

Anafilaxia com ventilação assistida. Análise retrospectiva (1996-2005) nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

*Anaphylaxis with mechanical ventilation. Retrospective analysis
(1996-2005) at Coimbra University Hospital (HUC)*

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (5): 467-482

Daniel Machado, Celso Pereira, Carmelita Ribeiro, Gisela Calado, Nuno Sousa, Graça Loureiro, Beatriz Tavares, Celso Chieira

Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra / Immunology Department, Coimbra University Hospitals, Coimbra

RESUMO

Introdução: A anafilaxia é uma reacção sistémica grave, potencialmente fatal, desencadeada por múltiplos agentes indutores, requerendo ventilação assistida em situações de extrema gravidade. **Objectivo:** Pretendeu-se analisar todos os acidentes anafilácticos com necessidade de ventilação assistida, ocorridos de 1996 a 2005 nos HUC. **Material e métodos:** Foi realizada a pesquisa dos códigos da classificação ICD-9-CM referentes a edema da glote / anafilaxia com necessidade de ventilação mecânica, em indivíduos com idade superior a 18 anos. Após a consulta dos processos clínicos, procedeu-se à avaliação de vários parâmetros, nomeadamente proveniência do doente, idade, sexo, sinais e sintomas dos diferentes sistemas, eventuais desencadeantes e duração da ventilação assistida. **Resultados:** Foram obtidos 46 processos na base hospitalar, mas apenas 12 cumpriam os critérios de anafilaxia com necessidade de ventilação mecânica; 9 doentes eram do sexo feminino. A média de idade da amostra foi de $66,50 \pm 12,96$ anos (41-87 anos). O edema da glote associou-se a compromisso clínico

mucocutâneo (7), respiratório (9), cardiovascular (8), gastrointestinal (1). Em 9 doentes a crise aguda ocorreu sob internamento. Pela análise dos processos os medicamentos estiveram implicados em 8 doentes, agente diagnóstico em 2, introdução de alimentação parentérica em 1 e sem evidência etiológica em 2. Apenas 3 doentes apresentavam antecedentes pessoais inequívocos de patologia alérgica. O tempo médio de ventilação mecânica foi de $4,83 \pm 8,66$ dias, sendo inferior a 48 horas na maioria dos doentes (9); três necessitaram de traqueostomia e dois faleceram. **Conclusões:** Eventualmente, estarão omissos alguns episódios clínicos por deficiente codificação dos processos, bem como enormes lacunas no registo clínico de sinais, sintomas, parâmetros vitais e de outros procedimentos, apenas explicados pelo grau de gravidade neste tipo de emergência médica. A maioria dos episódios ocorreu em doentes internados, por efeito farmacológico ou diagnóstico, salientando a importância da iatrogenia e da hospitalização.

Palavras-chave: Alergia medicamentosa, anafilaxia, epidemiologia, ventilação assistida.

ABSTRACT

Background: Anaphylaxis is a severe systemic, potentially life-threatening condition that may be related to multiple triggers, requiring mechanical ventilation in extremely severe situations. **Aim:** To assess all the anaphylactic episodes requiring mechanical ventilation which occurred over a ten-year period (1996-2005) at Coimbra University Hospitals (HUC). **Material and methods:** All episodes of anaphylaxis requiring mechanical ventilation over a ten-year period in subjects aged more than 18 years-old, were searched in the hospital data base using oedema of the glottis/anaphylaxis with mechanical ventilation ICD-9-CM codes. We reviewed the medical records and evaluated several parameters, namely origin of the patients, age, gender, signs and symptoms of anaphylaxis, possible triggers of the episode and time on mechanical ventilation. **Results:** From the 46 medical records evaluated, only 12 patients met the criteria of anaphylaxis requiring mechanical ventilation. Nine were female and the mean age of the sample was 66.50 ± 12.96 years (41-87 years old). Oedema of the glottis was associated to mucocutaneous (seven), respiratory (nine), cardiovascular (eight) and gastrointestinal (one) symptoms. The acute episode occurred during hospitalisation in nine patients. Analysis of the medical records showed that drugs were involved in 8 patients, diagnostic agents in two, parenteral nutrition in one. No aetiological evidence was found in two patients. Only three patients had a personal history of atopy. Mechanical ventilation was maintained for a mean of 4.83 ± 8.66 days. It was less than 48 hours in the majority of patients (nine). Three patients needed tracheostomy and two died. **Conclusions:** Some clinical episodes were omitted due to insufficient codification and severe lack of clinical information of signs, symptoms, vital parameters and other procedures, which can only be partially explained by the severity of this kind of emergency. The majority of the episodes occurred in hospitalised patients, stressing the role played by iatrogenesis and hospitalisation.

Key-words: Anaphylaxis, drug allergy, epidemiology, mechanical ventilation.

INTRODUÇÃO

A palavra anafilaxia deriva do grego ἀνα-/ana (sem) e φύλαξις/filaxia (protecção). Este termo foi usado pela primeira vez por Portier e Richet em 1902 na sequência de experimentação animal em cães, aos quais, após a administração de extracto de anémone-do-mar, uma segunda inoculação induzia reacções fatais¹.

A anafilaxia representa uma reacção sistémica com potencial risco de vida afectando dois ou mais órgãos ou sistemas; resultante da libertação de mediadores dos mastócitos e basófilos em resposta a uma multiplicidade de potenciais agentes indutores^{2,3}. A administração de diferentes fármacos, anestésicos, produtos biológicos, vacinas, veneno de insectos, alimentos, látex ou exercício constituem os principais agentes etiológicos⁴. Se na maioria das situações é possível a sua identificação, em alguns casos, apesar de estudos clínicos laboratoriais abrangentes, essa identificação não é possível, correspondendo às formas de anafilaxia idiopática.

A incidência e prevalência reais da anafilaxia são desconhecidas, facto explicável pela ausência de registos adequados, subdiagnóstico e falta de notificação desta entidade patológica⁵⁻⁸. Ainda menos identificada é a incidência e prevalência de quadros anafilácticos de extrema gravidade que necessitaram de ventilação mecânica, devido à ausência de uma definição consensual sobre a gravidade da anafilaxia e à dificuldade de atribuição de códigos específicos nos sistemas de codificação dos ficheiros hospitalares⁹.

Raramente são necessários exames laboratoriais e estes não devem adiar o tratamento inicial¹⁰. Contudo, nos casos de dificuldade de diagnóstico, alguns exames, como a determinação da triptase sérica e de metabolitos da histamina no sangue e urina, podem ser úteis, assim como outros estudos, para excluir outras patologias¹¹.

Os casos suspeitos de anafilaxia pressupõem uma avaliação rápida do doente, sempre com a preocupação de manter a permeabilidade da via aérea e a vitalidade do sistema cardio-circulatório. Nos casos em que o doente preenche os critérios de anafilaxia, a administração imediata de adrenalina

INTRODUCTION

The word 'anaphylaxis' comes from the Greek ἀνα-/ana (without) and φύλαξις/phylaxis (protection). Portier and Richet first coined the term, in 1902, while conducting animal experiments. Their studies into injecting sea-anemone extract in dogs showed that a second injection caused fatal anaphylactic reactions¹.

Anaphylaxis is a potentially fatal systemic allergic reaction affecting two or more organs or systems and it is due to the release of mediators from mast cells and basophils in response to a multiplicity of potential inducer agents^{2,3}. Main aetiological agents are drugs, anaesthetics, biological products, vaccines, insect stings, foodstuffs, latex or exercise⁴. The trigger agent is identified in the majority of cases but not in all, despite thorough clinical and laboratory investigation. These latter cases are forms of idiopathic anaphylaxis.

The true incidence and prevalence of anaphylaxis are unknown, a fact explained by the lack of adequate records, underdiagnosis and undernotification of this condition⁵⁻⁸. Still less is known of the incidence and prevalence of extremely severe cases that require mechanical ventilation. This is a result of a lack of a consensual definition of severe anaphylaxis and the difficulty in assigning specific codes in hospital record codification systems⁹.

Laboratory tests are rarely necessary and these should not delay the initial treatment¹⁰. In difficult-to-diagnose cases, tests such as the measurement of serum tryptase levels, serum and urine histamine metabolites, or further studies to rule out other pathologies can be useful¹¹.

Cases of suspected anaphylaxis presuppose rapid patient assessment with concern maintaining the airways permeable and the vitality of the cardio-circulatory system. In anaphylaxis, immediate administration of intramuscular adrenaline is mandatory^{3,4}. Adrenaline is an essential, first line drug in anaphylaxis treatment. Intramuscular adminis-

intramuscular é mandatória^{3,4}. A adrenalina consiste num fármaco essencial em situações de anafilaxia, portanto de primeira linha, sendo a via de administração preferida a intramuscular na região ântero-lateral da coxa, devido a uma mais rápida absorção¹². De referir que o desconhecimento da importância deste tipo de fármaco e sua via de administração nestas situações de extrema gravidade é preocupante, mesmo dentro da classe médica, conforme observado num estudo português realizado por Branco-Ferreira e col.⁵.

Doentes em potencial risco de desenvolver novo quadro de anafilaxia deverão ser portadores de caneta auto-injectável de adrenalina e de um plano de acção em situação de emergência^{3,11-13}.

A grande maioria das situações de anafilaxia é revertida com a administração de adrenalina e terapêutica médica adjuvante; apenas nos casos de extrema gravidade e que não respondem ao tratamento médico administrado anteriormente é que se torna necessário recorrer à entubação e ventilação assistida^{3,4,11-13}. Helbling e col., numa série de doentes com quadros anafiláticos graves e sintomas cardiovasculares associados, reportaram que apenas 0,9% destes necessitaram de entubação¹⁴. De uma forma geral, quando é necessário recorrer a este método, é por curtos períodos de tempo.

Com este trabalho, pretendeu-se analisar todos os acidentes anafiláticos em indivíduos adultos que, devido à gravidade da situação clínica, apresentaram necessidade de ventilação mecânica assistida, num período de 10 anos (1996 a 2005), nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo de forma a analisar os processos clínicos referentes a indivíduos adultos com episódios de anafilaxia e necessidade de ventilação mecânica, no período de 1996 a 2005. Este estudo teve a necessária autorização da Direcção Clínica da instituição.

Foram considerados como critérios de anafilaxia os definidos por Sampson e col.^{12,15}. Na tentativa de obter o

tration in the upper lateral thigh is the preferred route of administration due to its more rapid rate of absorption¹². The scanty knowledge of the importance of adrenaline and intramuscular administration in extremely severe situations, even among the medical community, is worrisome as evidenced by the Portuguese study performed by Branco-Ferreira *et al.*⁵.

Patients at risk for further episodes should carry an adrenaline auto-injector and an emergency action plan^{3,11-13}.

The great majority of anaphylaxis situations are reversed with administration of adrenalin and adjuvant medical treatment. Only the extremely severe cases which do not respond to medical treatment need intubation and mechanical ventilation^{3,4,11-13}. Helbling *et al.* reported that only 0.9% of a series of patients with severe anaphylaxis and associated cardiovascular symptoms needed intubation¹⁴. When this is necessary, it is usually only for short periods of time.

The aim of our study was to assess all the anaphylactic episodes requiring mechanical ventilation that occurred in adults over a ten-year period (1996-2005) at Coimbra University Hospitals (HUC).

MATERIAL AND METHODS

We carried out a retrospective study of the medical records of all the episodes of anaphylaxis requiring mechanical ventilation, from 1996 to 2005, in adult subjects. This study was authorised by the hospital's Clinical Board of Directors.

We used the anaphylaxis criteria of Sampson *et al.*^{12,15}. We cross-referenced ICD-9-CM codes (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) for several main or secondary diagnoses and medical procedures in the hospital data base in order to obtain the greatest number of cases and to avoid omitting some records (Table I).

maior número de casos e de forma a evitar que fossem omitidos alguns processos, através da base de dados deste hospital foram cruzados códigos da ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*), referentes a vários diagnósticos principais ou secundários e procedimentos, de acordo com a Quadro 1.

Apenas foram considerados os indivíduos adultos (acima dos 18 anos) acometidos de episódios de anafilaxia necessitando de ventilação mecânica assistida.

Foram avaliados e registados parâmetros como proveniência do doente, idade, sexo, medicação prévia e em curso, sinais e sintomas dos diferentes sistemas e eventuais desencadeantes, antecedentes pessoais, suportados pela informação clínica escrita, bem como os eventuais procedimentos laboratoriais disponíveis: triptase sérica, metabolitos de histamina na urina e estudo alergológico dependente da situação clínica.

Procedeu-se igualmente ao estudo da terapêutica médica instituída nos doentes e avaliada a duração da ventilação mecânica a que os doentes estiveram submetidos. Outros procedimentos instituídos, como traqueostomia, foram igualmente avaliados. Por fim, analisou-se a evolução clínica dos doentes e respectivo seguimento.

We only considered adult individuals over 18 years of age who had experienced anaphylaxis episodes requiring mechanical ventilation. We evaluated and recorded several parameters, namely the patient's origin, age, gender, prior and current medication, signs and symptoms of anaphylaxis, possible triggers of the episode, personal history recorded and any laboratory tests available, such as serum tryptase levels, urine histamine metabolites and allergological work-up, according to the clinical situation.

We also studied the patients' medical treatment, duration of mechanical ventilation and any other medical procedures, such as tracheostomy, and the patients' clinical progress and follow-up.

RESULTS

Cross-referencing the codes (Table 1) in the hospital database gave a total of 46 patients, in the period from 1996 to 2005. Thorough evaluation of these 46 medical records resulted in only 12 patients, nine female, three male, who met the criteria of anaphylaxis requiring me-

Quadro 1. Códigos da ICD-9-CM, usados na pesquisa na base de dados dos HUC

Table 1. ICD-9-CM codes used to search HUC database

Procedimentos / Procedures	
Entubação orotraqueal / Orotracheal intubation	96.04
Ventilação mecânica / Mechanical ventilation	96.7x
Traqueostomia temporária / Temporary tracheostomy	31.1
Diagnóstico principal ou secundário / Main or secondary diagnosis	
Choque anafilático / Anaphylactic shock	995.0
Angioedema / Angioedema	995.1
Urticária / Urticaria	708.x
Anafilaxia alimentar / Food anaphylaxis	995.6x
Edema da glote / Oedema of the glottis	478.6
Mal asmático / Acute severe asthma	493.01 / .11 / .21 / .91

RESULTADOS

O cruzamento dos códigos referidos no Quadro 1 na base de dados do hospital permitiu obter um total de 46 doentes. Após consulta criteriosa de todos os processos clínicos, verificou-se que apenas doze doentes cumpriam os critérios de anafilaxia com necessidade de ventilação mecânica, no período de 1996 a 2005, sendo nove do sexo feminino e três do sexo masculino. Os restantes 34 foram excluídos por incumprimento dos critérios de inclusão definidos anteriormente. Nestes, o apoio ventilatório decorreu por outras patologias indutoras de edema da glote, nomeadamente sépsis, edema agudo do pulmão, agudização grave de doença pulmonar obstrutiva crónica, angioedema hereditário por défice de CI inibidor tipo I ou edema da glote após extubação.

No Quadro 2 apresentamos uma descrição sumária dos 12 doentes que cumpriram os critérios atrás definidos. A média de idades da amostra obtida foi de $66,50 \pm 12,96$ anos (41-87 anos).

chanical ventilation. The remaining 34 subjects were excluded from the study, because mechanical ventilation was due to other conditions triggering oedema of the glottis, namely sepsis, acute pulmonary oedema, severe and acute chronic obstructive pulmonary disease, hereditary angioedema due to type I CI inhibitor deficit and oedema of the glottis following extubation.

Table II shows a summarised description of the 12 patients who met the inclusion criteria. The mean age of the sample was 66.50 ± 12.96 years (41–87 years old).

There was a mean of 1.10 ± 0.74 cases per year over the ten-year period in question (Figure 1).

This was the first anaphylaxis episode for all patients. Only three patients were atopic according to prior clinical-laboratory tests, including full allergological work-up and oral challenge tests to the drugs mentioned below:

- Allergic asthma to pollens and animal dander; hypersensitivity to acetylsalicylic acid;

Quadro 2. Caracterização da amostra

#	Idade	Sexo	Proveniência	Possível desencadeante	Duração da ventilação mecânica	Evolução
1	67	Feminino	Oftalmologia	Fluoresceína	1 dia	Melhorado
2	59	Feminino	Ginecologia	Citostático	1 dia	Falecido
3	77	Feminino	Ortotraumatologia	AINE	9 dias	Melhorado
4	76	Masculino	Serviço Urgência (SU)	AINE	1 dia	Falecido
5	62	Masculino	ORL	Não identificado	2 dias	Melhorado
6	79	Feminino	HD Aveiro (Cirurgia)	Penicilina	31 dias	Melhorado
7	73	Feminino	Nefrologia	Contraste iodado	1 dia	Melhorado
8	57	Masculino	Serviço Urgência (SU)	AINE + Claritromicina	1 dia	Melhorado
9	87	Feminino	Serviço Urgência (SU)	Não identificado	2 dias	Melhorado
10	68	Feminino	Gastreenterologia UCIGE	Nutrição parentérica	7 dias	Melhorado
11	52	Feminino	Imunoalergologia	AINE	1 dia	Melhorado
12	41	Feminino	Gastreenterologia UCIGE	Fitomenadiona	1 dia	Melhorado

AINE – anti-inflamatórios não esteróides

No período de 10 anos em questão, observou-se uma média de $1,10 \pm 0,74$ casos por ano, conforme se pode verificar na Figura 1.

Em todos os doentes, tratou-se do primeiro episódio de anafilaxia. Apenas três apresentavam antecedentes pes-

- drug allergy to penicillin;
- drug allergy to clarythromicin.

The presumed anaphylactic triggers in these patients were the drugs to which they were sensitised. Prior

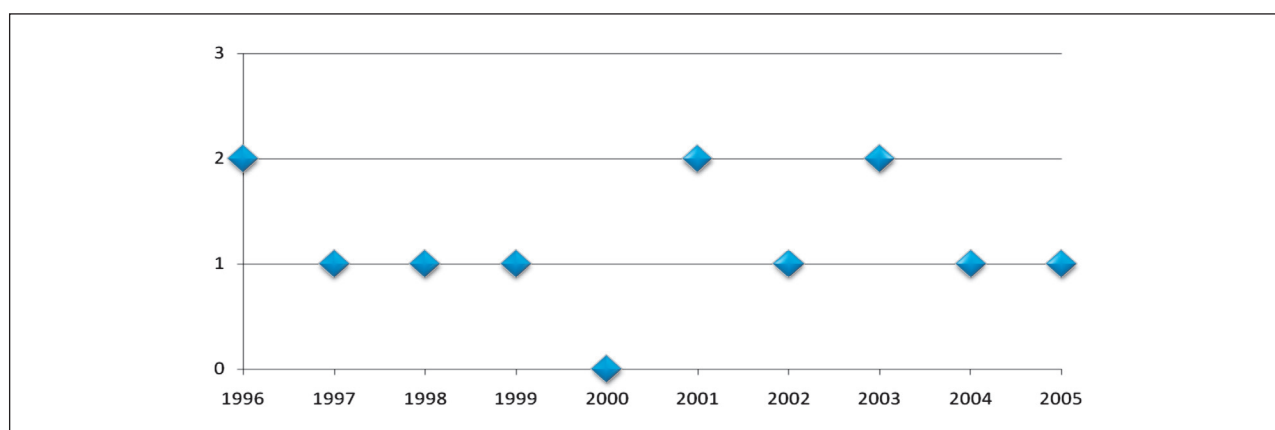


Figura 1. Distribuição do número de casos por ano

Figure 1. Number of cases in each year

Table 2. Characterization of the patients' sample

#	Age	Sex	Provenience / Source	Possible trigger	Mechanical ventilation duration	Evolution
1	67	Female	Oftalmology	Fluorescein	1 day	Improved
2	59	Female	Gynecology	Cytostatic	1 day	Deceased
3	77	Female	Orthopedics	NSAID	9 days	Improved
4	76	Male	Emergency Room (ER)	NSAID	1 day	Deceased
5	62	Male	ENT Department	Not identified	2 days	Improved
6	79	Female	Aveiro's Hospital (Surgery)	Penicillin	31 days	Improved
7	73	Female	Nephrology	Radiocontrast media	1 day	Improved
8	57	Male	Emergency Room (ER)	NSAID + Clarithromycin	1 day	Improved
9	87	Female	Emergency Room (ER)	Not identified	2 days	Improved
10	68	Female	Gastroenterology Unit	Parenteral nutrition	7 days	Improved
11	52	Female	Immunology	NSAID	1 day	Improved
12	41	Female	Gastroenterology Unit	Phytomenadione	1 day	Improved

NSAID – non steroidal anti-inflammatory drugs; **ENT** – Ear nose and throat

soais inequívocos de patologia alérgica, com prévio estudo clínico-laboratorial concordante, incluindo estudo alérgico completo confirmado com prova de provocação oral aos fármacos a seguir indicados:

- asma alérgica a pólenes e faneras de animais; hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico;
- alergia medicamentosa a penicilina;
- alergia medicamentosa a claritromicina.

Nestes doentes, os presumíveis desencadeantes do quadro anafilático foram os fármacos aos quais estava documentada hipersensibilidade prévia.

A toma prévia de β -bloqueadores foi verificada em 2 doentes e de IECA noutros 3.

Esta forma grave de anafilaxia, ocorreu em ambiente hospitalar (internamento) em 9 doentes, sendo que em apenas 3 a crise aconteceu fora do hospital, dando entrada neste através do serviço de urgência.

De acordo com os critérios de pesquisa na base de dados, todos os doentes apresentaram edema da glote; 9 apresentaram sintomatologia respiratória (dispneia, opressão torácica, sibilância, tosse ou estridor), 8 sintomatologia cardiovascular (hipotensão, desconforto pré-cordial, tonturas/vertigens, síncope, cefaleias ou disritmias), 7 sintomas da pele e/ou mucosas (urticária, angioedema, prurido generalizado ou *flushing*), 2 diaforese e apenas 1 com sintomas gastrintestinais (náuseas e vômitos).

Em relação ao eventual desencadeante, verifica-se que a maior parte dos casos foram presumivelmente induzidos por fármacos (7 doentes), seguido de agentes de diagnóstico (2) e nutrição parentérica (1). No grupo dos doentes com anafilaxia desencadeada por fármacos, verificou-se uma preponderância de AINE em 3 doentes; antibióticos em 2 (claritromicina e penicilina), agente citostático (bleomicina) num doente e outro relacionado com administração de fitomenadiona. Em 2 doentes não foi possível identificar o agente indutor.

beta-blocker use was verified in two patients and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) use in three.

This severe form of anaphylaxis occurred in a hospital setting in nine patients. The episode occurred outside the hospital in only three, with these patients needing Emergency Room care.

According to the database's search criteria, all patients presented oedema of the glottis. It was associated to respiratory symptoms (dyspnoea, tightness of the chest, wheeze, cough or stridor) in nine patients; cardiovascular symptoms (hypotension, precordial pain, dizziness/vertigo, fainting, headaches or arrhythmia) in eight; mucocutaneous symptoms (urticaria, angioedema, generalised pruritus or flushing) in seven and diaphoresis in two. Only one patient had gastrointestinal symptoms (nausea and vomiting).

In the majority of cases, the presumable triggers were drugs (seven patients), diagnostic agents (two) and parenteral nutrition (one). In the patient group with anaphylaxis induced by drugs, three cases were triggered by NSAIDs, two by antibiotics (clarythromycin and penicillin), one by a cytostatic agent (bleomycin) and one by phytomenadione. In two patients, no aetiological agent was found. Although there was an unequivocal clinical picture of anaphylaxis and appropriate treatment prescribed, no patient underwent serum tryptase or serum or urine histamine metabolites measurement.

Intravenous corticosteroids, systemic hydroxyzine and adrenalin were prescribed to all patients in addition to supportive treatment, according to patient requirements, including intravenous hydration, dopamine, aminophylline, beta-2 agonists and oxygen. The route of adrenalin administration (intramuscular) was only specified in half of the sample.

Mechanical ventilation was maintained for a mean 4.83 ± 8.66 days. It was less than 48 hours in the majority of patients (nine). Three patients had a reaction so severe that tracheostomy was necessary.

Apesar do quadro clínico inequívoco de anafilaxia e da conveniente prescrição terapêutica, em nenhum doente foi solicitada determinação de triptase sérica ou de metabólitos de histamina no sangue ou urina.

Corticosteróide endovenoso, hidroxizina sistémica e adrenalina foram administrados em todos os doentes, bem como terapêutica de suporte de acordo com as necessidades, incluindo hidratação endovenosa, dopamina, aminofilina, beta-2 agonistas, oxigenoterapia, entre outros. Em apenas metade da amostra estava especificada a via de administração da adrenalina (intramuscular).

O tempo médio de ventilação mecânica foi de $4,83 \pm 8,66$ dias, sendo inferior a 48 horas em 9 doentes. Devido à gravidade do quadro clínico, 3 doentes foram traqueostomizados.

Dois doentes faleceram (16,67% do total da amostra), na sequência do episódio agudo, um dos quais submetido a traqueostomia. Nestes foi identificada etiologia medicamentosa: 1 por AINE e outro por agente citostático. Nenhum destes doentes tinha antecedentes pessoais alérgicos conhecidos. A toma prévia de β -bloqueadores foi descrita num doente deste grupo.

Dos doentes que sobreviveram ao episódio agudo, apenas um foi observado posteriormente em consulta de Imunoalergologia, onde já era previamente seguido.

DISCUSSÃO

Da análise dos processos clínicos, verificou-se a existência de lacunas importantes nos registos médicos, facto explicado pela gravidade deste tipo de emergência médica. Isto condicionou uma eventual deficiente codificação dos processos, o que pode explicar o relativo número reduzido de casos descritos no período em análise. Além disso, é de referir a inadequação da ICD-9-CM (e de outros sistemas de codificação) na identificação de situações de anafilaxia grave com as características pesquisadas⁹.

Os quadros de anafilaxia que cursam com a necessidade de recorrer à ventilação mecânica correspondem às situa-

Two patients (16.67% of the total sample) died during the acute episode. One of these patients underwent tracheostomy. The agent responsible for the episode was identified as a drug in these patients: 1 NSAID and 1 cytostatic agent. None of these patients had a known history of atopy. One patient in this group had prior beta-blocker use.

Only one of the patients who survived the acute episode had subsequent Immunoallergology appointment, at the same place where he was already followed.

DISCUSSION

Analysis of the clinical records showed important gaps in the medical records. This could be explained by the severity of this type of medical emergency and resulted in deficient codification in the files, which could explain the relative low number of cases described during the period under study. In addition, the ICD-9-CM and other coding systems are not adequate for cases of severe anaphylaxis with the characteristics researched⁹.

Anaphylaxis episodes that require mechanical ventilation are the more severe clinical cases, another reason for the small number of cases in our sample. The Coimbra University Hospitals serve an area with 379,569 inhabitants, while 75,057 inhabitants have exclusive direct referral to Coimbra University Hospitals General Emergency Services^{16,17}. This gives approximately 1.599 cases of severe anaphylaxis needing mechanical ventilation per 100,000 inhabitants, per year. The medical literature gives higher numbers (10 - 30 cases per 100,000 inhabitants)⁹, but these cases of severe anaphylaxis may or may not have needed mechanical ventilation. Further, despite consensus as to the definition and treatment of anaphylaxis, the term 'severe anaphylaxis' is used loosely, varying from author to author.

ções clínicas mais graves, outra razão para o número reduzido de casos obtidos na amostra. A área de influência dos Hospitais da Universidade de Coimbra é de 379 569 habitantes, contudo 75 057 têm como referência directa exclusiva a urgência polivalente dos Hospitais da Universidade de Coimbra^{16,17}. Assim, obtém-se cerca de 1,599 casos de anafilaxia grave com necessidade de ventilação mecânica por 100 000 habitantes por ano. Na bibliografia pesquisada foram encontrados valores mais elevados (10 a 30 casos por 100 000 habitantes)⁹; contudo, estes dados dizem respeito a situações de anafilaxia graves, que podem ter cursado ou não com ventilação mecânica. Além disso, apesar dos *consensos* para a definição e tratamento da anafilaxia, o termo anafilaxia grave é usado de forma diversa, consoante os autores. A taxa de mortalidade foi de 0,266 mortes por 100 000 habitantes; os valores encontrados na literatura são diversos, variando de 0,0125 a 0,3000 mortes por 100 000 habitantes^{8,9,14,18}. Na presente amostra, a taxa de mortalidade foi relativamente elevada em comparação com estes estudos. Uma das explicações deve-se ao facto de que muitos destes estudos foram realizados com dados regionais ou nacionais e o presente estudo foi feito com informação proveniente de um hospital central apenas, onde são observados casos de maior gravidade, não encontrados em hospitais de menores dimensões. Também é de referir que o número total de casos que encontramos neste período é exíguo, pelo que se tornam abusivas extrapolações e conclusões sustentadas.

Quanto à apresentação clínica, verificou-se que a maioria dos doentes apresentava clínica respiratória (75%), cardiovascular (67%) ou cutânea (58%), similar a outros estudos sobre anafilaxia grave^{14,18}. Um estudo português realizado recentemente com dados provenientes da notificação em ambulatório de doentes com história de anafilaxia identificou sintomas mucocutâneos em todos os indivíduos, 76% com clínica respiratória, 31% gastrointestinal e 26% cardiovascular⁶; nesta série, obtivemos uma maior percentagem de doentes com clínica respiratória e cardiovascular, dado tratar-se de doentes com quadros anafiláticos de extrema gravidade.

The mortality rate was 0.266 deaths per 100,000 inhabitants. Numbers found in the literature vary from 0.0125 to 0.3000 deaths per 100,000 inhabitants^{8,9,14,18}. The mortality rate in our sample was relatively higher than in these studies. One explanation for this lies in the fact that many of these studies were performed with regional or national data, and our study was conducted with information from only one tertiary care hospital, where very severe cases are seen; these are not found in smaller hospitals. Also, the small total number of cases found in the study period makes it harder to extrapolate data and make conclusions.

In terms of clinical presentation, the majority of patients had respiratory (75%), cardiovascular (67%) and cutaneous (58%) presentation, similar to earlier studies into severe anaphylaxis^{14,18}. A recent Portuguese study using data from notifications of anaphylaxis from outpatient departments identified mucocutaneous symptoms in all patients, 76% with respiratory, 31% with gastrointestinal and 26% with cardiovascular symptoms⁶. We found a higher percentage of patients with respiratory and cardiovascular presentation, since these were cases with extremely severe anaphylaxis.

Five (41.7% of the total sample) of the 12 patients were taking ACEI (25%) or beta-blockers (16.7%). Our data are different from other patient series. A study carried out in the Swiss Canton of Berne about anaphylaxis patients with severe cardiovascular compromise showed that 25% of the sample was medicated with beta-blockers and 11.3% with ACEI¹⁴. Another study in an Australian hospital investigated all the cases of systemic hypersensitivity reactions in Emergency Services and noted that 6% of the sample was medicated with beta-blockers and/or ACEI¹⁹. These results were similar to another Australian study into risk factors for anaphylaxis recurrence; this noted that 5.6% of the sample took concomitant medication for cardiovascular conditions²⁰. Our study involved extremely severe anaphylaxis episodes, whereas the abovementioned studies were

Do total de 12 doentes, 5 (41,7% do total da amostra) estavam sob medicação com IECA (25%) ou bloqueadores β -adrenérgicos (16,7%). Os dados obtidos são distintos dos encontrados noutras séries. Num estudo realizado no cantão de Berna, em doentes com anafilaxia com compromisso cardiovascular grave, verificou-se que 25% dos indivíduos estavam medicados com β -bloqueadores e 11,3% com IECA¹⁴. Noutro trabalho desenvolvido num centro hospitalar australiano foram investigados todos os casos de reacções de hipersensibilidade sistémica em serviço de urgência, tendo-se observado que 6% da amostra estava medicada com β -bloqueadores e/ou IECA¹⁹. Estes resultados foram corroborados noutra publicação, também australiana, que avaliando factores de risco para recorrência de anafilaxia, identificou que a medicação concomitante para patologia cardiovascular estava presente em 5,6% da amostra²⁰. O presente estudo incidiu sobre situações anafiláticas de extrema gravidade, enquanto os estudos referidos diziam respeito a quadros anafiláticos de uma forma geral, o que pode explicar a disparidade de resultados encontrados. A importância de este tipo de medicação funcionar como factor preditivo para a ocorrência de anafilaxia constitui um ponto de controvérsia; contudo, poderá determinar a letalidade de uma reacção anafiláctica¹⁹. Resultado curioso foi obtido por Pumphrey e col. num estudo retrospectivo de 6 anos onde analisaram todos os casos de anafilaxia letal no Reino Unido, tendo encontrado apenas 1 doente (0,61% do total) a realizar β -bloqueadores²¹.

Apenas 25% dos doentes apresentavam antecedentes atópicos, sendo que destes apenas 1 (8,3%) tinha história de asma brônquica alérgica. Noutras séries de doentes encontraram-se valores superiores: Helbling e col. descreveram uma prevalência de atopia em 39,5% dos doentes¹⁴; Brown e col. encontraram história prévia de asma em 23,2%¹⁸; no estudo de Morais-Almeida e col., a maioria dos doentes eram atópicos com sensibilização a aeroalergénios comuns (71%), e 57% tinham asma como comorbilidade⁶.

Em 2 doentes (16,7%), o provável desencadeante era um agente ao qual havia alergia pré-conhecida; num estudo conduzido por Brown e col. foi descrita uma taxa superior

about general anaphylaxis episodes. This fact could explain the different results found. That this type of medication is a predictive factor for anaphylaxis is controversial, but it could determine how lethal the anaphylactic reaction could be¹⁹. Pumphrey *et al.* in their retrospective study analysed all cases of lethal anaphylaxis in London over a 6-year period and found a curious result: only one patient (0.61% of the total) was medicated with beta-blockers²¹.

Only 25% of the patients had a history of allergy and only one of these (8.3%) had a history of allergic bronchial asthma. Other patient series found higher results: Helbling *et al.* found 39.5% of their patients were atopic¹⁴; Brown *et al.* found a history of asthma in 23.2%¹⁸ and the majority of patients in the Morais-Almeida *et al.* study were atopic with sensitisation to common aeroallergens (71%), with 57% having asthma as a co-morbidity⁶.

In two patients (16.7%) the probable trigger was an agent to which there was a known pre-existing allergy. A study by Brown *et al.* found a higher rate (28.2%)¹⁸. It was the first anaphylaxis episode in all our patients, with no subsequent recurrence recorded, unlike the Mullins study, which identified a recurrence rate of 1/12 patients in one year, mainly nut allergy-related²⁰. In the Morais-Almeida *et al.* study, anaphylaxis recurred in 55% of cases⁶.

The most probable causal agents were drugs (58.3%); NSAIDs in 42.9% of drug-induced anaphylaxis. The probable trigger in 16.7% of the cases were diagnostic agents (fluorescein and iodated contrast medium). Parenteral nutrition in the Internal Medicine Unit led to anaphylaxis in one patient.

Prior studies had diverse results, showing higher rates for drugs^{18,21,22}, foods²³ and insect stings^{14,20}. It should be emphasized again that these authors describe anaphylaxis cases in which mechanical ventilation may or may not have been necessary. In the Morais-Almeida *et al.* portuguese study⁶, the majority of ana-

(28,2%)¹⁸. Em todos os doentes, tratou-se do primeiro episódio de anafilaxia, não havendo registos posteriores de recorrência, em oposição ao estudo de Mullins que identificou uma taxa de recorrência de 1/12 doentes num ano, principalmente relacionado com alergia a frutos secos²⁰. No trabalho de Morais-Almeida e col. registou-se uma recorrência da anafilaxia em 55% dos casos⁶.

O provável agente causal mais relatado foi medicamentoso (58,3%), sendo os AINE em 42,9% dos casos de anafilaxia por fármacos. Em 16,7% dos doentes o provável desencadeante implicado foi agente diagnóstico (fluoresceína e contraste iodado). Num doente a anafilaxia teve como causa a introdução de nutrição parentérica, em serviço de Medicina Interna.

Estudos realizados anteriormente obtiveram valores diversos, com frequências mais elevadas por fármacos^{18,21,22}, alimentos²³ ou insectos^{14,20}; é de realçar, mais uma vez, que esses autores incluíram situações de anafilaxia sujeitas ou não a ventilação mecânica. Em Portugal, no estudo supracitado⁶, a maioria dos episódios de anafilaxia foram devidos a alergia alimentar (59%), seguido de alergia medicamentosa (17%), alergia ao látex (13%), alergia a veneno de himenópteros (6%), anafilaxia induzida pelo exercício (5%) e frio (5%) e anafilaxia idiopática (2%).

Tal como referido noutras séries, em quase todas as situações é possível identificar a causa^{5,14,18}; na presente série, em apenas 16,7% dos casos não foi identificado o agente indutor, o que ressalta a importância de realizar uma história clínica completa na altura da admissão do doente, sabendo-se, no entanto, das dificuldades face à gravidade do quadro clínico.

Em nenhum doente foi observada a realização de estudo complementar, como doseamento da triptase sérica ou metabolitos de histamina no soro ou urina. A importância deste tipo de exames prende-se no diagnóstico diferencial de quadros clínicos duvidosos ou avaliação *post mortem* de mortes súbitas de causa incerta^{12,24}; contudo, um estudo conduzido por Lin e col. concluiu que a histamina não estava consistentemente elevada nos doentes com anafilaxia²⁵. A observação clínica dos doentes desta série esteve sob responsabilidade de médicos não especialistas em imunoalergologia, pelo que se

phylaxis episodes were caused by food allergy (59%), followed by drug allergy (17%), latex allergy (13%), hymenoptera venom allergy (6%), exercise-induced anaphylaxis (5%), cold-induced anaphylaxis (5%) and idiopathic anaphylaxis (2%).

As in other series, it is possible to identify the cause in almost all situations^{5,14,18}. In our series, the trigger was not identified in only 16.7% of the cases, highlighting the importance of taking a full clinical history on patient admission, although the severity of the condition makes this difficult.

No patient underwent complementary tests, such as measuring serum tryptase or serum or blood histamine metabolites. These tests are important in the differential diagnoses of unclear clinical cases or in the *post-mortem* investigation of sudden deaths from unknown causes^{12,24}. Nevertheless, the Lin *et al.* study concluded that the histamine level was not consistently raised in anaphylaxis patients²⁵. We feel, however, that this procedure should be systematically carried out in patients with a clinical picture compatible with an anaphylactic reaction. The patients in our series were observed by physicians who were not Immunoallergy specialists, and so they were probably not as aware of the relevance of determining the serum tryptase levels in these patients. Although anti-histamines are not first line treatment, all patients were immediately prescribed hydroxyzine. Only half of the sample received intramuscular adrenaline, agreeing with the Branco-Ferreira *et al.*⁵ conclusions. These results reinforce the need to increase awareness in physicians working in emergency or pre-hospital emergency services.

Only one patient was subsequently referred for Immunoallergy follow-up, where he had been previously seen. Specialised Immunoallergy appointments are crucial in these situations, for diagnosis and counselling, providing future guidance, emergency plans and avoidance measures to prevent further equally severe anaphylactic episodes.

presume desconhecimento da pertinência da determinação de triptase sérica nestes indivíduos. No entanto, defendemos que este procedimento deve ser sistematicamente realizado em doentes com clínica compatível com reacção anafiláctica.

Embora os anti-histamínicos não representem uma terapêutica de primeira linha, todos os doentes foram submetidos precocemente a hidroxizina. No entanto, a administração de adrenalina por via intramuscular apenas foi explicitada em metade da amostra, corroborando as conclusões do estudo de Branco-Ferreira e col.⁵. Estes resultados salientam, pois, a necessidade de estratégias de sensibilização de clínicos que exercem funções em serviços de urgência / emergência pré-hospitalar.

Apenas um doente teve orientação posterior para um serviço de imunoalergologia, onde já era previamente seguido. Nestas situações, o acompanhamento especializado em imunoalergologia é da maior importância, não só para o esclarecimento diagnóstico, mas também para aconselhamento, orientação futura e instituição de planos de emergência e medidas de evicção, de modo a prevenir a repetição de quadros anafilácticos com este tipo de gravidade.

As reacções anafilácticas, de uma forma genérica, ocorrem fora do ambiente hospitalar, sendo que, em algumas situações, podem resolver-se espontaneamente ou com tratamento antes da chegada a um serviço de urgência hospitalar¹⁹. Contudo, as situações de extrema gravidade ocorrem preferencialmente em meio hospitalar²⁶ e as causas iatrogénicas têm um papel preponderante¹⁹, sendo estas mais comuns neste tipo de ambiente²¹. Um estudo recente realizado na Flórida com a análise de mortes por anafilaxia revelou que a maior parte destas ocorreram em meio hospitalar²⁶; Pumphrey e col. relataram que, num período de 6 anos, aproximadamente metade das reacções anafilácticas fatais se deveram a actos médicos, sucedendo 85% destes casos em meio hospitalar²¹. No estudo australiano de Brown, referido anteriormente, as causas iatrogénicas foram reconhecidas como factores preditivos independentes da gravidade do quadro clínico¹⁹. Estes dados corroboram os dados encontrados pelo nosso grupo em que, na maioria dos casos, o episódio agudo ocorreu em meio hospitalar

In general, anaphylactic reactions usually occur outside hospital settings. Some episodes have a spontaneous resolution or resolve with treatment before arrival at an Emergency Service unit¹⁹. Extremely severe situations usually occur in hospital settings²⁶, due to iatrogenic causes. Iatrogenesis is more common in a hospital setting²¹ and plays an important role¹⁹. A recent Florida analysis of anaphylaxis deaths found that the greater part of these occurred in a hospital setting²⁶. Pumphrey *et al.* reported that approximately half of the fatal anaphylactic reactions, which occurred over a 6-year period were due to medical acts, with 85% of these cases occurring in a hospital setting²¹. In Brown's Australian study iatrogenic causes were recognised as predictive factors, independent of clinical severity¹⁹. These data corroborate the data found by our group, in which the acute episode took place in a hospital setting in the majority of cases (75% of the total). This contrasts with the results of earlier studies, in which the majority of the anaphylactic reactions occurred in an outpatient setting^{6,14,19}. It must be stressed, however, that these studies were performed in heterogeneous patient groups without the extremely severe criteria or need for highly differentiated intensive care (resuscitation) used in selecting our sample.

The lack of an internationally accepted standardised classification system of anaphylaxis severity, inadequate hospital codification and scanty medical records make it hard to undertake comparative studies in this field aiming to arrive at a consensual definition of and approach to the many forms in which to classify this condition. We found severe lack of clinical information on signs, symptoms, vital parameters, rescue medication and other procedures, which can only be explained by the severity of this kind of emergency. These omissions in the clinical records could have led to inadequate codification of the clinical files over the study period. We attempted to eliminate this type of bias in cross-referencing several diagnoses and procedures in the hospi-

(75% do total), o que contrasta com os resultados de outros estudos, em que a maioria das reacções anafiláticas ocorrera no ambulatório^{6,14,19}. No entanto, é de realçar que estes estudos foram realizados com séries heterogêneas de doentes, sem os critérios de extrema gravidade clínica nem necessidade de cuidados altamente diferenciados (reanimação) que foram utilizados na selecção da presente amostra.

A inexistência de uma classificação da gravidade da anafilaxia estandardizada e aceite internacionalmente e de sistemas de codificação hospitalares adequados, aliada aos deficientes registos médicos, dificultam a realização de estudos comparativos nesta área, de modo a atingirem-se consensos na definição e abordagem das várias formas de apresentação desta entidade nosológica. Aliás, no presente estudo foram verificadas enormes lacunas no registo clínico de sinais, sintomas, parâmetros vitais, medicação de urgência e outros procedimentos, apenas explicado pelo grau de gravidade deste tipo de emergência médica; estas omissões nos registos clínicos poderão ter levado a uma deficiente codificação dos processos clínicos no período em análise. Contudo, procurámos eliminar este tipo de viés, ao cruzar, na base de dados hospitalar, vários diagnósticos e procedimentos, para maximizar a totalidade dos episódios, objectivo do estudo.

Verifica-se, assim, que a iatrogenia funcionou como principal etiologia, dado que quase todos os casos ocorreram em doentes hospitalizados e os agentes farmacológicos, de diagnóstico, e a nutrição parentérica estiveram implicados em 83,3% das situações, condicionando quadros anafiláticos de extrema gravidade. O facto de que sensivelmente metade da amostra estava previamente medicada com β -bloqueadores ou IECA pode ter determinado a taxa de mortalidade relativamente elevada, em relação com outros estudos.

Nesta amostra podemos observar que os episódios agudos, com gravidade extrema, ocorridos no nosso hospital no período em apreço, ocorrem em indivíduos com uma média de idades muito elevada, sendo que o mais jovem foi referente a mulher com 41 anos internada em gastroenterologia. De facto, em trabalho recente, a mortalidade por anafilaxia está plenamente reportada a idades adultas, no-

tal database to maximise the total number of episodes, the aim of our study.

We found that iatrogenic causes were the main aetiology, since almost all the cases occurred in hospitalised patients and that drugs, diagnostic agents and parenteral nutrition were involved in 83.3% of the situations, influencing extremely severe anaphylactic episodes. The fact that approximately half the sample was taking beta-blockers or ACEI could have led to a relatively higher mortality rate than that seen in other studies.

We found that the extremely severe acute episodes that took place in our hospital over the study period occurred in patients whose mean age was relatively high; the youngest was a 41-year-old female admitted to the Gastroenterology Unit. A recent study of anaphylaxis mortality reported only adult aged patients, namely over 35 years old²⁶. Similarly, Brown found an independent association between age and clinical severity of anaphylaxis, in addition to hymenoptera venom and iatrogenic causes¹⁹.

It is clear that the elderly run a higher risk of poorer prognosis. These results reinforce the potential increased risks in this age group, possibly conditioned by cardiovascular conditions, despite the seeming control by medication previously reported¹⁴.

CONCLUSION

The anaphylactic episodes analysed in our study corresponded to extremely severe clinical situations. The majority of the episodes occurred in hospitalised patients, stressing the importance of iatrogenesis as a trigger of acute episodes. Three of these patients had been previously diagnosed with drug hypersensitivity. Advanced patient age and prior medication with beta-blockers or ACEI are underlined as risk factors for poor clinical prognosis.

meadamente a indivíduos com idade superior a 35 anos²⁶. Em concordância com estes factos, Brown encontrou uma associação independente entre a idade e a gravidade clínica dos quadros anafiláticos, além do veneno de himenópteros e causas iatrogénicas¹⁹, como descrito anteriormente.

Porém, a população idosa tem claramente um risco acrescido de evolução desfavorável. Assim, estes resultados sustentam o potencial risco acrescido nestes grupos etários, eventualmente, condicionados pela presença de patologia cardiovascular, apesar do aparente controlo com os grupos farmacológicos já reportados¹⁴.

The extreme severity of this kind of condition may explain some of the gaps found in the clinical records, which in turn could have led to inadequate hospital codification of the clinical files. In addition, the lack of an international classification system of anaphylaxis severity makes it hard to undertake this type of study, creating obstacles for a consensual approach.

CONCLUSÃO

As situações anafiláticas avaliadas no presente estudo correspondem a condições clínicas de extrema gravidade. Foi identificado um claro predomínio em doentes internados e preponderância da iatrogenia como factor indutor dos episódios agudos, três dos quais com diagnóstico prévio de hipersensibilidade a medicamentos. Salienta-se a idade avançada e a toma prévia de β -bloqueadores ou IECA como factores de risco para uma evolução adversa.

A extrema gravidade desta entidade clínica poderá justificar algumas lacunas encontradas nos registos médicos, que poderão ter condicionado uma deficiente codificação dos processos clínicos. Além disso, o facto de não existir uma classificação universal da gravidade da anafilaxia prejudica a realização deste tipo de trabalhos, criando dificuldades em atingir consensos na sua abordagem.

Contacto / Correspondence to:
Dr. Daniel Machado
Apartado 9057
3001-301 Coimbra
danielmachadooliveira@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Dworetzky M, Cohen SG. Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:331-6.
2. Mulla ZD, Simon MR. Hospitalizations for anaphylaxis in Florida: epidemiologic analysis of a population-based dataset. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:128-36.
3. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:353-61.
4. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S402-7.

5. Ferreira MB, Alves RR, Barbosa MP. Anafilaxia e a medicina geral e familiar. *Rev Port Imunoalergologia* 2006;14:19-25.
6. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
7. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
8. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004;164:317-9.
9. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443–51.
10. Terr AI. Anaphylaxis and urticaria. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (Eds.): *Medical Immunology*. 10th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2001.
11. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-523.
12. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
13. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
14. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:285-90.
15. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmidt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:571-4.
16. Portal do Instituto Nacional de Estatística [database on the Internet]. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística (Portugal). c2008 – [cited 2008 July 31]. Available from: <http://www.inec.pt>
17. Rede de referência Hospitalar de Urgência / Emergência. Direcção-Geral de Saúde. Ministério da Saúde do Governo da República Portuguesa. Novembro de 2001.
18. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
19. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
20. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
21. Pumphrey R. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:144–50.
22. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985–1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
23. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-6.
24. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
25. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:65-71.
26. Simon MR, Mulla ZD. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. *Allergy* 2008;63:1077-83.