

Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia

Algorithm of differential diagnosis for anaphylaxis

Data de receção / Received in: 10/04/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/05/2018

Rev Port Imunoalergologia 2018; 26 (3): 221-228

Ana Margarida Pereira^{1,2}, Ângela Gaspar³, Manuel Branco Ferreira⁴, pelo Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC

¹ Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto e Instituto CUF Porto

² Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

RESUMO

Com o objetivo de melhorar o conhecimento e a abordagem da anafilaxia em Portugal, o Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) tem elaborado vários materiais educativos sobre anafilaxia. Na presente página educacional reveem-se os critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia, a anafilaxia idiopática e os seus principais diagnósticos diferenciais, e apresenta-se o algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia produzido pelo GANDALF.

Palavras-chave: Algoritmo, anafilaxia, anafilaxia idiopática, diagnóstico diferencial, síndrome de ativação mastocitária.

ABSTRACT

To improve the knowledge and management of anaphylaxis in Portugal, the Portuguese Society of Allergy and Clinical Immunology (SPAIC) interest group on “Anaphylaxis and Fatal Immunoallergic Diseases” (GANDALF) has produced several educational materials. The present educational page reviews the clinical criteria for the diagnosis of anaphylaxis, idiopathic anaphylaxis and the main differential diagnoses, and presents the algorithm of differential diagnosis of anaphylaxis produced by GANDALF.

Key-words: Algorithm, anaphylaxis, differential diagnosis, idiopathic anaphylaxis, mast cell activating disorder.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é a forma de manifestação mais grave de alergia¹, sendo definida pela *World Allergy Organisation* (WAO) como uma reação de hipersensibilidade sistémica grave, de início súbito e potencialmente fatal, independentemente do seu mecanismo causal².

A anafilaxia pode ser desencadeada por mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica), mediados por imunoglobulina E (IgE) (anafilaxia alérgica IgE-mediada) ou por outros mecanismos imunológicos (anafilaxia alérgica não IgE-mediada), ou por mecanismos não imunológicos (anafilaxia não alérgica)². Assim, o que define a anafilaxia é o seu carácter sistémico e generalizado (originando sintomas ou sinais de pelo menos dois órgãos ou sistemas em simultâneo) e, adicionalmente, o seu carácter súbito e explosivo após a exposição a determinado agente causal. É essencial o diagnóstico rápido da anafilaxia para uma pronta atuação, não só no imediato, para tratamento adequado do episódio agudo, mas também na investigação posterior dos fatores etiológicos.

O significado etimológico de anafilaxia é “sem proteção”, ao contrário de profilaxia, que significa com proteção. Este termo foi pela primeira vez utilizado em 1902 por Portier e Richet³, na tentativa de criar uma vacina que protegesse os mergulhadores do veneno das alforrecas. Apesar de descrita há mais de 100 anos, apenas em 2006 foram estabelecidos critérios de diagnóstico objetivos de anafilaxia, resultado de um consenso entre o *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID) e a *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (FAAN)⁴. A procura de uma definição prática e baseada apenas em critérios clínicos, independentemente dos mecanismos subjacentes, permitindo facilitar o reconhecimento quer a nível de medicina hospitalar, quer a nível de ambulatório, foi um dos principais objetivos deste consenso que pretendeu uniformizar a abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade. Estes critérios inicialmente propostos pela *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (AAAAI),

foram posteriormente aceites pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)⁵ e pela WAO⁶.

A anafilaxia corresponde a um processo imunopatológico em que ocorre uma ativação celular com desgranulação rápida e maciça de mastócitos e basófilos, com consequente libertação de grande quantidade de mediadores contidos nos grânulos destas células, de que se destacam as aminas vasoativas, em particular a histamina, que por si só explica a maioria dos sintomas observados na reação anafilática. No entanto, outros mediadores pré-formados, como a triptase, a quimase, a carboxipeptidase e a calicreína (responsável pela síntese de bradicinina) também contribuem para a sintomatologia observada. Adicionalmente, há libertação de fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos. Para além de mediadores pré-formados, a ativação celular leva à geração e libertação de mediadores sintetizados *de novo* (neoformados), na maioria provenientes dos fosfolípidos de membrana, como as prostaglandinas, o tromboxano, os leucotrienos e o fator ativador das plaquetas (PAF)⁷.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ANAFILAXIA

O diagnóstico de anafilaxia é clínico (Quadro 1)^{4,6-9}, independentemente dos mecanismos causais subjacentes. Deve considerar-se anafilaxia como muito provável quando exista uma reação sistémica grave, na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos seguintes:

- I. Início súbito (minutos a poucas horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas – 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 FEV₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo)/PEF (débito expiratório máximo instantâneo), hipoxemia; b) *Hipotensão ou sintomas associados de*

Quadro 1. Diagnóstico clínico de anafilaxia^{4,6-9}

| |
|--|
| Considera-se anafilaxia quando exista uma reação sistêmica grave, na presença de pelo menos um dos três critérios clínicos seguintes: |
| 1. Início súbito (minutos a poucas 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: <ol style="list-style-type: none"> Compromisso respiratório (ex. dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV₁ / PEF, hipoxemia) Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex. hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres) |
| 2. Ocorrência de dois ou mais dos seguintes rapidamente após exposição a um alergénio provável para aquele doente (minutos a poucas horas): <ol style="list-style-type: none"> Envolvimento da pele e/ou mucosas (ex. urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula) Compromisso respiratório (ex. dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV₁ / PEF, hipoxemia) Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex. hipotonia, colapso, síncope, incontinência) Sintomas gastrointestinais súbitos e persistentes (ex. dor abdominal em cólica, vômitos) |
| 3. Hipotensão após exposição a um alergénio conhecido para aquele doente (minutos a poucas horas): <ol style="list-style-type: none"> Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%* Adultos: PA sistólica inferior a 90mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30% |

FEV₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF – débito expiratório máximo instantâneo; PA – pressão arterial

* PA sistólica diminuída para crianças é definida como: inferior a 70mmHg entre as idades de 1 mês a 1 ano; menos de 70mmHg + (2x idade) dos 1 aos 10 anos; inferior a 90mmHg dos 11 aos 17 anos.

disfunção de órgão terminal – hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres;

- Ocorrência de dois ou mais dos seguintes, rapidamente após exposição a um alergénio provável para o doente (minutos a poucas horas): a) *Envolvimento da pele e/ou mucosas* – urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula; b) *Compromisso respiratório* – dispneia, sibilância / broncospasmo, estridor, diminuição do FEV₁ / PEF, hipoxemia; c) *Hipotensão ou sintomas associados* – hipotonia (colapso), síncope, incontinência de esfíncteres; d) *Sintomas gastrointestinais súbitos e persistentes* – dor abdominal em cólica, vômitos;
- Hipotensão após exposição a um alergénio conhecido para o doente (minutos a poucas horas): a) Lactentes e crianças – pressão arterial sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição do valor basal superior a 30%; b) Adultos – pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANAFILAXIA

Apesar de na maioria dos casos de anafilaxia se conseguir identificar os agentes causais (alimentos, fármacos, picada de himenópteros, látex e outros alergénios ocupacionais, agentes físicos, como frio e exercício físico, entre outros)^{8,10}, há doentes com episódios anafiláticos recorrentes em que não se conseguem identificar quaisquer fatores desencadeantes, sendo necessário nesses casos proceder a investigações mais detalhadas.

Com o objetivo de facilitar este estudo diagnóstico mais exaustivo, incluindo a exclusão de diagnósticos diferenciais, o Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” (GANDALF), da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), decidiu criar um algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia que aqui disponibiliza (Figura 1)^{8,10-13}.

A anafilaxia idiopática é um diagnóstico de exclusão, sendo definida como uma forma de anafilaxia, na qual,

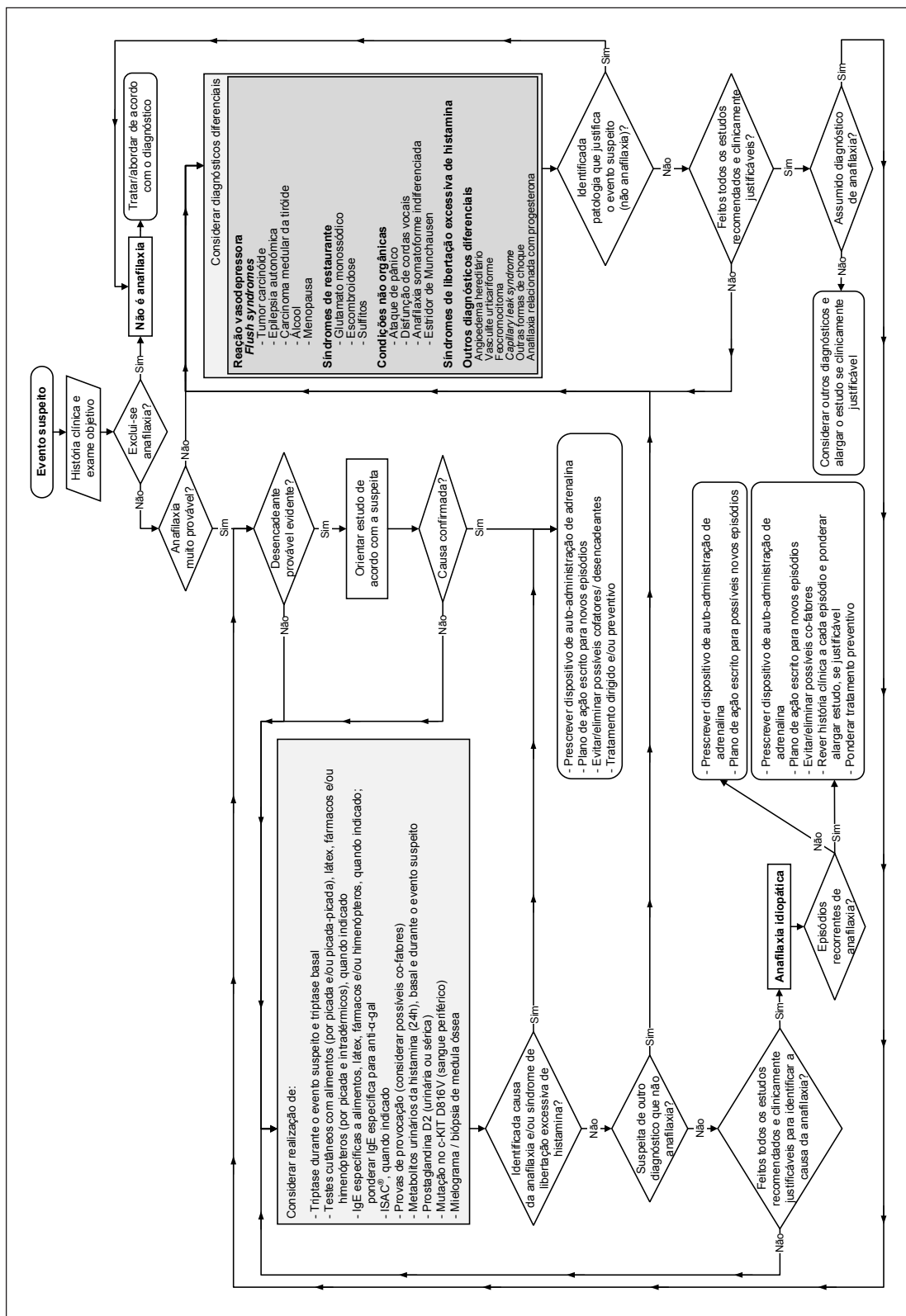


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico diferencial de anafilaxia do Grupo de Interesse de "Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais" (GANDALF) da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)^{8,10-15}

após uma investigação exaustiva, não foi possível identificar qualquer causa para o episódio de anafilaxia^{14,15}. A anafilaxia idiopática foi descrita pela primeira vez em 1978¹⁶, podendo ser responsável por até 20% de todos os casos de anafilaxia, atingindo mais frequentemente mulheres na idade adulta. Em idade pediátrica é uma entidade rara. Estudos epidemiológicos oriundos dos Estados Unidos têm obtido percentagens mais elevadas, em idade adulta, até 60%¹⁵. A anafilaxia idiopática pode ser classificada de acordo com a frequência dos episódios, em frequente quando ocorrem 6 ou mais episódios agudos por ano ou 2 ou mais episódios no intervalo temporal de 2 meses, e em infrequente quando se verifica um número inferior de crises. Na anafilaxia frequente está preconizada a possibilidade de implementar terapêuticas preventivas farmacológicas, incluindo instituição de terapêutica preventiva diária com antihistamínicos e corticosteroides orais¹⁴, sempre sujeito a reavaliação periódica do quociente benefício-risco.

Aquando da recolha da história clínica, e de forma adaptada à idade e ao momento em que ocorreram, devem ser mantidas em mente as hipóteses de diagnóstico diferencial, mesmo em doentes com antecedentes prévios de anafilaxia. Os exames complementares de diagnóstico, embora inespecíficos, podem apoiar ou confirmar uma suspeita clínica de anafilaxia ou excluí-la mediante a comprovação de outro diagnóstico. Do ponto de vista laboratorial, destaca-se pela sua importância o doseamento da triptase sérica na altura do episódio agudo. Este doseamento deve ser efetuado até um máximo de 4 a 6 horas após o início dos sintomas, idealmente entre 30 a 90 minutos. A existência de um aumento súbito nos níveis de triptase sérica ($>11,4\text{ng/mL}$)^{15,17} que regride, em menos de 24 a 48 horas, para valores basais, é indicativo de ativação dos mastócitos e permite confirmar a ocorrência de anafilaxia. Importa, no entanto, salientar que um valor normal não exclui o diagnóstico. A realização de medições seriadas dos níveis de triptase sérica e a disponibilidade em laboratórios de investigação da medição específica da β -triptase permite melhorar o desempenho

diagnóstico deste teste. A triptase sérica é um marcador mastocitário que apresenta duas isoformas: a α -triptase, que é constitucional e que está aumentada na mastocitose sistêmica; a β -triptase, que aumenta durante a ativação e desgranulação dos mastócitos que ocorre na reação anafilática. Na mastocitose sistêmica os níveis da triptase sérica estão persistentemente aumentados, habitualmente superiores a 20ng/mL ^{13,14}.

Podem existir situações que se assemelhem a quadros anafiláticos, devendo ser efetuado um correto diagnóstico diferencial, nomeadamente com reação vasodepressora, síndromes que causam *flushing*, síndromes de restaurante, síndromes de libertação excessiva de histamina, condições não orgânicas, entre outros diagnósticos diferenciais (Figura 1 e Quadro 2)^{8, 10-15}.

Uma das situações mais frequentes de diagnóstico diferencial é a reação vasodepressora, também designada síncope vasovagal, neste caso para além da ausência de sintomas cutâneos, como urticária ou *flushing*, a pele apresenta-se fria e pálida, com diaforese, acompanhando-se de pressão arterial normal ou diminuída, e bradicardia nas fases iniciais. Na reação anafilática, habitualmente, a temperatura corporal é normal e existe hipotensão e taquicardia (que pode não ocorrer em doentes medicadas com β -bloqueantes). Importa realçar que o colapso cardiovascular pode ser a única manifestação de anafilaxia, pelo que a ausência de sintomas cutâneos não pode excluir uma anafilaxia.

No Quadro 2 são listados os principais diagnósticos diferenciais da anafilaxia, com destaque para as suas características clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras) e os exames complementares de diagnóstico a solicitar (a ponderar de acordo com a suspeita clínica)¹³⁻¹⁵. Os principais diagnósticos diferenciais englobam a mastocitose sistêmica e outras síndromes de libertação excessiva de histamina (ex. síndrome de ativação mastocitária, leucemia de basófilos, leucemia promielocítica aguda), patologias endocrinológicas (ex. síndrome carcinóide, carcinoma medular da tiroide, feocromocitoma, anafilaxia relacionada com a progesterona), patologias

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais de anafilaxia, com destaque para as características clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras), os exames complementares e os critérios de diagnóstico (a ponderar de acordo com a suspeita clínica)¹³⁻¹⁵

| Diagnóstico diferencial | Caraterísticas clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras) | Exames / critérios de diagnóstico (ponderar de acordo com a suspeita clínica) |
|---|--|---|
| Reação vasodepressora | | |
| Tumor carcinoide* | Sintomas semelhantes a anafilaxia | Ácido 5-hidroxi-indol-acético urinário; cromogranina A |
| Menopausa* | <i>Flushing</i> com hipersudorese, várias vezes/dia, duração de 3-5 min; sem sintomas respiratórios ou hipotensão | 12 meses depois da última menstruação; FSH, estrogénio/estradiol |
| Álcool* | Eritema macular (+ face e tronco), náusea, vômitos; minutos após ingestão | Sem estudo específico (eventual prova de provocação com bebida alcoólica) |
| Carcinoma medular da tiroide* | Telangiectasias, neuromas mucosos e história familiar positiva | TSH, T4 livre, calcitonina; pesquisa de mutação RET; ecografia tiroideia, biópsia aspirativa |
| Epilepsia autonómica* | Hipo- ou hipertensão, <i>flush</i> e síncope | Eletroencefalograma |
| Síndromes de restaurante | | |
| Glutamato monossódico | Dor torácica, <i>flushing</i> , parestesias, sudorese, palpitações, cefaleias, vômitos; “síndrome do restaurante chinês” | Prova de provocação oral com glutamato monossódico |
| Sulfitos | Urticária, angioedema, agravamento de asma, dor abdominal, diarreia, hipotensão; após ingestão de alimentos ricos em sulfitos (p. ex.: vinho, sumos de fruta) | Prova de provocação oral com metabissulfito de sódio |
| Escombroidose† | Urticária / <i>rash</i> , <i>flushing</i> , angioedema, náusea, vômitos, diarreia e hipotensão; vários afetados após ingestão de peixe deteriorado | Sem estudo específico (eventualmente excluir alergia a peixes) |
| Condições não orgânicas | | |
| Ataque de pânico | Taquicardia, <i>flushing</i> , dispneia, sintomas gastrointestinais | Excluir patologia tiroideia (TSH; T4) e cardíaca (ECG, ecocardiograma); aplicar critérios do DSM-5 |
| Disfunção de cordas vocais | Estridor (involuntário), dispneia | Laringoscopia (ponderar provocação com exercício); espirometria (sugestiva, embora sem padrão específico validado) |
| Estridor de Munchausen | Estridor (voluntário) | Laringoscopia; resposta à tosse durante o episódio (melhora o estridor) |
| Anafilaxia somatoforme indiferenciada | Sintomas que mimetizam anafilaxia, mas sem confirmação objetiva, sem resposta ao tratamento e com alterações psíquicas | Sem estudo específico (observação por psiquiatria; critérios de perturbação somatoforme indiferenciada do DSM-5) |
| Síndromes de libertação excessiva de histamina | | |
| Mastocitose sistémica | Dor abdominal, sintomas de refluxo gastroesofágico, prurido, urticária, anafilaxia recorrente que pode ocorrer após vários estímulos não relacionados (p.ex.: opiáceos, veneno de himenópteros, produtos de contraste) | Hemograma; triptase basal; mutação no c-KIT D816V (sangue periférico); mielograma / biópsia de medula óssea |
| Síndrome de ativação mastocitária | Episódios de anafilaxia recorrente; resolução ou redução da frequência ou gravidade dos episódios com tratamento com anti-histamínico H1 e H2, antileucotrieno ou estabilizadores do mastócito | Excluir outras patologias que cursam com ativação mastocitária (primária ou secundária; necessário estudo referido na mastocitose sistémica + triptase num período sintomático) |
| Urticária pigmentosa | Pápulas / placas cutâneas acastanhadas; sinal de Darier (formação de pápula palpável e, eventualmente, vesícula / bolha após fricção) | Biópsia cutânea; hemograma; triptase basal |

(continua)

(continuação)

| Diagnóstico diferencial | Caraterísticas clínicas (focando as potencialmente diferenciadoras) | Exames / critérios de diagnóstico (ponderar de acordo com a suspeita clínica) |
|---|---|--|
| Síndromes de libertação excessiva de histamina (continuação) | | |
| Leucemia basofílica | Astenia, coagulopatia, <i>rash</i> cutâneo; progressão habitualmente rápida | Hemograma; estudo da coagulação; triptase basal; mielograma / biópsia de medula óssea (incluindo citogenética e eventualmente microscopia eletrónica); punção lombar; tomografia computadorizada cerebral, avaliação cardiológica, entre outros (de acordo com os sintomas apresentados) |
| Leucemia promielocítica aguda | Alteração da coagulação (equimoses, sangramento fácil, eventualmente, coagulação intravascular disseminada), anemia, astenia / fadiga fácil, febre / infeções | Hemograma; estudo da coagulação; triptase basal; mielograma / biópsia de medula óssea (incluindo citogenética / pesquisa de translocação 15;17); punção lombar; tomografia computadorizada cerebral, avaliação cardiológica, entre outros (de acordo com os sintomas apresentados) |
| Outros diagnósticos diferenciais | | |
| Angioedema hereditário | Angioedema recorrente (laringeo, abdominal...); pode ter <i>rash</i> eritematoso (1 urticária) | CI-INH (doseamento e função), C4 |
| Feocromocitoma | Hipertensão arterial, tremores, cefaleias, hipersudorese, taquicardia | Catecolaminas urinárias, ácido vanilmandélico, metanefrinas |
| Capillary leak syndrome | Angioedema (pode ter várias localizações), sintomas gastrointestinais, choque com hemoconcentração | Albumina sérica e urinária, hematócrito, eletroforese proteínas séricas, cadeias λ e κ |
| Vasculite urticariforme | Erupção cutânea urticariforme (frequentemente com sensação de dor ou queimadura), resolve com equimose ou hiperpigmentação pós-inflamatória, lesões com duração >24h; possível associação com doença autoimune | Complemento (CH50, C3, C4, C1q); ANA, anti-ds-DNA, anti-SSa e -SSb, ANCA; biópsia cutânea com imunofluorescência; considerar serologia hepatite B e C |
| Síndrome do homem vermelho | Habitualmente ocorre após administração de vancomicina (mas pode ocorrer com outros fármacos) | Excluir reação IgE-mediada |
| Outras formas de choque¹ | Hipotensão, oligúria, alteração do estado de consciência, pele fria / má perfusão periférica. Sintomas / sinais específicos de acordo com o tipo de choque: vômitos, diarreia, melena (p.ex.) no choque hipovolémico; dispneia, dor torácica, palpitações (p.ex.) no choque cardiogénico | Hemograma, bioquímica, enzimas cardíacas, ECG, radiografia de tórax, outros de acordo com a etiologia do choque |
| Quistos hidáticos† | Sintomas relacionados com efeito de massa (p. ex.: fígado: ítericia obstrutiva e/ou dor abdominal; cerebral: cefaleias, alteração do nível de consciência) ou complicações do quisto (p.ex.: prurido, <i>flushing</i> , urticária ou anafilaxia em caso de rutura); história de viagem ou residência numa zona endémica | Hemograma, função hepática (alterações inespecíficas); pesquisa de anticorpos para <i>echinococcus</i> ; ecografia (de acordo com a localização dos quistos); tomografia computadorizada |
| Anafilaxia relacionada com a progesterona† | Anafilaxia recorrente, com relação temporal com ciclo menstrual (mulheres >35 anos) | IgE antiprogesteronas, provocação com LHRH |

* Tipos de *flush syndromes* (caracterizados por eritema com ou sem hipersudorese); † podem ser considerados tipos de anafilaxia; 1 – hipovolémico, cardiogénico, neurogénico, séptico e endocrinológico

FSH, *follicle-stimulating hormone* (hormona foliculo-estimulante); ECG, eletrocardiograma; TSH, *thyroid-stimulating hormone* (hormona estimulante da tiroide); DSM-5, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5.ª Edição; CI-INH, inibidor da CI esterase; ANA, anticorpos antinucleares; ANCA, anticorpos anticitoplasma do neutrófilo; LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona libertadora da hormona luteinizante)

neuropsiquiátricas (ex. ataque de pânico, disfunção de cordas vocais, anafilaxia somatoforme indiferenciada, síndrome de Munchausen), situações pós-prandiais (ex. hipersensibilidade a glutamato monossódico, hipersensibilidade a sulfitos, escombroidose) e outros diagnósticos diferenciais (ex. angioedema hereditário, síndrome do homem vermelho (vancomicina), intoxicação por álcool).

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Ângela Gaspar

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

Rua Mário Botas

1998-018 Lisboa

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170-2.
4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
5. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
6. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37.
7. Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Taborda-Barata L (Eds.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel Edições Lda; 2011:195-214.
8. Direção-Geral da Saúde. Anafilaxia: Abordagem Clínica. Norma n.º 014/2012 de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014.
9. Silva D, Gaspar A, Couto M, Morais-Almeida M. Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21:157-75.
10. Mota I, Pereira AM, Pereira C, Tomaz E, Ferreira MB, Sabino F, et al. Abordagem e registo da anafilaxia em Portugal. *Acta Med Port* 2015;28:786-96.
11. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
12. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
13. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE (Eds.). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Inc; 2014:1237-59.
14. Blatman KH, Ditto AM. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(Suppl 1):S84-7.
15. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:243-50.
16. Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe anaphylactic reactions. *Clin Allergy* 1978;8:295-304.
17. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.