

# Anafilaxia: Revisão de 10 anos num hospital central de Portugal

## *Anaphylaxis in a central Portuguese hospital – A 10 years overview*

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (1): 57-71

Carmen Botelho<sup>1</sup>, Linda Cruz<sup>1</sup>, Josefina Rodrigues<sup>2</sup>, M. Graça Castel-Branco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia / Resident, Allergy and Clinical Immunology

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia / Specialist, Consultant, Allergy and Clinical Immunology

<sup>3</sup> Chefe de Serviço e Directora do Serviço de Imunoalergologia / Head and Director, Allergy and Clinical Immunology Unit Hospital de São João, EPE

### RESUMO

**Introdução:** Sendo a definição de anafilaxia pouco consensual, os estudos publicados sobre este tema têm sido escassos. Mais do que uma entidade clínica pouco frequente, a anafilaxia continua a ser subdiagnosticada e subtratada. **Objectivos e métodos:** Avaliar a prevalência, etiologia, manifestações clínicas e tratamento das reacções anafiláticas de doentes internados no Hospital S. João (HSJ). Para tal, foi realizada a análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes internados com o diagnóstico, principal ou secundário, de anafilaxia/choque anafilático de 1996 a 2006. **Resultados:** Setenta e dois doentes foram internados com o diagnóstico de anafilaxia/choque anafilático. A análise foi apenas efectuada em 53 doentes (74%), os restantes 19 (26%) foram excluídos por falta de informação clínica nos processos disponibilizados. A frequência de anafilaxia nesta revisão foi de 0,012%. Cinquenta e três por cento dos doentes eram do sexo feminino, com uma média de idades de  $45 \pm 21,4$  anos e história pessoal auto-reportada de doenças alérgicas em 26%. A anafilaxia foi o motivo de internamento em 66% dos doentes e diagnóstico secundário em 34%. Os principais agentes suspeitos desencadeadores de reacção anafilática foram fármacos (66%), meios de contraste (19%), alimentos (13%) e veneno de himenópteros (2%). Na maioria dos casos (64%) as reacções foram imediatas. Em 32% dos casos houve envolvimento de três ou mais sistemas de órgãos, 15% tiveram paragem cárdio-respiratória e a mortalidade nesta revisão foi de 6%. Clinicamente não houve descrição de nenhuma reacção bifásica. Quanto ao tratamento, a adrenalina foi administrada somente em 55% dos doentes, apenas um teve alta medicado com este fármaco e só 23% foram orientados para consulta de Imunoalergologia para estudo. **Conclusões:** O diagnóstico de anafilaxia passa pela colheita de uma história clínica detalhada, o que não ocorreu em 26% dos processos analisados, contribuindo para o seu subdiagnóstico. Evidencia-se, nesta revisão, a falta de administração de adrenalina quer para tratamento ou após alta hospitalar e a reduzida referenciação à consulta de Imunoalergologia.

**Palavras-chave:** anafilaxia, etiologia, prevalência.

## ABSTRACT

**Introduction:** As there is no universally agreed definition of what constitutes anaphylaxis, there is a scarcity of literature on the subject. An uncommon clinical condition, anaphylaxis is still underdiagnosed and undertreated. **Aims and methods:** To assess the prevalence, aetiology, clinical manifestations and management of anaphylactic reactions of patients admitted to Hospital S. João (HSJ) via a retrospective review of clinical charts of patients admitted, from 1996 to 2006, where anaphylaxis/anaphylactic shock was the primary or secondary diagnosis. **Results:** Seventy-two patients were admitted with anaphylaxis/anaphylactic shock. We reviewed 53 cases (74%); the remaining 19 (26%) were excluded due to lack of clinical information in the charts available. The rate of anaphylaxis seen in our review was of 0.012%. Fifty-three per cent of patients were female, with a mean age of  $45 \pm 21.4$  and self-reported allergic diseases in 26%. Anaphylaxis was the cause of admission in 66% of patients and the secondary diagnosis in 34%. The main agents suspected of triggering the anaphylactic reaction were medication (66%), contrast media (19%), foodstuffs (13%) and hymenoptera venom (2%). The majority of patients (64%) had immediate reactions; 32% had involvement of three or more organ systems; and 15% had cardiac arrest. There was a 6% mortality rate. There was no clinical description of a biphasic reaction. Adrenalin was administered to only 55% of patients. Only one patient was discharged with a prescription for adrenalin and 23% were referred to an Allergy and Clinical Immunology appointment for further tests. **Conclusions:** A diagnosis of anaphylaxis is arrived at through a detailed clinical history, which was not available in 26% of the clinical charts, adding to its underdiagnosis. Our review revealed a lack of adrenalin administration, both during treatment and after hospital discharge, and a reduced number of referrals to Allergy and Clinical Immunology appointments.

**Key-words:** Anaphylaxis, aetiology, prevalence.

## INTRODUÇÃO

**A** pesar de a anafilaxia ter sido descrita há 100 anos, por Portier e Richet<sup>1</sup>, até ao momento ainda não existe um consenso universal quanto à sua definição e critérios de diagnóstico. Esta indefinição continua a gerar confusão entre as equipas médicas responsáveis pelo reconhecimento inicial desta emergência médica, conduzindo a um subdiagnóstico e, consequentemente, ao subtratamento.

A grande maioria dos estudos publicados até à data tentam descrever a sua epidemiologia e fisiopatologia, mas estes nem sempre são comparáveis, atendendo à ausência de definição consensual desta patologia.

## INTRODUCTION

**A**lthough anaphylaxis was first described, 100 years ago, by Portier and Richet<sup>1</sup>, there is still no universal agreement as to its definition and criteria for its diagnosis. The lack of definition continues to create confusion among the medical teams responsible for the initial recognition of this medical emergency, leading to underdiagnosis and consequent undertreatment of anaphylaxis.

Although the vast majority of studies published so far attempt to sketch its epidemiology and pathophysiology, even these are not comparable as this condition has no consensual definition.

De forma a ultrapassar esta barreira, o *National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)* e a *Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN)* reuniram-se em 2004 com treze organizações profissionais e governamentais, propondo uma definição e critérios de diagnóstico para anafilaxia<sup>2</sup>.

Posteriormente, em colaboração com a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica, atingiu-se um consenso quanto à definição de anafilaxia como sendo uma reacção alérgica grave, de início rápido e que pode conduzir à morte. Neste segundo simpósio foram revistos os critérios de diagnóstico de anafilaxia, posteriormente publicados no *Journal of Allergy and Clinical Immunology*<sup>3</sup>.

## OBJECTIVOS

Com este trabalho, os autores pretendem avaliar prevalência, etiologia, manifestações clínicas e tratamento de reacções anafiláticas, apenas em doentes internados numa unidade hospitalar de referência na região Norte de Portugal, num período de 10 anos.

## MÉTODOS

O HSJ, EPE, é um hospital universitário que presta assistência directa à população de parte da cidade do Porto (freguesias do Bonfim, Paranhos, Campanhã e Aldoar) e concelhos limítrofes. Constitui um centro de referência para os distritos do Porto (com excepção dos concelhos de Baião, Amarante e Marco de Canaveses), Braga e Viana do Castelo, abrangendo uma população de cerca de três milhões de pessoas. De realçar que esta unidade hospitalar realiza em média, por ano, cerca de 230 150 atendimentos no serviço de urgência e 43 856 internamentos de doentes de todas as faixas etárias.

Os autores realizaram um estudo retrospectivo, baseado em registos clínicos, envolvendo todos os doentes (crianças e adultos), internados, com diagnóstico principal

In an attempt to overcome this problem, the National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) met, in 2004, with 13 professional and governmental organisations to propose a definition of anaphylaxis and criteria for its diagnosis<sup>2</sup>.

The next step was, working together with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, to arrive at an agreed definition of anaphylaxis as a severe allergic reaction of rapid onset which can lead to death. This second symposium reviewed anaphylaxis diagnostic criteria, subsequently published in the *Journal of Allergy and Clinical Immunology*<sup>3</sup>.

## AIMS

The aim of this study is to assess the prevalence, aetiology, clinical manifestations and treatment of anaphylactic reactions in patients admitted to a reference hospital centre in the north of Portugal, over a 10-year period.

## METHODS

The Hospital S. João is a university hospital, which directly serves the areas of Bonfim, Paranhos, Campanhã and Aldoar in the city of Oporto and bordering regions. It is a referral hospital for the districts of Oporto (excepting Baião, Amarante and Marco de Canaveses), Braga and Viana do Castelo, serving a population of around 3 million people. We highlight that this hospital handles on average approximately 230 150 Emergency Department visits and 43 856 admissions of patients of all ages annually.

We performed a retrospective study based on the clinical charts of all children and adults admitted, between January 1996 and January 2006, with a primary

**Quadro I.** Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia

O diagnóstico de anafilaxia é muito provável, quando um dos 3 critérios abaixo mencionados é cumprido
1. Início súbito de doença (minutos a algumas horas) com envolvimento cutâneo, mucoso ou ambos (ex: pápulas generalizadas, prurido ou <i>flushing</i> , edema dos lábios-língua-úvula)
<b>E pelo menos um dos seguintes:</b>
a. Compromisso respiratório (ex: dispneia, pieira/broncospasmo, estridor, redução PEF, hipoxemia)
b. Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex: hipotonia [colapso], síncope, incontinência)
2. Ocorrência de 2 ou mais dos seguintes após exposição a um alérgeno <i>provável</i> para aquele doente (minutos a horas)
a. Envolvimento cutâneo-mucoso (ex: pápulas generalizadas, exantema pruriginosos, edema dos lábios, língua ou úvula)
b. Compromisso respiratório (ex: dispneia, pieira/broncospasmo, estridor, redução PEF, hipoxemia)
c. Hipotensão ou presença de sintomas associados (ex: hipotonia [colapso], síncope, incontinência)
d. Sintomas gastrointestinais persistentes (ex: dor abdominal tipo cólica, vômitos)
3. Hipotensão após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a horas)
a. Lactentes e crianças: hipotensão arterial sistólica (de acordo com a idade) ou redução da TA sistólica superior a 30%*
b. Adultos: TA sistólica inferior a 90 mmHg ou redução superior a 30% do valor basal do indivíduo em questão

PEF – Peak expiratory flow; TA – tensão arterial.

\* Hipotensão sistólica na criança é definida como inferior a 70 mmHg em crianças desde 1 mês até ao primeiro ano, menos do que 70 mmHg + [2 × idade] do 1.º ano até aos 10 anos e inferior a 90 mmHg dos 11 aos 17 anos

Adaptado de referência 3.

ou secundário de anafilaxia/choque anafilático, entre Janeiro de 1996 e Janeiro de 2006.

Todos os processos foram revistos e analisados por dois observadores, tendo por base a definição e critérios de diagnóstico de anafilaxia mencionados no Quadro I.

Foram excluídos todos os processos com erro de codificação ou cuja informação clínica registada não fosse suficiente para cumprir todos os critérios de diagnóstico de anafilaxia referidos.

Para análise dos resultados foram calculadas medidas de estatística descritiva, estando expressas como médias com respectivos desvios-padrão e percentagens.

## RESULTADOS

De acordo com os critérios de selecção mencionados, foram revistos 72 processos de doentes internados com o diagnóstico de anafilaxia/choque anafilático, sendo excluídos 19 (26%), 2 por erro de codificação, 4 por não

or secondary diagnosis of anaphylaxis or anaphylactic shock.

Each chart was reviewed and analysed by 2 observers, using as a basis the definition of anaphylaxis and its diagnostic criteria given in Table I.

Clinical charts that had been coded wrongly were excluded, as were those with registered clinical data insufficient to meet the abovementioned anaphylaxis diagnosis criteria.

Descriptive statistical measurements were calculated to express the results and are given as means, with respective standard deviations (SD) and percentages.

## RESULTS

Using the mentioned criteria, we reviewed 72 clinical charts of patients admitted with the diagnosis of anaphylaxis/anaphylactic shock. Nineteen cases (26%) were ex-

**Table 1.** Clinical criteria for the diagnosis of anaphylaxis

Anaphylaxis is very likely when one of the 3 criteria below are met
<p>1. Sudden onset of disease (minutes to some hours) with cutaneous or mucosal involvement (or both), (e.g., widespread wheals, pruritus or flushing, oedema of the lips/tongue/uvula)</p> <p><b>And at least one of the following:</b></p> <p>a. Respiratory distress (e.g. dyspnoea, wheezing/bronchoconstriction, stridor, reduced PEF, hypoxaemia)</p> <p>b. Hypotension or symptoms associated to terminal organ dysfunction [e.g. hypotonia [(collapse)], syncope, incontinence]</p> <p>2. Occurrence of 2 or more of the following after exposure to a likely allergen for the patient in question (minutes to some hours)</p> <p>a. Cutaneo-mucosal involvement (e.g., widespread wheals, pruriginous exanthema, oedema of the lips, tongue or uvula)</p> <p>b. Respiratory distress (e.g. dyspnoea, wheezing/bronchoconstriction, stridor, reduced PEF, hypoxaemia)</p> <p>c. Hypotension or associated symptoms [e.g. hypotonia [(collapse)], syncope, incontinence]</p> <p>d. Persistent gastrointestinal symptoms (e.g., colic-type abdominal pain, vomiting)</p> <p>3. Hypotension following exposure to a known allergen for that patient (minutes to some hours)</p> <p>a. Infants and children: low systolic blood pressure (according to age) or systolic BP decreased &gt; 30%*</p> <p>b. Adults: systolic BP &lt; 90 mmHg or &gt; 30% decreased of base value of individual in question</p>

PEF – Peak expiratory flow; BP – blood pressure.

\* Systolic hypotension in children is defined as < 70 mmHg (infants aged 1 month to 1 year), < 70 mmHg + [2 × age] (1 to 10 year olds) and < 90 mmHg (11-17 year olds).

Adapted from reference 3.

dispensa pelo arquivo central e 13 por falta de descrição detalhada do episódio, não permitindo diagnóstico de anafilaxia com base nos dados recolhidos.

Atendendo a que no período de tempo a que se reporta este estudo foram internados 438 555 doentes, a frequência de anafilaxia no nosso internamento hospitalar foi de cerca de 0,012% (53/438 555).

A média de idades dos doentes foi de 45,4 anos, com um desvio-padrão de ± 21,4, variando entre 4 meses e 88 anos.

Do total dos doentes internados no período de tempo a que se refere o estudo, 27,5% tinham idade ≤ 18 anos. Neste grupo etário foram registados 8 casos de anafilaxia/choque anafilático, sendo que a prevalência desta patologia foi de 0,0066% (8/120 603). Na faixa etária dos doentes > 18 anos a prevalência de anafilaxia foi de 0,014% (45/317 952).

Vinte e oito doentes (53%) eram do sexo feminino. Nos indivíduos ≤ 18 anos observou-se um predomínio do sexo masculino, com uma relação M/F de 7/1. Nos doentes > 18 anos, observou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino, com uma relação M/F de 1/1,5.

cluídos: 2 due to coding errors, 4 which were not released by Central Records and 13 whose lack of a detailed description of the episode did not allow a diagnosis of anaphylaxis based on the data collected.

Considering that 438 555 patients were admitted during this 10-year study period, the rate of anaphylaxis in our hospital admissions was of approximately 0.012% (53/438 555).

The mean age of patients was 45.4 years SD ± 21.4, (range: 4 months to 88 years).

Of the total number of admissions, 27.5% of patients were aged ≤ 18 years old. This age group had 8 cases of anaphylaxis/anaphylactic shock, with a rate of 0.0066% (8/120 603). In the > 18 years old age group, the rate stood at 0.014% (45/317 952).

Twenty-eight patients (53%) were female. While the male gender predominated in the ≤ 18 years old age group, with a 7:1 M/F ratio, the > 18 years old group saw a slight predominance of the female gender: 1:1.5 M/F ratio.

Catorze doentes (26%) tinham história pessoal, auto-reportada, de doenças alérgicas (Quadro 2).

Analisando o número de casos ocorridos ao longo do tempo, verificou-se um aumento progressivo desde 1996 a 2001, atingindo-se o número máximo de 12 casos nesse ano, com posterior redução (Figura 1).

Não se registou variação significativa dos casos de anafilaxia ao longo dos meses do ano.

Fourteen patients (26%) had a self-reported personal history of allergic diseases (Table 2).

Analysing the number of cases that occurred over this time span shows a progressive increase from 1996 to 2001, which hit a peak of 12 cases in 2001, to then taper off (Figure 1).

There was no significant variation in the cases of anaphylaxis throughout the months of the year.

**Quadro 2.** Caracterização de doentes com história pessoal de doenças alérgicas

Diagnóstico (auto-reportado)	N.º doentes
Alergia/hipersensibilidade a fármacos	5
Alergia alimentar	3
Alergia a veneno de himenópteros	2
Alergia alimentar + asma e rinite alérgica a ácaros e pólenes	1
Rinite + alergia alimentar	1
Asma	1
Síndrome de alergia a múltiplos fármacos	1

**Table 2.** Characterization of patients with personal history of allergic disease

Diagnosis (self-reported)	No. of patients
Allergy/hypersensitivity to drugs	5
Food allergy	3
Hymenoptera venom allergy	2
Food allergy + asthma and allergic rhinitis to house-dust-mites and pollens	1
Rhinitis + food allergy	1
Asthma	1
Multiple drugs allergy syndrome	1

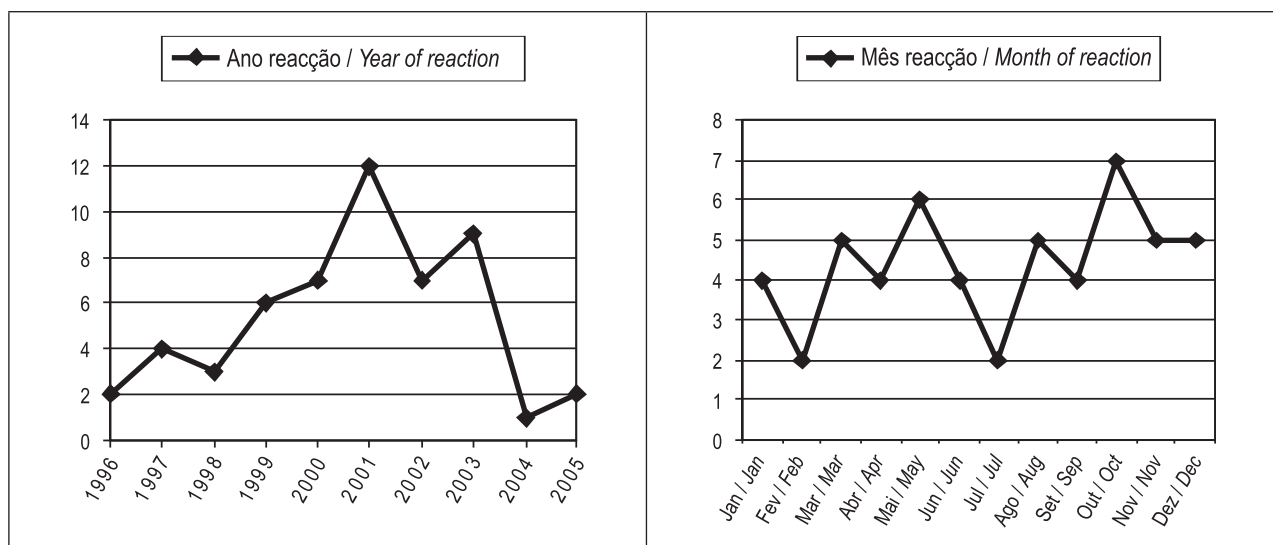


Figura 1. Variação do número de casos de anafilaxia nos últimos 10 anos

Figure 1. Variation in the number of anaphylaxis cases over the last 10 years



Trinta e cinco doentes (66%) foram internados por anafilaxia ( $n=2$ ) ou choque anafilático ( $n=33$ ). Nos restantes [ $n=18$  (34%)], o internamento ocorreu por outra causa que não anafilaxia, sendo esta registada como diagnóstico secundário (Quadro 3).

Os fármacos constituíram o maior grupo de agentes suspeitos desencadeadores de reacção, sendo responsáveis por 66% dos casos. Destes, os antibióticos beta-lactâmicos foram os mais frequentemente implicados ( $n=8$ ) (Quadro 4). As vias de administração mais frequentemente envolvidas foram a oral ( $n=16$ ), a intravenosa ( $n=16$ ), a intramuscular ( $n=4$ ), a subcutânea em 2 casos, envolvendo nestes a administração de imunoterapia específica para veneno de himenópteros e, por último, a cutânea *versus* inalatória em apenas um caso. Neste último caso a reacção anafiláctica surgiu após aplicação de Vicks

Thirty-five patients (66%) were admitted for anaphylaxis ( $n = 2$ ) or anaphylactic shock ( $n = 33$ ). The remaining patients [ $n = 18$  (34%)] were admitted for non-anaphylaxis causes, with anaphylaxis registered as a secondary diagnosis (Table 3).

Drugs were the largest group of agents suspected of triggering a reaction, responsible for 66% of cases. Of these, beta-lactam antibiotics were the most frequently implicated ( $n = 8$ ) (Table 4). The routes of administration most often involved were oral ( $n = 16$ ), intravenous ( $n = 16$ ), intramuscular ( $n = 4$ ) and subcutaneous in 2 cases, both involving the administration of specific immunotherapy for hymenoptera venom. There was one case of cutaneous versus inhaled, and here the onset of the anaphylactic reaction occurred following the application

**Quadro 3.** Motivos de internamento

Motivo de internamento		n
Choque anafilático		33
Anafilaxia		2
Outros	Febre em doente neutropénico	3
	Paragem cárdio-respiratória	2
	Enfarte agudo do miocárdio	2
	Aplasia medular	1
	Queratoplastia	1
	Agudização de doença pulmonar obstrutiva crónica	1
	Hepatite em estudo	1
	Hérnia inguinal	1
	Síndrome febril, fístula brônquica	1
	Angina instável	1
	Cardiopatía congénita	1
	Derrame pleural, diabetes tipo 2	1
	Doença coronária para cateterismo	1
	Apendicite aguda	1

**Table 3.** Reasons for admission

Reason for admission		n
Anaphylactic shock		33
Anaphylaxis		2
Other	Fever in a neutropenic patient	3
	Cardiorespiratory arrest	2
	Acute myocardial infarction	2
	Medular aplasia	1
	Queratoplasty	1
	Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	1
	Hepatitis under study	1
	Inguinal hernia	1
	Fever, bronchial fistula	1
	Unstable angina	1
	Congenital cardiopathy	1
	Pleural effusion, type 2 diabetes	1
	Cardiac catheterization in coronary disease	1
	Acute appendicitis	1

**Quadro 4.** Agentes suspeitos desencadeadores de reacção anafiláctica

Fármacos	n
Antibióticos beta-lactâmicos	8
Anti-inflamatórios não esteróides	7
Antibióticos não beta-lactâmicos	6
Paracetamol	1
Outros analgésicos	3
Anti-fúngicos	1
Outros fármacos	13

Vaporub® (associação de óleos essenciais de eucalipto e terebintina, cânfora e mentol), num contexto de síndrome gripal.

Os meios de contraste (19%) foram o segundo grande grupo de agentes desencadeadores de reacção anafiláctica. Apesar de todos os acontecimentos terem ocorrido em meio hospitalar, só em três casos houve registo do meio de contraste envolvido, fluoresceína em dois e iopromido em um.

Em terceiro lugar encontram-se os alimentos (13%) e por último o veneno de himenópteros, com uma frequência de 2%, que corresponde a um caso que ocorreu após picada de abelha. De realçar que os alimentos mais frequentemente envolvidos foram os frutos secos (n=3), maçã (n=2), sardinha (n=1) e feijão (n=1). A principal via de contacto com o alimento implicado foi a oral (por ingestão), mas curiosamente uma reacção ocorreu após uma criança ter entrado numa sala onde estavam a quebrar nozes, sendo a única via de contacto referida a inalatória. No Quadro 5 estão discriminadas as causas de anafilaxia/choque anafilático por grupos etários.

Segundo os registos clínicos, 16 (30%) doentes tinham história prévia de contacto com o agente suspeito, mas apenas 3 (6%) referiram ter tido algum tipo de reacção.

Quanto ao tempo decorrido entre o contacto com o agente suspeito de reacção anafiláctica e o início da sintomatologia, 64% dos doentes tiveram uma reacção imediata, i.e., em menos de 1 hora, 11% não imediata (mais de

**Table 4.** Agents suspected of triggering anaphylactic reaction

Drugs	n
Beta-lactam antibiotics	8
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	7
Non-beta-lactam antibiotics	6
Paracetamol	1
Other analgesic drugs	3
Antifungal drugs	1
Other medication	13

of Vicks Vaporub® (an association of the essential oils of eucalyptus, terebinth, camphor and menthol) during influenza.

Contrast media (19%) were the second largest group of trigger agents. These all occurred in hospital but, despite that, in only three cases was the specific contrast medium in question recorded in the chart: fluorescein in two cases and iopromide in one.

Food came in third place (13%) and lastly hymenoptera venom with a rate of 2%, corresponding to a case which occurred following a bee sting. The foodstuffs most frequently involved were nuts (3), apples (2), sardines (1) and beans (1). The main contact with the foodstuff in question was oral (ingestion) but, interestingly, one reaction occurred after a child entered a room where nuts were being cracked, with inhalation the only point of contact cited. Table 5 itemises the causes of anaphylaxis/anaphylactic shock by age groups.

The clinical charts stated that while 16 patients (30%) had had prior contact with the suspected agent, only three (6%) had had some kind of reaction.

In terms of time elapsing between contact with the suspected trigger agent and onset of symptoms, 64% of patients experienced an immediate reaction, i.e., in less than 1 hour, 11% a non-immediate reaction (over an hour)



**Quadro 5.** Causas de anafilaxia/choque anafilático analisadas por grupos etários

Etiologia da anafilaxia/choque anafilático	≤ 18 anos (%)	> 18 anos (%)
Alimentos	4 (50%)	3 (7%)
Fármacos	2 (25%)	33 (77%)
Meios de contraste radiológico	1 (12,5%)	9 (20%)
Veneno de himenópteros	1 (12,5%)	0

**Table 5.** Causes of anaphylaxis/anaphylactic shock by age groups

Aetiology of anaphylaxis/anaphylactic shock	≤ 18 years (%)	> 18 years (%)
Foodstuffs	4 (50%)	3 (7%)
Drugs	2 (25%)	33 (77%)
Radiology contrast media	1 (12,5%)	9 (20%)
Hymenoptera venom	1 (12,5%)	0

uma hora) e em 25% dos casos esse tempo não foi especificado ou era desconhecido (Quadro 6).

Os sintomas mais frequentemente apresentados pelos doentes foram os respiratórios (43%), seguindo-se os cardiovasculares (39%), os cutâneos (38%) e os gastrintestinais (6%). Dezassete doentes (32%) apresentaram envolvimento de três ou mais sistemas de órgãos.

Ocorreu paragem cárdio-respiratória em 8 doentes (15%) e morte em 3 (6%). Nos que morreram em consequência de reacção anafilática, os agentes suspeitos foram fármacos em 2 casos (rifampicina e metilprednisolona/ácido acetilsalicílico/paracetamol) e em um esteve envolvido um meio de contraste (fluoresceína). Dois doentes tinham história prévia de reacção de hipersensibilidade a fármacos, um deles envolvendo o agente suspeito (rifampicina).

Todos os doentes receberam tratamento, que consistiu em corticosteróides sistémicos (91%), anti-histamínicos sistémicos (55%), adrenalina subcutânea (55%), reposição de volume (29%), broncodilatadores inalados (21%), dopamina (8%) e atropina (8%).

and in 25% of cases the time lapse was not specified or was unknown (Table 6).

Respiratory symptoms were those most frequently reported by patients (43%), followed by cardiovascular (39%), cutaneous (38%) and gastrointestinal (6%). Seventeen patients (32%) presented involvement of 3 or more organ systems.

Cardio-respiratory arrest occurred in 8 patients (15%) and death in 3 (6%). Of the patients who died as a result of the anaphylactic reaction, the suspected agents were drugs in two cases (rifampicin and methylprednisolone/ acetylsalicylic acid/paracetamol) and a contrast medium (fluorescein) in one. Two patients had a prior history of a hypersensitivity to pharmaceutical agents, one involving the suspected agent (rifampicin).

All patients were treated: systemic corticosteroids (91%), systemic antihistamines (55%), subcutaneous adrenalin (55%), volume replacement (29%), inhaled bronchodilators (21%), dopamine (8%) and atropine (8%).

In no case was adrenalin self-administered at the onset of reaction.

**Quadro 6.** Número de agentes desencadeadores de reacção imediata, tardia e não especificada

<b>Reacção imediata (<math>\leq</math> 1 hora) (64%)</b>	Fármacos	26
	Meios de contraste	5
	Alimentos	2
	Veneno de himenópteros	1
<b>Reacção não imediata (11%)</b>	Fármacos	5
	Meios de contraste	0
	Alimentos	1
	Veneno de himenópteros	0
<b>Não especificado/desconhecido (25%)</b>	Fármacos	4
	Meios de contraste	5
	Alimentos	4
	Veneno de himenópteros	0

**Table 6.** Number of agents triggering immediate, late or unspecified reaction

<b>Immediate reaction (<math>\leq</math> 1 hour) (64%)</b>	<i>Drugs</i>	26
	<i>Contrast media</i>	5
	<i>Foodstuffs</i>	2
	<i>Hymenoptera venom</i>	1
<b>Non-immediate reaction (11%)</b>	<i>Drugs</i>	5
	<i>Contrast media</i>	0
	<i>Foodstuffs</i>	1
	<i>Hymenoptera venom</i>	0
<b>Non-specified/unknown (25%)</b>	<i>Drugs</i>	4
	<i>Contrast media</i>	5
	<i>Foodstuffs</i>	4
	<i>Hymenoptera venom</i>	0

Em nenhum caso a adrenalina foi administrada pelo próprio doente no momento da reacção.

Apenas três doentes (6%) tiveram resolução total dos sintomas em menos de 1 hora, quarenta e cinco (85%) em mais do que 24 horas e, destes, 31 (67%) ao fim de 3 dias.

Quando o diagnóstico principal do doente foi anafilaxia/choque anafiláctico, o tempo total de internamento variou entre 1 (64%) e 7 dias (9%).

Em nenhum registo havia descrição de reacção bifásica ou colheita de soro para doseamentos de triptase ou histamina.

Apenas um doente teve alta do internamento com kit de adrenalina para utilização em SOS.

De realçar que, apesar de se tratar de um hospital central universitário, apenas doze doentes (23%) foram orientados para a consulta externa de imunoalergologia e, destes, quatro faltaram à consulta marcada.

## DISCUSSÃO

Este trabalho de revisão constituiu uma tentativa de descrição deste tipo de patologia num hospital central e de referência no Norte de Portugal.

A frequência de internamentos com o diagnóstico de anafilaxia encontrada pelos autores foi de 0,012% (1 caso de anafilaxia por 8275 internamentos) na avaliação global, 0,006% nos doentes  $\leq 18$  anos e 0,014% nos indivíduos  $>18$  anos, valores não muito diferentes dos encontrados na literatura. A frequência de anafilaxia grave entre adultos em hospitais varia entre 0,005% publicada por Sheikh e Alves<sup>4,5</sup> e 0,011% referida por Wilson<sup>6</sup>. Nas crianças, os estudos apontam para valores de cerca de 0,00021%<sup>7</sup>.

Quando os estudos epidemiológicos são realizados nos serviços de urgência, as frequências variam de 0,016% a 0,09%<sup>6,8,9</sup>.

Um estudo conduzido no Reino Unido com o objectivo de estudar a incidência de anafilaxia na população geral estimou uma incidência de 8,4 por 100 000/ano, 70% dos casos foram observados nos serviços de urgência e 10% necessitaram de manobras de ressuscitação<sup>10</sup>.

Only three patients (6%) had total resolution of symptoms within one hour, forty-five (85%) in over 24 hours and of these 31 (67%) after 3 days.

When the patient's principal diagnosis was anaphylaxis/anaphylactic shock, total admission time varied from 1 (64%) to 7 days (9%).

No chart described a biphasic reaction or serum sample being collected for tryptase or histamine level analyses.

Only one patient was discharged with a self-injectable adrenalin kit for emergencies.

We should stress that, despite being treated at a central university hospital, only 12 patients (23%) were referred to an outpatients' Allergy and Clinical Immunology appointment and of these, four failed to keep their appointment.

## DISCUSSION

This review is an attempt to describe this pathology at a central referral hospital in the north of Portugal.

The rate of admitted patients diagnosed with anaphylaxis was of 0.012% in an overall evaluation, (one case per 8275 admissions); 0.006% in patients  $\leq 18$  years old; and 0.014% in patients  $>18$  years old. These results are comparable to those found in the literature. The rate of severe anaphylaxis found in adults in hospitals varies from the 0.005% cited by Sheikh and Alves<sup>4,5</sup> to the 0.011% given by Wilson<sup>6</sup>. In children, studies quote numbers of around 0.00021%<sup>7</sup>.

Epidemiology studies conducted by Emergency Departments generally report incidence varying from 0.016% to 0.09%<sup>6,8,9</sup>.

A United Kingdom study into the rate of anaphylaxis in the general population estimated an incidence of 8.4 per 100 000/year, with 70% of cases observed in Emergency Departments and 10% needing resuscitation<sup>10</sup>.

No presente estudo é interessante verificar que na avaliação geral dos casos de anafilaxia não se verificaram diferenças entre os géneros masculino e feminino (relação 1/1). Analisando separadamente os dados dos grupos etários abaixo e acima dos 18 anos, verificou-se uma maioria franca do sexo masculino no primeiro (relação M/F = 7/1) versus um predomínio do sexo feminino no segundo (M/F = 1/1,5), tal como verificado em outros estudos publicados<sup>5,11-13</sup>.

Analisando todos os casos de anafilaxia, não se registou variação significativa ao longo dos meses do ano, ao contrário do descrito por Yocum e colaboradores, que verificaram um aumento da prevalência de anafilaxia nos meses de Julho a Setembro<sup>14</sup>.

A grande maioria das reacções descritas verificou-se após a administração de fármacos (66%) e meios de contraste (19%), tornando-se essencial o seu reconhecimento em meio hospitalar dada a necessidade de prevenção e maior vigilância nos casos em que pode ser desencadeada por estes meios de diagnóstico e terapêuticos.

Apenas 13% dos casos de anafilaxia foram devidos a alimentos, destacando-se os frutos secos como os principais desencadeadores de reacção anafiláctica.

Brown e colaboradores<sup>15</sup> verificaram que os fármacos foram os principais agentes suspeitos de desencadearem reacções anafilácticas (28%), tal como neste estudo, seguindo-se as picadas de insectos (17,5%) e os alimentos (17%). Estes resultados foram semelhantes aos encontrados em outros estudos publicados<sup>16,17</sup>.

Quando a etiologia da anafilaxia foi avaliada por grupo etário, destacam-se os alérgenos alimentares como os mais prevalentes nos indivíduos ≤ de 18 anos (50%), tal como descrito na literatura<sup>12,18</sup>. Nos adultos, por outro lado, a causa mais frequente de anafilaxia foram os fármacos (73%), dados semelhantes aos observados por Brown e colaboradores<sup>15</sup>.

Um facto curioso deste trabalho de revisão é a ausência de registos de reacções anafilácticas no período pré-operatório e durante as cirurgias. A ausência de registos desta entidade nestas circunstâncias pode ser resultado de falha no seu reconhecimento inicial, o que conduz a

In our study it was interesting to see that in the general evaluation of anaphylaxis cases, no differences were found between males and females (1:1 ratio). A separate analysis of under 18 and 18 plus age groups showed that while males clearly predominated in the first (7:1 M/F ratio) there was a female predominance in the second (1:1.5 M/F ratio), as reported in other published studies<sup>5,11-13</sup>.

An analysis of all the anaphylaxis cases did not reveal any significant variation throughout the months of the year, unlike that described by Yocum *et al.*, who found an increased prevalence in the months of June-September<sup>14</sup>.

The majority of reactions described appeared after the administration of drugs (66%) and contrast media (19%), meaning it is vital to recognise this in hospitals, given the need for prevention and the increased vigilance in cases in which these diagnostic and therapeutic measures can trigger a reaction.

Only 13% of the anaphylaxis cases were food-induced, with nuts being the most common trigger agents.

Brown *et al.*<sup>15</sup> found that medication was the main agent suspected of triggering anaphylactic reactions (28%), just as in our study, followed by insect stings (17.5%) and foodstuffs (17%). These results were similar to those seen in other published studies<sup>16,17</sup>.

When the aetiology of anaphylaxis was assessed by age group, food allergens stand out as being more prevalent among the ≤18 year olds (50%), as described in the literature<sup>12,18</sup>. Adults differ in that the most frequent cause of anaphylaxis was medication (73%), data similar to that seen by Brown *et al.*<sup>15</sup>. One curious fact of this review was the absence of anaphylactic reactions during the pre- and intra-operative periods. The lack of recorded data on this occurrence during these circumstances could be the result of the condition not being recognised initially and, thus, codified erroneously, so not necessarily reflecting the actual absence of cases.

uma codificação inadequada, não traduzindo, necessariamente, a não ocorrência de casos.

Quanto à sintomatologia, apenas 38% dos doentes apresentaram manifestações cutâneas, ao contrário de outros trabalhos publicados que mostram percentagens variando entre os 94 e 100%<sup>14,15,19,20</sup>. Poder-se-á especular que os doentes com anafilaxia podem não apresentar sintomas cutâneos devido ao seu tratamento pré-hospitalar, resolução espontânea ou mesmo ausência destas queixas, especialmente os casos com início súbito de edema da laringe ou choque<sup>14,21</sup>.

Apesar dos autores não apresentarem factores de risco para a ocorrência de anafilaxia, atendendo ao reduzido tamanho da amostra, é importante destacar que 26% dos doentes tinham história pessoal de doenças alérgicas e que em 2 dos 3 casos de mortes esteve envolvido um agente para o qual havia história prévia de reacção.

A adrenalina administrada por via intramuscular (na dose de 0,01 mg/kg até ao máximo de 0,5 mg, podendo ser repetida a cada 5-15 minutos se persistência da sintomatologia) continua a ser a pedra basilar no tratamento da anafilaxia, sendo classificada pela Organização Mundial de Saúde como um fármaco essencial. Apenas 55% dos doentes receberam tratamento com adrenalina subcutânea (estando actualmente recomendada a via intramuscular<sup>3</sup>), sendo que 91% recebeu tratamento com corticosteróides sistémicos e 55% com anti-histamínicos.

À luz dos conhecimentos actuais, a administração intramuscular de adrenalina na face lateral da coxa, em crianças e adultos, está associada a uma absorção mais rápida e a um pico plasmático superior quando comparada com a administração subcutânea, pelo que esta via não deve ser preferencialmente utilizada<sup>22,23</sup>.

Quanto à referência para consulta de Imunoalergologia, os dados existentes na literatura variam entre os zero<sup>16,17</sup> e os 79%<sup>24</sup>, verificando-se nesta série uma inadequação na referência a cuidados especializados (apenas 23%) para estudo e *follow-up* destes doentes.

O facto de o presente estudo ser retrospectivo e baseado em registos clínicos tem algumas limitações, como codificação

Only 38% of patients presented cutaneous symptoms, unlike the rate seen in other published studies where percentages vary from 94% to 100%<sup>14,15,19,20</sup>. Here we could speculate that patients with anaphylaxis might not present cutaneous symptoms due to their treatment prior to hospitalisation, to spontaneous resolution or even the lack of such complaints, particularly in cases with sudden onset of oedema of the larynx or shock<sup>14,21</sup>.

Although we do not show the risk factors for the occurrence of anaphylaxis, in view of the small size of the sample, it is important to highlight that 26% of the patients had a personal history of allergic disease and that two of the three deceased cases involved an agent to which the patient had had a previous history of reaction.

Intramuscular adrenalin (in doses of 0.01 mg/kg up to a maximum of 0.5 mg, which could be repeated every 5-15 minutes if symptoms persist) is still the bedrock of anaphylaxis treatment, and is classified by the World Health Organization as an essential medication. Only 55% of patients received subcutaneous adrenalin treatment (intramuscular currently the recommended route of administration<sup>3</sup>), with 91% receiving systemic corticosteroids and 55% anti-histamines.

Current research indicates that administering intramuscular adrenalin in the lateral aspect of the thigh, in both adults and children, is associated with faster absorption and a higher plasmatic peak than a subcutaneous administration, meaning the latter route of administration should not be the route of choice<sup>22,23</sup>.

In what concerns patient referral to Allergy and Clinical Immunology appointments, existing data varies from zero<sup>16,17</sup> to 79%<sup>24</sup>. In our series, we saw an under-referral to specialist (only 23%) for the study and follow up of these patients.

This study, being retrospective and based on clinical charts, has some limitations, such as inadequate codifica-



e registos clínicos inadequados, que podem condicionar uma menor frequência, que pode não corresponder à realidade.

## CONCLUSÕES

Este trabalho de revisão apresenta uma tentativa de descrição deste tipo de patologia em um hospital central.

Através de uma descrição detalhada, podemos identificar o(s) agente(s) suspeito(s) de reacção anafiláctica, o que se verificou em todos os casos da nossa série.

Neste estudo, destacamos os fármacos (66%) como sendo os principais agentes desencadeadores de reacção.

A adrenalina intramuscular deve ser o fármaco de escolha para o tratamento desta patologia, apesar dos inúmeros argumentos publicados quanto à dose, via de administração e efeitos laterais<sup>25-29</sup>.

A consciencialização de que a anafilaxia ocorre na maioria dos casos e com cada vez maior frequência na comunidade, onde os profissionais de saúde não estão presentes, torna essencial a realização de acções de formação nas três grandes vertentes da prevenção desta patologia.

Deste modo, o imunoalergologista tem um papel duplo, i.e., reconhecimento e tratamento do episódio inicial, bem como na avaliação e seguimento a longo prazo destes doentes. Estes últimos implicam a avaliação do risco, que passa por realização de um diagnóstico com base na história clínica, exames complementares de diagnóstico, presença de comorbilidades, medicação associada e factor(es) desencadeante(s).

O objectivo final será então de reduzir e prevenir a ocorrência de novos episódios.

O imunoalergologista deverá realizar um plano de acção em caso de reacção, que deverá ser do conhecimento quer do doente e familiares, bem como de todos os elementos da comunidade em relação próxima com o doente (ex: professores). De especial interesse são as acções de formação que podem ser desenvolvidas no sentido de “educar” e sensibilizar toda a comunidade para esta patologia.

tion and clinical records, which could mean that these data may underestimate anaphylaxis cases.

## CONCLUSIONS

This review was an attempt to describe this pathology in a central hospital.

A detailed description allowed us to identify the agent(s) suspected of triggering the anaphylactic reaction and this was verified in every case in our series.

Drugs were the main trigger agents (66%) in our series.

Intramuscular adrenalin should be the first line treatment of this condition, despite the numerous arguments on the dosing, route of administration and side effects<sup>25-29</sup>.

Awareness that anaphylaxis occurs in the majority of cases and is ever more frequent in the community, where health professionals are not on the scene, makes it vital to carry out training initiatives directed at the three main areas of prevention of this pathology.

Allergy and Clinical Immunology plays a dual role here, involved in both the recognition and management of the initial episode and the evaluation and long-term follow-up of these patients. The last two items include a risk assessment, arrived at through a diagnosis based on the clinical history, complementary diagnostic exams, co-morbidities, associated medication and trigger factor(s).

The ultimate aim is to reduce and prevent the onset of new episodes. The Allergist should design an action plan to follow if a reaction occurs, one which the patient, his/her family and those with whom he/she interacts more closely (for example, teachers) should be aware. Of particular interest are the educational sessions which could be carried out to inform and raise awareness of this pathology in the community.



## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170-2.
2. Sampson HA, Munõz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:584-91.
3. Sampson H, Munõz-Furlong A, Campbell R, Adkinson N, Allan Bock S, 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.
4. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000; 27:1441.
5. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1571-6.
6. Wilson R. Upward trend in acute anaphylaxis continued in 1998-9. *BMJ* 2000; 321:1021-2.
7. MacDougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86:236-9.
8. Neugut A, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in United States. An investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161:15-21.
9. Sen I, Mitra S, Gombar KK. Fatal anaphylactic reaction to oral diclofenac sodium. *Can J Anaesth* 2001; 48:421.
10. Peng MM, Jick H. A population-based study of incidence, cause and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:315-19.
11. Alves B, Sheikh A. Age specific aetiology of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2001; 35:348.
12. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Vaccine Safety Datalink Team. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:536-42.
13. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:464-8.
14. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology and anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:452-6.
15. Brown A, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:861-6.
16. Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *Q J Med* 1996; 89:859-64.
17. Schwartz HJ. Acute allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc* 1995; 16:247-50.
18. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91:159-63.
19. Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients. *Allergy Proc* 1992; 13:35-43.
20. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a clinical summary of 175 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:1323-8.
21. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (Eds.). *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby Year Book; 1998:1079-92.
22. 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.
23. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871-3.
24. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: A 3 year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:16-23.
25. Brown AF. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. *J Accid Emerg Med* 1998; 15:89-95.
26. Brown AF. Intramuscular or intravenous adrenaline in acute, severe anaphylaxis? *J Accid Emerg Med* 2000; 17:152.
27. Sadana A, O'Donnell C, Hunt MT, Gavalas M. Intravenous adrenaline should be considered because of the urgency of the condition. *BMJ* 2000; 320:937-8.
28. Fitzharris P, Hughes G. Managing acute anaphylaxis. Author's reply. *BMJ* 2000; 320:938.
29. Jowett NI. Speed of treatment affects outcome in anaphylaxis. *BMJ* 2000; 321:571.