

Anafilaxia: reconhecimento e abordagem. Uma revisão para o clínico*

Anaphylaxis: recognition and management. A review for the general practitioner

Fernando Sabia Tallo¹, Sérgio Graff², Leticia Sandre Vendrame³, Renato Delascio Lopes⁴, Antonio Carlos Lopes⁵

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos recentes revelam o crescimento da incidência e prevalência da anafilaxia. Trata-se de afecção clínica potencialmente fatal e própria de ambientes de urgência e emergência, por isso sua importância para o clínico. Esse artigo objetivou revisar o assunto e apresentar os recentes conhecimentos para diagnóstico e abordagem terapêutica da anafilaxia.

CONTEÚDO: As diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) para avaliação e abordagem da anafilaxia publicada em 2011 forneceu uma perspectiva global no que se refere aos fatores de risco, fatores desencadeantes, diagnóstico clínico, profilaxia e tratamento da anafilaxia. A importância do conhecimento pelo clínico para reconhecimento precoce e de aspectos particulares do tratamento e orientação do paciente que sofre episódio anafilático com encorajamento para utilização de protocolos.

CONCLUSÃO: Na anafilaxia o reconhecimento precoce e o uso de protocolos de tratamento na sala de emergência são fundamentais para a boa evolução do paciente. O uso de epinefrina permanece como a base do tratamento. A fisiopatologia segue sem reconhecimento pleno. São necessários mais estudos prospectivos em humanos para melhora das evidências na abordagem.

Descritores: Anafilaxia, Epinefrina, Medicina de emergência.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Recent studies show increases in incidence and prevalence of anaphylaxis. It is potentially fatal clinical condition itself and of the urgent and emergency environments, so its importance for the clinician. This article aims to review the matter and submit to the recent clinical knowledge to diagnosis and therapeutic management of anaphylaxis.

CONTENTS: The World Allergy Organization (WAO) Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis published in early 2011 provide a global perspective on patient risk factors, triggers, clinical diagnosis, treatment, and prevention of anaphylaxis. The relevance of knowledge by the physician for early recognition and treatment of specific aspects and orientation of the patient who had anaphylaxis with encouragement for the use of protocols.

CONCLUSION: Early recognition of anaphylaxis and the use of treatment protocols in the emergency room are fundamental to good patient outcomes. The use of epinephrine remains the mainstay of treatment. The pathophysiology follows without full recognition. Further prospective studies are needed in humans to improve the evidence approach.

Keywords: Anaphylaxis, Emergency medicine, Epinephrine.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é um desafio em termos de diagnóstico e tratamento. O choque anafilático tem seu modelo experimental muito menos explorado que outros tipos de choque e seus mecanismos ainda estão sobre investigação. Diversos conceitos têm sido publicados baseados em estudos epidemiológicos retrospectivos e há uma carência em ensaios clínicos aleatórios no assunto. A Organização Mundial de Alergia (WAO) desenvolveu em 2011¹ as diretrizes para a abordagem e tratamento da anafilaxia. Aspectos como identificação de pacientes vulneráveis, fatores de risco para anafilaxia grave ou fatal, cofatores de amplificação dos sintomas, mecanismos que incitam o início da crise, pronto diagnóstico clínico, bases do início do tratamento e profilaxia de recorrências foram contribuições fundamentais da diretriz. A incidência da anafilaxia vem aumentando nos países desenvolvidos e em desenvolvimento representando aumentos significativos nos custos do sistema de saúde².

O objetivo deste estudo foi resumir para o clínico aspectos atuais baseados nas evidências disponíveis e nas recentes diretrizes.

1. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

3. Médica Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

4. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da *Duke University*. Durhan. EUA

5. Professor Livre Docente e Titular da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP); Diretor da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 08 de fevereiro de 2012

Aceito para publicação 10 de julho de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando Sabia Tallo

Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Rua Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: talllo@ig.com.br

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da anafilaxia deve ser subestimada. Presume-se que vários casos não são diagnosticados ou relatados fugindo as estimativas. Alguns estudos mostram incidência³ de 4-50 casos por 100.000 pessoas ano e uma prevalência de 0,05% a 2%^{4,5}. A incidência aumentou na última década e os pacientes mais envolvidos são jovens⁶. A anafilaxia nos procedimentos anestésicos varia entre 1 e 10.000, 1 e 20.000⁷ e a incidência com bloqueadores neuromusculares 1/6500 procedimentos. Anafilaxias associadas ao látex parecem mais comuns em crianças com várias cirurgias e espinha bífida. Um estudo envolvendo 133.591 crianças mostrou incidência de anafilaxia entre crianças 4,8/10.000 crianças ano⁸. Entre as crianças o principal fator alérgico são alimentos (amendoim, leite, nozes)⁹, entre os adultos¹⁰ o principal responsável são os fármacos (anti-inflamatórios e antibióticos) seguidos por alimentos e envenenamentos com grande variação entre os estudos e a geografia. Há poucos estudos sobre anafilaxia nas unidades de urgência e emergência ou no pré-hospitalar, a maioria são estudos retrospectivos^{11,12}. De todos os casos de reação alérgica a anafilaxia representou 1% dos casos de cada 4/1000 admissões por ano¹³. A mortalidade da anafilaxia é estimada em menos que 2% dos casos são responsáveis por cerca de 1000 mortes por ano nos EUA e metade dos casos tem relação com penicilina. Mulheres jovens são especialmente afetadas por alimentos e homens idosos por picadas de insetos¹⁴.

DEFINIÇÕES

A definição de anafilaxia é uma reação alérgica grave de início súbito e potencialmente fatal¹⁵. O choque anafilático corresponde a manifestação mais grave da anafilaxia¹⁶. O termo reação anafilatoide é uma reação de hipersensibilidade não mediada por IgE. Anafilaxia refere-se a ambos os mecanismos fisiopatológicos relacionados, e não relacionados a mediação com IgE sem possibilidade de distinção clinicamente.

FATORES DE RISCO

Os pacientes mais vulneráveis na clínica médica são as crianças, gestantes, adolescentes e idosos. Os fatores de risco parecem ter distribuição uniforme no mundo¹⁷. Em estudos prospectivos a asma grave possui íntima relação com quadros anafiláticos, episódios de anafilaxia alimentar com histórico de asma mostraram-se preditiva para dispnéia e parada cardíaca. Já em pacientes com anafilaxia a picadas de insetos os fatores de risco ligados a aumento da gravidade são: idade, doença cardiovascular pré-existente, distúrbios dos mastócitos (mastocitose está relacionada¹⁸ com anafilaxia fatal), tratamento concomitante com betabloqueadores ou inibidores de enzima de conversão da angiotensina, níveis séricos elevados de triptase, reação alérgica grave anterior, tipo de picada de inseto (abelhas conferem mais risco). Alguns outros fatores (cofatores) parecem ser responsáveis por uma espécie de “amplificação” da anafilaxia: febre, exercício, estado pré-menstrual, infecção aguda da via aérea superior, álcool e estresse.

FATORES DESENCADEANTES

Os alimentos são os principais fatores desencadeantes em adolescentes e crianças. Em crianças sensibilização a um ou mais alimen-

tos são comuns e eventualmente sem sintomas, em um estudo com crianças de um ano observou-se sensibilização de 10% da amostra com ovos não cozidos, amendoim e gergelim. O mesmo antígeno pode provocar diferentes sintomatologias, dependendo da reação entre o componente do antígeno e o IgE. A ordem *hymenoptera* (vespas, abelhas) vem sendo implicadas com a anafilaxia associada à picada de insetos na América do Norte e Europa. Em relação à anestesia um estudo¹⁹ com 2516 encontrou que 72% dos pacientes tiveram alguma reação com IgE. Em adultos bloqueadores neuromusculares (58%), látex (20%), antibióticos (13%). Um recente estudo da chamada imunoterapia subcutânea (ISCT), revelou que 4% de 28.000 injeções evoluíram com reações sistêmicas²⁰. Ainda não há entendimento sobre a fisiopatologia das reações anafiláticas mediadas por IgG, alguns marcadores vêm sendo utilizados na tentativa de diferenciá-los das reações com IgE²¹.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA ANAFILAXIA

Foram propostos critérios clínicos no intuito de reconhecimento precoce da anafilaxia baseados em consenso e validados por estudo retrospectivo²² realizado nas unidades de emergência, sensibilidade [96,7%, 95% (IC) 88,8–99,9] especificidade (82,4%, 95% IC 75,5–87,6). A anafilaxia é altamente provável se um desses critérios estiver presente: a) início agudo (minutos a poucas horas) com envolvimento de pele, mucosas ou ambos e, no mínimo, um dos seguintes: comprometimento respiratório, hipotensão ou sintomas associados com disfunção orgânica. b) início de dois ou mais dos seguintes sintomas depois do contato com provável alérgeno: envolvimento de pele ou mucosas, comprometimento respiratório, hipotensão ou sintomas associados, sintomas gastrintestinais persistentes. c) diminuição de pressão arterial depois de contato com alérgeno conhecido para o paciente: crianças (pressão sistólica < 70 mmHg de 1 mês até um ano, 70 mmHg +2 x idade de 1 a 10 anos de idade e menor que 90 mmHg para os demais), adultos ou pressão sistólica menor que 90 mmHg ou variação > 30% da sua pressão basal.

Essa classificação é fácil para o clínico e engloba vários órgãos e sistemas que podem estar implicados. Sintomas de pele e mucosas (prurido, rubor, edema da língua, lábios) são os mais presentes em adultos e crianças, depois os respiratórios (dispnéia, congestão, broncoespasmo, estridor, hipoxemia) responsáveis por 45% a 60% das mortes²³.

O clínico deve lembrar que a anafilaxia e seu tratamento também podem ser relacionados com sintomas cardiológicos como arritmias e síndrome coronária aguda com mastócitos identificados em vasos coronários e possivelmente relacionados com liberação de mediadores e espasmos coronários. O aparecimento da bradicardia habitualmente se relaciona com a hipovolemia²⁴.

Outro ponto importante para o clínico é identificar os sintomas na medicina intensiva ou em ambientes de centro cirúrgico ou mesmo com pacientes em intubação orotraqueal, em que os primeiros sinais podem ser hipotensão ou diminuição inexplicável de saturação de oxigênio. O padrão do choque anafilático foi descrito como distributivo em estudo experimental em ratos²⁵. O choque anafilático inicia-se com um padrão hiperdinâmico com taquicardia e diminuição da resistência vascular periférica devido à liberação dos mediadores inflamatórios. Na fase seguinte o

extravasamento de plasma e aumento da permeabilidade capilar provoca um padrão hipocinético e hipovolêmico. O desequilíbrio entre o transporte de oxigênio e o consumo que é comum em todos os tipos de choque parece muito acentuado no anafilático o que talvez possa explicar a precocidade dos sintomas e da disfunção orgânica. Devida a grande variação na clínica de apresentação da anafilaxia muitos são os possíveis diagnósticos diferenciais (Quadro 1).

Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais de anafilaxia que devem ser lembrados na clínica médica.

Urticária	Asma
Angioedema	Inalação de corpo estranho
Asma	Síndrome respiratória aguda
Epiglotite	Acidente vascular encefálico
Síndrome carcinoide	Síncope
Reações transfusionais	Hiperventilação com ataque de pânico
Reações à vancomicina	Leucemias de mastócitos
Arritmias	Mastocitose sistêmica
Síndrome coronariana aguda	Choques (cardiogênico, hipovolêmico)

ABORDAGEM DA ANAFILAXIA

A abordagem dos quadros anafiláticos deve ser dominada pelo médico que trabalha nas unidades de emergência. A evolução fatal pode levar desde 5 minutos a partir do contato com um fármaco, 10 a 15 minutos depois da picada de um inseto e até 35 minutos depois do contato alimentar. Essa veloz evolução exige do emergencista um grande conhecimento das diretrizes de tratamento. A utilização de protocolos aumentou o uso de epinefrina, diminuiu o uso isolado de corticoides e aumentou o nível de informação para o paciente no momento da alta²⁶. Apesar das recomendações não há ensaios clínicos controlados, aleatórios no tratamento sobre o uso de epinefrina, corticoides e anti-histamínicos. As recomendações são baseadas na opinião de especialistas (nível C). A tradicional abordagem inicial que leva em consideração aspectos da via aérea e circulatória deve ser seguida à administração imediata de epinefrina por via muscular. Há um consenso que a epinefrina deve ser administrada o quanto antes, mesmo em ambiente extra-hospitalar²⁷. A via muscular tem sido considerada mais efetiva que a via subcutânea na região médio anterolateral da coxa com uma agulha adaptada à anatomia do paciente para assegurar injeção por via muscular. As doses recomendadas são de 0,5 mg por via muscular em adultos e crianças com mais de 12 anos, 0,3 mg de 6 a 12 anos de idade e 0,15 mg abaixo dos 6 anos (ou 0,01 mg/kg de uma solução de 1/1000 com o máximo descrito para as idades), a injeção pode ser repetida, se necessário, a cada 5-15 minutos²⁸. A administração por via venosa da epinefrina pode ser feita em choques considerados refratários a dose recomendada é de 50-200 µg em *bolus*, solução 1/1000, titulada de acordo com a gravidade do quadro (Tabela 1)²⁹.

O efeito vasoconstritor α_1 da adrenalina age na prevenção do edema da mucosa da via aérea que causa obstrução e elevando a pressão arterial no aumento da resistência vascular periférica esse efeito não se faz presente na musculatura esquelética. Os efeitos de broncodilatação e redução da liberação de mediadores estão associados ao efeito nos receptores β_2 . O cronotropismo e inotropismo ao β_1 . Diversos efeitos colaterais são descritos (arritmias, crise hi-

Tabela 1 – Doses de epinefrina e vias de administração na anafilaxia.

Epinefrina	Por Via Muscular (Coxa, região média, anterolateral)	Por Via Venosa
Adulto (> 12 anos)	0,5 mg	50-200 µg
6 a 12 anos	0,3 mg	
Até 6 anos	0,15 mg	

pertensiva, congestão pulmonar), a maioria associada ao mau uso, autoinjeção venosa e sobredosagem. Nas doses recomendadas os principais efeitos colaterais são: palidez, ansiedade, cefaleia e palpitações. Uma história de doença isquêmica coronária não deve atrasar o uso da epinefrina por via muscular. Não há ensaios clínicos em humanos com epinefrina, em experimentos animais houve comparação com vasopressina em modelos de anafilaxia em ratos, o uso de vasopressina, isoladamente, seguiu-se a mortalidade de 100%³⁰. No atendimento, o posicionamento do paciente e a retirada do fator causal são essenciais. O paciente deve permanecer em posição supina com os membros inferiores elevados se possível (analisar: pacientes com desconforto respiratório e gestante em decúbito lateral esquerdo). Evitar levantar os pacientes com possível redistribuição de fluxo e colapso circulatório. A necessidade de intubação orotraqueal para liberação das vias aéreas e adequada oxigenação com FiO₂ de 100% pode haver dificuldade para intubação pelo edema e necessidade de traqueostomia. Acesso venoso de grosso calibre e início de oferta volêmica 1-2L de cristaloides em adultos e 20 mL/kg de peso em crianças para prevenção de hipotensão e choque adequados para função cardíaca, débito urinário e parâmetros hemodinâmicos. Depois da fase inicial de reanimação é que se iniciam os fármacos de segunda linha. Os corticoides não são considerados na abordagem inicial da anafilaxia³¹. As doses normalmente utilizadas são 1 mg/kg de metilprednisolona por 3 a 4 dias ou 200 mg de hidrocortisona. Receptores H₁ anti-histamínicos teriam efeito nos sintomas de corrimento nasal e erupções de pele, mas sem efeitos na hipotensão, choque ou obstrução de vias aéreas. Uma revisão sistemática desconsidera sua utilidade na anafilaxia³². Os β_2 adrenérgicos podem ser utilizados sempre em associação com a epinefrina nos casos de broncoespasmo grave. Se o choque ou depressão miocárdica persistir, então, a utilização de vasopressores em ambiente de unidade de terapia intensiva será necessária. A utilização da infusão contínua de epinefrina é utilizada em alguns relatos de caso (0,05-0,1 µg.kg/min). O uso de glucagon (1 mg por via venosa) deve ser lembrado nos pacientes em tratamento com betabloqueador com baixa resposta à infusão de epinefrina. Todos os pacientes com quadro clínico de anafilaxia devem ser observados por no mínimo 6-12 horas, porém se houver um quadro mais grave ou choque, no mínimo 24 horas (Figura 1).

RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS RECORRÊNCIAS

A epinefrina deve ser orientada com dispositivos autoinjetáveis³³⁻³⁵. O paciente deve ser orientado no sentido de haver um planejamento personalizado e por escrito no caso de uma emergência anafilática, uma identificação tipo bracelete ou pulseira, orientação para seguimento com especialista em alergologia. Nas medidas para avaliação de sensibilização ao alérgeno, 3 a 4 sema-

nas depois do episódio confirma-se a sensibilização com testes cutâneos, caso sejam negativos repetir meses mais tarde. Testes “provocativos” com alimentos ou medicamentos sob a supervisão médica também são necessários para avaliação do risco de episódios anafiláticos futuros. Nas medidas para redução do risco em longo prazo: evitar o fator desencadeante e imunomodulação. Na anafilaxia desencadeada por alimentos³⁶ esses devem ser rigorosamente evitados, nas associadas à picada de insetos a imunoterapia subcutânea³⁷ protege 90% dos adultos e até 98% das crianças, nas relacionadas a medicações devem-se evitar os fármacos relacionados e tentar substitutos seguros, se houver indicação a dessensibilização³⁸ pode ser tentada com supervisão médica em ambiente hospitalar. Nas anafilaxias desconhecidas ou idiopáticas para aquelas com episódios frequentes consideram-se corticoides por 2 a 3 meses e medidas séricas de triptase basal para identificação de distúrbios dos mastócitos. Tratamento adequado de asma e outras atopias. Os níveis séricos da triptase devem ser medidas dentro de 15 minutos a 3 horas do início dos sintomas através de 2 amostras que serão comparadas com 1 amostra em 24 horas, seus níveis aumentados confirmam anafilaxia. Pode ser de interesse até mesmo para fins de diagnóstico posteriores em casos fatais (idealmente extraídas da artéria femoral pré-mortem).

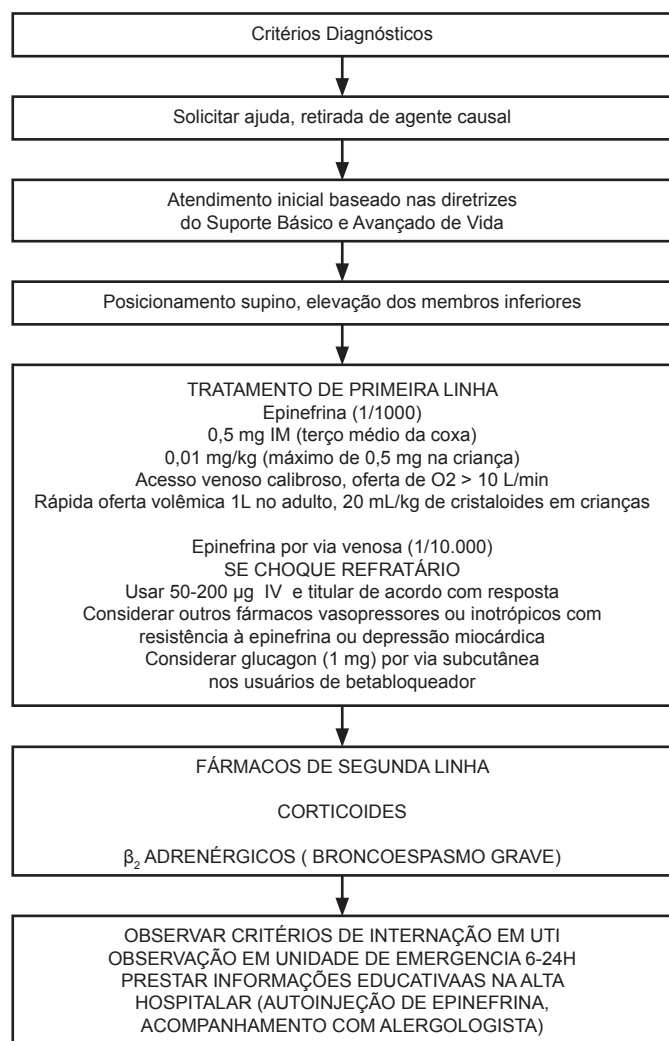


Figura 1 – Sugestão de algoritmo para atendimento de emergência².

NOVAS PERSPECTIVAS

El-Agamy³⁹, um inibidor de receptor de membrana da tirosina quinase, poderia impedir a atividade dos mastócitos com efeito antialérgico. Outros fármacos como sugammadex⁴⁰, teriam efeitos antialérgicos na anafilaxia por ocrocônio.

CONCLUSÃO

A incidência da anafilaxia continua aumentando e trata-se de uma afecção potencialmente fatal. O diagnóstico pode ser difícil de ser realizado e o seu atraso pode ser associado ao aumento de mortalidade. A epinefrina ainda é a base do tratamento e deve ser administrada o quanto antes. A educação do paciente e o preparo do clínico para o reconhecimento precoce a utilização de protocolos de atendimento, o uso precoce da epinefrina são decisivos para os pacientes. Os mecanismos exatos da anafilaxia permanecem incertos e novas perspectivas com inibidores de receptores de membrana da tirosina quinase de mastócitos são objetivos potenciais para novos tratamentos. Estudos prospectivos em humanos são necessários para aumentar as evidências sobre a abordagem da anafilaxia.

REFERÊNCIAS

1. Patel DA, Holdford DA, Edwards E, et al. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):110-5.
2. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;12(4):389-99.
3. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011;41(7):923-38.
4. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
5. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477-80.
6. Lieberman P, Ewan P. Anaphylaxis. *Allergy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 331-46
7. Garvey LH, Belhage B, Krøigaard M, et al. Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark. *Anesthesiology* 2011;115(1):111-6.
8. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui L, et al. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):708-14.
9. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):172-7.
10. Kanthala AR, Decker WW, Hagan JB, et al. Retrospective validation of the NIAID/FAAN criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2010;56:S37.
11. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):643-9.
12. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005;28(4):381-8.
13. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91(2):159-63.

14. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81(10):1400-33.
15. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report- second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47(4):373-80.
16. Longrois D, Lejus C, Constant I, et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):312-22.
17. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):668-76.
18. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, et al. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157(4):399-405.
19. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366-73.
20. Phillips JF, Lockett RF, Fox RW, et al. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy and the response to epinephrine. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(4):288-94.
21. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(30):12413-8.
22. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):748-52.
23. Kanji S, Chant C. Allergic and hypersensitivity reactions in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S162-8.
24. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):319-25.
25. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Franck P, et al. A form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005;103(1):40-9.
26. Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125(4):e711-8.
27. Jacobsen RC, Millin MG. The use of epinephrine for out-of-hospital treatment of anaphylaxis: resource document for the National Association of EMS Physicians position statement. *Prehosp Emerg Care* 2011;15(4):570-6.
28. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
29. Longrois D, Lejus C, Constant I, et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):312-22.
30. Dewachter P, Raëth-Fries I, Jouan-Hureau V, et al. A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology* 2007;106(5):977-83.
31. Jui Lin Choo K, Simons R, et al. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007596.
32. Sheikh A, Ten Broek V, Brown S, et al. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006160.
33. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, et al. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):708-14.
34. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, et al. Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy* 2011;41(6):869-77.
35. Hellstrom A, Eriksson K, Efraimsson EO, et al. Assessment of self-administered epinephrine during a training session. *Acta Paediatr* 2011;100(7):e34-5.
36. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):558-73.
37. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, et al. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* 2011;3(5):637-51.
38. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679-89.
39. El-Agamy DS. Antiallergic effects of nilotinib on mast cell-mediated anaphylaxis like reactions. *Eur J Pharmacol* 2012;680(1-3):115-21.
40. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, et al. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011;66(3):217-9.