

PARTE 4: ALERGIA SISTÊMICA

CAPÍTULO 7: ANAFILAXIA E REAÇÕES ANAFILACTÓIDES

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Maria Marluce dos Santos Vilela

I. Conceito

II. Epidemiologia

III. Patogenia

Mecanismos patogênicos

IV. Diagnóstico

Avaliação do paciente com história de anafilaxia

Fatores de risco do paciente para gravidade e fatalidade

No lactente, o que desencadeia anafilaxia?

Quais são os lactentes de alto risco para anafilaxia?

Nos lactentes, como melhorar o reconhecimento de anafilaxia?

Nos lactentes, como reduzir o risco de anafilaxia em longo prazo?

Diagnóstico diferencial de anafilaxia no lactente

V. Anafilaxia induzida por alimento

VI. Anafilaxia fatal por alimento

VII. Tratamento da anafilaxia em Serviço de Saúde

VIII. Orientações aos cuidadores no tratamento pré-hospitalar

IX. Como agir no ambiente pré-hospitalar?

X. Referências bibliográficas

I. Conceito

Anafilaxia é uma reação alérgica grave, de início rápido e pode causar a morte¹. É uma emergência médica, definida como uma síndrome clínica generalizada, de início rápido e potencialmente fatal, resultado da liberação de mediadores biologicamente ativos de mastócitos e basófilos, após reexposição a um desencadeante (geralmente proteína ou hapteno), que teve seu período latente de sensibilização.

A falta de uma definição universalmente aceita e de um consenso sobre o critério diagnóstico dificultam o entendimento da epidemiologia, patogenia, e terapêutica dessa enigmática doença. Adicionalmente, as diferenças nos métodos de estudo, tamanho da amostra, representação da população, exposição ao alérgeno e a coleta de dados incompletos e inconsistentes constituem os desafios para comparar resultados de diferentes estudos.

Curiosamente, apenas recentemente foi publicado o primeiro documento de diretrizes para avaliação e tratamento anafilaxia, tendo como base as melhores evidências disponíveis e a contribuição de mais de 100 alergologistas/imunologistas de seis continentes. Reavaliaram os fatores de risco dos pacientes para anafilaxia grave e fatal, os cofatores que amplificam a anafilaxia, anafilaxia na gestante, no lactente e no idoso, além da importância crucial da rapidez no diagnóstico e no tratamento².

É importante estar preparado para o atendimento de anafilaxia. Qualquer profissional da saúde pode, em algum momento, ter de avaliar e tratar anafilaxia, algumas vezes em locais de poucos recursos ou, muitas vezes, nos serviços que prestam assistência médica, sem possuir os principais medicamentos e equipamentos para tratar o episódio agudo de anafilaxia.

Este capítulo tem uma abordagem essencialmente prática e está organizado em cinco sessões: conceito, epidemiologia, patogenia, diagnóstico e tratamento da anafilaxia.

II. Epidemiologia

A prevalência da anafilaxia para todos os desencadeantes é estimada entre 0,05% a 2% ou 50 a 2000 episódios por 100.000 pessoas³, atingindo principalmente crianças e adolescentes, e parece estar aumentando, especialmente neste grupo etário⁴. Estimativa acurada é difícil de obter por dificuldades diagnósticas, deficiências de notificação e uso de diferentes definições e métodos de investigação diagnóstica.

A Tabela 7.1 resume as publicações das taxas de ocorrência de anafilaxia na população geral, causada por todos os desencadeantes⁵.

As dificuldades diagnósticas são mais freqüentes no primeiro episódio ou quando os sintomas são leves, transitórios ou ambos e quando não há identificação do agente desencadeante. Além disso, 10% a 20% dos episódios de anafilaxia não manifesta prurido, eritema, urticária e/ou angioedema. Em lactentes e crianças jovens, a falta desses sintomas prejudica o reconhecimento do diagnóstico de anafilaxia⁶.

Nos EEUU, 57% dos episódios de anafilaxia por alimentos não são diagnosticados e apenas 1% das consultas por reações alérgicas agudas sistêmicas recebe o diagnóstico de anafilaxia. Óbito por anafilaxia é considerado raro⁷.

Estima-se que, na população geral, a incidência de choque anafilático seja de 19,9 por 100.000 pessoas/ano e nas pessoas com asma seja de 109 por 100.000 pessoas/ano, com risco 5,2 vezes maior para anafilaxia⁸.

III. Patogenia

Os alimentos como amendoim, mariscos, avelãs, nozes, peixes, ovos, leite e gergelim são os desencadeantes mais freqüentes para anafilaxia. Contudo há variações geográficas, sendo que em alguns países predominam alimentos como castanha, arroz, trigo sarraceno, ou grão de bico⁹.

No Quadro 7.1 estão listados os desencadeantes de anafilaxia e mecanismos. Na Figura 7.1 estão ilustrados os mecanismos da anafilaxia humana.

Quadro 7.1: Principais agentes desencadeantes de anafilaxia e seus mecanismos.

<p>Mecanismo imunológico dependente de IgE</p> <ul style="list-style-type: none">• Alimentos: amendoim, crustáceos, peixe, ovos, gergelin e aditivos alimentares (temperos, gomas vegetais, corantes, glutamato monossódico, sulfitos, papaína e contaminantes).• Medicamentos: antibióticos β-lactâmicos e antiinflamatórios não esteróides e agentes biológicos (anticorpos monoclonais, alérgenos, vacinas e hormônios, como progesterona)• Venenos: picadas de insetos (himenópteros)• Borracha: látex natural• Alérgenos ocupacionais• Líquido seminal (antígeno específico da próstata)• Inalantes: pêlos de cavalo, hamster, sendo raro com pólen de grama• Contraste radiológico
<p>Mecanismo imunológico independente de IgE (classificados como reações anafilactóides)</p> <ul style="list-style-type: none">• Dextran de alto peso molecular (Dextran-ferro)• Infliximab• Contraste radiológico

<p>Mecanismo não imunológico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatores físicos: exercício, frio, calor, radiação solar UV • Etanol • Medicações (opióides)

Adaptado de Simons, 2010⁵.

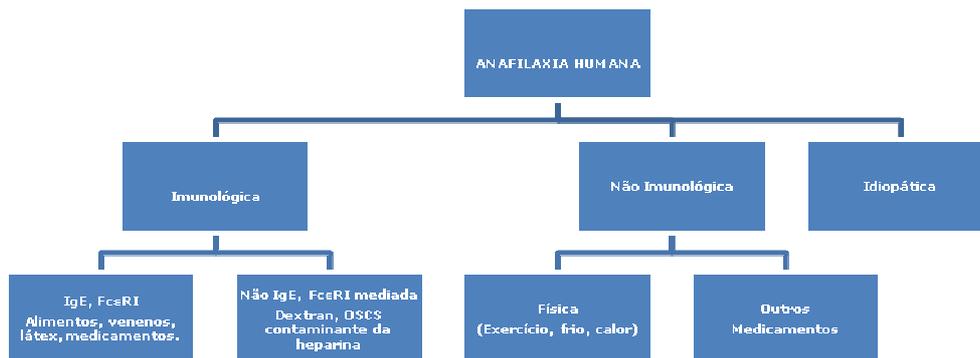


Figura 7.1: Mecanismos da anafilaxia humana. Anafilaxia dependente de IgE é a mais comum. Raramente ocorre por ativação direta (não imunológica) dos mastócitos. Anafilaxia idiopática é um diagnóstico difícil e de exclusão, sendo causada por desencadeantes não reconhecidos e pode identificar pacientes com mastocitose ou desordens clonais dos mastócitos.

Adaptado de Simons, 2010⁵.

Qualquer alimento pode desencadear anafilaxia, incluindo aqueles que estão ocultos nos alimentos industrializados e, por essa razão, podem não ser reconhecidos pelo paciente. Exemplos disso são os alimentos com reação

cruzada, os aditivos, os temperos, o látex de vegetais, os corantes, contaminantes, ácaros da poeira doméstica e parasitas¹⁰.

Medicamentos podem desencadear anafilaxia em pacientes de qualquer idade. Antibióticos como os β -lactâmicos e antiinflamatórios não esteróides freqüentemente são os desencadeantes mais implicados¹¹.

Medicamentos para uso pré-operatório, meio de contraste iodado, aloperamida, sulfato de condroitina supersulfatado contaminante da heparina, vitaminas e suplementos contendo ácido fólico e tratamentos com ervas medicinais são considerados desencadeantes relevantes¹².

Agentes biológicos com anticorpos monoclonais, tais como cetuximab, infliximab e omalizumab¹³ e imunoterapia com alérgenos¹⁴ podem, também, causar anafilaxia.

Vacinas para prevenir doenças infecciosas raramente causam anafilaxia. Se ocorrer, é provável que o causador seja a proteína do excipiente, como gelatina ou ovo, ou raramente outro excipiente, como dextran. Raramente o agente imunizante é o causador¹⁵⁻¹⁸.

Venenos de insetos (abelhas, marimbondos, vespas e formigas)¹⁹ ou, menos comumente, saliva de insetos (moscas, mosquitos, carrapatos, percevejos, lagartas) podem, também, causar anafilaxia²⁰.

Anafilaxia ao látex é relatada após exposição direta às luvas, preservativos, balões, chupetas, bicos de mamadeiras, estofados, acolchoados e após ingestão de alimentos com reação cruzada com látex, como banana, kiwi, mamão, abacate, batata e tomate. Nos hospitais há grande esforço para prevenir anafilaxia por látex natural²¹.

Além disso, alterações não imunológicas, por ativação direta de mastócitos e basófilos, podem levar à anafilaxia. Esse mecanismo pode ocorrer após o exercício físico²², exposição ao ar frio ou água fria, ao calor, exposição ao sol, radiação UV, veneno de inseto, meio de contraste, etanol e algumas medicações, como opióides e inibidores da ciclooxigenase-1 e vancomicina²³.

Em pacientes com anafilaxia induzida por exercício, alguns alimentos podem ser co-desencadeantes. Nesses pacientes, sugere-se que as células do sistema imunológico sensibilizadas por alimentos sejam inócuas até que elas sejam redistribuídas dos depósitos associados ao intestino para a circulação sistêmica²².

Anafilaxia idiopática é diagnosticada quando nenhum agente causador é identificado na história, ou no teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*prick test*) e na ausência de IgE sérica alérgeno-específica. Antes de definir o diagnóstico, considerar a possibilidade de haver um desencadeante oculto ou não reconhecido e avaliar os pacientes para mastocitose e distúrbios clonais dos mastócitos. Portanto, anafilaxia idiopática é um diagnóstico difícil e de exclusão. Os fatores etiológicos são desconhecidos. É necessário divulgar esse tema com o objetivo de que mais pacientes sejam diagnosticados e adequadamente tratados²⁴.

Mecanismos patogênicos

Na Figura 7.2 estão ilustrados os estímulos patogênicos para o mastócito, tais como IgE ou IgG antígeno-específico, componentes do complemento (C3a e C5a), ligantes dos receptores *Toll-Like*, que isoladamente ou em combinação, levam a uma resposta imunológica inata e adaptativa.

A resposta inata inclui as respostas inflamatórias da histamina e dos eicosanóides, os efeitos antimicrobianos através da liberação de proteases e peptídeos antibióticos dos grânulos e o recrutamento de leucócitos.

O principal mecanismo da patogênese da anafilaxia humana envolve a IgE, sintetizada em resposta ao alérgeno, que se fixa aos receptores de alta afinidade de IgE (FcεRI) da membrana dos mastócitos e basófilos. Na reexposição aos alérgenos, ocorre agregação das moléculas de IgE ligadas ao receptor e ativação da célula, com intensa liberação de mediadores. A IgE também contribui para a intensidade da anafilaxia por aumentar a expressão de FcεRI nos mastócitos e basófilos²⁵.

Independentemente dos mecanismos imunológicos ou não, mastócitos e basófilos amplificam a resposta alérgica aguda.

Após a ligação de IgE ao FcεRI e da agregação do receptor, são ativadas múltiplas tirosinas quinases (Lyn, Syk e Fyn), que exercem funções reguladoras positivas e negativas na transdução da cascata de sinalização. O influxo de cálcio é o evento intracelular essencial que leva a degranulação

controlada do mastócito, por meio da regulação positiva e negativa dos canais de cálcio²⁵.

Na anafilaxia, a sinalização via agregação dos receptores FcεRI ocupados com IgE alérgeno-específica induz a degranulação do mastócito e gera os eicosanóides (lipídeos inflamatórios), citocinas e quimiocinas. A agregação de dois receptores de IgE com IgE alérgeno-específica ou com dímeros ligados desencadeia a degranulação do mastócito (Figura 7.3). A degranulação está associada com aumento do cálcio citosólico, hidrólise de fosfoinositol e ativação da proteína quinase C. Os sinais mediados por FcεRI e a liberação dos mediadores são influenciados pelo ambiente do tecido onde se encontra o mastócito. Kit (CD117) é um receptor de tirosina quinase, essencial para localizar e diferenciar o mastócito, mas também para promover ótima sinalização mediada por FcεRI. A sinalização via KIT na membrana do mastócito induz uma resposta que gera mediadores para seu crescimento, diferenciação e sobrevivência.

Na degranulação, o mastócito libera mediadores biologicamente ativos, como histamina e proteases neutras pré-formadas e armazenadas nos grânulos. As proteases triptase, quimases, carboxipeptidases e metaloexopeptidases são os principais constituintes dos grânulos dos mastócitos e conferem a proteção inata contra venenos de insetos e cobras, através da degradação proteolítica dos peptídeos tóxicos endógenos e exógenos. Em humanos há uma expressão heterogênea das proteases nos diferentes subtipos de mastócitos, sendo que a triptase está presente no mastócito de mucosa enquanto os mastócitos da pele e submucosa intestinal contêm triptase, quimase e carboxipeptidase. Essas proteases contribuem, também, para a inflamação do tecido. Dentro dos grânulos do mastócito as proteases formam complexos inativos com os proteoglicanos como, por exemplo, a heparina. Os grânulos também contêm peptídeos antimicrobianos que se acumulam nos locais da lesão epitelial e infecção. As catelicidinas são peptídeos pequenos com atividade lítica antimicrobiana e podem agir como quimioatraentes.

Outros produtos como os eicosanóides leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas são produzidos a partir dos fosfolípidos de membrana,

pela ação da fosfolipase A2 da membrana do mastócito. Todos os eicosanóides aumentam a permeabilidade microvascular que levam ao aparecimento de pápula eritematosa na pele e de broncoconstrição.

A resposta inata inclui as respostas inflamatórias da histamina e dos eicosanóides, os efeitos antimicrobianos através da liberação de proteases e peptídeos antibióticos dos grânulos e o recrutamento de leucócitos.

Raramente outros mecanismos imunológicos estão envolvidos na anafilaxia humana (Figura 7.2). Anafilaxia mediada por IgG decorre de substâncias de alto peso molecular ou por infusão de anticorpos monoclonais terapêuticos quiméricos e humanizados, como infliximab. Anafilaxia mediada por complemento ocorre em associação com hemodiálise, sulfato de condroitina supersulfatado contaminante da heparina, neutralização com protamina ou heparina, fármacos lipossomais, ou polietilenoglicol.

Ativação direta do sistema imunológico inato e ativação não imunológica dos mastócitos e basófilos podem contribuir, também, para desencadear anafilaxia. Por exemplo, a ativação primária dos mastócitos pela via dos receptores *Toll-Like* leva mais à produção de citocinas inflamatórias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF e TNF- α) do que a própria degranulação (Figura 7.2).

Os mediadores pós-formados, tais como leucotrienos, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas, citocinas IL-6, IL-33 e TNF- α são todos participantes da fase tardia da reação anafilática. A Figura 7.4 ilustra uma representação esquemática da reação anafilática bifásica, onde a ocorrência da segunda fase da reação tem sido descrita entre 1 e 8 horas após a reação inicial, mas novas evidências sugerem que essa segunda fase pode ocorrer até 38 horas (média 10 horas) após a reação inicial²⁶. Cerca de 1/3 das reações de segunda fase são mais graves, 1/3 igualmente graves e 1/3 menos graves que as reações da primeira fase.

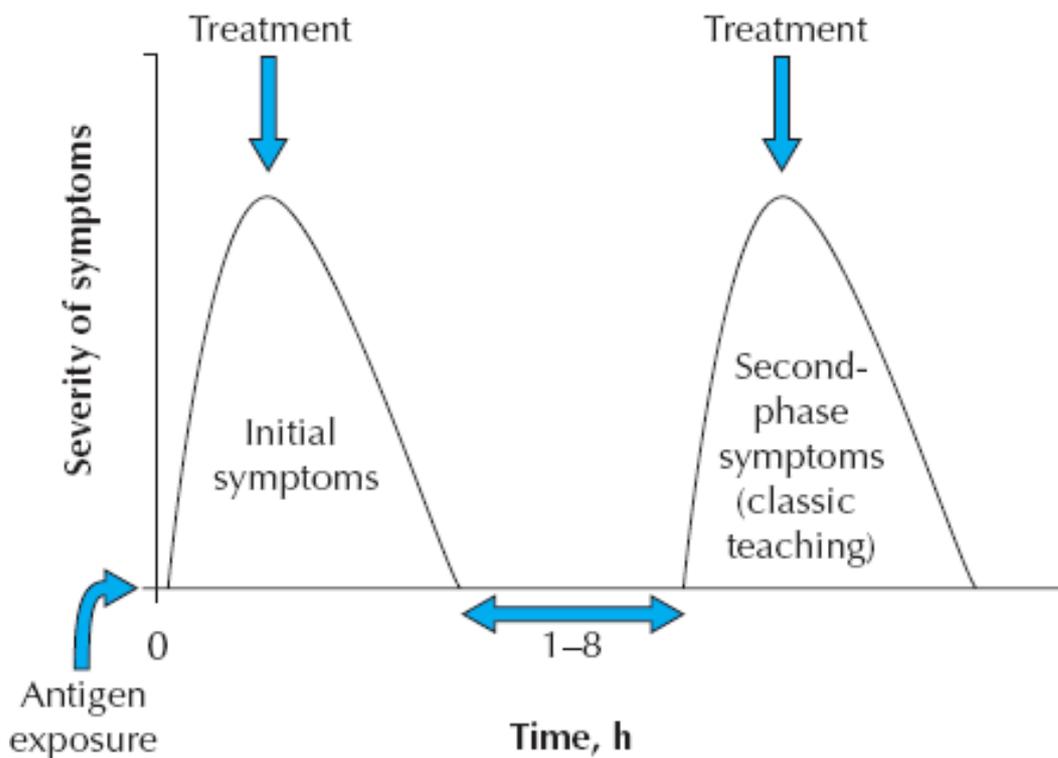


Figura 7.4: Representação esquemática da reação anafilática bifásica.

A abertura da barreira endotelial, através da sinalização mediada por quimiocinas, é responsável pelos sintomas de anafilaxia em múltiplos órgãos.

Um alérgeno pode levar à anafilaxia por mais de um mecanismo. Material de contraste radiológico, por exemplo, pode desencadear anafilaxia por mecanismo dependente de IgE e por ativação direta de mastócitos. Outra via de ativação é a dos receptores para componentes do complemento (C3a, C5a, C3b e C4b). Sulfato de condroitina supersulfatado contaminante da heparina desencadeia anafilaxia através da ativação do sistema complemento, levando à geração de caliceína, bradicinina e anafilatoxinas (C3a e C5a), além de envolver, também, o fator XII e o sistema de coagulação.

A grande diversidade dos produtos gerados e secretados pelos mastócitos permite que essas células participem em uma ampla variedade de funções biológicas e por essa razão a anafilaxia é uma síndrome sistêmica.

Há poucos estudos sobre a participação dos fatores genéticos em anafilaxia humana. As investigações nessa área podem melhorar nosso entendimento sobre a ocorrência da anafilaxia em apenas uma minoria de pessoas que estão sensibilizadas para determinado antígeno e da grande variação na gravidade dos episódios, de moderada com remissão espontânea, à grave e fatal.

IV. Diagnóstico

Avaliação do paciente com história de anafilaxia

Idealmente, os pacientes com história de episódio anafilático agudo devem ser encaminhados para um alergologista para confirmar o diagnóstico, identificar o desencadeante e avaliar as co-morbidades e medicamentos concomitantes.

A consulta médica deve ser focada na história do episódio e na revisão do prontuário de atendimento do paciente, para confirmar o diagnóstico. Deve-se investigar o agente etiológico, o tempo decorrido entre a exposição e início dos sintomas e a evolução dos sinais e sintomas. Lembrar que o envolvimento dos órgãos varia no mesmo indivíduo, de um episódio para outro e entre os indivíduos. Contudo, revisão de casos de anafilaxia revela um padrão geral de envolvimento dos órgãos:

- Pele é relatada em 80 a 90% dos casos
- Trato respiratório em até 70% dos casos
- Trato gastrointestinal em até 45% dos casos
- Cardiovascular até 45% dos casos
- Sistema nervoso central até 15% dos casos

O Quadro 7.2 resume os critérios para o diagnóstico de anafilaxia. Anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos três critérios abaixo está presente:

1. Início agudo, após minutos a várias horas, com envolvimento da pele, mucosa ou ambos, urticária generalizada, prurido ou edema de lábios, língua e úvula e, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas:

- a. Alteração respiratória, dispnéia, sibilância, estridor, redução do pico de fluxo expiratório (PFE) e hipoxemia.

- b. Pressão sanguínea baixa ou associada com sintomas de disfunção terminal de órgão, hipotonia, colapso, síncope e incontinência.
2. Dois ou mais dos seguintes critérios, ocorrendo rapidamente, minutos a várias horas, após exposição a um provável alérgeno para aquele paciente:
- a. Envolvimento da pele e mucosa com urticária generalizada, prurido ou edema de lábios, língua e úvula.
 - b. Alteração respiratória com dispnéia, sibilância, broncoespasmo, estridor, PFE reduzido e hipoxemia.
 - c. Pressão sanguínea baixa ou associada com sintomas de disfunção terminal de órgão com hipotonia, colapso, síncope e incontinência.
 - d. Sintoma gastrointestinal persistente, com dor em cólica e vômitos.
3. Pressão sanguínea baixa em minutos até várias horas após exposição a um alérgeno conhecido do paciente:
- a. Lactentes e crianças maiores: pressão sistólica baixa (idade específico) ou redução de 30% ou mais na pressão sistólica.
 - b. Adultos: pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou redução de 30% ou mais do basal do indivíduo.

Quadro 7.2: Sinais e sintomas de anafilaxia.

Tecidos cutâneo/subcutâneo/mucosa

- Rubor, prurido, urticária, edema, *rash* morbiliforme
- Prurido periorbital, eritema e edema, eritema conjuntival, lacrimação
- Prurido e edema dos lábios, língua, úvula e palato
- Prurido no canal auditivo externo
- Prurido na genitália, palma das mãos e sola dos pés

<p>Sistema respiratório</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nariz: prurido, congestão, rinorréia, espirros • Laringe: prurido e sensação de aperto, disfonia, rouquidão, tosse seca, estridor, disfagia • Pulmões: respiração curta, aperto no tórax, tosse profunda, chiado, broncoespasmo (redução do PFE) • Cianose
<p>Sistema gastrintestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náusea, cólica e dor abdominal, vômitos (muco filamentoso), diarreia
<p>Sistema cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor torácica, palpitações, taquicardia, bradicardia ou outras disritmias • Sensação de desmaio, alteração do estado mental, hipotensão arterial, perda do controle do esfíncter, choque e parada cardíaca
<p>Sistema nervoso central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aura, mal estar, cefaléia latejante, tonturas, confusão, visão em túnel; em lactentes e crianças maiores: rápida mudança de comportamento como irritabilidade, cessa de brincar e agarra-se aos pais
<p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sabor metálico na boca • Disfagia • Contrações uterinas pós-puberal em mulheres

Adaptado de Simons, 2010⁵.

A Figura 7.5 ilustra, de forma resumida, os principais mecanismos, agentes etiológicos, mediadores envolvidos, órgãos afetados e sinais/sintomas da anafilaxia.

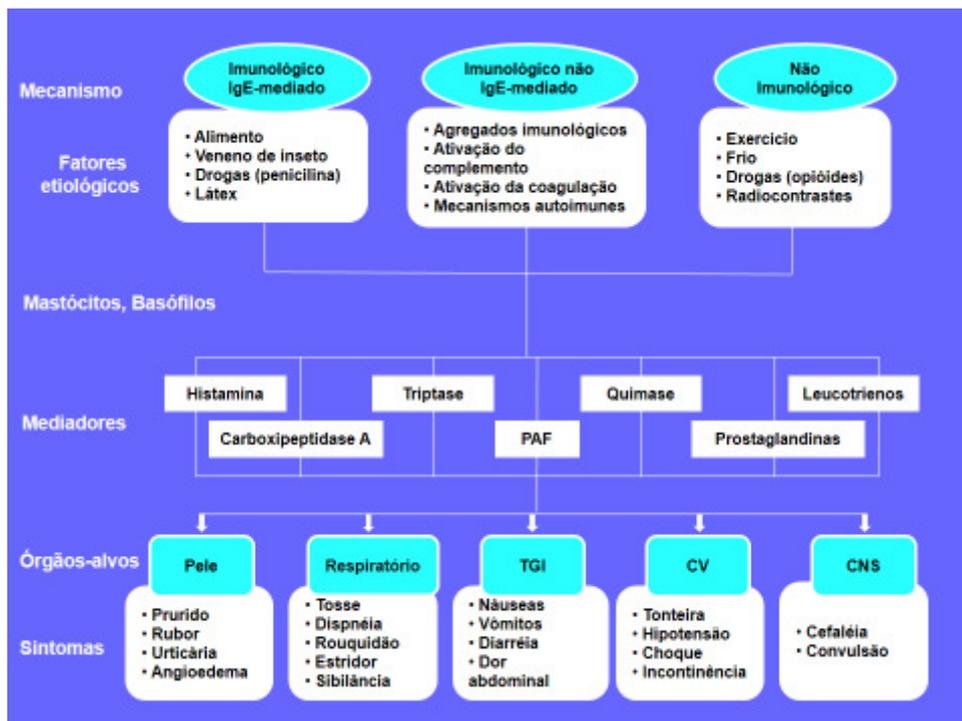


Figura 7.5: Resumo dos principais mecanismos, agentes etiológicos, mediadores, órgãos afetados e sinais/sintomas da anafilaxia.

Legendas: PAF: fator ativador de plaquetas; TGI: trato gastrointestinal; CV: cardiovascular; SNC: sistema nervoso central.

Adaptado de Simons & Sampson, 2008⁶.

Fatores de risco do paciente para gravidade e fatalidade

Os pacientes podem ser enquadrados como alto risco para anafilaxia grave e fatal, por causa da idade, por doenças concomitantes, medicamentos em uso e outros fatores que ainda não estão identificados. Algumas vezes é difícil de reconhecer a anafilaxia nos lactentes porque eles não descrevem seus sintomas.

O Quadro 7.3 resume os principais fatores de risco para gravidade e fatalidade da anafilaxia.

Quadro 7.3: Fatores de risco do paciente que aumentam a gravidade e a fatalidade da anafilaxia.

<p>Idade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactentes: falhas no reconhecimento e no diagnóstico. Inexistência de apresentação comercial de adrenalina com dose adequada para essa idade • Adolescentes e adultos jovens: comportamentos de elevado risco • Gestação: durante trabalho de parto, antibiótico profilático contra infecção por <i>Streptococcus</i> B do grupo neonatal • Idosos: elevado risco para fatalidade de anafilaxia desencadeada por medicamento e veneno
<p>Comorbidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma e outras doenças respiratórias, especialmente se graves ou descontroladas, doença cardiovascular incluindo hipertensão arterial • Mastocitose: desordens clonais dos mastócitos • Alergia: rinite e eczema • Depressão e outras doenças psiquiátricas (pode comprometer reconhecimento dos sintomas) • Doença da tireóide (alguns pacientes com anafilaxia idiopática)
<p>Medicação concomitante afetando reconhecimento de anafilaxia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos, como hipnóticos, sedativos, antidepressivos, etanol • β-bloqueador e inibidor da ECA (enzima conversora da angiotensina)
<p>Outros fatores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercício • Infecção aguda como IVAS (infecção de vias aéreas superiores) • Menstruação • Estresse emocional • Ocupação de piscicultor • Aumento dos níveis basais de histamina, triptase sérica

Adaptado de Simons, 2010⁵.

Vários fatores podem estar presentes ao mesmo tempo: idosos com doença cardiovascular em uso de β bloqueador; alimento associado a exercício (doença atópica é fator de risco para anafilaxia induzida por alimento, exercício e látex). Entretanto, alimento não é fator de risco para induzir anafilaxia, quando associado a veneno de inseto, antibiótico β lactâmico ou insulina.

Anafilaxia na infância, como rubor e disfonia após choro, perda de fezes após alimentação e perda de controle de esfíncter são situações comuns nessa idade. Adolescentes são de alto risco para anafilaxia induzida por alimento e outros agentes, por causa do comportamento inadequado em relação a evitar os alimentos desencadeantes e não portar auto-injeção de adrenalina.

Durante a gestação, a anafilaxia implica em alto risco de fatalidade, podendo também resultar em morte ou lesão neurológica fetal permanente.

Durante o parto, os desencadeantes principais são a penicilina e os antibióticos β -lactâmicos profiláticos contra infecção neonatal pelo *Streptococcus* do grupo B.

Em pacientes de qualquer idade, as doenças que impedem o pronto reconhecimento dos agentes etiológicos ou dos sintomas aumentam o risco de anafilaxia. Essas doenças incluem comprometimento da visão e audição; doenças neurológicas e psiquiátricas, inclusive depressão, autismo, retardo do desenvolvimento e uso de medicações, como anti-H1 de primeira geração (difenidramina e dextroclorfeniramina), antidepressivos e outros. Doenças concomitantes como asma e outras doenças respiratórias, especialmente se não controladas, doença cardiovascular, mastocitose, estão associadas com risco elevado de anafilaxia fatal. Rinite alérgica e dermatite atópica aumentam o risco para anafilaxia por alimento. β bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina aumentam a gravidade da anafilaxia.

Em alguns pacientes, episódios anafiláticos graves ou fatais podem estar associados com defeitos na via de degradação e sinalização celular, acarretando em elevados níveis de triptase, os quais são fortemente associados com anafilaxia desencadeada por picada de inseto, nível elevado de histamina no plasma, baixo nível de atividade da enzima conversora da angiotensina, redução na atividade da acetilhidrolase como fator ativador de plaquetas.

Outros fatores concomitantes como exercício, extremos de temperatura ou umidade ou alta quantidade de polens, mudança na rotina, febre, infecção aguda, estresse emocional, fases pré-menstrual e ovulatória e ingestão de antiinflamatório não esteroidal podem estar associados.

No lactente, o que desencadeia anafilaxia?

Anafilaxia no lactente é subdiagnosticada, especialmente porque as crianças não relatam seus sintomas e o reconhecimento pelo médico depende do alto índice de suspeita e dos sinais físicos (Tabela 7.2).

Tabela 7.2: Sinais e sintomas de anafilaxia em lactentes*.

Sintomas que as crianças não podem descrever	Sinais que são difíceis de interpretar	Sinais óbvios, mas podem ser inespecíficos
Gerais: Sentimento de excitação, apreensão, iminente	Sentimento de ansiedade, morte persistente, irritabilidade, pavor	Mudanças do comportamento, choro persistente, agitação,
Pele: Prurido e comichão nos lábios, língua, palato, ouvidos, garganta, olhos; sabor na boca; formigamento	Rubor pode ocorrer também com crises de choro	Início rápido de urticária, angioedema de face, língua e orofaringe
Trato respiratório: Congestão nasal, aperto na garganta, dispnéia	Rouquidão, disfonia, sialorréia	Início rápido de tosse, estridor, chiado, dispnéia, apnéia, cianose
Trato Gastrointestinal: Disfagia, náusea, dor abdominal, cólicas	Regurgitação, perda de fezes, cólicas, dor abdominal	Início rápido de vômito profuso

Cardiovascular:	Hipotensão (baixa pressão sistólica: <70 mmHg para crianças de 1 mês a 1 ano)	Pulso fraco, arritmia, sudorese, palidez, inconsciência
Sentimento de desmaio, tonturas, confusão, visão borrada, dificuldade em ouvir, palpitações	<70 mmHg + (2x idade em anos) no primeiro e segundo anos de vida	
	Taquicardia: >120 bpm do terceiro mês ao segundo ano de vida, perda de controle intestinal e urinário	
Sistema nervoso central: Cefaléia	Sonolência (é comum em lactentes após alimentação)	Início rápido de letargia, hipotonia e crises convulsivas

*Envolvimento de mais de um sistema.

Adaptado de Simons, 2009²⁷.

No lactente, o principal agente etiológico de anafilaxia é o alimento, por ingestão direta ou indireta (via leite materno através de alimentos ingeridos pela mãe), ou por ingestão acidental ao engatinhar. A inalação de partículas aerossolisadas de alimentos e o contato com produtos para a pele, preparados com alimentos, podem sensibilizar o lactente, mas raramente causam anafilaxia.

Os principais suspeitos para anafilaxia são leite de vaca e ovo, mas qualquer alimento pode causar anafilaxia, incluindo produtos substitutos do leite de vaca, fórmulas hipoalergênicas ou aqueles que ainda não foram identificados.

Os medicamentos são desencadeantes menos comuns, destacando-se antibióticos (β -lactâmicos,) antipiréticos, bloqueadores neuromusculares, látex natural (chupetas), picadas de insetos, alérgenos inalantes, vacinas e exposição ao frio. Anafilaxia idiopática pode ocorrer, também, em lactentes²⁷.

Quais são os lactentes de alto risco para anafilaxia?

Os fatores de risco e as doenças que aumentam o risco de fatalidade nos lactentes ainda não estão definidos. Contudo, doenças alérgicas como asma ou urticária pigmentosa são importantes.

As crianças de risco que freqüentam creches devem ser protegidas pelo uso de velcro sobre suas roupas ou pulseiras nas crianças maiores, com uma mensagem de alerta (por exemplo, “não dar leite de vaca para essa criança”). Promover instrução sobre anafilaxia para os cuidadores das crianças, os quais relatam muita ansiedade ao tomar a responsabilidade de reconhecer e tratar um episódio de anafilaxia, particularmente de ter que injetar adrenalina.

Nos lactentes, como melhorar o reconhecimento de anafilaxia?

Os pediatras devem desenvolver alto índice de suspeita para o diagnóstico, pois os sintomas de anafilaxia em lactentes podem ser muito subjetivos, como por exemplo apresentar regurgitação e perda de fezes após se alimentar, não estando presentes prurido, angioedema e/ou urticária.

Nos lactentes, como reduzir o risco de anafilaxia em longo prazo?

A maioria dos episódios de anafilaxia em lactentes são mediados por IgE. A sensibilização aos alérgenos pode ser determinada através da história, pela aplicação do *prick-test* ou pela medida quantitativa de IgE alérgeno-específica. Níveis elevados de IgE alérgeno-específica indicam, apenas, que o paciente está sensibilizado mas não é diagnóstico de anafilaxia ou de qualquer outra doença alérgica.

Eventualmente, quando houver dúvida no diagnóstico e mínimo ou nenhuma evidência de sensibilização pelo alérgeno suspeito, pode ser feito o teste de desencadeamento oral monitorado por médico em ambiente hospitalar. Entretanto este teste está contra-indicado na criança com forte história clínica de anafilaxia e altamente sensibilizada para o alérgeno suspeito.

A redução do risco de anafilaxia envolve forte vigilância para evitar exposição ao alérgeno envolvido, o que pode ser estressante para a família. Os cuidadores devem estar instruídos sobre o Plano de Ação na Emergência da Anafilaxia e equipados com dispositivo para auto-injeção de adrenalina.

Diagnóstico diferencial de anafilaxia no lactente

O diagnóstico diferencial de anafilaxia no lactente deve incluir aspiração de corpo estranho (amendoim e castanhas correspondem a 33% dos casos de aspiração de corpo estranho), malformações congênitas dos tratos gastrointestinal e respiratório e síndrome da morte súbita. Diferentemente no adulto e idoso, o diagnóstico diferencial é com infarto do miocárdio, embolia pulmonar e derrame cerebral.

O Quadro 7.4 apresenta as principais condições clínicas para diagnóstico diferencial de anafilaxia em lactentes.

Quadro 7.4: Diagnóstico diferencial de anafilaxia em lactentes.

Pele: urticária; mastocitose; angioedema hereditário
Trato respiratório: obstrução congênita (anel vascular e malácias) ou adquirida (aspiração de corpo estranho, asma, bronquiolite); asfixia/sufocação
Trato gastrointestinal: obstrução congênita (estenose do piloro, má rotação) ou adquirida (intussuscepção)
Choque: séptico; cardiovascular; hipovolêmico
Sistema nervoso central: convulsão; estado pós-ictal; trauma; abuso infantil; aumento da pressão intracraniana
Desordens metabólicas
Doenças infecciosas: coqueluche; gastroenterite; meningite
Ingestão de toxinas: alimento; medicamentos; planta
Síndrome de Munchausen por procuração
Síndrome da morte súbita do lactente

Adaptado de Simons, 2009²⁷.

V. Anafilaxia induzida por alimento

A incidência de anafilaxia por alimento está aumentando. Alergia alimentar, ao lado das alergias a fármacos e às picadas de insetos, constitui cerca de 25% a 30% dos casos diagnosticados de anafilaxia em salas de emergência²⁸.

Está bem documentado o aumento da sensibilização ao pólen e ao látex associado com alergias às frutas, nozes, amêndoas, castanhas e vegetais,

estando relacionada, também, com a prática da indústria de empacotar alimentos com diferentes ingredientes não declarados explicitamente, com alérgenos ocultos nos produtos e também com o hábito de consumir alimentos exóticos.

Lactentes com anafilaxia gastrointestinal apresentam dor abdominal e vômitos (com ou sem diarreia), minutos ou poucas horas após a ingestão do alimento desencadeante.

VI. Anafilaxia fatal por alimento

O primeiro relato documentado de reação fatal por alimento foi descrito em 1926. Menino de um ano e meio com eczema atópico, apresentou em casa três episódios de reações alérgicas generalizadas após ingerir poucas colheres de purê de ervilhas. No hospital, sob a supervisão de uma enfermeira, foi feito um desafio com purê de cenoura e ervilhas. Imediatamente após a ingestão a criança desenvolveu angioedema, cianose e colapso. Ele faleceu a despeito do tratamento de emergência²⁹.

Somente em 1988 foi publicada a primeira série de anafilaxia fatal induzida por alimentos. Em 1992 foram relatadas seis reações fatais em crianças com idade entre 2 e 17 anos, em locais como escolas ou lugares públicos. Todas as crianças eram asmáticas e tinham sofrido de reações anafiláticas prévias para o amendoim, castanha de caju, nozes, amêndoas, ovos e leite^{29,30}.

Reações anafiláticas fatais foram registradas também no Reino Unido. As 37 fatalidades foram causadas por: amendoim (10), castanhas (10), nozes (5), frutos do mar (30), leite (2), grão de bico, banana, nectarina (1 cada) e incerto (4). As fatalidades ocorreram em um restaurante (13), fora de casa (6), em casa (6), cantinas (30), escola (2) e outros (5). Todas as reações fatais julgadas como induzidas por alimento foram acompanhadas por problemas respiratórios e, em 86% dos casos, por parada respiratória²⁹.

VII. Tratamento da anafilaxia em Serviço de Saúde

O reconhecimento e tratamento precoces do quadro de anafilaxia são fundamentais para reduzir a morbidade e mortalidade³¹⁻³⁴. Em casos graves, pode ocorrer parada cardiorrespiratória 5 minutos após a infusão de

medicamentos, 15 minutos após picadas de insetos ou 30 minutos após a ingestão de alimentos.

Os Serviços de Urgência devem ter um protocolo de atendimento claramente visível na forma de painel e devem realizar simulações periódicas para que toda a equipe esteja preparada para o atendimento do episódio agudo. O atendimento se inicia pela avaliação do paciente (via aérea, respiração, circulação, pele, estado mental e estimativo do peso)^{2,31-33}.

Os seguintes passos devem ser executados de forma concorrente^{2,31-33}:

1. Solicitar ajuda das equipes de reanimação, anestesiologia ou emergência.

2. Suporte circulatório:

- Posicionar paciente em decúbito dorsal, com membros inferiores elevados. Tal posicionamento é contra-indicado, apenas, nos casos de dispnéia ou vômitos. Em nenhum momento durante o episódio agudo o paciente poderá sentar-se ou levantar-se, sob risco de colapso circulatório.
- Administração imediata de adrenalina. Este medicamento, amplamente disponível e de baixo custo, é o único comprovadamente salvador de vidas em casos de anafilaxia. Utiliza-se a solução de adrenalina 1:1.000, por via intramuscular (IM), na dose de 0,01 mg/kg, na porção média da face anterolateral da coxa. A dose máxima é de 0,5 mg em adultos ou 0,3 mg em crianças. Se a dose inicial não for efetiva, repetir a intervalos de 5 a 15 minutos. A maioria dos pacientes responde após 2 doses. A Figura 7.6 demonstra a maior eficiência da via IM em relação à via subcutânea, a qual não deve ser utilizada.
- Manter monitorização cardiocirculatória e respiratória não invasiva contínua, incluindo pressão arterial, frequência e ritmo cardíaco, eletrocardiograma e oximetria de pulso.
- A qualquer momento, quando presentes bradicardia intensa ou parada cardiorrespiratória, iniciar compressões torácicas e demais procedimentos de reanimação, de acordo com as diretrizes de Suporte Avançado de Vida em Pediatria³⁵.

- Garantir acesso venoso e iniciar expansões com cristalóide, alíquotas de 20 mL/kg de NaCl a 0,9%, de início em *bolus* e, em seguida, a cada 30 a 60 minutos. O volume deve ser titulado de acordo com pressão arterial, perfusão periférica e diurese.
- Havendo hipotensão arterial persistente após posicionamento, adrenalina IM e fluidos, recomenda-se o uso de adrenalina intravenosa (IV). Nestes casos, não é utilizada a solução de adrenalina a 1:1000, mas sim a diluída a 1:10.000, na dose de 0,01 mg/kg, até máximo de 1 mg. Pode ser necessária infusão contínua, na dose de 0,1µg a 1µg /kg/minuto.
- Nos pacientes que não responderem à adrenalina ou sob uso de beta-bloqueador, recomenda-se o uso de glucagon IV, na dose de 0,02 a 0,03 mg/kg até 0,5 mg/dose, para crianças com menos de 20 kg. Para crianças com mais de 20 kg, administrar 1 mg/dose.
- Caso não haja resposta e persista o quadro de hipotensão arterial, recomenda-se o uso de vasopressina ou agentes simpatomiméticos α_1 agonistas, em Unidade de Terapia Intensiva.

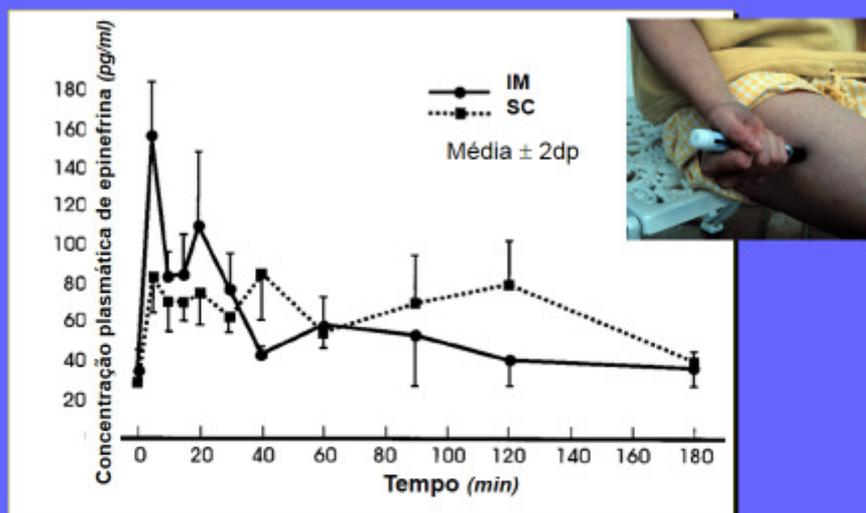


Figura 7.6: Cinética da concentração plasmática média de epinefrina (pg/ml) por minutos, após injeção subcutânea (SC) em 9 crianças e intramuscular (IM) em 8 crianças. A via IM é mais eficiente.
Adaptado de Simons et al, 1988²⁵.

3. Manejo de via aérea e suporte respiratório:

- Administrar oxigênio suplementar.
- Estar preparado para intubação traqueal ou cricotireotomia. Pacientes com rouquidão, estridor, edema de orofaringe e língua são de alto risco e a intubação poderá ser tecnicamente difícil. Nestes casos, avaliar a possibilidade de intubação seletiva sob sedação. Manter contato com equipe de anestesiologia.
- Havendo dispnéia, tosse ou sibilos persistentes após a injeção de adrenalina, realizar inalação com agente β_2 -adrenérgico de curta duração.

4. Uso de agentes adjuvantes:

- O uso de medicamentos adjuvantes não deve jamais postergar ou substituir o uso da adrenalina. Não são salvadores de vida, pois não aliviam a obstrução de vias aéreas superiores e não restauram a pressão arterial e perfusão tecidual.
- Antagonistas dos receptores H1 da histamina: apresentam início lento de ação. Aliviam o prurido, rubor, urticária, angioedema, sintomas nasais e oculares. Podem causar sonolência, dificultando a avaliação do estado mental. Recomenda-se o uso de difenidramina, na dose de 1,25 mg/kg (até 50 mg), por via IV.
- Antagonistas dos receptores H2 da histamina: alguns estudos sugerem benefício de seu uso, associado aos antagonistas H₁. Recomenda-se a ranitidina, na dose de 0,5 a 1 mg/kg (até 50 mg), por via IV.
- Agonistas β_2 -adrenérgicos: podem atuar sobre a sibilância, tosse e dispnéia não responsivos à adrenalina, porém não atuam sobre a obstrução de vias aéreas superiores, hipotensão arterial e choque. Recomenda-se o uso de salbutamol inalatório, na dose de 0,1 mg/kg (até 5mg).
- Corticosteróides: seu benefício não foi comprovado em estudos clínicos. São potencialmente úteis em pacientes com uso recente de

corticosteróide, asma ou insuficiência supra-renal. Apresentam efeito alegado, mas não comprovado, na redução de reações bifásicas, em que pode haver exacerbação do quadro após remissão inicial, em intervalo máximo de 72 horas. O agente recomendado é o succinato de metilprednisolona, na dose de 1 a 2 mg/kg (até 50 mg), por via IV.

A seqüência de procedimentos para o tratamento hospitalar da anafilaxia encontra-se resumida na Figura 7.7 e as principais propriedades dos medicamentos utilizados encontram-se na Tabela 7.3.

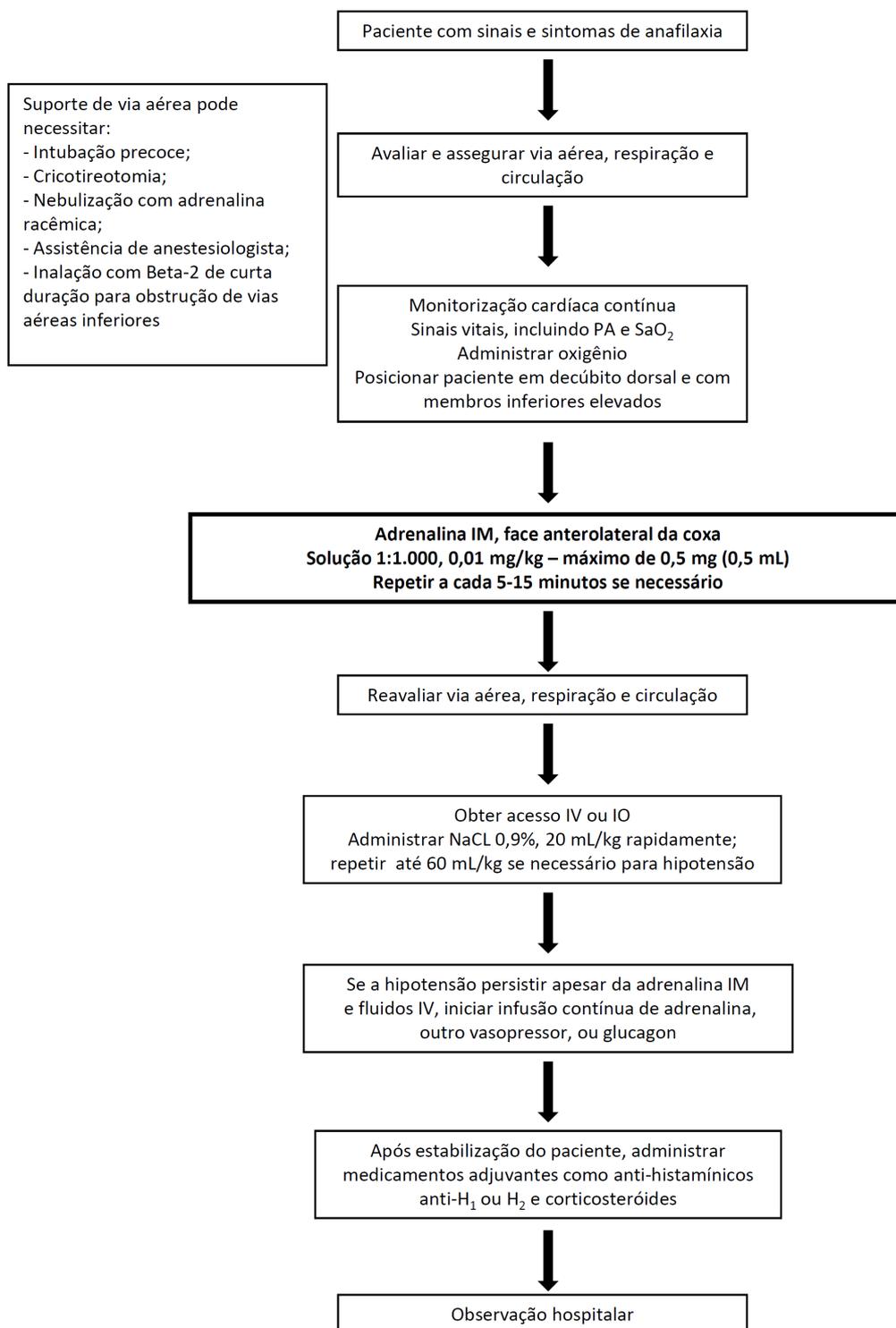


Figura 7.7: Algoritmo para tratamento da anafilaxia em Serviço de Saúde.

Legendas: PA: pressão arterial; SaO₂: saturação de oxigênio; IV: intravenosa; IO: intra-óssea; IM: intramuscular.

Adaptado de Lane & Bolte, 2007³⁴.

Tabela 7.3: Medicamentos utilizados no tratamento da anafilaxia.

Medicamento	Adrenalina	Anti-H1: difenidramina (IV) ou cetirizina (VO)	Anti-H2: ranitidina	β 2 agonista a salbutamol
Dose	0,01 mg/kg (máximo de 0,3 mg)	Difenidramina: 1,25 mg/kg (máximo de 50 mg) Cetirizina: < 5 a: 2,5 a 5 mg; > 5 a: 5 a 10 mg.	0,5 a 1 mg/kg (máximo 50 mg)	0,1 mg/kg (gotas)
Efeitos farmacológicos	α 1: vasoconstritor, reduz edema de mucosas e aumenta a resistência vascular. β 1: inotropismo e cronotropismo. β 2: reduz a liberação de mediadores e controla o broncoespasmo.	Diminui prurido, rubor, urticária, espirros, rinorréia.	Diminui secreção de ácido gástrico, permeabilidade vascular, hipotensão, rubor, cefaléia, taquicardia. Tem atividade cronotrópica e inotrópica, produção de muco	Broncodilatador
Aspectos práticos	É o único agente comprovadamente salvador de vida, por atuar em diversos mecanismos.	Diminui prurido e urticária, mas não salva da anafilaxia	Efeitos aditivos pequenos (10%) quando usado em conjunção com um anti-H1 para diminuir a permeabilidade vascular, rubor e hipotensão.	Diminui sibilos, tremor, mas não diminui a hiper-reatividade das vias aéreas superiores e da hipotensão
Dose usual (efeitos adversos)	Palidez, tremores, ansiedade, palpitações, tonturas e cefaléia	Drogas de primeira geração causam sedação e comprometimento da função cognitiva	Improvável	Tremor, taquicardia
Superdosagem (efeitos adversos)	Arritmias cardíacas, crise hipertensiva e edema pulmonar	Coma, depressão respiratória	Improvável	Cefaléia, hipotensão
Comentário	Seu uso não deve ser retardado ou substituído por nenhuma das demais medidas terapêuticas.	Muitos diferentes anti-H1 e diferentes regimes de doses são listados como adjuvantes nos protocolos de anafilaxia	Não são mencionados nos protocolos de anafilaxia. Anti-H2 não deve ser usado sozinho na anafilaxia (sempre com anti-H1)	Aplicar por nebulização e máscara

Legendas: IV: intravenosa; VO: via oral.

Adaptado de Simons et al, 2011².

5. Acompanhamento do paciente:

- O período de observação após episódio agudo dependerá da gravidade do episódio, da adequação da supervisão, da confiabilidade dos pais ou cuidadores e da facilidade de acesso aos cuidados. Pode variar de 6 a 8 horas até 24 horas. Os familiares devem ser orientados para observar a

possibilidade de recorrência dos sintomas nas reações bifásicas, no máximo até 72 horas.

- No momento da alta hospitalar, poderão ser prescritos corticosteróides (prednisona na dose de 1 mg/kg até 40 mg, 1 vez ao dia) e antagonistas dos receptores H1 (cetirizina na dose de 2,5 a 5 mg 1 vez ao dia em crianças abaixo dos 5 anos e 5 a 10 mg ao dia em crianças acima dos 5 anos) por via oral, até completar 72 horas do episódio agudo.
- Após a alta, recomenda-se o acompanhamento por profissional especializado. Deverá ser realizada a investigação para detecção do alérgeno desencadeante, com o objetivo de orientar a profilaxia.
- Os cuidadores do paciente em lugares públicos, como escolas e clubes, devem estar preparados para o manejo pré-hospitalar. As crianças com história de anafilaxia devem ser identificadas com pulseiras ou outros indicadores nas escolas e creches. Estabelecer um plano escrito e detalhado com os cuidadores, abordando a profilaxia do contato com alérgenos, o reconhecimento precoce e o atendimento, em caso de novos episódios. Instituições de cuidado, como creches ou escolas, bem como as famílias devem dispor de *kits* de adrenalina auto-injetável (0,15 mg ou 0,3 mg) e ter pessoas treinadas para seu uso. Deve-se verificar periodicamente a validade dos dispositivos e evitar a exposição a extremos de temperatura e à luz, que degradam a adrenalina. Em casos de anafilaxia a venenos de insetos, está indicada a imunoterapia.

VIII. Orientações aos cuidadores no tratamento pré-hospitalar

Como identificar os pacientes que necessitam de auto-injeção com adrenalina?

1. A prescrição de adrenalina para auto-injeção deve ser feita para todos os pacientes com diagnóstico prévio de anafilaxia.
2. A prescrição de adrenalina para auto-injeção deve ser considerada nas seguintes situações:

- Pacientes com história de urticária aguda generalizada após exposição a um desencadeante conhecido. Nesta situação, auto-injeção com adrenalina pode ser útil para lembrar que alguns pacientes, em ocasiões prévias ao falecimento, experimentaram sintomas leves de anafilaxia.
- Pacientes com fatores de risco específicos que aumentam a probabilidade de anafilaxia grave ou fatal como: idade (lactente, adolescente); co-morbidades por doenças, como asma; uso de medicações concomitantes (inclui β bloqueador e inibidores da ECA).
- Pacientes com defeitos nas vias de degradação de mediadores da anafilaxia por abuso de etanol ou outras substâncias químicas, ou aqueles que moram só ou em área afastada com falta de transporte ou meios de comunicação.

IX. Como agir no ambiente pré-hospitalar?

Os cuidadores ou os pacientes (se adolescentes ou adultos jovens) devem ser instruídos a reconhecer os sinais da anafilaxia e, no menor intervalo possível, aplicar adrenalina por via intramuscular (IM), na porção média da face ântero-lateral da coxa. Esta é considerada a melhor medida de primeiro socorro para anafilaxia. Recomenda-se o uso de dispositivos de injeção com doses fixas (EpiPen[®], Adrenaclick[®] ou AnaPen[®]). Na impossibilidade de obter tais dispositivos, os cuidadores devem receber ampolas de adrenalina e ser orientados a aspirar o conteúdo na dose correta. Tal procedimento, no entanto, está sujeito a erros por imprecisões e dificuldades em momentos de urgência.

As apresentações auto-injetáveis disponíveis têm doses fixas, de 0,15 mg (pacientes com 10 a 25 kg) ou 0,3 mg (acima de 25kg). Todos os cuidadores devem ter reserva de duas doses, para serem aplicadas em intervalos de 5 a 15 minutos. As diretrizes mais recentes recomendam utilizar a dose de 0,15 mg em lactentes com menos de 10 kg, até que sejam disponíveis preparações com doses menores. No caso de se utilizar a solução de adrenalina 1:1000, os cuidadores devem ser orientados a aplicar 0,01 mL/kg, até um máximo de 0,3 mL.^{2, 31-33}.

Devem ser contatados serviços médicos de resgate ou de urgência. Tais procedimentos não devem retardar a aplicação de adrenalina.

X. Referências Bibliográficas

1. 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. *Ann Emerg Med* 2006; 47(4): 373-80.
2. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J. et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 587-93.
3. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A. et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 596-602.
4. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-42.
5. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2 Suppl 2): S161-81.
6. Simons FER, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1166-68.
7. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 360-65.
8. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(5): 371-77.

9. Simons FER. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 625-36.
10. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed St Louis: Mosby, Inc; 2009. p. 1027-49.
11. Novembre E, Mori F, Pucci N, Bernardini R, Romano A. Cefaclor anaphylaxis in children. *Allergy* 2009; 64: 1233-35.
12. Ji KM, Li M, Chen JJ, Zhan ZK, Liu ZG. Anaphylactic shock and lethal anaphylaxis caused by *Houttuynia Cordata* injection, a herbal treatment in China. *Allergy* 2009; 64: 816-17.
13. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Quynh-T, Berlin J, Morse M. et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358:1109-17.
14. Rodriguez-Perez N, Ambriz-Moreno M, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 304-10.
15. Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JSA, Warner JO. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009; 339: b3680.
16. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L. et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(suppl): S1-14.
17. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A. et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-57.
18. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A. et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 22: 1233-35.

19. Golden DBK. Insect allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Vol. 2. St Louis: Mosby, Inc; 2009. p. 1005-17.
20. Freeman TM. Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004; 351: 1978-84.
21. Yunginger JW. Natural rubber latex allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Vol. 2. St Louis: Mosby, Inc; 2009. p. 1019-26.
22. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 455-63.
23. Celik W, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009. p. 1205-26.
24. Muller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 620-22.
25. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:639-46.
26. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003; 169(4): 307-11.
27. Simons FER. Anaphylaxis in Infants: Can Recognition and Management be Improved? *Curr Allergy Clin Immunol* 2009; 22 (2) 67-69.
28. Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Ispano M, Wüthrich B, Bindslev-Jensen C. et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(3): 577-81.
29. Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Food induced anaphylaxis. *Allergy* 2001; 56: suppl 67: 102-4.

30. Atkins D, Bock SA. Fatal anaphylaxis to foods: epidemiology, recognition, and prevention. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(3): 179-85.
31. Brown SGA, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust* 2006; 185: 283-89.
32. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: S483-S523.
33. Lane RD, Bolte RG. Pediatric anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23: 49-56.
34. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(1 Pt 1): 33-7.
35. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL. et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010; 126: e1361-99.