolúveis em água (glúten). O glúten é composto por duas outras classes de proteínas: gliadinas (proteínas monoméricas, 70% solúveis em etanol) e gluteninas (proteínas monoméricas, 70% insolúveis em etanol) (34,35) – Figura 1.

Figura 1 – Constituintes das proteínas do trigo.^e



^e – Fonte: adaptado de Chinuki, Y. e Morita, E. (36)

Cada grupo de proteínas pode ser separada, para caracterização bioquímica, em várias frações através de técnicas de eletroforese SDS-PAGE (separação proteica em gel de poliacrilamida utilizando dodecil sulfato de sódio) e/ou HPLC (cromatografia líquida de alta performance). Neste sentido, as gliadinas reconhecidas são a α -, β -, γ -, ω 1-, ω 2- e ω 5-gliadina (*Tri a 19*). A ω 1- e ω 2-gliadina são designadas de *slow moving* ω -gliadinas enquanto que a ω 5-gliadina de *fast moving* ω -gliadina. As gluteninas são divididas consoante o peso molecular das suas subunidades. Existem as gluteninas de baixo peso molecular (gluteninas-LMW) e gluteninas de elevado peso molecular (gluteninas-HMW) (35).

Relativamente ao trigo é possível, ainda, identificar dois grandes perfis clínicos e fisiopatogénicos.

a) ω 5-gliadina

Os alergénios mais comuns são o ω 5-gliadina e a glutenina-HMW. Num estudo realizado em 15 doentes com AIE dependente de trigo, confirmou-se que cerca de 80% dos indivíduos reagia ao ω 5-gliadina, designado por alergénio *Tri a 19* (34). A ω 5-gliadina é um alergénio altamente prevalente na alergia alimentar, tanto na idade pediátrica como na idade adulta (27,34,37). No entanto, este alergénio não é exclusivo do fenótipo de AIE dependente de trigo uma vez que se pode detetar estes anticorpos em indivíduos com reação alérgica imediata ao trigo ou na dermatite atópica (37,38).

Um resultado negativo para ω 5-gliadina não exclui o diagnóstico porque cerca de 20% dos indivíduos negativos a ω 5-gliadina, são positivos para a glutenina-HMW (39).

As gluteninas-LMW, apesar de menos frequentes, não têm menor importância enquanto alergénios nesta patologia. *Bouchez-Mahiout et al.* (35) realizaram um estudo que permitiu concluir que gluteninas-LMW são capazes de promover uma inflamação local e partilham alguns epítomos comuns e outros independentes da ω 5-gliadina. Assim, este estudo permitiu confirmar que as gluteninas-LMW são alergénios potenciais e parcialmente independentes de ω 5-gliadina.

A prevalência desta patologia é variada. O fenótipo dependente de ω 5-gliadina é a causa mais comum de AIEDA no Japão e na Coreia do Sul e tem aumentado a sua incidência na Tailândia e Singapura. A prevalência aumentada nestes países asiáticos pode dever-se a uma maior exposição ao trigo, uma vez que nestes países a farinha de trigo é muito utilizada na confeção da gastronomia tradicional (40). Os doentes apresentam na maior parte das vezes urticária generalizada e nem sempre desenvolvem episódios anafiláticos (23).

b) Proteínas do trigo hidrolisadas

Para além do fenótipo clássico anterior, o envolvimento de proteínas do trigo hidrolisadas (PTH) na AIE dependente de trigo foi recentemente confirmado. Após estudo em cerca de 1300 japoneses que utilizavam um sabão contendo uma substância denominada de *Glupearl* 19S (uma proteína de trigo hidrolisada), verificou-se que estes desenvolveram sintomas alérgicos depois da ingestão de proteínas de trigo naturais. Sugeriu-se que estes indivíduos tivessem sido primariamente sensibilizados a PTHs por via percutânea e/ou rinoconjuntival (36).

Neste estudo os autores concluíram que a IgE específica para PTHs poderia determinar uma reatividade cruzada com as proteínas do trigo em doentes com AIE dependente de trigo. Um estudo realizado por Yokooji et al. (41) corroborou esta hipótese. Numa amostra de 32 doentes (10 com AIE dependente de trigo clássica e 22 dependentes de PTH), foram realizadas colheitas sanguíneas para caracterização por *imunoblot* e teste de libertação de histamina, da atividade alérgica das PTHs e de 6 proteínas recombinantes de trigo (α -, β -, γ -, ω 1, ω 2- e ω 5-gliadinas e gluteninas de HMW e LMW). Os doentes com AIE dependente de trigo clássica mostraram forte ligação IgE a ω 5-gliadina e gluteninas-HMW. Por sua vez, os dependentes de PTH reagiram predominantemente aos α -, β -, γ -, ω 1-, ω 2-gliadinas, significando que os perfis de ligação IgE seriam diferentes entre os indivíduos com AIE dependente de trigo clássica e os dependentes de PTH. Para além disso, os epítomos de ligação IgE a ω 5-gliadina que determinam a AIE dependente de trigo clássica poderão desaparecer com o processo de hidrólise (41).

Este estudo permitiu também identificar os epítomos de ligação IgE ao usar matrizes de péptidos sintetizados sobrepostos (γ -gliadina) em *SPOT technology*. Após a análise dos resultados da γ -gliadina determinou-se que a sequência “QPQQPFPQ” representa o epítomo natural da γ -gliadina e a sequência “PEEPFP” representa a proteína γ -gliadina desaminada

(hidrolisada). Esta última sequência (desaminada) liga-se mais seletivamente à IgE quando comparados com a primeira (natural), sugerindo um envolvimento na sensibilização das PTHs em japoneses com AIE dependente de trigo.

Assim, neste contexto, os doentes com envolvimento das PTH na indução de AIE dependente de trigo poderão ser sensibilizados por via transcutânea com estes hidrolisados contendo as sequências “PEEPFP”, e após a ingestão de trigo os sintomas da AIE dependente de trigo podem ser induzidos através de uma reação cruzada ao “QPQQPFPQ” na γ -gliadina (41).

As proteínas de trigo, nomeadamente o glúten são utilizadas com muita frequência na indústria cosmética. A sua forma natural não é útil devido à baixa capacidade de solubilização em água, no entanto ao serem hidrolisados têm grande utilidade industrial (36). A forma natural do glúten é modificada por desaminação ao converter resíduos de glutamina, presentes nas gliadinas e gluteninas, em resíduos de ácido glutâmico por hidrólise contendo ácidos e enzimas proteolíticas (41).

Segundo *Chinuki Y et al.* (36) a AIE dependente de PTH está mais associada a mulheres entre 20 e 60 anos que utilizam sabão contendo *Glupearl 19S* com efeito cosmético. Após a utilização deste agente de limpeza, os indivíduos são sensibilizados às PTH pela via percutânea e/ou rino-conjuntival em períodos muito variáveis entre 1 mês a 5 anos. Doentes com dermatite atópica podem ser mais suscetíveis a desenvolver esta patologia.

A sintomatologia alérgica localizada ao contato cutâneo é o evento inicial mais frequente, caracterizado por prurido, urticária, rino-conjuntivite, edema palpebral e outros. Numa fase subsequente, a ingestão de trigo antecedida de atividade física permite a instalação de sintomas sistémicos como dispneia, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia e hipotensão.

O angioedema palpebral é o sintoma predominante neste tipo de patologia e o choque anafilático ocorre ocasionalmente (36).

Paralelamente, a AIE dependente de trigo clássica está mais associada a crianças em idade escolar, não havendo nenhum género predominante, sendo que o sintoma mais comum é a urticária, e o choque anafilático pode por vezes ocorrer.(36)

Os doentes sensibilizados às PTH e com forte reatividade cruzada com o trigo não processado poderão reduzir a sensibilização ou mesmo suprimi-la após a descontinuação do uso sabão com PTH (*Glupearl 19S*) (42).

O número de doentes com este perfil deverá diminuir no futuro uma vez que a empresa que fabricava estes produtos contendo *Glupearl 19S* deixou de os produzir. No entanto, existem muitos outros produtos contendo PTH no setor da cosmética e em alimentos processados industrialmente. Deste modo, é importante que, num futuro próximo, seja feita uma pesquisa aprofundada no sentido de esclarecer se será apenas o *Glupearl 19S* de entre todos os produtos contendo PTH que tem capacidade de sensibilização ou se existem outros com a mesma característica (42).

3. *Lipid Transfer Protein (LTP)*

Os LTPs são uma família de moléculas de baixo peso molecular (7-9kDa) associadas à defesa contra bactérias e fungos fitopatogénicos e na estruturação das camadas de proteção hidrófoba de polímeros de superfície a nível extracelular (cutina). Encontram-se também envolvidos no crescimento e desenvolvimento da planta e interação polén-pistilo (43). A designação adveio da capacidade de se ligarem e intensificarem a transferência de inúmeros tipos de moléculas lipídicas entre membranas *in vitro* (32).

Encontram-se predominantemente na pele dos frutos mas também na polpa (32).

A sua estrutura secundária confere uma elevada resistência tanto ao tratamento pelo calor e cozedura como à proteólise gastrointestinal (43). Esta característica é determinante na capacidade destes alérgenos induzirem uma reação mediada por IgE com sintomas sistémicos graves (44).

As *LTPs* particularmente as presentes em frutas da Família das *Rosaceae* sensibilizam os indivíduos por via oral e podem não se associar a polinose (44). A clínica poderá variar entre sintomas alérgicos locais (urticária de contato e síndrome de alergia oral, em mais de 50% dos doentes) e sintomas sistémicos graves (angioedema e urticária, em 18-44% dos doentes) (45).

Foram descritos dois grandes grupos de moléculas: *LTP1* (9 kDa) e *LTP2* (7 kDa), sendo que a maior parte das *LTPs* com capacidade alérgica pertencem ao subtipo *LTP1*, que se encontram distribuídos por todo o reino vegetal (32,46). Estas moléculas foram encontradas em pólenes (*Art v 3* da *Artemisia vulgaris*), e diversos alimentos de origem vegetal como o pêsego (*Pru p 3*), maçã (*Mal d 3*), avelã (*Cor a 8*), amendoim (*Ara h 9*), noz (*Jug r 3*), aipo (*Api g 2*), entre outros que se mencionam na Tabela 5 (46).

Estes alérgenos, principalmente os da família de frutos frescos (*Rosaceae* e *Solanaceae*) ou de frutos secos de casca rígida, mostram um padrão de sensibilização inesperado em toda a Europa, com uma alta prevalência na região do Mediterrâneo (Portugal, Espanha e Itália) e uma baixa incidência na Europa do Norte e Central (43,45,47,48).

Estes panalérgenos, normalmente definidos como proteínas ubiquitárias em diversas espécies vegetais, por apresentarem uma semelhança estrutural entre proteínas homólogas, aumentam a possibilidade de reatividade-cruzada mediada por IgE a uma grande variedade de alérgenos relacionados e não relacionados entre si.(32)

Romano et al. (30), num estudo com o objetivo de identificar os alérgenos envolvidos em indivíduos italianos com AIEDA, relataram que 78% dos 64 doentes apresentavam IgE

específica para a *LTP* do pêssego (*Pru p 3*), apesar da maioria destes ter mencionado inicialmente que o alimento suspeito seria o trigo e o milho. A prevalência de *LTP* em indivíduos com AIEDA demonstrou ser estatisticamente significativa quando comparada com o grupo de controlo, enquanto que o mesmo não foi evidenciado para os outros alergénios, incluindo *Tri a 19* do trigo (ω 5-gliadina).(30) Assim sendo, este estudo permite reforçar o papel etiológico das *LTPs* na indução de uma AIEDA na população europeia.

Também foi possível estabelecer uma relação entre o *Pru p 3* e a maioria dos alimentos vegetais testados neste grupo de estudo. Portanto, as *LTPs* podem ser moléculas responsáveis por reações-cruzadas mediadas por IgE com outros alergénios, nomeadamente de cereais como o trigo e milho.(30)

Foram relatados 3 casos pouco convencionais de AIE dependente de trigo cujo alergénio envolvido era um *LTP* com 9-kDa denominado de *Tri a 14* (49). Estes casos eram pouco convencionais pelo fato de o *Tri a 14* ser um alergénio preponderantemente associado à asma do padeiro e não tanto à AIE dependente de trigo. Na Coreia do Sul, 29 doentes com AIE dependente de trigo (grupo 1; 21 elementos) e asma do padeiro (grupo 2; 8 elementos) foram submetidos a uma avaliação dos níveis de IgE para o *Tri a 14*. Nos doentes do grupo 2 a prevalência foi de 25% enquanto no grupo 1 foi de 4,8%. Isto indica que o doseamento de *Tri a 14* não deixa de ser um marcador válido para detetar AIE dependente de trigo, no entanto terá maior potencial enquanto marcador na deteção de uma asma do padeiro (50).

Numa outra publicação foi relatado um caso de AIEDA numa criança de 12 anos causada por frutas *Rosaceae* no qual se destaca a discrepância entre a positividade da história clínica (dois episódios de anafilaxia durante o exercício intenso após ingestão de *Rosaceae*) e teste cutâneo positivo (extrato de pêssego, polpa de pêssego, pele de pêssego), em contraponto ao estudo *in vitro* que foi negativo para as determinações de IgEs específicas para alguns

alergénios moléculares (*Pru p 3*, *Pru p 1*, *Bet v 1*, *Bet v 2* e *Bet v 4*). Os autores sugeriram que o paciente reagiu a um alérgeno de pêsego diferente ou foi reconhecida uma isoforma diferente da *LTP* que foi avaliada no ImmunoCAP, que doseou a concentração de IgE específica no soro.(31)

Scala et al. (46) estudaram 568 doentes italianos, através de um sistema de deteção por *microarray* ImmunoCAP-ISAC, para determinar perfis de sensibilização a *LTPs* de alimentos e pólenes, bem como a correlação com as características clínicas. Os doentes que reportaram uma maior incidência de manifestações sistémicas foram reativos a 5 ou mais das 7 *LTPs* testados (*Ara h 9*, *Art v 3*, *Cor a 8*, *Jug r 3*, *Pla a 3*, *Pru p 3* e *Tri a 14*) e nenhuma *LTP* específica foi demonstrada em todos os indivíduos no estudo. O *Pru p 3*, *LTP* primária da região mediterrânica, foi a molécula mais prevalente no estudo (82%) seguido do *Jug r 3* (71%). Os doentes que foram positivos para mais de 5 *LTPs* estavam sempre sensibilizados a *Pru p 3* e *Jug r 3*.

Cerca de 15% da *cohort* era imunorreativa a todas as 7 moléculas de *LTP*, refletindo um certo grau de reconhecimento de epítomos partilhados por estas moléculas. Além disto, através da leitura de sequências de aminoácidos, verificou-se que o *Art v 3* e *Pla a 3* partilham uma similitude de 41% e 46% com o *Pru p 3*, respetivamente, sugerindo que existe uma semelhança entre estas estruturas alergénicas. Face a estes resultados, foi comprovado que a sensibilização a *LTPs* de pólenes resulta de uma reatividade cruzada com *LTPs* de alimentos que atuam como sensibilizantes primários (46).

De fato, as *LTPs* são alergénios importantes na alergia alimentar em Itália e centralizam-nos como um dos alergénios mais associados a AIEDA na Europa do sul (30). Assim, na AIE deverá ser sempre investigada a eventual sensibilização a *LTPs* como prática de rotina, particularmente em países da área mediterrânica.(30)

Tabela 5 – Exemplos de alérgenos da família dos LTP identificados em alimentos de origem vegetal e pólen.^f

Tipos de Alimentos	Alimento e espécie	Alérgenos
Frutos da família <i>Rosaceae</i>	Pêssego (<i>Prunus pérsica</i>)	<i>Pru p 3</i>
	Maçã (<i>Malus domestica</i>)	<i>Mal d 3</i>
	Damasco (<i>Prunus armeniaca</i>)	<i>Pru ar 3</i>
	Ameixa (<i>Prunus domestica</i>)	<i>Pru d 3</i>
	Cereja (<i>Prunus avium</i>)	<i>Prua v 3</i>
	Morango (<i>Fragaria ananassa</i>)	<i>Fra a 3</i>
Outros Frutos	Uva (<i>Vitis vinífera</i>)	<i>Vit v 1</i>
	Laranja (<i>Citrus sinensis</i>)	<i>Cit s 3</i>
	Limão (<i>Citrus limon</i>)	<i>Cit l 3</i>
	Tomate (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	<i>Lyc e 3</i>
Vegetais	Espargos (<i>Asparagus officinalis</i>)	<i>Aspa o 1</i>
	Alface (<i>Lactuca sativa</i>)	<i>Lec s 1</i>
	Repolho (<i>Brassica olearacea</i>)	<i>Bra o 3</i>
Frutos secos	Avelã (<i>Corylus avellana</i>)	<i>Cor a 8</i>
	Noz (<i>Juglans regia</i>)	<i>Jug r 3</i>
	Castanha (<i>Castanea sativa</i>)	<i>Cas s 8</i>
Cereais	Milho	<i>Zea m 14</i>
	Trigo	<i>Tri a 14</i>
Pólen	Ambrósia (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	<i>Amb a 6</i>
	Oliveira (<i>Olea europaea</i>)	<i>Ole e 7</i>
	Artemísia (<i>Artemisia vulgaris</i>)	<i>Art v 3</i>
	Plátano (<i>Platanus acerifolia</i>)	<i>Pla a 3</i>

^f – Fonte: adaptado de Salcedo et al. (43)

4. Anafilaxia induzida pelo exercício de caráter hereditário

Foi descrita após estudo de 2 irmãos que apresentavam clínica sugestiva depois de executarem exercício físico. Ambos eram portadores do haplótipo HLA A3-B8-DR3, bem como tinham um antecedente familiar com atopia paterna. Além disso, alterações respiratórias e cutâneas em 7 homens de 3 gerações de uma família, veio sugerir a possibilidade de haver uma hereditariedade autossômica dominante associada. Um dos membros da família apresentava um déficit das proteínas C2 e C5 do sistema complemento mas, como mais nenhum estudo foi realizado para determinar eventuais mutações do sistema complemento, não foi possível conjecturar os mecanismos envolvidos (16).

D. Fisiopatologia

Sheffer et al. demonstraram que o mastócito e/ou basófilo são células nucleares e que são capazes de desgranulação do seu conteúdo durante a atividade física (51). Os mastócitos respondem aos alérgenos na sequência de ligação covalente a duas moléculas de IgE, mas também a outros estímulos com a libertação de mediadores pró-inflamatórios. O exercício determina a desgranulação direta e indireta (através da libertação de endorfinas e gastrina) sob a forma de um pico nos níveis séricos de histamina após 5 a 10 minutos de esforço físico. Mas, apesar de o exercício ter efeitos pró-inflamatórios, nem todos os graus de atividade poderão desencadear a AIE (51).

A maioria das explicações sobre o mecanismo que resulta na desgranulação mastocitária durante uma anafilaxia induzida pelo exercício são conjecturais. No entanto, existem diversos estudos e linhas de investigação a decorrer com o objetivo primordial de possibilitar essa compreensão de forma mais cabal.

1. pH plasmático

A modificação do pH plasmático foi proposta como um acontecimento fundamental, nomeadamente o seu decréscimo resultante da creatinina fosfoquinase e do lactato sanguíneo, na desgranulação dos mastócitos. Esta ocorre em níveis ótimos de 7.0. Estas mudanças dependem da intensidade e duração do exercício. Quanto maior for a intensidade, maior será a alteração do pH no sangue arterial. Para além disso, a administração de bicarbonato de sódio antes da atividade física pode prevenir a ocorrência de sintomas em doentes com EIA (52).

2. Osmolaridade

Outra explicação para a desgranulação mastocitária surge num contexto de hiperosmolaridade transitória associada ao exercício físico. *Barg et al.* (53) demonstraram que a libertação de histamina pelos basófilos de um indivíduo com AIE ocorre para valores de 340 mOsm, não sendo observado para valores inferiores a essa osmolaridade

A experiência consistiu na utilização de uma gama de tampões com osmolaridades diferentes (280, 340 e 450mOsm) em basófilos de um grupo de indivíduos com AIEDA, um grupo de controlos com alergia alimentar e um outro grupo de controlos saudáveis. Num estudo posterior, desenvolvido pelos mesmos investigadores, foram reportados achados semelhantes aos adquiridos no estudo anterior. Apesar dos resultados serem coesos, a pequena população total estudada [n=6 (53) e n=9 (54)], assim como a reduzida amostra de doentes com AIEDA [n=1 (53) e n=2 (54)] no estudo, podem pôr em causa a “força” dos resultados obtidos.

Outro problema associado, e que desvalorizou esta hipótese, foi que uma elevação superior aos valores normais de 280-290 mOsm é considerada patológica. Nem mesmo um exercício vigoroso, como por exemplo uma corrida de 21 km em 112 minutos, seria suficiente

para levar a uma alteração tão grande de osmolaridade (55). Por isso mesmo, o aumento transitório da osmolaridade plasmática devido ao exercício é insuficiente para influenciar uma desgranulação mastocitária mediada por IgE (52).

3. Endorfinas

As endorfinas endógenas aumentam a desgranulação mastocitária. No entanto, um aumento significativo das endorfinas no soro somente é observado com exercício prolongado e de intensidade elevada. Esta justificação não é suficiente para explicar casos de AIE que ocorrem em esforços de baixa a moderada intensidade (56).

4. Permeabilidade gastrointestinal

Matsuo et al. (57) conseguiram confirmar e demonstrar que o exercício e o AAS intensificam a absorção de alergénios ao nível do trato gastrointestinal. Esta absorção ocorre tanto nas suas formas pouco digeridas como nas não digeridas. Foram avaliados os níveis de gliadina sanguínea de 6 pacientes com AIE dependente de trigo por métodos ELISA durante a realização de testes de provocação que incluíram a ingestão de trigo, AAS e exercício isoladamente e a combinação destes testes de provocação. Neste estudo as gliadinas imunorreativas surgiram no soro sanguíneo nos testes que combinavam ingestão de trigo com exercício e ingestão de trigo com AAS, sendo que a sua presença coincidiu com o início da sintomatologia alérgica. Estas gliadinas imunorreativas não foram detetadas no teste de provocação alimentar ou a prova de exercício de forma isolada. Neste caso, comprovou-se que a associação de um teste de provocação alimentar com exercício ou AAS facilita uma maior absorção alérgica a nível gastrointestinal e, consequentemente, induz sintomas alérgicos (57).

A absorção de proteínas alimentares poderá ocorrer através de 2 vias conhecidas: a via transcelular (por endocitose, atravessa a membrana luminal e basolateral das células epiteliais), a partir da qual as proteínas são depois degradadas pelos lisossomas; e a via paracelular (entre espaços extracelulares de células epiteliais), na dependência de *tight junctions* (16).

Em doentes com alergia alimentar, há um aumento da expressão de recetores IgE de baixa afinidade (FcεRII/CD23) na superfície das células epiteliais do intestino. O complexo IgE-alergénio alimentar formado ativa mastócitos intestinais através de ligações cruzadas mediadas por IgE. Posteriormente, as *tight junctions* do epitélio gastrointestinal passam por um processo de disrupção facilitando, assim, todo o processo de transporte paracelular de proteínas parcialmente digeridas (incluindo os alergénios). Todo este processo é amplificado pelo aumento do fluxo sanguíneo local induzido pelo exercício (16).

A ingestão de álcool está igualmente associada à maior capacidade de absorção de alergénios que se encontrem a nível gastrointestinal. Este agente, ao interagir com a mucosa gastrointestinal, permite o relaxamento das *tight junctions* do epitélio e, por consequência, aumenta a absorção intestinal das proteínas alergénicas.

O jejum também foi considerado um possível fator relacionado com o aumento da absorção de proteínas (31).

5. Redistribuição do fluxo sanguíneo

A atividade física favorece uma redistribuição do fluxo sanguíneo de tecidos inativos (rins, fígado, estômago e intestinos) para tecidos mais ativos (músculo esquelético, coração e pele) mediado pela via do sistema nervoso simpático. Além disso, as células mastocitárias que se encontram associadas à mucosa intestinal são fenotipicamente diferentes quando comparadas com as que se encontram presentes no tecido conjuntivo (52).

Os péptidos alergénicos alimentares quando são absorvidos, são bem tolerados pelas células mastocitárias associadas aos intestinos. Enquanto se mantiverem na circulação portal não desenvolverão sintomas. No entanto, quando estes alergénios se deslocam para a pele e músculo esquelético, por ação da redistribuição do fluxo sanguíneo que ocorre na atividade física, os sintomas da AIE são desencadeados. Esta hipótese, desenvolvida por *Robson-Ansley e Du Toit* (52), permitiu compreender que alergénios alimentares absorvidos são bem tolerados pelos mastócitos intestinais e não induzem sintomatologia durante o repouso e que o mesmo não se verifica caso se execute esforço físico após a ingestão desses mesmos alergénios.

6. Atividade enzimática tecidual

No caso específico da AIE dependente de trigo, o alergénio clássico associado a esta patologia é o ω 5-gliadina, como anteriormente mencionado. A transglutaminase tecidual (tTG) é uma enzima da mucosa intestinal implicada em diversos processos biológicos, incluindo crescimento celular e diferenciação, reparação tecidual, endocitose mediada pelo recetor e indução da apoptose, que poderá ser ativada no enterócito através de condições de *stress* aumentado (inflamação, infeção e *stress* oxidativo e metabólico). Também a atividade física tem implicações, uma vez que liberta mediadores pró-inflamatórios como citocinas, TNF- α e IL-1 β , seguido de um aumento de IL-6 e da concentração de hormonas nomeadamente cortisol, GH (*growth hormone*) e, para além disso, catecolaminas. No fundo, todas estas substâncias que são libertadas durante a atividade física poderão ativar a tTG (58).

Palosuo et al. (58) demonstraram que a tTG ativada cria complexos de elevado peso molecular com grande capacidade de ligação aos anticorpos IgE, observados tanto *in vitro* como *in vivo* em indivíduos com AIE dependente de trigo. O achado de que a ω 5-gliadina intata inibe a ligação de IgE a estes complexos de elevado peso sugere que os epítomos ligantes de IgE ao

ω 5-gliadina são conservados durante a digestão e que a tTG não gera neoepítotos. Ou seja, conclui-se que a digestão da ω 5-gliadina através da pepsina forma péptidos os quais por ação da tTG, se ligam aos complexos de elevado peso molecular, promovendo assim a indução da ativação e desgranulação de mastócitos. Quanto maior forem os níveis séricos de gliadina, maior será a desgranulação.

7. AAS e outros AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroides são muito utilizados por atletas, principalmente no período competitivo, para reduzir ou prevenir dores músculo-esqueléticas relacionadas com o exercício físico vigoroso.

A sua importância na frequência e severidade da AIE ou da AIEDA tem sido bem documentada. A ingestão de trigo, em indivíduos com AIE dependente de trigo, associada à toma prévia de AAS determina a presença na circulação de gliadinas imunorreativas e a ocorrência de sintomas (29).

Para além de aumentar a absorção de alergénios no trato gastrointestinal, o ácido acetilsalicílico tem um papel importante na ativação direta de mastócitos e serve como *primer* para aumentar a sensibilização de células imunitárias. Num estudo realizado por *Aihara et al.* (59) concluiu-se que o tratamento prévio com AAS aumenta a reatividade dos testes cutâneos (62,5% dos pacientes – 5 em 8 dos indivíduos), e nalguns casos uma reação anafilática poderá não se desenvolver no caso do indivíduo em questão não tomar AAS antes da alimentação.

Os mecanismos que provocam e intensificam a AIEDA através de AAS ainda não foram bem elucidadas. No entanto, especula-se que indivíduos expostos a alimentos para os quais se encontram sensibilizados, o limiar de libertação mastocitária é diminuído com exercício e outros fatores como o ácido acetilsalicílico. Uma explicação adicional para o desenvolvimento

de AIEDA é a inibição concomitante da via da ciclo-oxigenase (predominantemente COX-1) que faz diminuir a síntese de prostaglandinas (importantes na inibição da libertação de mastócitos) (59).

8. Secreção de ácido gástrico

Um novo mecanismo, proposto em 2013 por *Chen et al.* (55), relaciona o desenvolvimento de AIEDA com a supressão da secreção de ácido gástrico devido ao exercício pós-prandial. A atividade física permite uma estimulação da inervação simpática ao libertar uma maior quantidade de catecolaminas que são importantes na inibição da produção de ácido gástrico. Uma diminuição da secreção de ácido gástrico terá como consequência uma diminuição da digestão de alguns alergénios ingeridos.

Este pressuposto poderá ser particularmente importante em alergénios como *LTPs* que são resistentes à digestão. Este estudo conclui que aumentando a absorção de alergénios estruturalmente intactos pode-se ultrapassar o limiar de desgranulação de mastócitos por via IgE (55).

E. Manifestações clínicas

A sintomatologia da AIE assemelha-se à apresentada por uma reação anafilática despoletada por outros fatores. *Perkins et al.* (60) descreve uma sequência de 4 fases clínicas:

- 1) **fase prodrómica**, na qual são experienciadas fadiga, calor generalizado, *flushing*, eritema cutâneo e prurido, ocorrendo aproximadamente após 10 minutos de exercício físico;

- 2) **fase inicial**, caracterizada por uma confluência de lesões de urticária de grandes dimensões (10-15mm) e angioedema que envolve maioritariamente a face e as superfícies palmar e plantar;
- 3) **fase completa**, com envolvimento mucocutâneo (urticária e angioedema), gastrointestinal (náusea, vômitos e dor abdominal), cardiovascular (colapso vascular com hipotensão), pulmonar (broncoespasmo, edema laríngeo devido ao edema das vias aéreas superiores e inferiores) e neurológico (perda de consciência, evidenciado em 30-75% dos indivíduos);
- 4) **fase tardia**, fase na qual o paciente poderá manifestar cefaleias frontais por aproximadamente 24-72 horas. Estas manifestações clínicas poderão permanecer num tempo variável entre 30 minutos a 4 horas, após o término da atividade física.

Poderão ocorrer tanto em atividades físicas ligeiras como extenuantes (61,62). Muitos indivíduos praticam atividade física regular mas somente desenvolvem reações anafiláticas ocasionalmente (63). Os sintomas podem também surgir durante o aquecimento (*warm-up*), nas fases de atividade física mantida ou no período de arrefecimento (*cool-down*). Os pacientes nem sempre descrevem sintomas sempre que executam esforço físico (24).

No caso particular da AIEDA, a anafilaxia está diretamente dependente da quantidade de alérgeno ingerido. Por vezes, certas combinações alimentares poderão ser necessárias para que os sintomas ocorram (29). A clínica da AIEDA geralmente é manifestada após a ingestão de alimentos 3 a 4 horas antes da execução de esforço físico. No entanto, existem casos clínicos reportados cuja ingestão prévia do alimento responsável precede em 30 minutos a 24 horas à prática de exercício físico (13,64). Como exemplo, *Oyefaras et al.* (65) descrevem um paciente que desenvolveu AIE dependente de trigo, 5 horas após o exercício e 6 horas depois de ingerir

o alimento que continha o alérgeno específico. Também *Rongfei et al.* (66) relataram um caso em que a reação anafilática surgiu 10 e 24h após a ingestão de trigo.

À semelhança da anafilaxia induzida por outros agentes, nomeadamente alérgenos alimentares, veneno de himenópteros, entre outros, os sintomas de AIE podem ser graves e mesmo fatais.(16)

Os sintomas mais comuns, atendendo a um estudo de *follow-up* de 10 anos realizado por *Shadick et al.*(22), encontram-se expostos na Tabela 5.

Tabela 5 – Frequência dos sintomas de AIE em 279 doentes. [§]

Sintoma	N (%)
Prurido	257 (92)
Urticária	241 (86)
Angioedema	201 (72)
<i>Flushing</i>	194 (70)
Dispneia	141 (51)
Aperto torácico	92 (35)
Perda de consciência	90 (32)
Náusea/diarreia/cólica abdominal	77 (28)
Rouquidão	71 (25)

[§] – **Fonte:** adaptado de *Shadick et al.* (22)

F. Cofatores

O risco de desenvolver uma reação alérgica grave, depende de vários fatores como o padrão de sensibilização, proporção das classes de imunoglobulinas envolvidas, afinidade da ligação da imunoglobulina ao alérgeno, características do alérgeno, a via de aplicação alérgeno e presença de cofatores (25).

A compreensão de como todos os fatores interagem uns com os outros pode ser de grande ajuda na avaliação do risco e intervenção precoce (67).

Os cofatores são fatores independentes de alérgenos que se encontram associados ao desenvolvimento de uma reação alérgica, sendo classificados em três subgrupos (25):

1. Fatores intrínsecos: aumentam os sintomas sem modular a reação imunológica tipo I propriamente dita (por exemplo, doenças de órgão específico);
2. Fatores extrínsecos: têm efeitos não imunológicos sobre a modulação da alergia (por exemplo, AINEs);
3. Fatores que podem modular diretamente a reação imunológica.

Embora a anafilaxia pareça ser dependente apenas da quantidade e/ou dose do alérgeno, na maioria dos casos, o papel dos cofatores ou fatores que potenciam uma anafilaxia também são importantes. Diversos estudos permitiram identificá-los em cerca de 30% de todas as reações anafiláticas, pelo que será importante inclui-los em qualquer enquadramento clínico-diagnóstico. É mandatário que todos os médicos, não só na anamnese, mas também na observação clínica, procurem identificar (quando possível) o alérgeno causal, como também todos os cofatores associados a fim de prever e evitar possíveis eventos ameaçadores da vida como a anafilaxia representa (5,67).

Segundo *Wölbing et al.*, uma dose alérgica baixa ou a presença exclusiva de um cofator sem um alérgeno associado geralmente é insuficiente para alcançar o limiar de indução de uma anafilaxia, provocando apenas sintomas alérgicos ligeiros. Para que este limiar seja atingido, doses alérgicas altas ou uma associação entre baixas doses e cofatores terão que existir (67).

De momento, o exercício físico é o cofator de anafilaxia mais estudado.

De forma a confirmar a AIE ou a AIEDA, a prova de provocação deverá ser excedida até ao limite na sua intensidade (61). Quanto mais intensos e prolongados forem os exercícios, mais severas serão as reações alérgicas. Isto porque a atividade física induz a libertação de mediadores inflamatórios de células mastocitárias dependentes de IgE (68).

Outros cofatores de anafilaxia bem documentados são fármacos como os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) (69), nomeadamente o ácido acetilsalicílico (AAS) que está implicado em 6,1-9% das anafilaxias graves.

Desde a sua introdução, em 1899, o AAS tem sido alvo de um elevado uso a nível mundial com o intuito preventivo na redução do risco cardiovascular. No entanto, pequenas doses de AAS (81mg/dia), muito inferiores à dose normal diária de 500-1000mg para diminuição da dor, inflamação e febre, poderão ser suficientes para determinar fenómenos de hipersensibilidade (13).

Outros fármacos que poderão ser também importantes são os miorelaxantes (suxametónio), opióides, β -bloqueantes, antibióticos, antagonistas dos recetores H₂ e os inibidores da bomba de prótons (IBP). Estes últimos, ao suprimirem de forma prolongada a produção de ácidos gástricos, provocam uma menor degradação do alergénio e, conseqüentemente, uma maior absorção do mesmo na sua forma intacta a nível intestinal (25).

O jejum atua também como cofator porque as proteínas são absorvidas mais rapidamente num trato gastrointestinal em vacuidade ou, por outro lado, uma digestão mais eficiente pela pepsina leva a um aumento da concentração dos alergénios purificados que estão em contacto com a mucosa do intestino (31).

O consumo de álcool foi também documentado como um potente cofator indutor de anafilaxia (70) em 15,2%, bem como a concomitância de doenças infecciosas (1,3-11% em crianças e 2,5-3% em adultos). De facto, a absorção de alergénios a nível intestinal encontra-se

aumentada na presença de exercício e/ou álcool, sendo que o consumo de bebidas alcoólicas determinam, claramente, uma laxidão das *tight junctions* do epitélio intestinal, levando, por isso, a uma absorção intestinal acrescida (67).

Outros casos mais invulgares, nomeadamente um produto local de canábis no Sri Lanka (71), hormonas sexuais (período menstrual) (71), *stress* intraparto (parto vaginal) (72) e ambientes de temperaturas extremas (56,73) foram também relatados como relevantes na desgranulação dos mastócitos em doentes com AIE.

G. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de EIA é um desafio uma vez que existem inúmeras patologias que se desenvolvem com a atividade física. No entanto, estas poderão ser diferenciadas por uma história clínica completa, um exame físico detalhado e alguns exames complementares de diagnósticos dirigidos à clínica do doente (16).

No entanto, porque se trata de uma urgência/emergência médica, o clínico terá que ter o senso suficiente para que a anamnese, o exame físico cuidadoso e o posterior enquadramento diagnóstico não atrase a conduta terapêutica que deverá ser célere. Neste contexto, muitos dos diagnósticos diferenciais de anafilaxia (em geral) associados à prática de exercício, como os listados na Tabela 6, são meramente académicos e podem facilmente ser excluídos pela clínica. Porém, salientam-se alguns que podem merecer maiores dificuldades.

Tabela 6 – Diagnósticos diferenciais de anafilaxia.^h

<u>Caraterísticas clínicas</u>	<u>Patologias a considerar no Diagnóstico</u>
Urticária/angioedema	Urticária crónica espontânea Angioedema adquirido (ex: medicação com IECA) Angioedema hereditário (ex: deficiência ou disfunção do sistema complemento)
Alterações cutâneas/flushing	Urticária colinérgica <i>Flushing</i> fisiológico e ingestão de álcool Doenças neoplásicas (ex: carcinóide, VIPoma, carcinoma medular da tiróide, feocromocitoma)
Sintomas neurológicos	Epilepsia AVC ou AIT
Sintomas Cardiovasculares/sepsis-like	Enfarte agudo do miocárdio Síndromes inflamatórias sistémicas Choque séptico, cardiogénico ou hipovolémico
Sintomas respiratórios	Asma induzida pelo exercício Embolia pulmonar aguda Laringospasmo
Excesso endógeno de histamina	Mastocitose cutânea ou sistémica Leucemia de basófilos e Leucemia promielocítica aguda
Doenças não orgânicas	Ataque de pânico Disfunção das cordas vocais <i>Globus histericus</i>
Miscelânea	Reação vasovagal Síndrome Oral Alérgica

^h – **Fonte:** adaptado de *Robson-Ansley et al. (52)* e *In Norma de Orientação Clínica nº 014/2012*, atualizada a 18/12/2014, Direção Geral da Saúde/Ordem dos Médicos (5).

1. Urticária colinérgica

A urticária colinérgica manifesta-se com pequenas pápulas (diâmetro 1-5 mm) com um edema central e um eritema periférico (74). Estas lesões surgem maioritariamente no tronco e pescoço e, posteriormente, poderão coalescer e formar grandes áreas eritematosas que se espalham distalmente pelo restante tegumento, envolvendo a face e extremidades (75). Este tipo de urticária é provocada pelo aumento da temperatura corporal central quer devido a mecanismos ativos (exercício, *stress*, febre) ou mecanismos passivos (banho quente) (24).

A urticária colinérgica é facilmente diferenciada da AIE, uma vez que: 1) os sintomas são induzidos não só pelo esforço físico, mas também por um aumento na temperatura do corpo; 2) as lesões da urticária são restritas à pele; e, por fim, 3) as lesões cutâneas têm dimensões manifestamente inferiores às lesões típicas de urticária na dependência da AIE, habitualmente de maior diâmetro e difusas ou coalescentes (10-15mm).

2. Urticária ao frio

Este quadro pode ocorrer com a prática de exercício com exposição a baixas temperaturas (por exemplo, natação ou corrida ao ar livre durante o Inverno). Na urticária ao frio, as lesões da pele assemelham-se às observadas na EIA. Inicialmente surgem nas regiões expostas como mãos, face e pescoço, envolvendo mais tarde o restante tegumento. Uma exposição intensa ao frio poderá resultar no aparecimento de sintomas cardiovasculares com diminuição da pressão arterial ou até mesmo choque hipotensivo, devido à libertação maciça de histamina (56).

3. Asma induzida pelo exercício

A asma induzida pelo exercício é caracterizada por sintomas típicos desta patologia (sibilância, tosse, dispneia e opressão torácica) ocorrendo entre 10-15 minutos após o *terminus* da atividade física ou durante o exercício. Os sintomas são limitados às vias aéreas inferiores e desaparecem em tempos variáveis, sendo que o mais comum é ocorrer dentro de uma hora após o final da atividade física. Esta patologia ocorre com maior frequência em doentes asmáticos e não está associada a sintomas anafiláticos ou a ingestão alimentar (24,76).

4. Mastocitose

A mastocitose é uma doença rara, caracterizada por uma proliferação e acumulação de mastócitos na pele (mastocitose cutânea) ou mais frequentemente em múltiplos órgãos (mastocitose sistêmica). A mastocitose cutânea apresenta-se sob a forma de urticária pigmentosa, ao passo que numa mastocitose generalizada, sintomas gastrointestinais, hipotensão e distúrbios psiquiátricos poderão estar presentes. O aparecimento dos sintomas não se encontra diretamente relacionado com o esforço físico.

O diagnóstico é feito com uma elevação da α -triptase no soro e de uma hiperplasia de células mastocitárias em estudos anatomopatológicos de biópsias (56).

5. Tumores neuro-endócrinos

A libertação de substâncias bioativas numa patologia tumoral neuro-endócrina poderá simular reações anafiláticas. A atividade física poderá estimular a libertação destes mediadores da massa tumoral. Sintomas cutâneos e cardiovasculares são os mais predominantes (56).

H. Diagnóstico

1. História clínica e exame físico

Para um correto diagnóstico de uma AIE ou AIEDA, é essencial um reconhecimento clínico de uma reação anafilática através de uma colheita cuidadosa de uma história clínica. É também fundamental identificar os alérgenos e cofatores que estão de alguma forma intrincados na etiopatogénese e na sintomatologia. Devem-se averiguar quais os sintomas que precederam a reação nas últimas 24h, avaliar que exercício foi praticado e qual a intensidade, se houve a ingestão prévia de algum alimento, a quantidade, o tempo que decorreu e a forma como o alimento foi ingerida (cru, manipulado ou cozinhado). Antecedentes pessoais de alergia alimentar, fatores de risco como atopia, asma, uso de determinados fármacos, consumo de álcool, são outros aspetos que devem ser questionados na história clínica (77).

O clínico deverá também averiguar outros alérgenos que se encontram diretamente implicados na prática de exercício físico, nomeadamente a soja encontrada em fluidos de rehidratação, a noz no caso de óleos de massagem, o latex presentes em materiais com bolas de basquete e *grips* para o cabo da raquete de ténis ou a toma de AINEs de uso frequente em atletas (52). Também, deve ser avaliada a potencial ingestão prévia de barras de cereais contendo frutos uma vez que contêm um duplo risco associado de anafilaxia, tanto para o trigo como para *LTPs*. Assim, atendendo às informações de uma história clínica colhida meticolosamente, o diagnóstico de AIE ou AIEDA pode ser intuído e estabelecido com alguma facilidade.

O exame físico sistemático é importantíssimo para identificar possíveis sinais de atopia ou sinais e sintomas de outras patologias, nomeadamente do foro endócrino, cardiovascular, neurológico e cutâneo que, de uma forma ou de outra, são diagnósticos diferenciais de uma AIE (77). A medicação de uso crónico no doente é obrigatória na avaliação clínica e diagnóstica.

O diagnóstico de AIE é estabelecido quando o doente apresentar sintomatologia compatível, como reportado na Tabela 3, quando associados ao exercício. Se uma associação entre anafilaxia e o exercício é provada, deverá ser diferenciada no sentido de discriminar se está dependente de alimentos (AIEDA) ou não (AIE) (56).

2. Estudo laboratorial

Numa fase subsequente ao diagnóstico clínico o doente deverá ser submetido a estudo diferenciado, tal como está previsto na norma de orientação clínica “Anafilaxia: Registo e Encaminhamento” n° 004/2012 DGS/OM (12).

Posteriormente, em ambiente da Especialidade de Imuno-Alergologia serão preconizados um conjunto de exames complementares de diagnósticos mais específicos, para corroborar o diagnóstico etiológico e o plano de conduta específico a esse doente.

a) Triptase

A triptase é um mediador mastocitário que, idealmente, deve ser doseado logo no início da reação. Esta conduta tem enorme interesse na avaliação clínico-diagnóstica, uma vez debedada a fase crítica de agudização. Um valor elevado é muito consistente com anafilaxia, mas tem pouco valor após a 4ª hora do início da reação anafilática. Os valores da triptase sérica atingem o pico 1-2h após o início da anafilaxia (8).

Porém, a presença de valores normais (face à sensibilidade e especificidade) não permite excluir em absoluto o diagnóstico de AIE ou AIEDA, quando a clínica é inequívoca.

Um enorme constrangimento é que a determinação deste mediador não está disponível na maioria dos Serviços de Saúde e requer um acondicionamento muito particular da amostra sanguínea.

b) Histamina plasmática

A histamina plasmática poderá também ser útil no diagnóstico de uma anafilaxia mas está dificilmente disponível na maioria dos centros hospitalares. Esta aumenta os seus valores 5-10 minutos após o início da sintomatologia, mantendo-se elevada até 30-60 minutos. Por ter uma semivida curta, não é grande a utilidade em doentes que tenham iniciado o quadro anafilático 1h antes da entrada no serviço de urgência (8).

Todavia, a elevação sérica da histamina e/ou da triptase sérica apenas indicam e consubstanciam uma potencial anafilaxia, não sendo específicas quer do exercício quer da eventual associação a alimentos (63).

Outros potenciais mediadores com interesse na anafilaxia como o PAF (Platelet Activating Factor), carboxipeptidase A3 ou chimase não foram reportados na literatura em doentes com clínica dependente de exercício (78).

c) Estudo da sensibilização alérgica

Os testes cutâneos de alergia por picada (*prick test*) e/ou doseamentos de IgE séricas para todos os alimentos ingeridos antes da atividade física são úteis para a identificação do alimento agressor numa suspeita de AIEDA. No geral, testes cutâneos têm maior sensibilidade que os testes *in vitro* (17).

Segundo a norma de orientação clínica “Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Doença Alérgica”, nº 061/2011, atualizada a 23/03/2015, DGS/OM, nenhum estudo da sensibilização alérgica, teste cutâneo ou doseamento de IgE séricas, poderá ser realizado na ausência de uma história clínica e deverão sempre preferir-se os testes *in vivo* (79).

Wong et al. (23) referem que em 4 pacientes com AIE dependente de trigo, antes de lhes ter sido diagnosticado esta patologia, tinham sido rotulados com o diagnóstico de urticária ou anafilaxia. Para facilitar o diagnóstico, *Aihara et al.* (59) desenvolveram um estudo em 2002 que veio sustentar que o AAS tinha utilidade para o diagnóstico de AIEDA. A reação de um teste cutâneo para o alergénio alimentar foi amplificada com a ingestão prévia do AAS por via oral em 5 de 8 doentes (62,5%) (23).

Quando um teste cutâneo para um extrato alergénio comercial tem um resultado negativo, deve ser realizado um teste com o alimento em natureza. Segundo um estudo realizado por *Brockow et al.* (80), 16 doentes que apresentavam AIE dependente de trigo realizaram testes cutâneos com extrato comercial de trigo, trigo natural e glúten, sendo que a positividade foi, respetivamente, de 8 (50%), 15 (94%) e 16 (100%). O diâmetro da pápula era tanto maior quanto mais “natural” fosse a fonte para diagnóstico ($8,1 \pm 3,5$ mm para o glúten, $5,3 \pm 1,9$ mm para o trigo natural e $2,5 \pm 1,6$ mm para o trigo comercial).

Os métodos de identificação de IgE específicas séricas são maioritariamente por método ImmunoCAP e são muito importantes para dosear alergénios moleculares de alimentos e/ou pólenes. Em 2005, num estudo pioneiro de clonagem do gene associado à expressão do ω 5-gliadina, *Matsuo et al.* (81) permitiram revolucionar o diagnóstico *in vitro* ao criarem uma proteína recombinante de ω 5-gliadina produzida a partir de um vetor bacteriano (*Escherichia coli*). Conseguiram demonstrar que esta proteína recombinante tem a capacidade de se ligar às IgE da ω 5-gliadina no sangue de indivíduos com AIE dependente de trigo.

Em 2008, novamente *Matsuo et al.* (82), ao avaliarem a sensibilidade e especificidade do teste serológico de doseamento de IgE específicas da ω 5-gliadina recombinante, provaram que este teste imunológico é clinicamente mais útil na identificação de doentes com AIE dependente de trigo do que os testes *in vitro* para outros alergénios. Numa população de 50 indivíduos com AIE dependente de trigo, a sensibilidade da determinação sérica da concentração de IgE para o ω 5-gliadina recombinante foi de 80%, quando comparados com trigo, glúten, Pep A- (peptídeos sintéticos do ω 5-gliadina) e Pep B- (gluteninas-HMW), respetivamente com o 48%, 56%, 76% e 22%. Também referiram que se for feita uma medição de IgE específicas das gluteninas-HMW para além do ω 5-gliadina, a sensibilidade dos testes *in vitro* é incrementada (82). Cerca de 97% dos indivíduos com AIE dependente de trigo poderão ser corretamente diagnosticados com a combinação do doseamento de IgE específicas para ω 5-gliadina e gluteninas-HMW.(38)

Teoricamente, um indivíduo pode desenvolver uma resposta anafilática e ter resultados de provas *in vitro* negativas. Neste caso, o diagnóstico não pode ser excluído, uma vez que alguns alergénios específicos e intrinsecamente implicados podem não estar presentes no teste empreendido (extrato alergénico) ou por outro lado, ainda não ter sido identificados (83).

No caso particular da AIE dependente de trigo por PTH, o estudo protagonizado por *Yokooji et al.* (41) em 2013, permitiu decifrar que as IgE têm maior capacidade de ligação às α -, β -, γ -, ω 1- e ω 2-gliadinas. No entanto, foi a γ -gliadina que permitiu uma libertação de histamina em 73% (8 em 11 indivíduos) dos indivíduos submetidos ao teste de libertação de histamina.

Dois anos mais tarde, em 2015, os mesmos intervenientes (*Yokooji et al.*), realizaram outro estudo em que 60 indivíduos com AIE dependente de trigo (9 com AIE dependente de trigo clássica e 51 por PTH), foram avaliados quanto à presença e quantidade de alergénios em

ambos os grupos e determinaram que o alergénio mais prevalente na AIE dependente de trigo por PTH era a γ -gliadina (47%) enquanto que na AIE dependente de trigo clássica era a ω 5-gliadina (78%). Os níveis de IgE anti- γ -gliadina foram superiores aos níveis de IgE anti- ω 5-gliadina em indivíduos em que PTH estavam implicadas, enquanto que em indivíduos com AIE dependente de trigo clássica os valores de IgE anti- γ -gliadina eram muito inferiores quando comparados aos de IgE anti- ω 5-gliadina. Este estudo permitiu concluir que associando as medições de IgEs específicas de γ -gliadina com ω 5-gliadina, será útil para diferenciar os dois tipos de AIE dependente de trigo (84).

3. Testes de provocação

Os testes de provocação são necessários quando a história clínica e os resultados do doseamento de IgE não são claros ou são discordantes. São, pois, o *gold standard* para confirmar o diagnóstico. Devem ser realizados sempre sob supervisão médica e em ambiente hospitalar para que, no caso de os sintomas se desenvolverem, o tratamento seja dado de imediato. É, portanto, absolutamente necessário o acesso a equipamentos de suporte e terapêutica de reações anafiláticas (24).

Para a realização da prova de exercício, anti-histamínicos e antagonistas de leucotrienos devem ser descontinuados pelo menos 3 dias antes (85).

Em adultos, esta prova é normalmente realizada num tapete rolante, de acordo com o protocolo Protocolo de *Bruce* (86), e em jejum de forma a identificar indivíduos com EIA (24).

No caso de crianças e adolescentes, a provocação é realizada de acordo com o protocolo da asma induzida pelo exercício (24,85). Consiste num esforço contínuo, sob a forma de corrida livre, durante 6 minutos até atingir 80% da frequência cardíaca máxima indicada para a idade. A corrida livre é mais facilmente aceite e realizada por uma criança do que o tapete rolante ou

bicicleta ergométrica. Uma avaliação da função pulmonar deve ser feita no início do estudo, no final do exercício e 3 vezes a cada 3 minutos depois de se ter cessado a atividade (24).

Quando a prova de exercício é negativa, um teste de provocação alimentar é geralmente executado de forma a determinar o alimento causador da reação. A associação dos testes alimentares à ingestão de AAS poderá facilitar o diagnóstico (29). Se o teste alimentar for novamente negativo, a combinação do teste de provocação alimentar e exercício é realizado.

O teste de exercício geralmente é realizado 1 h após a ingestão de um alimento suspeito para determinar AIE dependente de um alimento específico. O teste combinado de provocação alimentar e exercício pode facilmente identificar o alimento desencadeador da reação anafilática (24).

No entanto, estes testes de provocação nem sempre desenvolvem sintomas anafiláticos. Um teste de provocação apenas confirma o diagnóstico de AIEDA em 70% dos casos. Os resultados falsos-negativos poderão ser explicados, em parte, pelo fato de que a reação anafilática depende da exposição aos fatores ambientais, da quantidade de alérgenos alimentares ingeridos, do tipo de exercício físico executado e de condições como *stress* (emocional ou físico), fadiga e falta de sono. Todos estes fatores poderão afetar o desenvolvimento de uma reação anafilática (29).

No caso particular da AIE dependente de trigo, *Kohno et al.* (87) propõem que a monitorização dos níveis de ω 5-gliadina sérica tem utilidade para avaliar a eficácia das provas de provocação durante a realização das mesmas, evitando-se assim resultados falsos-negativos. Como referido anteriormente, os testes de provocação combinados (ingestão de trigo e exercício e/ou toma de AAS) levam a um aumento dos níveis de gliadina séricos em todos os indivíduos independentemente de apresentarem ou não AIE dependente de trigo. Contudo, apenas os que têm a doença desenvolvem sintomatologia uma vez realizado o teste. A importância da medição

dos níveis séricos de gliadina assenta no fato de permitir uma diferenciação entre os indivíduos assintomáticos que o são por apresentarem uma tolerância imunológica ao alergénio em causa (níveis elevados), e aqueles que não desenvolvem sintomatologia por uma incorreta realização do teste de provocação (níveis baixos). Neste último caso, é necessária nova realização do teste, tendo em atenção possíveis pontos críticos, nomeadamente a realização de exercício físico de baixa intensidade, ingestão reduzida de alergénios, entre outros fatores (88).

Apesar de este protocolo permitir um diagnóstico mais preciso, muitos centros clínicos e/ou de investigação não o executam por rotina. A explicação prende-se com o fato de, mais do que serem testes que consomem muito tempo aos médicos/investigadores, colocarem os indivíduos em estudo a riscos consideravelmente altos. Quando a clínica é de tal modo óbvia ou o anterior padrão foi de tal modo grave e crítico, não existe sustentáculo ético a este procedimento.

A ausência de padronização destes testes de provocação quanto às quantidades e formas de alimento ingeridos, intensidade da atividade física necessária e de recriação dos cofatores presentes no momento da reação anafilática são limitações major (40).

I. Tratamento

As abordagens clínicas e terapêuticas na fase aguda para situações de AIE e AIEDA são idênticas a qualquer anafilaxia em geral. Assim, num episódio anafilático, o registo clínico tem de detalhar os sinais e sintomas referentes ao compromisso de 2 ou mais sistemas de órgãos como se encontram descritos nos termos da Tabela 3. Se se confirmar a existência de um provável diagnóstico de anafilaxia, o alergénio conhecido ou provável deverá ser removido, quando possível.

Em Portugal, deverão ser respeitados os normativos já antes mencionados da DGS/OM no tratamento da anafilaxia (5,12).

1. Fase aguda

Como tratamento imediato para situações de AIE ou AIEDA preconizam-se medidas gerais de abordagem seguindo o ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability, exposure*) do Suporte Básico de Vida de forma a possibilitar uma avaliação inicial do doente, permitir a permeabilização das vias aéreas, assegurar a manutenção de uma correta circulação sanguínea através de compressões torácicas e ventilação com ar expirado (em caso de paragem cardiorrespiratória), fazer uma boa avaliação neurológica e exposição de todo o indivíduo para pesquisa de outros sinais relevantes que ainda não tenham sido detetados (8).

Aos primeiros sinais e sintomas compatíveis, o esforço deve ser imediatamente terminado (63). O indivíduo deve ser colocado na posição de *Trendelenburg*, para facilitar a perfusão de órgãos vitais face ao risco de hipotensão (26) e 0,3 a 0,5ml de adrenalina (1:1000 de diluição) devem ser administrados, o mais rapidamente possível, por via intramuscular, na região antero-lateral da coxa (mais precisamente no *vastus lateralis*) (8,16). A dose de adrenalina deve respeitar o grupo etário:

- 1) se menor de 6 anos – 0,15ml;
- 2) se entre 6 a 12 anos – 0,3ml;
- 3) se maior de 12 anos – 0,5ml.

Também deve-se respeitar o peso, pelo que 0,01 mg/Kg/dose é a dose ideal (máximo 0,5mg em adultos ou 0,3mg em crianças com menos de 12 anos ou menos de 40Kg) (5).

A injeção intramuscular permite uma rápida absorção e uma elevação da concentração da adrenalina plasmática quando comparadas com a administração subcutânea. O tratamento com este simpaticomimético deve ser providenciado mesmo que o diagnóstico seja incerto uma vez que é *life-saving* (2).

A adrenalina é utilizada como tratamento de primeira linha numa reação anafilática devido aos efeitos vasoconstritores, diminuição do edema da mucosa (via recetores α_1 -adrenérgicos), aumento do inotropismo e cronotropismo (via recetores β_1 -adrenérgicos), melhoria da broncoconstrição e a libertação de mediadores com atividade anti-inflamatória (via recetores α_1 e β_2 -adrenérgicos) (4,17). No caso de ser necessário administrar novo *bolus* de adrenalina por resposta inadequada, deve-se repetir a injeção a cada 5 minutos (4). Em caso de broncospasma os β_2 -agonistas deverão ser administrados.

O doente deve ser rapidamente transportado para ambiente hospitalar posicionado com os membros inferiores elevados, se apresentar hipotensão ou hipotonia. Caso apenas haja dificuldade respiratória, uma posição semi-sentada (confortável para o doente) deverá ser suficiente. Numa situação de perda de consciência, vômitos ou gravidez, o indivíduo deverá ser transportado em decúbito lateral esquerdo (5).

Em situações críticas e de extrema gravidade, o doente será internado sob vigilância da Medicina Intensiva, particularmente nas situações que requerem reposição volémica com fluídos i.v. (cristaloide à escolha em *bolus* de 20ml/kg em infusão rápida de 10 a 20 minutos – máximo 1000ml), oxigenoterapia com alto débito (O_2 a 10-15 ml/min; FiO_2 ~40-80%) e uma conveniente monitorização dos sinais vitais (2,4,5).

A colheita de sangue para doseamento de triptase sérica deve ser obtida previamente e logo que o doente é puncionado para acesso venoso cautelar ou porque requer tratamento por essa via. Assim, no plano ideal são requeridas 3 amostras: a primeira será colhida logo que

possível, a segunda num intervalo entre 1 a 2 horas após o início dos sintomas e, por fim, a terceira será realizada em condições basais, cerca de 2 a 3 semanas da crise, já em ambiente de consulta de Especialidade (5). Determinações antes desse período não estão preconizadas porque após a crise ocorre uma aparente exaustão de mediadores produzidos por mastócitos.

Caso se observe uma melhoria dos sinais e/ou sintomas a vigilância deverá ser mantida, obrigatoriamente, por 6 a 24 horas para minimizar um eventual re-agravamento. Numa situação em que não haja uma melhoria clínica ou em caso de nova crise, a terapêutica deverá ser revista e intensificada com adrenalina *i.m.* de 5 em 5 minutos (até 3 administrações), antihistamínico parentérico como clemastina (0,024mg/kg/dose *i.m.* ou *i.v.* – máximo de 2mg) ou hidroxizina (1mg/Kg/dose *i.m.* – máximo de 100mg) para prevenir sintomas cutâneos e corticosterapia, nomeadamente hidrocortisona (infusão lenta de 4mg/Kg – máximo de 200mg) ou metilprednisolona (infusão lenta de 1-2mg/Kg – máximo de 250mg) para prevenir reações anafiláticas tardias (reações bifásicas), devido ao seu período de ação tardio. Estas terapêuticas podem ser feitas concomitantemente ou em sequência (5).

Na presença de broncoespasmo deve-se administrar salbutamol inalado sob a forma de aerossol pressurizado com dispositivo expensor (50µg/Kg/dose – máximo 1000µg), nebulização (0,03ml/Kg/dose – mínimo 0,3ml e máximo 1ml) ou, se indicado, sob a forma *i.v.* (5µg/Kg – máximo 250µg com administração de 30 minutos). Naturalmente, em caso de hipotensão e/ou choque, a fluidoterapia, os expansores plasmáticos e/ou dopaminérgicos são imprescindíveis (5).

Doentes sob tratamento prévio com β-bloqueantes, como é o caso do propanolol, deverão ser submetidos a um bólus de glucagon *i.v.* (30µg/Kg/dose – máximo 1mg), já que a adrenalina interage com os β-bloqueantes e a sua administração pode ser ineficaz na reversão

da anafilaxia. Os β -bloqueantes estimulam os α -receptores e induzem bradicardia, hipertensão e broncoconstrição (2,4,16).

Se, ainda assim, após o cumprimento de todas as medidas referidas, o doente ainda não se encontrar estabilizado, deve-se considerar a administração de adrenalina *i.v.*, solução diluída (1:10 000) em perfusão lenta (0,1 μ g/Kg/min). Nesta fase, após melhoria clínica, mantém-se a observação clínica e vigilância por pelo menos 24 horas (5).

À alta hospitalar, o médico responsável deve transmitir toda a informação sobre a anafilaxia, abordar formas de prevenção para o alérgico presumivelmente implicado e apresentar medidas a tomar em caso de novo episódio. Para além disso, este deve proceder à prescrição de um dispositivo de auto-administração de adrenalina e explicar a sua utilização correta (5).

Todos os casos suspeitos ou confirmados de anafilaxia devem ser sujeitos a um registo obrigatório no CPARA (Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas), independentemente do grupo etário bem como da identificação do agente causal, respeitando assim a norma “Registo de Alergias e Outras Reações Adversas, nº 002/2012, atualizada a 11/08/2015, DGS (89).

O doente deve depois ser referenciado com caráter prioritário para uma consulta de Imuno-Alergologia (5).

2. Abordagem a longo prazo e educação

Em ambiente de consulta de Imuno-Alergologia, o doente é submetido a uma observação clínica para confirmação do diagnóstico, identificação e/ou confirmação do agente desencadeante e dos cofatores que possam ter contribuído para a reação anafilática, determinar a existência de fatores de risco com repercussão na gravidade da anafilaxia, implementar

estratégias de evicção do contato com o agente causal, avaliar a modificação da história natural da doença alérgica, planificar a abordagem e medidas de autotratamento em posteriores crises agudas e prevenir a recorrência dos sintomas e a mortalidade por anafilaxia (12).

A abordagem médica a longo prazo para os doentes com AIE ou AIEDA deve ser individualizada, uma vez que a gravidade, frequência, intensidade de exercício necessário para despoletar uma anafilaxia, bem como a possibilidade de associação com outros cofatores, são muito variáveis.

Os doentes, as suas famílias e cuidadores devem ser educados/instruídos para reconhecer as manifestações prodrómicas da doença para que novas reações anafiláticas sejam minimizadas ou evitadas (24). Nestes casos, a atividade física deve ser descontinuada na fase mais precoce dos sinais de alarme, pois só assim é que a progressão para o colapso vascular pode ser prevenida.

Devem ser evitados os potenciais precipitantes de uma reação anafilática, como alimentos e/ou cofatores relevantes, dependendo da especificidade clínica do indivíduo (56). No caso específico de indivíduos que pratiquem atividades físicas *outdoor*, nos períodos com grandes amplitudes térmicas (Verão ou Inverno), ambientes com elevada humidade ou durante o período de polinização (em atópicos polínicos), as atividades devem ser praticadas preferencialmente em locais *indoor* e com ar condicionado, com limpeza regular de filtros (63). A ingestão alimentar deve também ser evitada uma hora depois de terminada a atividade física. É sensato fazer-se uma evicção da toma de AINEs, outros fármacos de risco e álcool uma vez que todos eles podem interferir com a integridade da parede gastrointestinal (52).

Apesar disto, estas restrições não devem desencorajar a participação dos indivíduos com AIE em atividades físicas. Desde que estas sejam devidamente ajustadas, proporcionam um efeito positivo sobre o bem-estar físico e social de quem as pratica.

Uma vez identificados os alimentos e cofatores causais, a atividade física poderá ser retomada de uma forma gradual, isto é, iniciar a atividade com um grau leve de esforço tolerável e ir aumentando progressivamente (63).

Em indivíduos com AIEDA, a atividade física é permitida somente após um mínimo de 4 a 6 horas desde a ingestão do alimento a que o indivíduo é alérgico (29).

Deve ser criado um plano de ação de emergência personalizado/individualizado que apresente, com linguagem simples, toda a informação essencial para atuar, de uma forma rápida e eficaz, logo após o início dos primeiros sintomas. Este plano também deve conter a identificação completa do doente, do Imuno-Alergologista, médico de família, tutor, serviço local de ambulância, alergénios e cofatores não alergénicos a serem evitados. Uma cópia deste plano deve ser entregue às entidades empregadoras, escola/faculdade e todos aqueles que convivem com o indivíduo doente (4).

Deve ser facultado um *kit* médico com autoinjeter de adrenalina (com 2 ampolas) e uma educação apropriada dos pacientes e cuidadores no manuseamento deste dispositivo (2).

Todos os anos, o plano de ação, bem como a utilização prática de adrenalina devem ser revistos. Todos os doentes de alto risco devem ser portadores de um bracelete ou de um cartão identificador (78). Nunca devem executar exercício físico sem acompanhamento, devendo ter sempre presente um indivíduo que tenha sido treinado na administração de adrenalina auto-injectável (24). Este aspeto é particularmente importante na população em idade pediátrica.

Foram relatados alguns casos de pacientes que respondem ao tratamento profilático com o cromoglicato de sódio (90), anti-histamínicos H1 (fexofenadina ou cetirizina) (90,91), antagonistas dos recetores dos leucotrienos (91), corticosteroides sistémicos (92) ou omalizumab (93). Contudo, não existem evidências científicas suficientes para recomendar estes medicamentos de forma preventiva. Serão, portanto, necessários mais estudos controlados

e randomizados com populações de grandes dimensões para avaliar se estes fármacos serão úteis como profiláticos (17,90).

Quer pela gravidade da doença, quer pelo impacto socioeconómico e psicológico das dietas de exclusão, a imunoterapia é considerada a principal estratégia eletiva de tratamento das doenças alérgicas, particularmente nas síndromes *LTPs*. É uma abordagem terapêutica importante na dessensibilização alérgica, atua sobre a causa e não apenas sobre os sintomas alérgicos e promove a modificação do curso natural da doença ao induzir uma tolerância imunológica a longo prazo (94).

Na alergia alimentar, a imunoterapia sublingual (SLIT) é a estratégia mais consistente de tratamento, comparativamente à imunoterapia oral e subcutânea, com um perfil de segurança manifestamente superior. Envolve habitualmente a administração de doses crescentes de alérgeno (fase de indução) até ao estabelecimento da dose de manutenção diária (fase de manutenção) (94,95).

O primeiro caso relatado de sucesso utilizando SLIT nas alergias alimentares surgiu em 2003 para o kiwi quando, numa doente com história pessoal de múltiplas reações anafiláticas, a dessensibilização manteve-se eficaz mesmo depois de se suspender a terapêutica (96).

Posteriormente em 2005, *Enrique et al.*, num estudo duplo-cego, administraram por via sublingual um extrato alérgico de avelã entre 2 a 3 meses. Observou-se que mesmo num período muito curto ocorria melhoria nos scores clínicos à provocação oral específica e com relativa segurança (94).

Porém, sendo a mais importante estratégia na alergia alimentar, é com *LTP* do pêssego (*Pru p 3*) que existe mais experiência e evidência. Num estudo pioneiro de *Pereira et al.* demonstrou-se a boa segurança e eficácia da SLIT utilizando um extrato nativo de *Pru p 3* (40µ/mL) numa doente ao longo de 12 meses de tratamento. O protocolo consistiu numa fase

de indução ao longo de 1 dia e uma fase de manutenção (5 gotas/dia, 10 μ /mL de *Pru p 3*) (97). Também, *Costa et al.*, num estudo com 1 ano de duração, provou o excelente perfil de segurança da SLIT com *Pru p 3* em 8 doentes que apresentaram reações sistémicas associadas à ingestão de pêssego. O protocolo incluiu uma fase de indução (4 dias com aumento crescente da dose) seguida de uma fase de manutenção de 5 gotas/dia (na mesma concentração alergénica) durante 3 anos (98).

Num estudo duplo-cego com 56 doentes a administração de SLIT com *Pru p 3* decorreu durante 6 meses, mas quer a fase de indução (5 dias) quer a fase de manutenção (3 vezes na semana) com a mesma dose proteica de alergénio foi determinante para a deficiente resposta ocorrida em vários doentes (99).

Salienta-se que nos trabalhos mencionados de SLIT com avelã e na doente com SLIT a kiwi, a etiopatogenia da *LTP* nesses doentes é fortemente presumida, mas à data não estava ainda reconhecido nem identificado este alergénio relevante na alergia alimentar e indutor frequente de anafilaxia. Porém, por motivos estritamente comerciais, pelo elevado custo, este extrato terapêutico com *Pru p 3* não está, atualmente, disponível no mercado internacional.

Todos estes estudos mostraram bons resultados utilizando SLIT parecendo ser uma opção terapêutica promissora e eficaz. No entanto, ainda pouco se sabe sobre o seu efeito a longo prazo na indução de tolerância imunológica.

No futuro, serão necessários novos estudos longitudinais de maior duração para determinar se a administração de SLIT de uma forma continuada é capaz de induzir uma resposta imunológica eficaz e mantida no tempo. Para além disso, a gama de alergénios alvo de estudo deverá ser alargada, de modo a englobar outros alergénios associados a alergias alimentares potencialmente graves, de que é exemplo a AIEDA.

Aspetos desta terapêutica, nomeadamente doses a administrar, período de duração e intervalos de interrupção ótimos, não se encontram bem estabelecidos. Neste sentido, será útil criar um protocolo estandardizado de SLIT com alimentos, de forma a evitar a heterogeneidade dos protocolos.

J. Prognóstico

O prognóstico da AIE é geralmente favorável. Apenas com alterações de estilo de vida adequadas os doentes podem ser capazes de reduzir ou minimizar o risco de novos episódios. Depois do primeiro episódio de anafilaxia, o controlo adequado desta patologia, através do reconhecimento precoce dos alimentos e cofatores responsáveis e uma educação adequada do doente, pode ser suficiente para que novos eventos/agudizações e de gravidade inferior surjam ao longo do tempo.

Shaddick et al. mostraram, através de um estudo prospetivo de 10 anos, que ocorreu estabilização ou regressão da severidade dos episódios em cerca de 93% dos pacientes com medidas adequadas de prevenção (22). Uma redução da frequência das crises permite o desenvolvimento de tolerância ao exercício verificado ao longo do tempo. Tolerância esta cuja explicação ainda não foi plenamente determinada (3).

Foram relatadas 4 mortes provocadas por esta patologia na literatura em milhares de casos reportados pelas autoridades de saúde (63). Ora, face à evidência, muitos indivíduos restringem a sua atividade física, eliminam alimentos causais da sua dieta e controlam a doença com grandes doses de anti-histamínicos por receio de desenvolverem um novo episódio. Estas medidas causam um declínio da qualidade de vida de todos os indivíduos com AIE, sendo mais pronunciado na AIE dependente de trigo ou de *LTPs*, uma vez que estas proteínas encontram-se presentes numa grande variedade de alimentos processados que são consumidos diariamente

no nosso quotidiano. Além disso, a introdução de novos alimentos com alergénios não declarados no mercado torna a exclusão dietética difícil de cumprir ocorrendo, por vezes, reações alérgicas graves por ingestão inadvertida destes alergénios ocultos.

A imunoterapia específica tem uma enorme importância enquanto terapêutica eletiva da doença alérgica mediada por IgE. Diversos estudos puderam comprovar a sua eficácia e segurança sendo que, num futuro próximo, se perspetiva que esta terapêutica se encontre no mercado com a capacidade de cobrir uma enorme variedade alérgica controlando e tratando, de uma forma eficaz e segura, mais formas de alergia alimentar e reações-cruzadas.

IX. Conclusão

A AIE é uma patologia que tem vindo a ganhar enorme reconhecimento médico. É uma reação crítica incomum e imprevisível, com resultados potencialmente fatais, afetando maioritariamente indivíduos jovens ativos. Com um diagnóstico e controlo adequados, o prognóstico é favorável na maioria dos casos.

O reconhecimento precoce dos alérgenos e cofatores que originam os episódios e a estratificação da avaliação de risco de anafilaxia por parte dos clínicos, são pontos essenciais não só para a criação de planos de tratamento individualizados, como também para a prevenção de novos episódios.

Avanços recentes no entendimento clínico e imunológico desta condição permitiram encontrar estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras. Novos estudos têm demonstrado que o tratamento para controlo da doença a longo prazo está ao nosso alcance. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes continuam a não ser totalmente entendidos.

Encontram-se disponíveis poucos estudos com amostras alargadas, mas em contrapartida, muitos são os caso-problema reportados na literatura. Estes relatos são importantes, contudo poderão enviesar o entendimento da doença, uma vez que há uma tendência para a generalização das características observadas num só caso para toda a população de AIE.

O limitado número de séries alargadas e a informação incompleta e pouco consistente presente em alguns destes estudos, determinaram algumas dificuldades na elaboração desta revisão monográfica. Contudo, o relativo conhecimento limitado sobre este tema fomentou a curiosidade e estimulou uma abordagem mais cuidadosa.

Na minha opinião pessoal, de forma a melhorar a qualidade da evidência científica disponível, novos estudos deverão ser empreendidos, nomeadamente multicêntricos, em que um maior número de casos analisados contribui para o aumento do poder de estudo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Celso Pereira, e co-orientador, Prof. Dr. Frederico Regateiro, pela sugestão do tema, por todo o apoio prestado e pronta disponibilidade em eventuais conselhos durante a realização deste trabalho de revisão.

Aos meus familiares e amigos, por todo o apoio, incentivo e carinho incondicional que me foi dado ao longo deste longo percurso acadêmico.

À Ana Maria, por todo o amor, atenção, motivação, alegria, companhia, compreensão e paciência.

A todos os demais, o meu muito Obrigado!

X. Bibliografia

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1–14.
2. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):1–7.
3. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477–80.e42.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò 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.
5. Norma Orientação Clínica nº 014/2012 DGS/OM, Anafilaxia: Abordagem Clínica. atualizada a 18/12/2014. www.dgs.pt; 1–20.
6. Burney PGJ, Potts J, Kummeling I, Mills ENC, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014;69(3):365–71.
7. Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):193–204.
8. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J*. 2012;88(1042):458–64.
9. Simon GA, Raymond JM, Michael SG. Anaphylaxis: diagnosis and management. *MJA Pract Essentials - Allergy*. 2006;185(5):283–9.
10. Bernd LAG, Solé D, Pastorino AC, Prado E a, Castro FFM, Rizzo MC V, et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. *Rev Bras Alerg e Imunopatol*. 2006;29(6):283–91.

11. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–7.
12. Norma Orientação Clínica nº 004/2012, Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. atualizada a 18/12/2014. www.dgs.pt; 1–12.
13. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):433–4.
14. A. Sheffer KA. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:106–11.
15. Kidd II JM, Cohen Sh, Sosman AJ FJ. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71:407–11.
16. Miller CWT, Guha B, Krishnaswamy G. Exercise-induced anaphylaxis: a serious but preventable disorder. *Phys Sportsmed*. 2008;36(1):87–94.
17. Bennett JR. Anaphylaxis attributed to exercise : considerations for sports medicine specialists. *Phys Sportsmed*. 2015;43(1):1–12.
18. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):1035–9.
19. Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis among junior high school students: A 14-year epidemiological comparison. *Allergol Int*. 2015;64(3):285–6.
20. Mittal P, Singla S. Exercise induced anaphylaxis. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):249.

21. Pérez-Rangel I, Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, Zambonino MA, Corrales-Vargas SI. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(2):121–3.
22. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: Survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):123–7.
23. Wong GK, Krishna MT. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Is wheat unique? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(6):639–44.
24. Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. *Ital J Pediatr. Italian Journal of Pediatrics;* 2012;38(1):43.
25. Zogaj D, Ibranzi A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Socio Medica.* 2014;26(6):401–4.
26. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy.* 2008;63(8):953–61.
27. Toit GD. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(5):455–63.
28. Tewari a, Du Toit G, Lack G. The difficulties of diagnosing food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood -- a case study and review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(2):157–60.
29. Morita, E., Kohno K. MH. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Dermatological Sci.* 2007;47:109–17.

30. Romano a., Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, et al. Lipid transfer proteins: The most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(11):1643–53.
31. Bianchi A, Di Rienzo Businco A, Bondanini F, Mistrello G, Carlucci A, Tripodi S. Rosaceae-associated exercise-induced anaphylaxis with positive SPT and negative IgE reactivity to Pru p 3. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(4):122–4.
32. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma, Clin Immunol*. 2010;6(1):1.
33. Wong GKY, Huissoon AP, Goddard S, Collins DM, Krishna MT. Wheat dependent exercise induced anaphylaxis: is this an appropriate terminology? *J Clin Pathol*. 2010;63(9):814–7.
34. Matsuo H, Morita E, Tatham AS, Morimoto K, Horikawa T, Osuna H, et al. Identification of the IgE-binding Epitope in Omega-5 Gliadin, a Major Allergen in Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12135–40.
35. Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Tylichova M, Pecquet C, Branlard G, Laurière M. Low molecular weight glutenins in wheat-dependant, exercise-induced anaphylaxis: Allergenicity and antigenic relationships with omega 5-gliadins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(1):35–45.
36. Chinuki Y, Morita E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int*. 2012;61(4):529–37.
37. Palosuo K, Varjonen E, Kekki O, Klemola T. Wheat ω -5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):634–8.

38. Matsuo H, Kohno K, Niihara H, Morita E. Specific IgE determination to epitope peptides of w-5 gliadin and high molecular weight glutenin subunit is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Immunol.* 2005;175(11):8116–22.
39. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2009;58(4):493–8.
40. Thalayasingam M, Allameen N a., Soh JY, Bigliardi P, Van Bever H, Shek LP-C. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: a retrospective case review from a tertiary hospital. *Postgrad Med J.* 2014;90(1067):488–92.
41. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, et al. Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int.* 2013;62(4):435–45.
42. Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H, et al. The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap - secondary publication. *Allergol Int.* 2013;62:351–8.
43. Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Díaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins : An interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771:781–91.
44. Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1336–41.

45. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spínola-Santos A, Costa C, et al. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(1):65–73.
46. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization : reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70:933–43.
47. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):789–95.
48. Passalacqua G, Frati F, Puccinelli P, Scurati S, Incorvaia C, Canonica GW, et al. Adherence to sublingual immunotherapy: the allergists viewpoint. *Allergy.* 2009;64(12):1796.
49. Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, Scibilia J, Mirone C, Pravettoni V, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):386–7.e1.
50. Nam Y-H, Hwang E, Jin HJ, Lee JM, Shin Y-S, Ye Y-M, et al. Comparison of Specific IgE Antibodies to Wheat Component Allergens in Two Phenotypes of Wheat Allergy. *J Korean Med Sci.* 2013;28:1697–9.
51. Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75(4):479–84.
52. Robson-Ansley P, Toit G Du. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):312–7.

53. Barg W, Wolanczyk-Medrala a., Obojski a., Wytrychowski K, Panaszek B, Medrala W. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(4):312–5.
54. Wolanczyk-medrala A, Barg W, Gogolewski G, Panaszek B, Liebhart J, Litwa M, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Env Med.* 2009;16:301–4.
55. Chen JYF, Quirt J, Lee KJ. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):11.
56. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: An update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):45–51.
57. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. 2005;461–6.
58. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of ω -5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1386–92.
59. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol.* 2002;146:466–72.
60. Perkins DN, Keith PK. Food- and exercise-induced anaphylaxis: importance of history in diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(1):15–23.

61. Loibl M, Schwarz S, Ring J, Halle M, Brockow K. Definition of an exercise intensity threshold in a challenge test to diagnose food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2009;64(10):1560–1.
62. Medveczky T. A dangerous exercise lessons from food-dependent anaphylaxis for the physician. *Am J Emerg Med*. 2014;32(10):1296.e5–1296.e7.
63. Feldweg AM. Exercise-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):261–75.
64. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125(3):264–72.
65. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(1):64–6.
66. Rongfei Z, Wenjing L, Nan H, Guanghui L. Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Occurred With a Delayed Onset of 10 to 24 hours After Wheat Ingestion: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):370–2.
67. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68:1085–92.
68. Kim CW, Figueroa A, Park CH, Kwak YS, Kim KB, Seo DY, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract*. 2013;7(5):347–51.
69. Medrala W, Cieślik K, Barg W, Skotny A, Siwak E, Wolanczyk-Medrala A. Naproxen Increases the Severity of Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(6):461–2.
70. Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M. A combination of wheatflour, ethanol and food additives inducing FDEIA. *Allergy*. 2002;57(11):1090–1.

71. De Silva NR, Dasanayake WMDK, Karunatileke C, Malavige GN. Food dependant exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):22.
72. Gupta R, Moore P. Exercise-induced anaphylaxis and pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16(2):191.
73. Jo E-J, Yang M-S, Kim Y-J, Kim H-S, Kim M-Y, Kim S-H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurred only in a warm but not in a cold environment. *Asia Pac Allergy.* 2012;2(2):161.
74. Handfield KS, Dolan CK, Kaplan M. Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis : Hazardous Duty of a Deployed US Marine. *Cutis.* 2015;95(4):241–3.
75. Montgomery SL. Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep.* 2014;14(1):61–3.
76. Del Giacco SR, Carlsen KH, Du Toit G. Allergy and sports in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(1):11–20.
77. Silva D., Delgado L. MA. Anafilaxia induzida pelo exercício. *Rev Med Desportiva Inf.* 2013;4(2):20–4.
78. Simons FER. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):402–7.
79. Norma Orientação Clínica nº 061/2011, Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Doença Alérgica. atualizada a 23/03/2015. www.dgs.pt; 1–21.
80. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):977–84.e4.

81. Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of ω -5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J.* 2005;272:4431–8.
82. Matsuo H, Dahlström J, Tanaka a., Kohno K, Takahashi H, Furumura M, et al. Sensitivity and specificity of recombinant ω -5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy.* 2008;63(2):233–6.
83. Gordins P, Gavin AM. The Role of Omega-5 Gliadin-Specific IgE Test in Diagnosing Exercise-Induced Wheat Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:93–4.
84. Yokooji T, Okamura Y, Chinuki Y, Morita E, Harada S, Hiragun M, et al. Prevalences of specific IgE to wheat gliadin components in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2015;64(2):206–8.
85. Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(1): 44-9
86. Hill J, Timmis A. Exercise tolerance testing. *BMJ.* 2002;324:1084–7.
87. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y. Serum Gliadin Monitoring Extracts Patients with False Negative Results in Challenge Tests for the Diagnosis of Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Allergol Int.* 2013;62(2):229–38.
88. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H. Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci.* 2013;71(3):155–9.
89. Norma Orientação Clínica nº 002/2012, Registo de Alergias e Outras Reações Adversas. atualizada a 11/08/2015. www.dgs.pt; 1–4.

90. Benhamou a. H, Vanini G, Lantin JP, Eigenmann P a. Antihistamine and sodium cromoglycate medication for food cold water exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2007;62(12):1471–2.
91. Gajbhiye S, Agrawal R, Atal S, Tiwari V, Phadnis P. Exercise-induced anaphylaxis and antileukotriene montelukast. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(3):163–5.
92. Takahashi A., Nakajima K., Ikeda M., Sano S., Kohno K ME. Pre-treatment with misoprostol prevents food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Int J Dermatology*. 2011;50:233–40.
93. Bray SM, Fajt ML, Petrov A a. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(4):281–2.
94. Costa AC. Imunoterapia com alimentos. In *Manual de Imunoalergologia com Alergénios*. Eds Manuel Branco-Ferreira, Manuel Pereira Barbosa. Bial-Aristegui Edição, 2015. 177-91
95. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):640–6.
96. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit : Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1406–9.
97. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J*. 2009;2:6553.

98. Costa AC, Melo A, Duarte F, Pereira-Barbosa M, Santos MCP. Eficácia e tolerância de Imunoterapia sublingual com Pru p 3 em doentes com alergia grave ao pêsego – evolução clínica e imunológica ao longo de 12 meses. *Rev Port Imunoalergologia*. 2015;23(1):11–9.
99. Fernandez-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Alonso Díaz De Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009;64:876–83.