



Anafilaxia induzida por exercício: atualização

Exercise-induced anaphylaxis: state of the art

Mario Geller, MD, MACP, FAAAAI, FAAAAI¹

RESUMO

A prevalência de anafilaxia induzida por exercício é estimada em cerca de 2,3-5% de todos os casos de anafilaxia. As manifestações clínicas da anafilaxia induzida pelo exercício incluem fadiga, rubor, aumento da sensação de calor, prurido difuso, urticária, angioedema, broncoespasmo, dispneia, quaisquer sintomas gastrointestinais, hipotensão, choque cardiocirculatório e edema laríngeo. O principal diagnóstico diferencial se dá com a urticária colinérgica, que também pode ocasionalmente apresentar anafilaxia. A anafilaxia induzida por exercício pode estar associada a alimentos, com ou sem sensibilização IgE-específica. Os alimentos mais comumente envolvidos são trigo (epítipo ômega-5-gliadina), frutos do mar (especialmente camarão), aipo, milho, leite de vaca, banana, farinhas contaminadas com ácaros e amendoim. Curiosamente, exercícios aeróbicos isolados, assim como somente a ingestão dos alimentos alergênicos sem exercícios associados, não causam anafilaxia nesses pacientes. O efeito sinérgico dos dois fatores indutores é necessário para a ocorrência das manifestações anafiláticas. Pode haver fármaco-dependência na anafilaxia induzida por exercício. Os fármacos e produtos químicos envolvidos incluem aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antibióticos (cefalosporinas) e os chamados suplementos energizadores anticatabólicos, como beta-hidroximetilbutirato. Recomenda-se evitar a ingestão dos alimentos que desencadeiam a reação quando possível e, nas zonas temperadas do planeta, uma medida adicional de prevenção é não se exercitar quando há alta exposição ambiental aos polens para pacientes atópicos, realizando portanto o exercício em ambiente fechado. Também é aconselhável evitar o exercício em condições climáticas extremas, de muito calor, muito frio ou em ambientes bastante úmidos. O anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) pode estabilizar mastócitos pela regulação negativa da expressão de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI), e tem sido demonstrado que esta estratégia terapêutica previne anafilaxia. Epinefrina autoinjetera e educação elucidativa para pacientes, extensiva aos familiares, são essenciais para pacientes com anafilaxia induzida por exercício, bem como para todas as pessoas envolvidas na prática de exercícios e esportes, para diagnóstico e prevenção apropriados, e conduta terapêutica bem sucedida.

Descritores: Anafilaxia, exercício, alimentos, anti-inflamatórios não esteroides, hipersensibilidade a trigo, gliadina.

ABSTRACT

The prevalence of exercise-induced anaphylaxis is around 2.3-5% of all cases of anaphylaxis. The clinical symptoms of exercise-induced anaphylaxis include fatigue, flushing, heat sensation, diffuse itching, urticaria, angioedema, bronchospasm, dyspnea, any gastrointestinal manifestations, hypotension, cardiocirculatory collapse and laryngeal edema. The main differential diagnosis is with cholinergic urticaria that might also present with anaphylaxis. Exercise-induced anaphylaxis might be food-dependent, with or without specific IgE sensitization. The most common food triggers are wheat (omega-5 gliadin epitope), shellfish (specially shrimp), celery, corn, cow's milk, banana, mite contaminated flours and peanut. Interestingly, isolated aerobic exercises and the ingestion of these food allergens without exertion do not cause anaphylaxis. It is required both synergistic factors to provoke anaphylaxis. Drug-dependence might also occur. Medications and chemicals involved include aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics (cephalosporins) and the so-called anti-catabolic agents such beta-hydroxymethylbutyrate. It is recommended to avoid the ingestion of the culprit foods and, in temperate areas of the planet,

¹ Divisão de Medicina, Academia de Medicina do Rio de Janeiro; e Clínica Geller de Alergia e Imunologia, Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência para:

Mario Geller
E-mail: drmariogeller@gmail.com

to exercise indoors when the atmospheric pollen counts are very high for the atopic individuals. It is also advisable to avoid exercising in extreme climate conditions, such as when it is too hot, too cold or in very humid environments. Omalizumab (monoclonal anti-IgE antibody) can stabilize the mast cells by down regulating expression of high affinity receptors for IgE (FcεRI), and this therapeutic approach has been shown to prevent anaphylaxis. Epinephrine autoinjectors and patient education extended to family members is essential for patients who present exercise-induced anaphylaxis, as well education of all persons involved in the practice of exercises and sports, for appropriate diagnosis and prevention, and successful treatment of exercise-induced anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis, exercise, food, non-steroidal anti-inflammatory agents, wheat hypersensitivity, gliadin.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 24/07/2016,
aceito em: 25/07/2016.

INTRODUÇÃO

Estima-se que os casos de anafilaxia induzida por exercício (AIE) representem cerca de 3% de todos os casos de anafilaxia no mundo. As manifestações clínicas da AIE incluem rubor, aumento da sensação de calor, fraqueza, prurido difuso, urticária, angioedema, broncoespasmo, dispneia, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia, hipotensão e edema laríngeo, o que é potencialmente fatal. O principal diagnóstico diferencial se dá com a urticária colinérgica que ocasionalmente pode estar acompanhada de anafilaxia¹. Na AIE, as lesões de urticária são grandes, com diâmetros variando de 10 a 15 mm, em oposição às tipicamente pequenas lesões de 1 a 3 mm da urticária colinérgica (urticária generalizada ao calor). O diagnóstico diferencial da AIE também inclui asma induzida por exercício, refluxo gastroesofágico associado ao exercício, mastocitose sistêmica indolente, síndrome da ativação mastocitária monoclonal e doenças cardíacas, como a cardiomiopatia hipertrófica e arritmias ventriculares.

As modalidades de exercício mais comumente implicadas são aquelas que exigem corrida (*jogging*) e todos os exercícios aeróbicos (caminhada vigorosa, ciclismo, esportes com raquete, dança vigorosa e até mesmo jardinagem).

A AIE pode estar associada a alimentos, com ou sem sensibilização IgE-mediada. Os alimentos mais comumente envolvidos são trigo (sendo o principal alérgeno envolvido a ômega-5-gliadina), frutos do mar (especialmente camarão), aipo, banana, milho, leite de vaca, farinha de trigo contaminada com ácaros e amendoim. Curiosamente, exercícios aeróbicos isolados, assim como somente a ingestão dos alimentos alergênicos sem exercícios associados, não causam essa condição anafilática. O efeito sinérgico dos dois fatores indutores é necessário para a ocorrência das manifestações anafiláticas.

Pode haver fármaco-dependência na AIE. A ingestão de aspirina e outros AINEs clássicos, antibióticos (cefa-

losporinas) e dos chamados suplementos energizadores anticatabólicos, como beta-hidroxi metilbutirato, tem sido associada à indução de AIE. Ocasionalmente ocorre somente angioedema significativo, principalmente facial, induzido por exercício, sem manifestações sistêmicas. Na AIE, há uma maior prevalência de história pessoal e/ou familiar de alergia. Síncope ocorre em um terço e edema laríngeo em dois terços dos casos de AIE, sendo pós-prandiais e não específicos em cerca de 54% dos relatos e fármaco-dependente em 13% de todos os casos descritos^{2,3} (Tabela 1).

Tabela 1 - Mensagens principais na anafilaxia induzida por exercícios

- A anafilaxia induzida por exercício pode estar associada ou não a alimentos, além de poder ser fármaco-dependente
- Para a adequada prevenção, recomenda-se evitar exercícios tanto 4-6h após a ingestão do alimento específico, bem como após a ingestão de aspirina e AINEs em pacientes com esta hipersensibilidade associada aos exercícios aeróbicos
- Os pacientes devem parar de se exercitar ao primeiro aparecimento dos sintomas para evitar a evolução para o edema laríngeo e/ou colapso cardiocirculatório, potencialmente fatais
- Exercitar-se sempre com um parceiro e haver dois autoinjetores de epinefrina disponíveis
- Ter um celular acessível e estar próximo a um centro médico emergencial
- Atualmente, não existem medicamentos orais profiláticos eficazes

FISIOPATOLOGIA

Essa condição clínica é considerada principalmente um distúrbio mediado por mastócitos, associado com uma redução do limiar para a liberação de agentes vasoativos presentes nos grânulos citoplasmáticos. Ocorre degranulação de mastócitos, documentada em biópsias de pele realizadas após os episódios anafiláticos, com liberação maciça de mediadores da anafilaxia, especialmente a histamina. A liberação de leucotrienos e prostaglandinas (PGD2) e a elevação de triptase sérica foram também relatadas⁴.

A proliferação clonal de mastócitos com mutações C-kit e consequente hiper-responsividade mastocitária, pode estar potencialmente presente, embora mais estudos sejam necessários para comprovar essa hipótese. A predisposição familiar pode ocorrer, mas é incomum. É menos incidente na infância.

Já foi sugerido que o aumento da permeabilidade gastrointestinal, a redistribuição do fluxo sanguíneo e o aumento da osmolalidade podem contribuir para a fisiopatologia dessa doença. A ação intestinal da transglutaminase também poderia desempenhar um papel na absorção de alérgenos alimentares. O uso disseminado de medicamentos de supressão ácida (inibidores de bomba de prótons) pode aumentar o risco do desenvolvimento de AIE associada a alimentos⁵. Gatilhos associados podem ser ambientes muito quentes ou muito frios, alta umidade, exposição ao pólen sazonal em pacientes atópicos, bebidas alcoólicas, estresse, infecção e menstruação.

QUADRO CLÍNICO

Há quatro formas clínicas distintas de AIE: não associada a alimentos; fármaco-dependente; e duas formas associadas a alimentos (Tabela 2). Na apresentação não associada a alimentos, a ingestão de alimentos é irrelevante, uma vez que AIE está relacionada exclusivamente à prática de um exercício aeróbico. Sua causa é desconhecida, e pode não ser reprodutível o tempo todo. Na forma fármaco-dependente, é necessário que um medicamento seja tomado antes do exercício, geralmente 4-6h antes, e está frequentemente associada ao uso de aspirina e outros AINEs (inibidores da ciclooxigenase-1). O mecanismo também ainda não está estabelecido.

A AIE associada a alimentos pode ter ou não sensibilização IgE-mediada, documentada *in vivo* ou *in vitro*. A AIE associada a alimentos sem sensibilização IgE-mediada é basicamente um evento pós-prandial e pode ocorrer raramente com um alimento específico ou usualmente com qualquer alimento ingerido antes do exercício. Na AIE associada a alimentos com sensibilização IgE-mediada, a ingestão concomitante de

alimentos aos quais existe sensibilização alérgica e a prática de exercícios são ambas necessárias. Elas são sinérgicas, já que o exercício aeróbico sozinho, sem a ingestão de alimentos, ou a sua ingestão sem exercícios não desencadeiam anafilaxia

A AIE associada ao consumo de trigo está se tornando cada vez mais importante em todo o mundo, e não é totalmente reprodutível, mesmo em pacientes com história típica de alergia ao trigo e presença de IgE-específica para o alérgeno ômega-5-gliadina. De modo original, relatou-se que os testes de provocação oral com altas doses de glúten, com ou sem gatilhos adicionais (aspirina e álcool), e até mesmo sem exercício físico, podem superar a ausência frequente de responsividade a testes usuais de exercícios com derivados de trigo. Ultrapassou-se uma dificuldade prática em estabelecer este diagnóstico corretamente. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, que o exercício não é um gatilho essencial para o aparecimento de sintomas em pacientes com AIE associada ao trigo, e, talvez, ele possa agora ser considerado nesta condição apenas um gatilho adicional⁶. O primeiro relato de caso de AIE após o consumo de carne vermelha associado à presença de IgE específica para o oligosacárido galactose alfa-1,3-galactose (alfa-gal) foi recentemente documentado⁷.

Tabela 2 - Diferentes modalidades de anafilaxia induzida por exercício

• Idiopática/Primária (não associada a alimentos)
• Associada a alimentos com IgE-específica
• Associada a alimentos sem IgE-específica (pós-prandial)
• Fármaco-dependente

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui urticária colinérgica, taquiarritmias cardíacas, cardiomiopatia hipertrófica, asma induzida por exercício, refluxo gastroesofágico induzido por exercício, disfunção das cordas vocais, mastocitose sistêmica indolente e a síndrome de ativação mastocitária monoclonal.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

A história natural da AIE mostra uma tendência para a estabilização. Essa melhora pode estar associada a adaptações na prática de exercícios, como evitar

comer por 4-6h antes (mais importante) e também após o esforço físico, evitar ingerir os alimentos que desencadeiam a reação. Nas zonas temperadas do planeta, evitar exercícios físicos quando há alta exposição ambiental aos polens (portanto, exercitar-se em ambientes fechados). Também é aconselhável evitar o exercício em condições climáticas extremas (muito calor, frio ou umidade).

DIAGNÓSTICO

Os testes diagnósticos consistem em execução de corrida programada ou exercícios de esteira-padrão por cerca de 30 minutos. Contudo, um teste negativo não descarta a AIE. O mesmo é verdade para a elevação de triptase sérica, que nem sempre ocorre.

TRATAMENTO

O manejo da AIE deve ser individualizado após história médica detalhada. Dependerá da gravidade da sintomatologia apresentada, dos gatilhos associados e do desejo de continuar a se exercitar. As medidas terapêuticas incluem profilaxia, possível uso de anti-histamínicos anti-H1 orais, de preferência aqueles com nenhuma ou poucas propriedades sedativas, embora existam dados conflitantes, e essa abordagem ainda não é recomendada nos parâmetros de prática da AAAAI (Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia). O cetotifeno, um estabilizador de mastócitos, pode ter potenciais benefícios, mas não é universalmente aceito. O mesmo é verdade para o cromoglicato oral. O uso de anti-histamínicos anti-H1 pode ter o potencial risco de ofuscar o reconhecimento precoce da anafilaxia, mascarando os primeiros sinais e sintomas cutâneos. Outras medidas preventivas incluem o uso de anti-leucotrienos (montelucaste)⁴. Os anti-histamínicos anti-H2 podem interferir na digestão normal de alérgenos alimentares, aumentando a sua absorção intestinal. Devem, portanto ser evitados. Atualmente não existe nenhuma abordagem farmacológica preventiva oral eficaz.

Um plano de ação médico de emergência personalizado deve ser sempre fornecido para os indivíduos que apresentam AIE, e o tratamento recomendado é o habitual para outras formas de anafilaxia. É fundamental o paciente ter sempre dois autoinjetores de epinefrina à mão. Indivíduos que apresentam AIE devem ser aconselhados a estar sempre com um acompanhante que também esteja familiarizado com o uso de autoinjetores de epinefrina ao realizar exercício. É também recomendado portar um telefone celular, estar perto de instalações médicas de emergência e usar algum tipo de identificação médica de alerta (pulseira, por exemplo), informando sobre o problema, para que,

em caso de o paciente perder a consciência, não ser confundido como um alcoólatra, viciado em drogas ou um diabético com hipoglicemia.

A prática de evitar fatores e cofatores (alimentos, medicamentos e condições meteorológicas extremas, por exemplo) deve ser salientada com antecedência. A orientação ao paciente é fundamental como, por exemplo, não comer 4-6 horas antes de se exercitar, principalmente alimentos sólidos. É prudente os pacientes não se exercitem após imunoterapia alérgeno-específica e depois de tomarem inibidores da ciclooxigenase-1 (AINEs/aspirina).

É também muito importante interromper imediatamente o exercício ao início dos sintomas para evitar a evolução da anafilaxia^{8,9}. Sinais e sintomas cutâneos como sensação de calor, rubor, prurido, urticária e angioedema, são manifestações comuns do início de anafilaxia. É imperativo parar o exercício imediatamente nestas condições.

Exercícios progressivos e supervisionados podem induzir a tolerância física eficaz (dessensibilização física), mas definitivamente mais estudos ainda são necessários para provar essa hipótese.

O omalizumabe (anticorpo monoclonal anti-IgE) é um agente terapêutico promissor¹⁰ e o sucesso desta terapia foi documentado em um caso de AIE¹¹. Ele age como estabilizador mastocitário eficaz, através de regulação negativa da expressão de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI) na membrana de mastócitos e basófilos, podendo ter papel potencial de prevenir os episódios anafiláticos desencadeados por exercício.

A AIE deve ser tratada agressivamente como qualquer outra forma de anafilaxia^{12,13}. Com mais informações disponíveis para a comunidade médica, mais casos serão diagnosticados, tratados e manejados adequadamente. Há ainda muitas perguntas importantes sem respostas adequadas (Tabela 3).

POSICIONAMENTO ATUAL

A AIE é uma forma de urticária física. Os pacientes com AIE devem ser aconselhados a não se exercitar por pelo menos 4 a 6 horas após a ingestão de fatores desencadeantes conhecidos, como alimento ou medicamento específico. Raramente foi relatada a ocorrência 24 horas após a ingestão alimentar²⁵.

É muito importante distinguir a AIE da urticária colinérgica. A urticária colinérgica é uma forma comum de urticária física associada com um aumento da temperatura corporal, geralmente inferior a 1 °C. Na urticária colinérgica, existem urticas puntiformes de 1-3 mm adjacentes à erupções eritematosas que lembram um ovo frito (estalado), enquanto que na

AIE, há grandes urticas com 10-15 mm. Os gatilhos comuns para a urticária colinérgica são exercício (indução ativa), banhos quentes, estresse e ingestão de alimentos picantes (indução passiva). Um teste positivo com a metacolina intradérmica ocorre em

um terço dos pacientes com urticária colinérgica. Os pacientes acometidos também podem apresentar um teste positivo de broncoprovocação com cloreto de metacolina (mecolil) na ausência de asma. Imersão em uma banheira de Hubbard com água a 40 °C é

Tabela 3 - Perguntas ainda não respondidas adequadamente sobre a anafilaxia induzida por exercício

• Por que os pacientes desenvolvem anafilaxia induzida por exercício?
• Qual é a verdadeira disfunção dos mastócitos nesta urticária física?
• Há alguma mutação ainda não descrita?
• Por que a fisiopatologia da anafilaxia induzida por exercício associada e não associada a alimentos difere?
• Por que, em algumas famílias, há uma predisposição genética e em outras não?
• Por que é rara em crianças?
• Qual é o papel da predisposição à alergia respiratória, uma vez que os pacientes geralmente relatam uma história pessoal ou familiar desta atopia?
• Existe apenas uma fatalidade relatada ¹⁴ . Qual é a morbimortalidade real?
• Esta doença é subdiagnosticada ou mal diagnosticada?
• Qual a segurança da prática de exercícios após a imunoterapia alérgico-específica (subcutânea e sublingual)?
• Qual a segurança da ingestão de inibidores da ciclooxigenase-1 (aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais) antes de exercícios aeróbicos?
• Por que não é sempre reproduzível, mesmo em condições semelhantes?
• Por que a elevação da triptase sérica nem sempre ocorre?
• Por que cerca de metade dos pacientes tornam-se menos sintomáticos ou assintomáticos em um período de 10 anos ¹⁵ ?
• Por que os extremos climáticos (muito frio, quente ou úmido) podem ser cofatores ¹⁶ ?
• Como a sazonalidade de pólen em pacientes alérgicos ao pólen pode se tornar um cofator?
• Por que a menstruação, infecção, estresse e a ingestão alcoólica podem desempenhar um papel como cofatores?
• Por que a anafilaxia induzida por exercício associada ao trigo não exige o exercício como um gatilho se houver uma elevada ingestão de glúten, com ou sem ingestão de aspirina e álcool (cofatores)?
• Qual a eficácia do cromoglicato dissódico e do cetotifeno (estabilizadores de mastócitos) como estratégias preventivas de pré-tratamento ^{17,18} ?
• Quais os riscos de anti-histamínico anti-H1 como pré-tratamento mascarar os sinais e sintomas cutâneos prodrômicos desta anafilaxia ^{19,20} ?
• Por que a anafilaxia não ocorre com a simples ingestão de alimentos sem um exercício aeróbico concomitante na anafilaxia induzida por exercício associada a alimentos com sensibilização IgE-mediada ^{21,22} ?
• A urticária colinérgica com anafilaxia induzida pelo exercício poderia ser considerada uma variante da clássica anafilaxia induzida por exercício ²³ ?
• Existe futuro para a intervenção terapêutica com novos imunobiológicos para se prevenir esta e outras formas de anafilaxia ²⁴ ?
• Qual o futuro papel da genética nas alergias físicas?

outro teste de diagnóstico útil para essa urticária física. Embora o teste com exercício em um ambiente controlado (esteira padrão) possa dar resultado positivo nas duas doenças, o aquecimento passivo é um gatilho exclusivamente para a urticária colinérgica.

Os pacientes com anafilaxia induzida por exercício devem sempre praticar esforços aeróbicos e esportes com um parceiro ciente e bem informado sobre essa doença. Eles devem ter pelo menos dois autoinjetores de epinefrina, e definitivamente um alerta médico, como uma pulseira, deve ser usado. Exercícios aeróbicos em dias muito frios, quentes ou úmidos, e também quando há uma alta contagem de pólen atmosférico, devem, por precaução, ser evitados.

O uso concomitante de aspirina e AINEs e a ingestão de álcool devem ser desencorajados. Os pacientes devem parar de se exercitar imediatamente ao desenvolver as manifestações cutâneas precoces da anafilaxia, como rubor, prurido, urticária e angioedema. É crucial fazer exercícios perto de serviços médicos de emergência. O tratamento de um episódio grave é semelhante ao manejo de qualquer outra modalidade de anafilaxia e pode exigir a administração intramuscular de epinefrina, reposição volêmica intravenosa, oxigênio, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, corticosteroides, glucagon, intubação endotraqueal e todas as medidas de ressuscitação cardiorrespiratória habituais. Exercitar-se constantemente não é apenas agradável, mas muito saudável e deve ser sempre incentivado.

CONCLUSÕES

A AIE é uma modalidade de urticária física. Os pacientes e a comunidade médica devem estar cientes dessa doença potencialmente fatal. A degranulação de mastócitos tem um papel importante na sua patogênese. Pode estar associada a alimentos ou não, com ou sem sensibilização IgE-mediada. Existe também uma forma de AIE fármaco-dependente. Na maioria dos pacientes são necessárias tanto a ingestão do alimento para o qual existe sensibilidade IgE-mediada, como a prática posterior, no prazo de 4-6h, de um exercício aeróbico, para apresentar os sintomas de anafilaxia. Os alimentos mais comumente envolvidos são o trigo (glúten), frutos do mar (camarão por exemplo), amendoim, leite, banana, milho, aipo, e farinhas contaminadas com ácaros. Os inibidores da ciclooxigenase-1 (aspirina e AINEs) são os fármacos mais frequentemente associados com AIE. Quando ocorrem sinais e sintomas cutâneos, o exercício deve ser prontamente interrompido para impedir a evolução para anafilaxia.

Não foi comprovada a utilidade de anti-histamínicos anti-H1 e antileucotrienos (montelucaste) como prevenção eficaz. Mais estudos sobre o papel da estabilidade

dos mastócitos e o possível uso de cromoglicato, cetotifeno e omalizumabe são definitivamente necessários. Não há, portanto, medicamentos profiláticos de eficácia comprovada para a AIE. A dessensibilização física com exercícios progressivos e lentamente mais intensos e prolongados é também um caminho promissor para se alcançar uma remissão completa. Pode, no entanto, ser apenas transitória.

REFERÊNCIAS

1. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):284-91.
2. Geller M. Diagnostic and therapeutic approach in patients with exercise-induced anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3:181-8.
3. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):261-75.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis-a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341-84.
5. Chen JY, Quirt J, Lee KJ. Proposed new mechanism for food and exercise induced anaphylaxis based on case studies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:11.
6. 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;135:977-84.
7. Knight ME, Wyatt K, James HC. Exercise-induced anaphylaxis after consumption of red meat in a patient with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):801-2.
8. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-7.
9. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:235-41.
10. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:162-6.
11. Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(4):281-2.
12. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:32.
13. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:599-608.
14. Ausdenmoore R. Fatality in teenager secondary to exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 1991;5:21.
15. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:123-7.
16. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:106-11.
17. Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy*. 1994;72:452-4.

18. Choi JH, Lee HB, Ahn IS, et al. Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a successful case of prevention with ketotifen. *Ann Dermatol.* 2009;21:203-5.
19. Geller M. The multiple faces of anaphylaxis: exercise induced anaphylaxis and idiopathic anaphylaxis. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(1):8-13.
20. Geller M. Anaphylaxis and physical urticarias. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(4):195-201.
21. Geller M. Physical urticarias: mast cell dysfunction. Preventive, diagnostic and therapeutical approach. *Einstein.* 2007;5(3):273-80.
22. Geller M. Exercise-induced anaphylaxis with food dependence without specific IgE. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(4):236.
23. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64:1715-21.
24. Wolff PG, Geller M. Recent advances in the use of biologicals in allergic diseases. *Braz J Allergy Immunol.* 2014;2(4):132-8.
25. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:433-4.