

Guia prático para o manejo da anafilaxia - 2012*

Practical guide to the management of anaphylaxis - 2012

**Luiz A. G. Bernd¹, Adriano B. de Sá², Alexandra S. Watanabe³, Ana P. M. Castro⁴,
Dirceu Solé⁵, Fábio M. Castro⁶, Mario Geller⁷, Regis A. Campos⁸**

Resumo

Anafilaxia representa uma das mais dramáticas condições clínicas da medicina, tanto pela imprevisibilidade de aparecimento quanto pelo potencial de gravidade na sua evolução. A ocorrência de anafilaxia determina enorme impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas, dos seus familiares, cuidadores e amigos. As principais causas de anafilaxia são medicamentos, alimentos e veneno de insetos. Estudos epidemiológicos recentes sugerem aumento da incidência de anafilaxia. Aprofundar o conhecimento de causas e mecanismos de anafilaxia tem sido preocupação constante da especialidade de Imunoalergologia. Nos ambulatórios de Alergia e Imunologia Clínica são atendidas com regularidade pessoas que sofreram reações alérgicas agudas graves e que necessitam de orientação especializada. Não é raro verificar que muitas superaram vários episódios agudos sem receber o diagnóstico correto, assim como a orientação específica para procurar atendimento especializado. Cada reação anafilática representa risco, que é variável dependendo das características do paciente e do agente desencadeante. A falta de informação de médicos e pacientes contribui para aumentar a chance de novas ocorrências, expondo estes a riscos muitas vezes preveníveis. O Guia Prático para o Manejo da Anafilaxia-2012 tem o objetivo de difundir o conhecimento sobre anafilaxia entre médicos e profissionais da saúde, pacientes, familiares, professores, escolas e autoridades de saúde pública. Este documento não é um protocolo de atendimento a pacientes com reações anafiláticas, nem pretende formular rotinas clínicas ou interferir na autonomia e no discernimento do médico ao avaliar e orientar pacientes que estão aos seus cuidados. O documento contém de forma muito concisa o conhecimento atual sobre o tema e a experiência pessoal de especialistas no manejo dessas situações, fornecendo informação para o aprimoramento pessoal. Aborda-se o diagnóstico e tratamento emergencial da anafilaxia, assim como, a avaliação e o tratamento após a crise. Cuidados básicos e atitudes preventivas que são fundamentais na orientação de pacientes e familiares são analisadas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(2):53-70: Anafilaxia, alergia a alimentos, alergia a drogas, mordedura e picada de insetos, alergia ao látex.

Abstract

Anaphylaxis is one of the most dramatic clinical conditions of Medicine, by the unpredictability of emergence and by the potential of severity in its evolution. Anaphylaxis determines an enormous impact on the quality of life of people affected, their families, caregivers and friends. The most frequent cause of anaphylaxis are drugs, foods, and stinging insect venoms. Recent epidemiological surveys have suggested increased incidence of anaphylaxis. Development of the knowledge of the causes and mechanisms of anaphylaxis has been a constant concern of the specialist of Immunoallergology. In Allergy and Clinical Immunology clinics are frequent to consult people who have suffered severe acute allergic reactions that require expert guidance. Many patients had suffered previous episodes without receiving the correct diagnosis as well as specific guidance to seek specialized care. Each allergic crisis represents a health risk, which is variable depending on the characteristics of the patient and the triggering agent. The lack of information from doctors and patients contributes to increase the chance of new episodes, exposing patients to preventable risk. The Practical Management of Anaphylaxis-2012 aims to spread knowledge of anaphylaxis among physicians, healthcare professionals, patients, families, teachers, schools, and public health authorities. This document is not a protocol of care to patients with anaphylactic reactions, nor is it intended to formulate practical clinical routines and, its objective should not interfere with the autonomy and the discernment of the physician to evaluate and treat patients who are to their care. The document contains very concisely the current knowledge about the subject and the personal experience of specialists in the management of these situations, providing information for personal improvement. Deals with the diagnosis and emergency treatment of anaphylaxis, as well as the assessment and treatment after the crisis. Basic and preventive care who are fundamental attitudes for patients and families are analyzed.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(2):53-70: Anaphylaxis, food allergy, drug allergy, insect sting, latex allergy.

* Trabalho elaborado pelo Grupo de Anafilaxia da ASBAI, 2011-2012.

1. Professor Titular da Disciplina de Imunologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
2. Mestre em Ciências pela Universidade Federal e São Paulo (UNIFESP).
3. Mestre em Alergia e Imunologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
4. Doutor em Ciências, FMUSP.
5. Professor Titular, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM.
6. Professor Associado Livre-docente, Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, FMUSP.
7. Presidente do Comitê Latino-Americano da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI).
8. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Bahia.

Artigo submetido em 22.02.2012, aceito em 01.03.2012.

1. Definição e caracterização

A anafilaxia pode ser caracterizada como uma reação sistêmica aguda, grave, que acomete vários órgãos e sistemas simultaneamente, sendo provocada pela atividade farmacológica de mediadores liberados após ativação de mastócitos e basófilos. A intensidade da liberação destas substâncias e a sensibilidade individual determinam a repercussão clínica do fenômeno. Anafilaxia é habitualmente classificada como uma reação imunológica, geralmente mediada por IgE, mas também pode ocorrer por outros mecanismos (Figura 1).

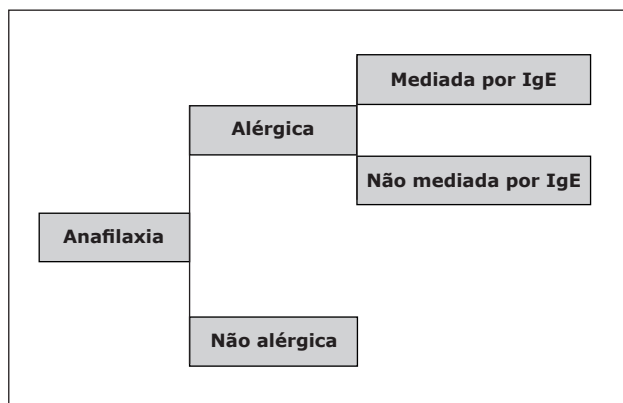


Figura 1 - Classificação de anafilaxia

De modo geral, o quadro clínico da anafilaxia compreende manifestações cutâneas, acompanhadas de comprometimento variável dos aparelhos respiratório, cardiovascular, sistema nervoso e trato gastrointestinal. No entanto, anafilaxia pode ocorrer sem a expressão de manifestações cutâneas. A característica marcante e dramática desta condição é a possibilidade de levar rapidamente a óbito uma pessoa previamente saudável.

A caracterização clínica de anafilaxia não é consensual. Em 2006 foi estabelecido o conceito atual de anafilaxia (Quadro 1). Nele estão contidas as diversas possibilidades de expressão clínica que devem ser considerados como Anafilaxia (CID T78.2: choque anafilático não-especificado e outras titulações específicas).

2. Mecanismos de anafilaxia

O mecanismo clássico da anafilaxia envolve a produção de anticorpos IgE para alérgenos do ambiente. A ligação de anticorpos IgE a mastócitos e basófilos prepara o cenário para ativação destas células após novo contato com o antígeno específico. A manifestação clínica será decorrente da atividade dos mediadores liberados por estas células.

Além do mecanismo clássico de ativação via anticorpos IgE, mastócitos e basófilos podem sofrer ativação por outros mecanismos. No Quadro 2 estão apontadas de forma didática as várias formas de ativação destas células e os principais agentes desencadeantes em cada mecanismo.

Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia*

A anafilaxia é altamente provável quando **qualquer um dos três critérios** abaixo for preenchido:

1) Doença de início agudo (minutos a várias horas) com envolvimento da pele, tecido mucoso ou ambos (ex: urticária generalizada, prurido ou rubor facial, edema de lábios, língua e úvula).

e pelo menos um dos seguintes:

- Comprometimento respiratório (ex.: dispneia, sibilância, broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo expiratório [PFE], hipoxemia).
- Redução da pressão arterial ou sintomas associados de disfunção terminal de órgão (ex.: hipotonia [colapso], síncope, incontinência).

2) Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após a exposição à provável alérgeno para um determinado paciente (minutos ou várias horas):

- Envolvimento de pele-mucosa (urticária generalizada, prurido e rubor, edema de lábio-língua-úvula).
- Comprometimento respiratório (dispneia, sibilância-broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo expiratório (PFE), hipoxemia).
- Redução da pressão sanguínea ou sintomas associados (ex.: hipotonia [colapso], síncope, incontinência).
- Sintomas gastrointestinais persistentes (ex.: cólicas abdominais, vômitos).

3) Redução da pressão sanguínea após exposição a alérgeno conhecido para determinado paciente (minutos ou várias horas):

- Lactentes e crianças: pressão sistólica baixa (idade específica) ou maior do que 30% de queda na pressão sistólica.
- Adultos: pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda maior do que 30% do seu basal.
Na criança pressão sistólica baixa é definida como inferior a 70 mmHg para a idade de 1 mês a 1 ano, menor do que (70 mmHg + [2 x idade]) para os de 1 a 10 anos, e abaixo de 90 mmHg para os entre 11 e 17 anos.

* Fonte: Sampson et al.⁵⁵

3. Diagnóstico de anafilaxia

A história do episódio é o mais importante meio para diagnosticar anafilaxia e para identificar o agente desencadeante. Os principais aspectos diagnósticos estão caracterizados no Quadro 1. O diagnóstico diferencial pode oferecer dificuldades que são analisadas a seguir.

A circunstância do episódio deve ser muito bem detalhada. O conhecimento de aspectos como local da ocorrência

Quadro 2 - Mecanismos de ativação de mastócitos e seus desencadeantes

<p>A - Mediada por IgE</p> <p>A produção de anticorpos IgE e conseqüente sensibilização de mastócitos e basófilos é o mecanismo clássico da anafilaxia. Antígenos completos e haptenos ligados a proteínas atuam por este mecanismo. Desta forma, a formação de anticorpos IgE específicos para alimentos – tais como leite, clara de ovo, crustáceos, legumes, nozes, frutas – látex, venenos de insetos e a certas drogas fornece a base imunológica para reações a estes agentes.</p>
<p>B - Mediada por complemento</p> <p>Agregados proteicos e reações por complexos imunes determinam ativação do complemento, gerando fragmentos (C3a, C4a e C5a) com propriedade de ativar mastócitos. Estas reações podem surgir na aplicação de soros hiperimunes, gamaglobulinas, dextran, contrastes radiológicos e produtos plasmáticos, assim como pelo contato com membranas de diálise, entre outros.</p>
<p>C- Ativação direta de mastócitos e basófilos</p> <p>Drogas (opiáceos e contrastes radiológicos) e exercício físico são os principais causadores desta forma de ativação de mastócitos. Não exigem sensibilização e, portanto, podem surgir já num primeiro contato. No caso de contrastes, parece haver maior risco de reação entre os atópicos e naqueles que apresentaram reação previa a outros medicamentos.</p>
<p>D - Moduladores do ácido araquidônico</p> <p>A interferência no metabolismo do ácido araquidônico é o mecanismo responsável pelas reações associadas a analgésicos e aos anti-inflamatórios não-hormonais, como ácido acetilsalicílico, dipirona, diclofenaco, nimesulida, naproxeno, etc. No Brasil, representam a causa mais frequente de reações alérgicas agudas graves e anafiláticas em pacientes ambulatoriais.</p>
<p>E - Outros mecanismos</p> <p>As reações por exercício físico podem surgir isoladamente com o exercício ou requerer a associação de ingestão de alimento ou medicamento.</p> <p>Pesquisa recente indica relação direta de PAF (fator ativador de plaquetas) com nível de gravidade de anafilaxia. Da mesma forma, observou-se relação inversa entre nível de acetilhidrolase do PAF (substância responsável pela degradação de PAF) e intensidade da anafilaxia. Sugere-se que pacientes com diminuição ou deficiência da acetilhidrolase teriam maior possibilidade de sofrer anafilaxia fatal.</p> <p>Existem casos de anafilaxia sem agente desencadeante aparente. Estes quadros são classificados como anafilaxia idiopática.</p>

(escola, trabalho, campo, etc.), ingestão de alimento desconhecido ou incomum, uso de medicações, exercício físico, picada de insetos, contato com materiais ou produtos de borracha e outras situações, pode facilitar a identificação do agente causador.

Na avaliação do paciente após a crise é importante conhecer a forma de apresentação, a evolução da crise aguda, as atividades que antecederam o evento e a resposta ao tratamento recebido na ocasião. A Tabela 1 apresenta os desencadeantes mais comuns e o mecanismo associado à anafilaxia.

4. Causas de anafilaxia

Os principais desencadeantes de anafilaxia são medicamentos, alimentos, venenos de insetos, látex e agentes físicos, como o frio e exercício. Existe significativa variabilidade segundo os hábitos de vida de cada população analisada. Na Tabela 2 estão apresentadas as principais causas de anafilaxia.

5. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas refletem as diferentes atividades biológicas dos mediadores químicos derivados de mastócitos e basófilos. Os sintomas iniciam-se rapidamente, de minutos a poucas horas, em geral, de 5 a 30 minutos após a exposição ao agente etiológico. Os órgãos e tecidos envolvidos, assim como a gravidade e progressão da reação apresentam variação individual. Os sinais e sintomas da anafilaxia estão apresentados no Quadro 3.

Manifestações cutâneas são as mais frequentes sendo caracterizadas por sinais e sintomas como rubor; prurido com ou sem lesões urticariformes; urticária; angioedema; prurido e hiperemia ocular, palidez, sudorese e cianose de extremidades. As manifestações respiratórias podem envolver a laringe, o nariz e os brônquios. No caso de acometimento da laringe, o paciente pode referir prurido e sensação de aperto na garganta, disfagia, disfonia ou rouquidão, estridor laríngeo e tosse não produtiva. Manifestações nasais como obstrução, coriza, espirros e prurido também podem estar presentes. Tosse, opressão torácica, sibilância e dispneia estão associadas ao comprometimento das vias aéreas inferiores. Sintomas digestivos como cólicas, náuseas, vômitos e diarreia são presentes em cerca de 30% dos casos e têm frequente associação com alergia alimentar.

O envolvimento cardiovascular é responsável pelo chamado *choque anafilático*, situação bastante grave da anafilaxia. Entretanto, níveis variados de hipotensão podem ser detectados e são responsáveis pelos relatos de tonturas, sensação de desmaio ou fraqueza e visão turva observada em reações anafiláticas. Outras manifestações também podem ocorrer, como contrações uterinas, convulsões com liberação de esfíncteres, sensação de morte iminente, alteração visual e zumbido. A reação é bastante dramática para o paciente quando ocorre edema de glote ou língua, broncoespasmo, convulsão e, principalmente, na falência cardiovascular.

Tabela 1 - Causas de anafilaxia e mecanismo associado*

	Agente causal	Mecanismo(s)
Alimentos	Nozes, amendoim, legumes, crustáceos, clara de ovo, leite de vaca, sementes	Mediada por IgE
Veneno de insetos	Vespas, marimbondo, abelha, formiga	Mediada por IgE
Proteínas ou peptídeos	Estreptoquinase, insulina, vacina de alérgenos, látex Líquido seminal Bloqueadores neuromusculares	Mediada por IgE Algumas mediadas por IgE Ativação de mastócitos (pode ser mediada por IgE)
Antibióticos	Penicilinas, cefalosporinas Sulfametoxazol, Trimetoprim Quinolonas Vancomicina	Mediada por IgE Algumas mediadas por IgE Desconhecida Ativação de mastócitos
Analgésicos e anti-inflamatórios	AAS e AINH	Produção de leucotrieno D4, supressão de prostaglandina E, ativação de mastócitos
Agentes diagnósticos	Contrastes radiológicos Fluoresceína	Desconhecido (complemento ?) Desconhecido
Relacionados a procedimentos	Membranas de diálise Plasma e plaquetas Imunoglobulina EV	Ativação do complemento Ativação do complemento (algumas mediadas por IgE) Ativação do complemento
Miscelânea	Anticorpo monoclonal Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) Exercício Exercício + alimento Idiopática	Mediada por IgE (provável) Acúmulo de bradicinina Desconhecido Desconhecido Desconhecida

* Adptado de: Greenberger PA. Anaphylaxis. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J, editors. Manual of Allergy and Immunology. 4 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Tabela 2 - Causas de anafilaxia

Grupos gerais	Agente etiológico
Alimentos	Leite de vaca, trigo, ovo, crustáceos, frutas, legumes, sementes, mandioca
Venenos de insetos	Abelhas, vespas e formigas
Medicamentos	Antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, hormônios, agentes diagnósticos, anestésicos gerais, inibidores de angiotensina
Outros agentes terapêuticos	Membranas de diálise, plasma e plaquetas, imunoglobulinas EV, anticorpos monoclonais extratos alérgicos, vacinas
Físicos	Exercício, exercício dependente de alimento, frio
Produtos industrializados	Látex
Ocupacionais	Enzimas, aranhas, veneno de cobras

Quadro 3 - Sinais e sintomas de anafilaxia

<p>Cutâneos/subcutâneos/mucosas</p> <p>Rubor, prurido, urticária, angioedema, <i>rash</i> morbiliforme, ereção pilar Prurido labial, da língua e do palato: prurido palmo-plantar e no couro cabeludo Edema dos lábios, da língua e da úvula Prurido periorbital, eritema e edema, eritema conjuntival, lacrimejamento Palidez, sudorese, cianose labial e de extremidades</p> <p>Sistema respiratório</p> <p>Laríngeo: prurido e aperto na garganta, disfagia, disfonia, rouquidão, tosse seca, estridor, sensação de prurido no canal auditivo externo Pulmões: respiração curta, dispneia, aperto no peito, sibilância Nariz: prurido, congestão, rinorreia, espirros</p> <p>Aparelho cardiovascular</p> <p>Hipotensão, sensação de fraqueza, taquicardia, vertigem, síncope, estado mental alterado Dor no peito, arritmia</p> <p>Sistema gastrointestinal</p> <p>Náusea, dor abdominal em cólica, vômitos, diarreia</p> <p>Outros</p> <p>Contrações uterinas, convulsões, perda de visão, zumbido, sensação de morte iminente, perda de controle de esfíncteres, estado mental alterado</p>
--

Os órgãos envolvidos na reação anafilática assim como a gravidade do quadro clínico variam de caso para caso, até em eventos diferentes num mesmo indivíduo. A gravidade dos sintomas depende principalmente do agente causal. As manifestações cutâneas surgem na maioria das crises, podendo, no entanto, estar ausentes nos casos de choque (Tabela 3). Em relação à velocidade de instalação do quadro observou-se que o tempo médio para manifestações cardíacas ou respiratórias foi de 30 minutos para reação a alimentos, de 15 minutos para reações a venenos de insetos e de 5 mi-

nutos para medicamentos, embora possam ocorrer situações em que o desencadeamento de anafilaxia por drogas possa levar algumas horas

Em cerca de 20% dos casos pode ocorrer reação bifásica, que é caracterizada pelo recrudescimento dos sintomas após algumas horas (8 a 10 horas) da resolução da fase imediata inicial. Neste caso, a reação inicial é seguida por um período livre de sintomas, e então os sintomas recrudescem, frequentemente com manifestações mais intensas e refratárias à terapêutica. Este conhecimento é fundamental

Tabela 3 - Frequência de sinais e sintomas na anafilaxia

Sinais e sintomas	% dos casos
- Cutâneos	> 90
Urticária e angioedema	88
Rubor	26
Prurido sem <i>rash</i>	5
- Respiratórios	
Dispneia e sibilância	55-60
Angioedema de vias aéreas superiores	> 25
- Tonturas, síncope, hipotensão, visão turva	30-35
- Abdominal: náuseas, vômitos, diarreia, dor	25-30
- Miscelânea	
Cefaleia	5-8
Dor subesternal	5
Convulsões	1-2

para que se adote uma postura adequada na orientação do paciente após a crise.

Reações bifásicas

As principais características das reações bifásicas são:

- incidência: até 20% dos casos de anafilaxia, mais comum com alimentos;
- podem ser resultantes de doses inadequadas de epinefrina no tratamento inicial ou de demora na sua administração;
- as manifestações podem ser idênticas, mais graves ou menos intensas do que a apresentação inicial, podendo levar ao óbito;
- a maioria dos episódios ocorre nas primeiras 8 horas após a resolução do evento inicial, podendo haver recorrências até 72 horas após o início da crise;
- não existem sinais ou sintomas preditivos da recorrência do quadro (reação bifásica).

É importante a utilização de critérios diagnósticos, uma vez que alguns profissionais de saúde relutam em diagnosticar anafilaxia na ausência de choque, subestimando os casos clínicos de reação alérgica aguda grave. É de consenso que nenhum critério diagnóstico, até o momento, provê 100% de sensibilidade e especificidade, chegando os critérios atualmente propostos a valores por volta de 95% dos casos de anafilaxia (Quadro 1). Os sinais e sintomas mais frequentes nos episódios de anafilaxia são apresentados na Tabela 3.

Anafilaxia associada ao exercício

Situação particular é representada pela anafilaxia induzida por exercícios. Esta pode ser precipitada em indivíduos susceptíveis por quaisquer atividades aeróbicas (a maioria dos esportes, corridas, o andar de bicicleta, danças com grande energia, e até mesmo a jardinagem ativa). Os sintomas incluem: astenia, ruborização, sensação de queimadura corporal, prurido difuso, urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão arterial, síncope, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e edema de glote. Ela é potencialmente fatal, principalmente em atletas jovens. Ocasionalmente ocorre apenas angioedema, principalmente facial, sem qualquer outra sintomatologia. Em certas ocasiões, ocorrem quadros frustrados e incompletos, tornando difícil a elaboração diagnóstica.

A anafilaxia induzida por exercício pode ocorrer por dependência alimentar, com ou sem participação da IgE específica (Quadro 4). Os principais alimentos envolvidos na anafilaxia induzida por exercícios com dependência alimentar IgE-mediada são: trigo (o principal epítipo é a 5- ω -gliadina), crustáceos, amendoim, milho, aipo, leite de vaca, pêssego, soja, e farinhas contaminadas com ácaros (anafilaxia oral acarina/anafilaxia por panquecas), entre vários outros.

Anafilaxia induzida por exercícios pode ser associada também com medicamentos. Isto ocorre principalmente com AAS, AINH (inibidores da ciclooxigenase), antibióticos (cefalosporinas), e até mesmo com os “energizantes anti-

catabólicos” (beta-hidroxi-metil-butirato oral). Aqui também é necessária a concomitância da ingestão medicamentosa com os exercícios.

Quadro 4 - Tipos de anafilaxia por exercício

- Primária
- Com dependência alimentar IgE mediada
- Com dependência alimentar, não-IgE mediada
- Com dependência por medicamentos

Anafilaxia idiopática

Não é conhecida a patogênese da anafilaxia idiopática (IA), isto é, anafilaxia sem causa determinada após investigação adequada. Os sintomas da anafilaxia idiopática são semelhantes às de qualquer reação anafilática, sendo rara a mortalidade. O diagnóstico é feito pela impossibilidade de identificar algum agente causal.

Devemos suspeitar de anafilaxia idiopática quando os alérgenos alimentares, medicamentos, venenos de insetos, agentes físicos e doenças imunológicas não participam de sua etiopatogenia. A mastocitose sistêmica indolente (triptase sérica basal superior a 20 ng/mL e a razão triptase beta-matura/triptase total superior a 20 na crise aguda) deverá ser sempre afastada. Na anafilaxia idiopática a triptase sérica basal é normal (menor que 11,4 ng/mL) e a razão triptase beta-matura/triptase total é inferior a 10 ng/mL no episódio agudo.

Para excluir o angioedema hereditário (deficiência genética ou adquirida do inibidor de C1 esterase) deve-se dosar o C4 sérico, normalmente ausente ou reduzido nesta afecção. Testes para detecção de alergia alimentar (*in vivo* e/ou *in vitro*) deverão ser individualizados.

As repercussões clínicas de anafilaxia idiopática estão listados nas Tabelas 4, 5 e 6. É considerada frequente quando ocorrem mais de seis episódios anafiláticos por ano ou mais de dois episódios agudos em dois meses, e infrequente caso contrário. Pode existir apenas um único episódio. É considerada corticoide-dependente quando requer para o seu controle até 20 mg de prednisona oral por dia, ou até 40 mg em dias alternados. Passa a ser denominada de maligna quando requer doses de prednisona acima destes valores para o seu total controle.

6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de anafilaxia na emergência pode ser simples: a evidência de quadro clínico característico de início súbito precipitado por exposição a alérgeno conhecido ou suspeito e a informação de familiares ou circunstantes pode facilitar a tarefa. No entanto, isso nem sempre é a realidade. Desta forma, é importante que se tenha conhe-

Tabela 4 - Classificação da anafilaxia idiopática

Abreviação internacional	Doença	Descrição	Frequência: episódios/ano
IA-G-I	Anafilaxia idiopática - generalizada - infrequente	Urticária e/ou angioedema com broncoespasmo, hipotensão, síncope, ou sintomas gastrointestinais com ou sem comprometimento das vias aéreas superiores, e com episódios infrequentes	< 6
IA-G-F	Anafilaxia idiopática - generalizada - frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6

Tabela 5 - Classificação da anafilaxia idiopática

Abreviação internacional	Doença	Descrição	Frequência: episódios/ano
IA-A-I	Anafilaxia idiopática - angioedema - infrequente	Urticária e/ ou angioedema com comprometimento das vias aéreas superiores (edema de glote), edema faríngeo grave, ou edema de língua proeminente, sem as outras manifestações sistêmicas, e com episódios infrequentes	< 6
IA-A-F	Anafilaxia idiopática - angioedema - frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6

Tabela 6 - Classificação da anafilaxia idiopática

Abreviação internacional	Doença	Descrição
A-Q	Anafilaxia idiopática - questionável	Diagnóstico presuntivo, porém sem documentação objetiva, e sem resposta terapêutica a doses adequadas de prednisona, tornando, portanto, incerto este diagnóstico
IA-V	Anafilaxia idiopática - variante	Os sintomas e os achados clínicos, são variantes dos encontrados nas modalidades clássicas
USIA	Somatização indiferenciada	Os sintomas mimetizam a anafilaxia idiopática, porém, sem documentação objetiva e sem resposta à corticoterapia

cimento sobre os principais diagnósticos diferenciais com a anafilaxia. O Quadro 5 apresenta as condições clínicas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, de acordo com a frequência.

Na anafilaxia induzida por exercício devem ser considerados: urticária colinérgica, asma por exercício, refluxo gastroesofágico associado ao exercício, angioedema hereditário, mastocitose sistêmica, síndrome da ativação mastocitária e

Quadro 5 - Diagnóstico diferencial de anafilaxia*

<p>Manifestações frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urticaria - Angioedema - Asma - Reação vasovagal - Disfunção de corda vocal - Distúrbios de ansiedade - Choque hemorrágico, cardiogênico, endotóxico - Infarto do miocárdio - Acidente vascular cerebral - Outras causas de insuficiência respiratória <p>Condições raras</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anisakiase - Síndromes de restaurante: glutamato monossódico, sulfitos, escombroidose - Anafilaxia associada à menstruação - Mastocitose e outras afecções de mastócitos - Ruptura de cisto hidático - Síndromes de Flushing* (rubor): <p>* Flushing pode ser causado por: Vancomicina e outros antibióticos; Griseofulvina; Niacina; Levodopa; Bromocriptina; Álcool; Menopausa; Tumores; Feocromocitoma e outros</p>
--

* Modificado de Lee et al.³¹

doenças cardíacas (cardiomiopatia hipertrófica e taquiarritmias associadas ao intervalo PR curto no eletrocardiograma de repouso).

O laboratório pode auxiliar no estabelecimento diagnóstico da anafilaxia. A determinação de triptase sérica é o teste mais útil para confirmação diagnóstica. A triptase existe em duas formas: a alfa-protriptase é secretada constitutivamente, enquanto que a beta-triptase é liberada durante a degranulação dos mastócitos. Os níveis de triptase sérica permanecem elevados por seis horas ou mais após a reação. São usualmente mais úteis do que as determinações plasmáticas de histamina que permanecem elevadas apenas nos primeiros 60 minutos, e não são estáveis à manipulação. Mesmo quando obtidos dentro das seis primeiras horas do início do quadro, os níveis de triptase sérica podem estar dentro de valores normais. Devido à baixa sensibilidade do teste, determinações seriadas aumentam a sensibilidade e também a especificidade. Por outro lado, a elevação dos níveis de alfa-protriptase sugere a presença de mastocitose como causa da reação tipo anafilática. Vale ressaltar que as determinações séricas de triptase e de histamina não estão regularmente disponíveis em nosso meio, permanecendo a soberania do critério clínico no diagnóstico de quadros de anafilaxia.

Pesquisas em desenvolvimento sugerem que em futuro muito próximo a determinação de carboxipeptidase-A e/

ou de citocinas poderão ser utilizadas como marcadores de crise anafilática.

7. Crise aguda: tratamento emergencial

A abordagem do paciente na crise anafilática ultrapassa o escopo deste documento. Saliente-se, no entanto, que a base para o sucesso no tratamento de um episódio agudo da anafilaxia é a rapidez das ações.

Análise detalhada dos procedimentos recomendados são disponíveis em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/anafilaxia_tratamento.pdf

8. Diagnóstico etiológico

Na anafilaxia mediada por IgE a identificação da presença de anticorpos IgE é um passo importante na caracterização do agente causal. Entre os exames disponíveis para avaliação da IgE específica destacam-se os testes cutâneos de leitura imediata com alérgenos e a pesquisa de anticorpos IgE *in vitro*.

Após anamnese detalhada é possível definir quais alérgenos podem estar envolvidos. Sempre lembrar que resultados positivos indicam sensibilização alérgica, somente. A causalidade deve ser estabelecida pelo médico baseado na análise da história clínica, contexto do episódio e do exame do paciente.

Testes cutâneos para avaliação de IgE específica em pacientes com anafilaxia

Testes cutâneos podem ser realizados para a pesquisa de IgE específica em pacientes com anafilaxia. Alguns aspectos devem ser avaliados de maneira cuidadosa. O melhor período para a realização do teste será a partir de três a quatro semanas após a ocorrência de um episódio de anafilaxia. Não esquecer que a exposição ao alérgeno pode desencadear reações sistêmicas.

O teste é feito pela técnica de punção, sendo a via intradérmica reservada para testes com veneno de insetos ou alguns fármacos. Testes intradérmicos podem ser mais sensíveis, mas também apresentam maiores índices de resultados falso-positivos.

Extratos padronizados são sempre preferidos com relação aos demais, pois conferem maior reprodutibilidade aos testes. No entanto, na suspeita de alergia a alimentos específicos a técnica de *prick to prick* pode ser recomendada. Nestes casos o alimento fresco é testado. Em todas as situações recomenda-se sempre a aplicação de controle positivo (histamina) e negativo. O resultado é aferido considerando-se o tamanho da pápula formada, sendo positivos os resultados com pápulas maiores ou iguais a 3 mm de maior diâmetro com diferença superior a 2 mm do controle negativo. É importante ressaltar que a intensidade da resposta no teste não está relacionada à gravidade do quadro alérgico.

O teste cutâneo é um procedimento seguro, embora possa desencadear reação grave. Portanto, recomenda-se que seja sempre realizado por médico treinado e em ambiente apropriado para atendimento de reação adversa grave.

Testes in vitro para a avaliação de IgE específica

A detecção de IgE específica no sangue é instrumento clássico para determinação da sensibilização a alérgenos. Nos últimos anos houve aprimoramento das técnicas desde ELISA, RAST e atualmente ImmunoCAP®, permitindo maior acurácia e a possibilidade de avaliação quantitativa da IgE específica. É disponível a detecção de IgE sérica específica para alimentos, aeroalérgenos, venenos de insetos, látex e alguns medicamentos.

Há certa tendência de alguns profissionais de saúde relacionarem níveis elevados de IgE específica com maior chance de correlação com o sintoma. Todavia, é importante ressaltar mais uma vez que os resultados positivos indicam apenas sensibilização. A relação de causalidade deve ser baseada nos dados de história clínica e exame do paciente.

Há 15 anos surgiram os primeiros estudos tentando estabelecer “pontos de corte” de valores de IgE específica acima dos quais haveria um elevado valor preditivo positivo. Entretanto, o que se constatou foi que estes pontos são extremamente variáveis a depender das características da população avaliada não sendo possível sua aplicação de maneira ampla, global.

Recentemente o *microarray* passou a ser utilizado para a avaliação de IgE específica. Trata-se de um teste promissor que congrega conhecimentos avançados de biologia mole-

cular. Em uma única lâmina é possível montar uma grande quantidade de sequências conhecidas de antígenos (no caso alérgenos), sendo cada uma colocada em um *spot*. Ao ser adicionado o soro do paciente a IgE específica, quando presente, poderá se ligar ao alérgeno e esta associação será avaliada e quantificada. Atualmente os resultados são emitidos de maneira semiquantitativa. Por conter uma série de alérgenos, é possível em um único exame fazer algumas correlações pertinentes em pacientes com anafilaxia como, por exemplo, pacientes com desencadeamento pelo látex para avaliar se há sensibilização concomitante a frutas. Mais estudos serão necessários para avaliar os benefícios deste exame nos casos de anafilaxia.

Diagnósticos resolvidos por componentes

Técnicas laboratoriais recentes permitiram a identificação dos diversos alérgenos e seu sequenciamento. Especialmente entre alérgenos alimentares o reconhecimento de alguns componentes pode trazer informações relevantes em anafilaxia. Atualmente é possível determinar a presença de IgE específica contra os CRDs (*component resolved diagnostic* ou diagnóstico resolvido por componentes) e sua detecção pode ser útil nas seguintes situações:

- pacientes com alergia a ovo que apresentam IgE específica para ovomucoide possuem maior risco de desenvolvimento de reações graves, incluindo anafilaxia;
- pacientes com alergia a trigo que apresentam IgE específica para ω -5 gliadina têm maior risco de reações anafiláticas, especialmente anafilaxia desencadeada por ingestão de trigo seguida de exercício.

Este incremento de conhecimentos com relação à IgE específica precisa ser melhor avaliado, mas pode contribuir de maneira relevante ao aprimoramento das técnicas para diagnóstico das reações mediadas por IgE.

Outras provas diagnósticas

Teste de ativação de basófilos tem sido utilizado em vários centros de pesquisa na Europa com bons resultados no diagnóstico de hipersensibilidade a medicamentos e também a antígenos ambientais. A técnica se baseia na identificação das moléculas CD63 e CD203c na membrana de basófilos quando ativados. No momento, lamentavelmente o método ainda não é disponível para aplicação laboratorial extensiva.

9. Prevenção de novos episódios (de acordo com o agente)

Alimentos

De modo geral as reações anafiláticas provocadas por alimentos são associadas à hipersensibilidade mediada por IgE. Nesse caso, a sensibilização alérgica pode ser documentada pela identificação de IgE específica no soro ou em testes cutâneos de leitura imediata com alérgenos. Recomenda-se aguardar 20 a 30 dias antes de avaliar a sensibilização alérgica devido à possibilidade de período refratário após episódio agudo.

A detecção de anticorpos IgE não é comprovação de que o alérgeno em questão tenha sido o causador do quadro de anafilaxia. Em alguns indivíduos a resposta positiva aos testes cutâneos ou a presença de IgE específica para alimentos não se acompanha de sensibilidade clínica na ingestão destes alimentos. Ao contrário, a ausência de anticorpos IgE sugere fortemente que o indivíduo não esteja sensibilizado clinicamente ao alimento (alto valor preditivo negativo). Portanto, a interpretação dos resultados dos testes cutâneos e da avaliação laboratorial deve ser feita levando em conta a história clínica do paciente.

Um roteiro básico deve ser estabelecido para obter a adequada prevenção de novos episódios de anafilaxia por alimentos. A maior prevalência de anafilaxia ocorre fora de casa com a ingestão inadvertida do alimento suspeito.

Algumas características são associadas com maior risco de morte por anafilaxia alimentar:

- desencadeamento por quantidades mínimas do alimento;
- asma de qualquer gravidade;
- adolescentes;
- ingestão concomitante de álcool;
- alergia ao amendoim;
- demora em aplicar adrenalina na emergência.

Pacientes, pais ou cuidadores de crianças com reação grave a alimentos devem ser instruídos para:

- manter vigilância redobrada durante as refeições comunitárias em escolas, lanchonetes e restaurantes;
- sempre proceder a limpeza das mesas onde será realizada a refeição;
- manter utensílio relacionado à alimentação sempre individualizado, não compartilhar nada durante a refeição;
- sempre lavar as mãos antes e após as refeições (pacientes e cuidadores);
- evitar situações em que possa haver exposição a alimentos, como projetos escolares, aulas de artesanato e prestando especial atenção a passeios e possibilidade de desencadeamento durante deslocamento;
- não permanecer em ambientes em que o alérgeno esteja sendo usado para preparação de alimentos;
- caso não haja confiança no estabelecimento, não permanecer no local;
- lembrar que alérgenos alimentares podem participar da composição de cosméticos e medicamentos;
- todos os pacientes, mas em especial as crianças, devem receber do serviço de saúde um plano de emergência, que inclui orientações para identificação da anafilaxia e primeiras condutas de suporte;
- recomenda-se fortemente que estes pacientes sempre portem consigo adrenalina, preferencialmente em dispositivo autoinjetável, e que tenham recebido treinamento para a sua correta aplicação.

Na compra de alimentos industrializados fazer cuidadosa leitura de rótulos, focalizando nos seus ingredien-

tes. Lembrar que não há obrigatoriedade da informação publicitária da mudança de ingredientes ou acréscimo de novas substâncias. Recomenda-se que a leitura dos rótulos ocorra na ocasião da compra do alimento e no momento de sua utilização.

Pais e pacientes devem estar atentos a possíveis sinonímias relacionadas aos alérgenos alimentares e devem reconhecer na composição destes alimentos a presença de alérgenos ocultos (Tabela 7). Deve-se estimular a constante consulta aos serviços de atendimento ao consumidor, pois as informações sobre mudança de ingredientes são, em geral, mais confiáveis do que a elaboração de listas de consulta. Cuidados com possíveis fontes de contaminação como utensílios para corte de frios, talheres, gelo, etc.

Na abordagem de crianças com anafilaxia a alimentos um terceiro grupo de pessoas deve ser envolvido: os cuidadores. Estas pessoas devem receber todas as informações pertinentes com relação à prevenção de contato com alimentos e especialmente orientados sobre a identificação precoce de um episódio de anafilaxia para que as primeiras condutas sejam prontamente adotadas.

Compete ao médico analisar com os pacientes e/ou seus pais as medidas de prevenção. A busca de informação a *sites* específicos pode ser importante auxiliar. O médico deve elaborar relatórios explicativos a serem entregues nas escolas, creches ou no local de trabalho.

Medicamentos

Os medicamentos são os principais agentes de anafilaxia em pacientes atendidos por alergologistas no Brasil. Muitas vezes pode ser clara a relação entre uso de medicamento com o surgimento de quadro clínico de anafilaxia. Todavia, não existe prova diagnóstica adequada para avaliar a hipersensibilidade à maioria dos medicamentos. Assim, é fundamental conhecer todos os medicamentos usados pelo paciente e a cronologia de sua aplicação.

Em casos nos quais há comprovação de mecanismo IgE mediado, podem ser realizados testes cutâneos de leitura imediata, como por exemplo, para soros, enzimas, alguns antibióticos, anestésicos locais e bloqueadores neuromusculares.

Estabelecido o diagnóstico ou a suspeita bem fundamentada, cabe ao especialista orientar o paciente sobre como evitar novo contato com a droga desencadeante e com fármacos similares. Ao mesmo tempo, o médico deve informar as opções terapêuticas que apresentem a mesma indicação clínica.

Dessensibilização a medicamentos que causaram anafilaxia pode ter indicação em situações especiais. Não esquecer que a tolerância a ser obtida é temporária, enquanto a medicação estiver em uso. A suspensão da droga acarreta a necessidade da repetição do procedimento no futuro, caso o medicamento voltar a ser necessário.

Insetos

Na investigação de reação à picada de insetos como abelhas, vespas e formigas a presença de anticorpos IgE

Tabela 7 - Principais sinônimos e fontes ocultas dos alérgenos alimentares mais frequentes*

Alergia alimentar	Sinônimos	Fontes ocultas
Leite de vaca	Caseína, caseinato, lactose, proteína do soro, lactoalbumina, lactoglobulina	Balas, biscoitos, bolos, cereais matinais, chocolate, embutidos, margarina, manteiga, molhos cremosos, pães, purês, sopas Cosméticos e medicamentos
Ovo	Albumina, globulina, ovoalbumina, ovomucoide, ovomucina	Biscoitos, cereais matinais, massas, molhos, produtos de panificação, sobremesas
Soja	Proteína vegetal texturizada, aromatizante natural e artificial, amido vegetal, shoyu	Alimentos integrais, atum enlatado, balas, biscoitos, cereais matinais, doces, embutidos, misô, molhos, produtos de panificação, sopas, tofu Cosméticos e medicamentos
Trigo	Glúten	Chocolate, sopas prontas, molhos cremosos, temperos prontos
Amendoim		Cereais matinais, comida chinesa e tailandesa, pães, doces, sobremesas
Castanhas e nozes	Amêndoas, gianduia, macadâmia, marzipan, "nougat", pecan, pistache	Cereais, doces, sobremesas
Peixes e frutos do mar		Saladas

* Fonte: adaptado de Steinman⁷³ e Jacob et al.²⁷.

específicos indica sensibilização, podendo ter o caráter diagnóstico na dependência da avaliação médica. Em algumas séries se observou que até 25% dos adultos saudáveis apresentam respostas positivas, sem apresentar reações a insetos. Por outro lado, em pequeno grupo de pacientes com reação anafilática severa não se detecta a presença de anticorpos IgE. Isto reforça o conceito de que não se pode investigar as condições alérgicas somente por determinações de IgE específica.

Orientações de prevenção em pacientes com risco de reação à picada de Himenóptera:

- orientar os pacientes a evitar locais onde haja esses insetos;
- evitar caminhadas em locais de mata fechada;
- evitar o uso de roupas muito coloridas e de perfumes capazes de atrair insetos;
- embalar cuidadosamente os resíduos domésticos;
- não tentar matar insetos;
- dispor de adrenalina;
- portar a medicação de emergência;
- analisar a indicação de imunoterapia específica com venenos.

A imunoterapia específica com veneno de insetos (abelhas e vespas) é eficaz em reduzir o risco de reação sistêmica após nova picada para menos de 5%, sendo que as reações que ocorrem durante a imunoterapia são geralmente mais

brandas do que as ocorridas antes da imunoterapia. A imunoterapia com extrato de corpo total de formiga contém alérgenos relevantes do veneno, acumulando evidências de sua eficácia.

A imunoterapia com veneno de insetos pode ser indicada nos pacientes que apresentem reação anafilática pela picada em que se comprove a sensibilização mediada pela IgE (testes cutâneos e IgE específica no soro). Geralmente, não se recomenda a imunoterapia veneno-específica em pacientes com menos de 16 anos de idade que experimentaram apenas reações cutâneas isoladas e também em pacientes que apresentaram apenas reações locais extensas.

A imunoterapia deve ser continuada por três a cinco anos. Não há teste específico para saber qual a taxa de recaída após suspender a imunoterapia.

Látex

O látex contido em materiais médico-hospitalares e de uso doméstico pode sensibilizar seus usuários e posteriormente induzir quadros alérgicos graves. Essas manifestações são IgE mediadas contra um dos inúmeros antígenos presentes na seiva da árvore *Hevea brasiliensis*.

Pessoas com múltiplas cirurgias, principalmente em idade precoce e com exposição de mucosas, trabalhadores da área de saúde ou que fazem uso de látex, como jardineiros, esteticistas e trabalhadores da construção civil, estão mais expostos ao látex e, portanto, sob maior risco de sensibilização a ele.

Atopia e número de cirurgias realizadas são os principais fatores de risco associados à alergia ao látex. Os sintomas de alergia ao látex são variados e incluem: rinoconjuntivite, asma, urticária, angioedema, anafilaxia e meningite eosinofílica. As reações iniciam-se minutos após o contato com o látex, que geralmente ocorre por via cutânea ou inalatória.

O diagnóstico de alergia ao látex necessita da comprovação da sensibilização ao látex associada à história de reação mediada por mecanismos imunológicos após o contato com o mesmo. A comprovação da sensibilização ao látex pode ser feita pela dosagem de IgE sérica específica contra o látex total ou alguma de suas 14 frações (*Hev b 1 a 14*); de teste cutâneo de leitura imediata com extrato de látex, preferencialmente padronizado; ou através de teste de desencadeamento com látex.

Até 60% dos pacientes alérgicos ao látex apresentam reação após contato com algum alimento de origem vegetal, o que é denominado de síndrome látex-fruta. Mais de 20 alimentos já foram relatados como causadores dessa reação como: castanha portuguesa, banana, abacate, kiwi, mamão papaia, manga, maracujá, pêssego, abacaxi, figo, melão, damasco, ameixa, uva, lichia, cherimóia, acerola, jujuba, tomate, batata, mandioca (aipim), espinafre, pimentão, e trigo sarraceno.

Todo paciente com quadro de alergia ao látex deve ser investigado quanto a presença da síndrome látex-fruta. Apesar dos avanços na imunoterapia específica para látex, a não exposição ao látex ainda é o principal tratamento.

Orientações para prevenção de anafilaxia em alergia ao látex

- Identificar os grupos de risco para alergia ao látex;
- Investigar sensibilização ao látex e alimentos (síndrome látex-fruta) nos grupos de risco;
- Diferenciar os casos de sensibilização dos casos de alergia ao látex;
- Orientar os pacientes quanto à importância de sua situação alérgica e da necessidade de expressá-la em todos os atendimentos de saúde ou situações que possa ter exposição ao látex;
- Fornecer ao paciente um plano de emergência por escrito de que medidas devem ser tomadas no caso de reações ocorrerem (incluindo o uso de adrenalina autoinjetável);
- Recomendar aos pacientes alérgicos ao látex portar luvas isentas de látex para eventual emergência;
- Procedimentos e cirurgias em pacientes sensibilizados ao látex devem ser feitos em ambientes livres de látex.

Orientações quanto ao ambiente livre de látex

- Deve ser o primeiro procedimento do dia a ser realizado naquele ambiente;
- Luvas de látex são proibidas;
- Materiais contendo látex são permitidos desde que: não tenham contato direto com o paciente,

não tenham contato com soluções e produtos que serão aplicados no paciente,

não liberem partículas no ar,

- Medicações acondicionadas em frascos com tampas de borracha que não possam ser substituídas devem ter seus lacres removidos e não perfurados.

Trans-operatório

Anafilaxia durante anestesia geral é fenômeno grave, porém raro. Estima-se que ocorra entre 1:4.500 a 1:30.000 procedimentos, sendo que a fatalidade atinge 6% destes casos.

No período trans-operatório todo paciente está exposto a numerosos agentes com potencial de desencadear reações anafiláticas, como analgésicos, anti-inflamatórios, bloqueadores neuromusculares, antibióticos, látex, opiáceos, sedativos, etc.

Na avaliação é fundamental o conhecimento de todas as medicações utilizadas no período trans-operatório (ficha anestésica). A partir desta informação se estabelece a conduta diagnóstica. A identificação de sensibilização alérgica pode ser efetuada por testes cutâneos com bloqueadores neuromusculares, látex e alguns outros medicamentos.

Caso não for possível estabelecer o diagnóstico etiológico, alguns cuidados são importantes em uma próxima cirurgia. Dessa forma, antibióticos no período operatório devem ser administrados lentamente com monitorização hemodinâmica. Drogas com propriedades de liberar histamina (morfina, d-tubocurarina, vancomicina, relaxantes musculares quaternários) também devem ser administrados lentamente, principalmente nos asmáticos e portadores de doenças cardiopulmonares. O uso de pré-medicação, com anti-histamínicos e corticosteroides, não previne, mas pode reduzir a gravidade das reações.

Contrastes radiológicos

A principal medida na prevenção de reação a medicamentos consiste em evitar o uso do agente causador, o que requer um diagnóstico prévio baseado em critérios clínicos ou através de testes alérgicos. No caso de reação a contrastes iodados, antes de nova exposição a estes agentes pode ser indicado o uso de medicações, como anti-histamínicos (anti-H1 e anti-H2) e corticosteroides. Entretanto, existem relatos de reações adversas aos contrastes iodados, mesmo com o uso prévio dessas medicações.

Anestésicos locais

Anestésicos locais raramente provocam reações alérgicas. De modo geral, as manifestações clínicas associadas à aplicação destas drogas são provocadas por reação vasovagal. Todavia, é possível avaliar a hipersensibilidade aos anestésicos locais seguindo métodos padronizados de aplicação de testes cutâneos e reintrodução gradativa das mesmas.

Anafilaxia por exercício

A história natural da anafilaxia induzida por exercícios mostra melhora ou inatividade clínica em cerca da metade

dos casos, dentro de um período de observação de dez anos. Os testes diagnósticos incluem as corridas programadas ou mais comumente os testes provocativos padronizados em esteiras por meia hora, além da dosagem da triptase sérica tanto basal quanto pós-eventos anafiláticos. Quando positivos, confirmam o diagnóstico da anafilaxia induzida por exercícios, porém testes negativos não a excluem. Somente o resultado positivo é confirmatório. Há implicações médico-legais óbvias em provocações com esteiras ou corridas, e é sempre necessária a obtenção de consentimento informado assinado pelos pacientes e pelos responsáveis em caso de menores de idade.

Várias atitudes podem diminuir ou prevenir a ocorrência de crise por exercícios, a saber: não se alimentar 4-6 horas anteriores a exercícios; não ingerir os alimentos para os quais existe sensibilização mediada por IgE ou relação com a precipitação da anafilaxia pós-prandial; não exercitar-se quando a temperatura ambiente estiver muito fria, muito quente, muito úmida, e também, quando a atmosfera apresentar muitos aeroalérgenos (polens) e/ou poluentes (exercícios então devem ser sempre *indoors*); disponibilidade de adrenalina; a realização dos exercícios sempre acompanhados por pessoas que também saibam reconhecer a anafilaxia e dominem a técnica do emprego da medicação de emergência; ter telefone celular disponível; estar próximo a centros de tratamento médico emergencial; não praticar exercícios em trilhas afastadas; usar alerta médico do tipo bracelete ou cordão identificando o problema e os telefones para contato emergencial. Um plano de ação emergencial deverá ser programado com antecedência.

É fundamental a interrupção dos exercícios imediatamente após o surgimento dos primeiros sinais e sintomas prodromáticos (dermatológicos), impedindo assim a progressão para a anafilaxia plena e perigosa.

Os anti-H1 geralmente não costumam prevenir a anafilaxia induzida por exercícios, com o agravante de mascarar os sinais dermatológicos iniciais (prurido, *flushing*, urticária e angioedema), permitindo assim a continuidade perigosa dos exercícios, o que pode levar à morte por asfixia (edema de glote) ou por colapso cárdio-circulatório (hipotensão arterial grave). Há, no entanto, alguns pacientes que reportam benefício preventivo e terapêutico com os anti-H1. Os anti-H2 interferem com a digestão dos alimentos, e podem facilitar a absorção de alérgenos alimentares, e conseqüentemente deverão ser sempre evitados.

Com a educação do paciente, objetiva e clara, sobre esta a condição anafilática, o retorno à prática rotineira de exercícios, com boa segurança, é frequentemente obtido. Um plano de ação emergencial deverá ser programado com antecedência.

Anafilaxia idiopática

A anafilaxia idiopática é a única anafilaxia que responde à corticoterapia prolongada (prednisona oral). O tratamento empírico na anafilaxia idiopática com corticoide e anti-H1 reduz a frequência e a severidade dos seus episódios. Epinefrina autoinjetera (EpiPen®, Anapen®) deverá ser sempre prescrita e administrada por via intramuscular na região anterolateral

da coxa nos eventos anafiláticos destes pacientes. A indisponibilidade desses produtos no Brasil determina o uso de ampolas de adrenalina.

O tratamento profilático na anafilaxia idiopática inclui a administração diária de cerca de 60 mg de prednisona oral por algumas semanas, com redução progressiva para dias alternados até a sua suspensão completa dentro de três meses, associada ao anti-H1 também oral. Pode ser necessária a introdução oral dos seguintes fármacos com potencial efeito poupador do corticoide: anti-H2, cetotifeno, beta-2-agonistas, anti-leucotrienos, e possivelmente o omalizumabe.

10. Anafilaxia em consultório

A anafilaxia é uma situação que pode ser vivenciada por médicos das mais diversas áreas de atuação e nos mais diferentes ambientes, sendo particularmente importante ao médico que atua em alergologia. A padronização do diagnóstico e da rapidez de conduta têm se mostrado fundamentais quanto ao prognóstico do paciente.

As atividades específicas de um ambulatório de imunologia possibilitam o surgimento de reações alérgicas sistêmicas, principalmente quando da realização de testes cutâneos com alérgenos (puntura ou intradérmicos), provas de provocação ou reintrodução e na aplicação de alérgenos da imunoterapia específica.

A incidência de reações sistêmicas aos testes cutâneos com alérgenos é pequena, exceção feita aos venenos de himenópteros e medicamentos. Reações sistêmicas com inalantes ocorrem em cerca de 1 a 4% e com venenos de insetos em 12% dos pacientes. Reações fatais com imunoterapia ocorrem em uma proporção de um caso para cada dois milhões de doses aplicadas. Provoações orais com alimentos apresentam cerca de 0,8% de reações sistêmicas que necessitam de adrenalina. No entanto, mesmo com pequena frequência, o potencial de ocorrência de uma reação anafilática em pacientes alérgicos justifica todo o cuidado especial que devemos ter nos consultórios especializados.

A imunoterapia com alérgenos deve obedecer a uma padronização rígida. Desta forma, evitam-se erros de alérgenos ou das doses aplicadas, principais fatores associados a reações sistêmicas. A redução da quantidade de alérgeno aplicada pode ser uma medida eficaz em determinadas situações, como na mudança de lotes do extrato, quando o paciente apresentou uma reação prévia importante, durante as estações polínicas ou quando ocorrerem intervalos prolongados entre uma aplicação e outra. Constitui uma boa conduta evitar a aplicação de alérgenos em pacientes febris, durante infecções ou com manifestações de asma não controladas. Após a aplicação o paciente deve permanecer sob supervisão no local por no mínimo 30 minutos.

O ambulatório deve estar equipado com medicamentos e material apropriado para atendimento rápido. É recomendável que o especialista e seu grupo de trabalho tenham experiência com situações de emergência, iniciando pelo reconhecimento precoce de sinais e sintomas de anafilaxia e disponham de um roteiro de ação para estas situações.

A imediata intervenção para o acesso das vias aéreas e à circulação, com o objetivo principal da manutenção adequada dos sinais vitais, é o primeiro passo na conduta emergencial. A rapidez na administração da adrenalina aquosa por via intramuscular na concentração de 1/1.000, dose de 0,2 a 0,5 mL (0,01 mg/kg em crianças, máximo de 0,3 mL) pode ser o diferencial para a boa evolução do quadro clínico. Está provado que uma das causas relacionadas com as reações fatais é o retardo na aplicação de adrenalina. Também está comprovado que a velocidade de absorção da adrenalina e o pico sérico máximo são atingidos mais rapidamente quando se utiliza a via intramuscular. A intervenção medicamentosa subsequente vai depender da resposta terapêutica à adrenalina e da gravidade da reação anafilática. Os anti-histamínicos (difenidramina 25 a 50 mg para adultos e 1 mg/kg, dose máxima de 50 mg, na criança) e os corticosteroides (dose equivalente a 1 a 2 mg/kg de metil-prednisolona a cada seis horas) devem ser considerados como medidas mais tardias no tratamento da reação.

Algumas atitudes imediatas podem ser decisivas no desfecho de uma reação anafilática:

- estabelecer vias aéreas pérvias;
- checar sinais vitais;
- administrar adrenalina por via intramuscular;
- administrar oxigênio;
- colocar paciente em posição supina.

Quem trabalha em alergologia ou realiza procedimentos potencialmente perigosos em relação à anafilaxia deveria possuir em seu ambulatório ou consultório alguns materiais básicos para o atendimento desses casos. Na Tabela 8 se apresenta uma lista de materiais básicos para o atendimento de reações anafiláticas.

11. Orientações especiais

Uso de adrenalina

A adrenalina atua na anafilaxia devido aos efeitos agonistas alfa-1 adrenérgicos que resultam em vasoconstrição. Portanto, o seu uso resulta no alívio e prevenção do edema de laringe, hipotensão e choque, e deve ser administrada logo que o diagnóstico de anafilaxia seja suspeitado. A não utilização dessa substância de modo precoce aumenta o risco de anafilaxia bifásica, encefalopatia isquêmica e de óbito.

A adrenalina aquosa, na concentração 1/1.000, na dose de 0,2 a 0,5 ml (0,01 mg/kg em crianças, máximo de 0,3 mg) por via intramuscular na face anterolateral da coxa a cada cinco a dez minutos, é a primeira medicação a ser administrada ao paciente.

Administração intravenosa pode ser considerada em pacientes pouco responsivos a adrenalina intramuscular, onde haja tempo insuficiente para o transporte de emergência ou o transporte prolongado seja necessário. Não existe dosagem estabelecida para adrenalina intravenosa, porém recomenda-se o uso de uma solução de 1:100.000 (1 ml de 1:1000 em 100 ml de solução salina) em bomba de infusão

Tabela 8 - Equipamentos e medicamentos necessários para pronto-atendimento em anafilaxia

Essencial	Seringas descartáveis Tubo de oxigênio Adrenalina aquosa 1:1.000 Difenidramina injetável Corticosteroides injetáveis Ambu, tubo endotraqueal, laringoscópio Kit endovenoso Líquidos expansores Broncodilatadores beta2-agonistas Solução salina Glucagon
De suporte	Dopamina Bicarbonato de sódio Aminofilina Atropina Luvas sem látex Equipamento para sucção
Opcional	Desfibrilador Gluconato de cálcio Neurolépticos Lidocaína

na velocidade de 30-100 ml/h, sendo controlada de acordo com resposta clínica ou efeitos colaterais.

No Brasil a adrenalina é comercializada em ampolas, não sendo disponível nos dispositivos autoinjetores, exceto em empresas de importação. Uma opção no nosso meio pode ser o uso de seringas preenchidas com a dose recomendada. No entanto, vale salientar que a adrenalina em seringas é degradada dentro de três a quatro meses, mesmo quando protegida da luz.

Os dispositivos autoinjetores são encontrados com doses únicas de 0,15 mg, 0,3 mg, e mais recentemente, 0,5 mg. Dessa forma somente podem ser utilizados uma vez e têm meia vida limitada de no máximo 24 meses. Apresentam também mecanismos de segurança que reduzem a possibilidade de injeção acidental e desperdício do medicamento.

Todos pacientes que tenham risco de anafilaxia fatal (sensibilidade a alimentos, veneno de insetos, por exemplo) devem dispor de adrenalina e ser orientados quanto ao uso da mesma, particularmente ao reconhecer os sinais precoces de anafilaxia.

Anafilaxia fatal

A presença de certos fatores de risco está associada à anafilaxia grave ou fatal. Destacam-se os extremos de idade, gravidez, presença de comorbidades (asma e doenças respiratórias crônicas, atopia, doença cardiovascular e mastocitose), o uso de beta-bloqueadores e de inibidores de enzima de conversão da angiotensina.

Alterações nas vias de degradação dos mediadores também podem se associar com anafilaxia fatal, pois podem resultar em aumento dos níveis basais destas substâncias, tais como triptase, histamina, bradicinina (baixa atividade sérica da enzima de conversão de angiotensina) e fator ativador das plaquetas (PAF) (baixa atividade sérica da acetilhidrolase do PAF).

Indivíduos com história de uma reação anafilática grave prévia são mais suscetíveis a terem reações graves no futuro. Pacientes com asma, particularmente se não controlados, apresentam alto risco bem determinado para anafilaxia fatal por alimentos, particularmente, adolescentes e adultos jovens. Esta associação, entre asma e anafilaxia, ocorre em até 90% dos casos de eventos fatais.

Doenças cardiovasculares de base foram identificadas em torno de um terço dos casos de anafilaxia fatal. Além das maiores repercussões circulatórias nesses pacientes, provavelmente a abundância de mastócitos nos tecidos cardíacos particularmente na doença cardíaca isquêmica e nas cardiomiopatias dilatadas deve contribuir para os casos de fatalidade.

A anafilaxia pode rapidamente evoluir para o óbito dentro de alguns minutos após o contato com o agente causal. A administração precoce de adrenalina é fundamental para prevenir a anafilaxia fatal. Reações bifásicas também podem ser fatais e os pacientes sempre devem ser liberados do hospital com orientação para utilizar adrenalina autoinjetable. Estas reações geralmente ocorrem em 24 horas, porém podem aparecer após alguns dias.

Triptase no soro

A triptase é um dos mediadores liberados por mastócitos e basófilos durante a anafilaxia. O nível sérico de triptase pode ser utilizado como marcador da ocorrência de anafilaxia, embora esta determinação nem sempre esteja disponível nos serviços de emergência.

A comparação da dosagem de triptase sérica em momentos diferentes, iniciando com uma determinação basal, é mais útil do que medidas isoladas. O melhor período para dosar esse marcador é até duas horas após o início dos sintomas, porém nunca após seis horas. A triptase raramente está elevada na anafilaxia associada a alimentos ou em pacientes normotensos no curso da anafilaxia. Outras condições que podem provocar níveis aumentados de triptase são o infarto agudo do miocárdio e mastocitose. Portanto, ausência de um nível elevado de triptase não exclui o diagnóstico clínico de anafilaxia. Em pacientes alérgicos ao veneno de abelha a determinação sérica de triptase em nível elevado indica maior probabilidade de reação grave ou fatal em episódio futuro.

12. Orientação para manejo de novas reações

Educação e informação

A possibilidade de sofrer novamente uma reação grave determina enorme apreensão e interfere na qualidade de vida de pacientes e familiares. A educação de pacientes, familiares e pessoas envolvidas no seu cuidado ajudam a

reduzir a apreensão e medo, devolvendo a segurança aos mesmos.

Pacientes que sofreram anafilaxia devem ser encaminhados para o alergologista para avaliar os riscos de reações, comorbidades e tratamentos concomitantes. O especialista em alergia tem papel fundamental no diagnóstico etiológico, na orientação e acompanhamento pós-crise. O paciente e os responsáveis pelo seu cuidado, em casa e na escola, devem receber informação adequada de modo a evitar contato com desencadeantes comprovados ou suspeitos. As medidas preventivas devem sempre ser individualizadas, sendo que alguns fatores devem ser levados em consideração tais como a idade, ocupação, *hobbies*, condições na residência, acesso aos serviços de saúde e a ansiedade do paciente. As informações devem ser revistas periodicamente.

A comunidade deve receber instruções sobre como reconhecer, adotar as medidas preconizadas pelo médico assistente e também como prevenir novos episódios. Educação médica continuada sobre reações anafiláticas deve ser fornecida de modo regular a todos os profissionais da área da saúde incluindo médicos, enfermeiras, auxiliares de enfermagem além de pessoal paramédico.

Além da prevenção do contato, pacientes e familiares devem ser orientados sobre a conduta em situações de emergência. Esta deverá ser fornecida em material impresso, individualizado. Paciente e familiares devem ser instruídos sobre a aplicação de medicação de emergência. É conveniente que o paciente tenha um cartão de identificação com a sua condição de alérgico. O risco de fatalidade por anafilaxia é maior em pacientes com asma, doença cardiovascular e em idosos. Portanto, estes grupos de pacientes devem receber atenção especial na adoção de medidas preventivas.

A adrenalina deve estar disponível em todos os serviços médicos e é recomendável também em locais públicos onde a anafilaxia possa ocorrer. A aplicação é intramuscular e as doses adequadas ao peso da criança. Mesmo após o uso da adrenalina, o paciente deve procurar o hospital mais próximo e permanecer em observação por 12 a 24 horas para tratamento de eventual reação bifásica ou da anafilaxia prolongada.

Todos os profissionais envolvidos no atendimento de emergência, suporte cardíaco e de apoio à vida devem ser treinados a usarem epinefrina autoinjetable nos indivíduos a serem tratados por anafilaxia que ocorra na comunidade. Esses pacientes devem ser referidos a especialista para identificação do agente desencadeante e para tratamento de longo prazo.

O primeiro episódio de anafilaxia pode ser fatal. É importante então aumentar a conscientização sobre a reação anafilática como uma alergia capaz de levar ao óbito e difundir este conhecimento entre professores, treinadores, técnicos, diretores de acampamentos, cuidadores de crianças, trabalhadores da indústria de alimentos e de restaurantes.

A conscientização do público leigo sobre o reconhecimento precoce dos sinais da reação anafilática assim como da utilização de epinefrina autoinjetable deve ser intensamente implementadas. Os dispositivos de adrenalina autoinjetaíveis devem estar disponíveis em todos os locais públicos onde a

reação anafilática possa ocorrer. A informação clara de todos os ingredientes “ocultos” em alimentos industrializados deve constar do seu rótulo.

Orientações para o médico clínico

Algumas atitudes o médico deve seguir para reduzir a incidência de anafilaxia e mortes por anafilaxia:

a) Medidas gerais:

- obter história detalhada de alergia a drogas;
- evitar drogas com reatividade cruzada, imunológica ou bioquímica, com qualquer agente ao qual o paciente seja sensível;
- administrar drogas preferentemente por via oral, evitar a parenteral;
- utilizar apenas drogas com indicação precisa;
- manter o paciente no consultório por 20 a 30 minutos após ter aplicado alguma droga injetável;
- considerar esperar por duas horas no caso de o paciente receber medicação no consultório, desde que nunca a tenha recebido por via oral, anteriormente.

b) Orientação para pacientes com risco de nova reação anafilática:

- o paciente deve carregar consigo uma placa identificando a sua condição de alérgico e informando o nome de familiar e do médico alergista;
- deve portar a medicação de emergência;
- devem ser ensinados como efetuar a autoaplicação de epinefrina e orientados a portar sempre o *kit* de epinefrina;
- instruir o paciente no reconhecimento precoce de sinais e sintomas de anafilaxia;
- descontinuar agentes betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores da monoamino-oxidase e certos antidepressivos tricíclicos quando possível;
- usar técnicas preventivas quando os pacientes necessitam se submeter a procedimento médico ou receber agente que o coloque sob risco. Tais técnicas incluem o pré-tratamento, provocação e dessensibilização. Lembrar que medicamentos (anti-histamínicos e corticoides orais) ingeridos antes do contato com o alérgeno (por exemplo, antes da ingestão de determinados alimentos) não protegem o paciente das reações graves e não devem ser considerados como substitutos da adrenalina.

c) Medidas para pacientes com risco de alergia alimentar:

- incentivar o aleitamento natural exclusivo por tempo prolongado a lactentes com alto risco de desenvolverem alergia alimentar;
- durante a amamentação, a nutriz deve ser orientada a retirar de sua dieta alimentos como amendoim, nozes,

e frutos do mar para evitar sensibilização via leite materno;

- introduzir alimentos sólidos somente após os seis meses de idade;
- postergar a ingestão de amendoim, nozes, frutos do mar para após os três anos de vida;
- para lactentes de risco sem a possibilidade de aleitamento materno exclusivo o uso de fórmulas hipo-alérgicas parcialmente hidrolisadas ou extensamente hidrolisadas está indicado;
- pacientes e/ou responsáveis devem conhecer a nomenclatura usada pela indústria de alimentos na composição dos produtos;
- pacientes e/ou responsáveis devem ler com atenção rótulos de alimentos industrializados;
- pacientes devem portar a medicação de emergência.

d) Prevenção em pacientes com risco de reação à picada de Himenóptera:

- orientar os pacientes a evitar locais onde haja esses insetos;

Quadro 6 - Mensagem para o público leigo

• Quem está sob risco?

Qualquer pessoa, especialmente aquelas alérgicas a alimentos tais como amendoim, nozes, frutos do mar, peixe, leite, ovo, ou a picada de insetos, látex e medicamentos.

• Quando pode acontecer?

Dentro de minutos, em qualquer momento que a pessoa alérgica entrar em contato com o agente desencadeante.

• Como saber?

Vários sintomas acontecem ao mesmo tempo, tais como prurido palmo-plantar e no couro cabeludo, espirros, urticária, rubor, dificuldade para respirar, vômitos, diarreia, tontura, confusão mental ou choque.

• Onde pode acontecer?

Em qualquer local, como na residência, restaurante, escola, creche, academias de esporte, acampamentos, carro, ônibus, trem e avião.

• Como proceder?

Injetar epinefrina, chamar o serviço local de atendimento de emergência, e notificar os familiares do paciente (nesta ordem!). Aja rapidamente. A reação anafilática pode ser leve assim como fatal.

• Por que é necessário o acompanhamento?

A anafilaxia pode ocorrer várias vezes. Os agentes desencadeantes devem ser confirmados, e estratégias preventivas de longo prazo devem ser implementadas.

- evitar caminhadas em locais de mata fechada;
- evitar o uso de roupas muito coloridas e de perfumes capazes de atrair insetos;
- embalar cuidadosamente os resíduos domésticos;
- não tentar matar abelhas, vespas, marimbondos ou formigas;
- pacientes devem portar a medicação de emergência.

Referências

1. Bansal PJ, Marsh R, Patel B, Tobin MC. Recognition, evaluation, and treatment of anaphylaxis in the child care setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:55-9.
2. Ben-Shoshan M, Clarke A.E. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66:1-14.
3. Bernd LAG, Fleig FM, Alves MB, Bertozzo R, Coelho M, et al. Anafilaxia no Brasil - Levantamento da ASBAI. *Rev bras alerg imunopatol* 2010;33:190-8.
4. Bernd LA, Solé D, Pastorino AC, Prado EA, Castro FM, Rizzo MC, et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. *Rev bras alerg imunopatol* 2006;29(6):283-91.
5. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(1):47-53.
6. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016-8.
7. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:326-31.
8. Brown SG, Wiese MD, Blackman KE, Heddle RJ. Ant venom immunotherapy: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2003;361:1001-6.
9. Campbell RL, Luke A, Weaver AL, St Sauver JL, Bergstralh EJ, Li JT, et al. Prescriptions for self-injectible epinephrine and follow up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:631-6.
10. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007;27:213-30.
11. Chapman JA, Bernstein L, Lee RE, American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 Suppl 2):S1-68.
12. Choo K, Sheikh A. Action plans for the long-term management of anaphylaxis: systematic review of effectiveness. *Clin Exp Allergy* 2007;37(7):1090-4.
13. Condemni JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):S107-10.
14. Dolen WK. IgE antibody in the serum – detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003;58:717-25.
15. Ebo DG, Fischer MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007;62:471-87.
16. Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(2):351-62.
17. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2009;40:15-31.
18. FAAN. The Food Allergy and Anaphylaxis Network. Disponível em: www.foodallergy.org. Acessado em 12 de janeiro de 2012.
19. Frew AJ. What are the ideal features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy* 2011;66:15-24.
20. Gaspar A, Pires G, Matos V, Loureiro V, Almeida MM, Pinto JR. Prevalence and risk factors for latex-fruit syndrome in patients with latex allergy. *Rev Port Imunoalergol* 2004;XII:209-23.
21. Geller M. Anafilaxia idiopática em criança. *Rev bras alerg imunopatol* 2004;27:76-9.
22. Geller M. Anafilaxia induzida por exercício com dependência alimentar. *JBM* 1993.
23. Golden DB. Insect Sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:261-72.
24. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter: update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4.
25. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93.
26. Gruchalla RS. 10-Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S548-59.
27. Jacob CM, Castro AP, Yonamine GH, Souza FF, Brandão AC, Ribeiro LA. Alergia Alimentar. In Jacob CM, Pastorino AC, Schwartzman BS, Maluf Jr PT *Alergia e Imunologia para o Pediatra- 2a edição- Barueri, SP Manole* 2010, p289-313.
28. Kemp AS. Action on anaphylaxis action plans. *J Paediatr Child Health* 2010;46:554-6.
29. Kemp SF, Lockey RF, Fimons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *WAO Journal* 2008;S18-26.
30. Khan DA, Solensky R. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S126-37.
31. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011;41:923-38.
32. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstaein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-523.
33. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
34. Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:533-43.
35. Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:429-51.
36. Mertes PM, Lambert M, Regnier MA, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin C, Moutin-Faivre D, et al. What investigation should be undertaken when faced with worsening perioperative anaphylaxis? *Rev Fr Allerg* 2009;49:437-42.
37. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
38. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin N Am* 2010;94:761-89.
39. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youtlen LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2008;39:43-61.
40. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 869-86.
41. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen KC, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;1;65(6):681-9.
42. 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.
43. Muraro A, Roberts G, Simons F. New visions for anaphylaxis: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(Suppl 19):40-50.

44. Murphy KR, Hopp RJ, Kittelson EB, Hansen G, Windle ML, Walburn JN. Life-threatening asthma and anaphylaxis in schools: a treatment model for school-based programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:398-405.
45. Myorga C, Sanz ML, Gamboa PM, Garcia BE. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:103-9.
46. Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N, Di Gesu RW, Di Gesu GMS, Rosário Filho N, et al. Projeto Diretrizes (AMB/CFM). Anafilaxia: Diagnóstico. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/anafilaxia_diagnostico.pdf
47. Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N, Di Gesu RW, Di Gesu GMS, Rosário Filho N, et al. Projeto Diretrizes (AMB/CFM). Anafilaxia: Tratamento. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/anafilaxia_tratamento.pdf
48. Peters AT, Kim JS. Principles of evaluation and treatment: diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Patterson's Allergic Diseases, 7th ed., Grammer LC and Greenberger PA (ed), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 123-135, 2009.
49. Pongracic JA, Kim JS. Update on epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:94-8.
50. Portnoy JM, Amado M. Evidence-based Allergy Diagnostic Tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:455-61.
51. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.
52. Pumphrey RSH. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:451-2.
53. Quadros-Coelho M A, Coelho-Filho RM, Coelho AM, Alencar GG, Marques PQ, Solé D. Reações anafiláticas em serviço de urgência: tratamento farmacológico em 61 pacientes. *Rev bras alerg imunopatol* 2010;33(5):199-202.
54. Rawas-Qalaji M, Simons FER, Collins D, Simons RJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:500-3.
55. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
56. Boyce JA, Assaad A, Burks WA, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
57. Schiavino D, Nucera E, Roncalo C, Pollastrini E, De Pasquale, T, Lombardo C, et al. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:136-42.
58. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Med Clin N Am* 2010; 94:665-79.
59. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-7.
60. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FER. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009;64:204-12.
61. Sicherer SH, Mahr T and the Section on Allergy and Immunology. Clinical report- management of food allergy in the school setting. *Pediatrics* 2010;126:1232-38.
62. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1 Suppl):S2-24.
63. Simons FE. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy* 2011;66(suppl 95):31-4.
64. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.
65. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2-24.
66. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33-7.
67. Simons FE. Anaphylaxis in infants: Can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:537-40.
68. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S161-81.
69. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:384-93.
70. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:354-61.
71. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduzzo LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(6):943-7.
72. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, Bloomberg GL, Castells MC, Mendelson LM, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
73. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):241-50.
74. Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675.
75. Weissman DN, Lewis DM. Allergic and latex-specific sensitization: route, frequency, and amount of exposure that are required to initiate IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S57-63.

Correspondência:
 Luiz Antonio Guerra Bernd
 Rua Mariante, 257 - conj. 105
 CEP 90430-181 – Porto Alegre, RS