

Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos – Caso clínico

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – Case report

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (2): 179-187

Joana Caiado¹, Manuel Branco Ferreira², Elisa Pedro³, Manuel Pereira Barbosa⁴

¹ Interna do Complementar de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia;

² Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia;

³ Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia;

⁴ Director do Serviço de Imunoalergologia.
Hospital de Santa Maria

RESUMO

Introdução: A anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) é um tipo particular de anafilaxia de exercício, caracterizada pelo aparecimento de uma reacção alérgica sistémica desencadeada pelo exercício, quando este é efectuado nas primeiras 2 horas após a ingestão alimentar. **Caso clínico:** Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino de 46 anos, admitido no serviço de urgência por episódio de anafilaxia após 20 a 30 minutos de ciclismo em todo-o-terreno (BTT), referindo a ingestão de bolo-de-noz e café 30 minutos antes do exercício. Da investigação analítica destaca-se um aumento significativo da IgE total (2340 U/ml), assim como um doseamento elevado de triptase sérica (12,7 µg/l; valor de referência <10 µg/l) efectuado quatro horas após o início do quadro, com valor basal ulterior normal (5,52 µg/l). Do estudo *in vivo* destaca-se a positividade dos testes cutâneos com noz, avelã e pinhão; os doseamentos de IgE específica para os alimentos referidos foram negativos. Realizou duas cicloergometrias (a primeira após jejum de 4 horas e a segunda 30 minutos após ingestão alimentar sem noz), que foram negativas. Efectuou provocação alimentar em ambulatório, por ingestão inadvertida de bolo-de-noz, que foi negativa. **Discussão:** O diagnóstico de AIEDA baseia-se em critérios clínicos, e requer a combinação de ingestão alimentar e exercício para o aparecimento de sintomas sistémicos. No caso descrito, trata-se de AIEDA específica para a noz. Apesar da IgE específica negativa, a sensibilização à noz é comprovada pelos testes cutâneos positivos com este alimento. As cicloergometrias negativas permitiram excluir a anafilaxia de exercício e a provocação com noz excluiu a alergia alimentar. Ao doente

foram dadas indicações no sentido de não praticar exercício nas 6 a 12 horas após ingestão de frutos secos, assim como para suspender imediatamente o exercício perante quaisquer sintomas prodrómicos, utilizar imediatamente o kit de adrenalina de auto-administração (Epipen) de que é portador e, recorrer a um serviço de urgência.

Palavras-chave: Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos, hipotensão pós-exercício, noz.

ABSTRACT

Background: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a particular form of exercise-induced anaphylaxis (EIA), characterized by the appearance of a systemic reaction induced by exercise in the first 2 hours after food ingestion. **Case report:** The authors report a 46 year-old male, admitted to emergency room with anaphylaxis after 20 to 30 minutes of mountain cycling, who had ingested walnut cake and coffee 30 minutes before exercise. A significant increase in total IgE was found (2340 U/ml) as well as high serum triptase (12.7 µg/l; reference value <10 µg/l) four hours after the episode, with a normal baseline value (5.52 µg/l) taken one week later. Of the in vivo study we underline positive skin prick tests for walnut, hazelnut and pine nut, but negative specific IgE for these foods. He performed two cycloergometries (the first after 4 hours-fasting, and the second 30 minutes after food ingestion but without walnut), which were both negative. Walnut provocation was performed by inadvertent ingestion of walnut cake and was negative. **Discussion:** FDEIA diagnosis is based on clinical criteria, and requires the combination of alimentary ingestion and exercise for appearance of systemic symptoms. In this case, the patient has specific FDEIA with walnut. Despite negative specific IgE, sensitization to walnut was proven by positive skin prick tests. Negative cycloergometries allowed us to exclude EIA and the inadvertent walnut provocation excluded isolated food allergy. The patient was told not to practice exercise in the 6 to 12 hours after nut ingestion, as well as to stop exercise after any prodromic symptoms and immediately use self-administered adrenaline (Epipen®), of which the patient is carrier, and then go to the emergency room.

Key-words: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, post-exercise hypotension, walnut

INTRODUÇÃO

A anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) é um tipo particular de anafilaxia de exercício (AE), caracterizada pelo aparecimento de uma reacção alérgica sistémica (queixas cutâneas e respiratórias e/ou cardiovasculares) desencadeada pelo exercício (durante ou após), apenas quando este é efectuado nas primeiras 2 horas após a ingestão alimentar¹. No caso de haver alimentos específicos envolvidos, a sua ingestão é tolerada na ausência de exercício, o que permite distinguir esta síndrome da alergia alimentar².

A primeira descrição desta síndrome data de 1979, altura em que Maulitz RM publicou o caso clínico de uma mulher de 31 anos que desenvolveu uma anafilaxia de exercício durante uma maratona, após ingestão de marisco³. Desde então têm sido descritos casos de AIEDA associados a múltiplos alimentos, nomeadamente trigo (o alimento mais frequentemente associado)^{4,5,6,7,8}, maçã^{9,10}, frutos secos¹¹, mariscos^{3,12}, caracol¹³ ou cebola¹⁴, entre outros.

Dada a raridade desta patologia, poucos estudos epidemiológicos têm sido efectuados para estimar a sua prevalência. Estão apenas disponíveis dois estudos japoneses, que envolveram, respectivamente, 76 229 adolescentes em um

e 11 642 crianças e adolescentes no outro, com prevalência estimada de 0,017% no primeiro¹⁵ e, no segundo estudo¹⁶, de 0,06% em crianças em idade escolar e de 0,21% em adolescentes. De uma forma geral, os indivíduos são habitualmente adultos jovens (idade média de 37,5 anos), com marcada predominância do sexo feminino, com razão aproximadamente de 2,5:1 em relação ao sexo masculino¹.

De acordo com a revisão da classificação de urticária e anafilaxia efectuada pela EAACI, a anafilaxia induzida por exercício deixou de ser classificada como um tipo de urticária física, passando a estar incluída no grupo de “outras síndromes urticariformes”¹⁷.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 46 anos, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, economista, admitido no serviço de urgência (SU) em Outubro de 2005 por episódio agudo de lesões máculo-papulares generalizadas pruriginosas, dificuldade respiratória e lipotimia. Este episódio teve início após 20 a 30 minutos de ciclismo em todo-o-terreno (BTT), altura em que notou sensação de *flush* facial e prurido generalizado seguido de lesões máculo-papulares dispersas. Alguns minutos depois referiu sensação de aperto laríngeo com dispneia e estridor, mal-estar geral e sensação de lipotimia; auto-medicou-se com 40 mg de prednisolona oral, sem melhoria, e após assistência do INEM efectuou 100 mg de hidrocortisona endovenosa (ev) e adrenalina subcutânea (sc) com reversão progressiva do quadro, tendo sido de imediato encaminhado para o hospital. Nega toma de qualquer medicamento ou picada de insecto; no entanto, refere a ingestão de bolo-de-noz e café 30 minutos antes do exercício. Refere prática habitual de BTT, tendo tido um período de exercício com intensidade semelhante, 15 dias antes, sem qualquer sintoma, embora sem ingestão alimentar nas 2 horas prévias ao exercício. Um ano antes teve episódio de lesões máculo-papulares, generalizadas e pruriginosas, de etiologia não identificada e

com resolução espontânea em poucas horas. Esteve assintomático até 3 meses antes do episódio actual, altura em que refere erupção cutânea semelhante à anterior durante banho turco, após ter efectuado exercício físico em ginásio (passadeira); neste episódio nega claramente toma de qualquer medicamento ou picada de insecto; contudo, não se recorda dos alimentos ingeridos nesse dia. Nesse episódio não há referência a queixas respiratórias, angioedema ou perda de consciência. Recorreu a um SU hospitalar, onde foi medicado com anti-histamínico e corticosteroide, tendo tido alta com indicação para tomar 40 mg de prednisolona, por via oral, em caso de novo episódio. Verificou-se resolução completa do quadro clínico em 36 horas. Nos antecedentes pessoais há a referir um episódio de urticária aguda, cerca de 30 minutos após a toma de acetilsalicilato de lisina (Aspegic[®]) há 20 anos, não tendo voltado a tomar anti-inflamatórios não esteróides, referindo tolerância ao paracetamol. O doente apresentava também queixas de rinite intermitente ligeira com predomínio de obstrução nasal, sem efectuar qualquer medicação preventiva ou em SOS. Não havia história familiar de alergia alimentar, de anafilaxia ou de outro tipo de quadro alérgico.

À entrada no SU o doente apresentava-se vigil, já sem sinais de dificuldade respiratória, nomeadamente estridor ou disфонia, normotenso, mas mantendo ainda lesões máculo-papulares dispersas, algumas de grandes dimensões, sem angioedema. Foi medicado com hidrocortisona 100 mg ev e hidroxizina 100 mg intramuscular, com estabilização do quadro. Na observação otorrinolaringológica verificou-se ausência de edema do palato ou úvula, lúmen glótico permeável, sem edema e sem alterações das cordas vocais. Foi internado para vigilância de eventual recorrência anafiláctica. Da avaliação analítica há a salientar elevação da contagem de leucócitos e neutrófilos, concordante com a terapêutica com corticosteroide e aumento significativo da IgE total (2340 U/ml), estando os restantes resultados dentro dos valores de referência. Foi efectuado doseamento de triptase sérica, quatro horas após o início do quadro, objectivando-se

um valor elevado (12,7 µg/l). Na semana seguinte foi efectuada outra determinação, na qual se constataram valores normais de triptase (5,52 µg/l; valor de referência <10 µg/l). O doente teve alta assintomático, após 48 horas de terapêutica com prednisolona, hidroxizina e ranitidina. Ficou referenciado à consulta de Imunoalergologia, medicado com desloratadina 5mg/dia durante 5 dias e com kit de adrenalina auto-injectável (Epipen® 0,3 mg), para administração em caso de anafilaxia. Foi também recomendado ao doente que não praticasse exercício físico sozinho e que não ingerisse qualquer refeição nas 3 horas prévias à prática de actividade física. Na consulta de Imunoalergologia efectuou, para investigação da etio-

logia do episódio anafilático, testes cutâneos com uma bateria de extractos de alimentos, incluindo leite, ovo, farinhas várias, frutos frescos e secos, tendo-se verificado positividade para a noz (5 mm) (Fig. 1); efectuou ainda testes por *prick* com alimentos em natureza, incluindo frutos secos e amendoim, que foram positivos para a noz (5 mm), avelã (4 mm) e pinhão (5 mm) (Fig. 2). No entanto, as IgE específicas séricas foram negativas para todos os alimentos positivos nos testes. Relativamente aos aeroalergénios, os testes cutâneos mostraram positividade para os ácaros do pó da casa, pólen de gramíneas, assim como para os pólenes de plátano e artemísia (Quadro I). As IgE específicas (método Unicap-Phadia®), foram posi-

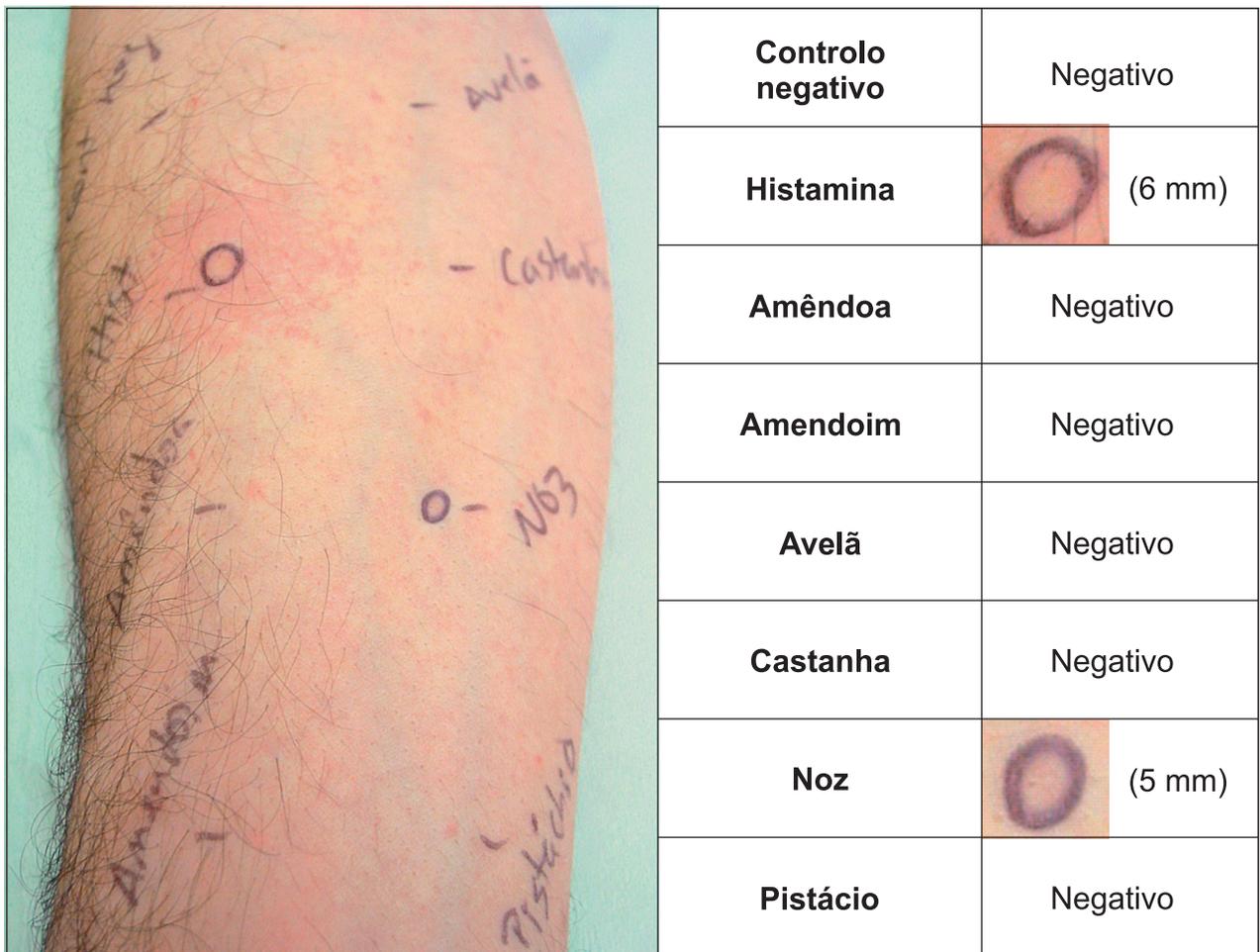


Figura 1. Testes cutâneos com extracto comercial de frutos secos e amendoim

tivas para *D. pteronyssinus* (45,2 kUA/l – classe 4), *D. farinae* (29,5 kUA/l – classe 4), *Euroglyphus maynei* (11,9 kUA/l – classe 3), *Phleum pratensis* (11,9 kUA/l – classe 3) e *Lolium perenne* (2,8 kUA/l – classe 2) e negativas para pólenes de plátano e artemísia

Para exclusão de alergia alimentar programou-se prova de provocação alimentar com noz em hospital de dia de imunoalergologia. No entanto, o doente efectuou, inadvertidamente e em ambulatório, ingestão de bolo de chocolate com noz, sem exercício ulterior, a qual não deu origem a qualquer sinal ou sintoma. Para exclusão de anafilaxia de exercício efectuou uma cicloergometria no serviço de Pneumologia (Fig. 3), com jejum

de 4 horas. Nesta prova, a carga foi aumentada até 80% da carga máxima prevista, que foi mantida até à exaustão (8 minutos). Na recuperação apresentou hipotensão arterial sintomática, acompanhada de sudorese, palidez, sensação de lipotimia e bradicardia de 55 bpm. No entanto, não se verificou perda de consciência, disritmias, prurido, estridor, broncospasma ou quaisquer lesões cutâneas. A medição da glicemia capilar foi de 120 mg/dl. Perante o quadro apresentado, a prova foi considerada negativa para anafilaxia, tendo-se classificado a reacção como hipotensão induzida pelo esforço. Cerca de 2 meses mais tarde repetiu cicloergometria com refeição habitual para o doente (frango assado com batatas fri-

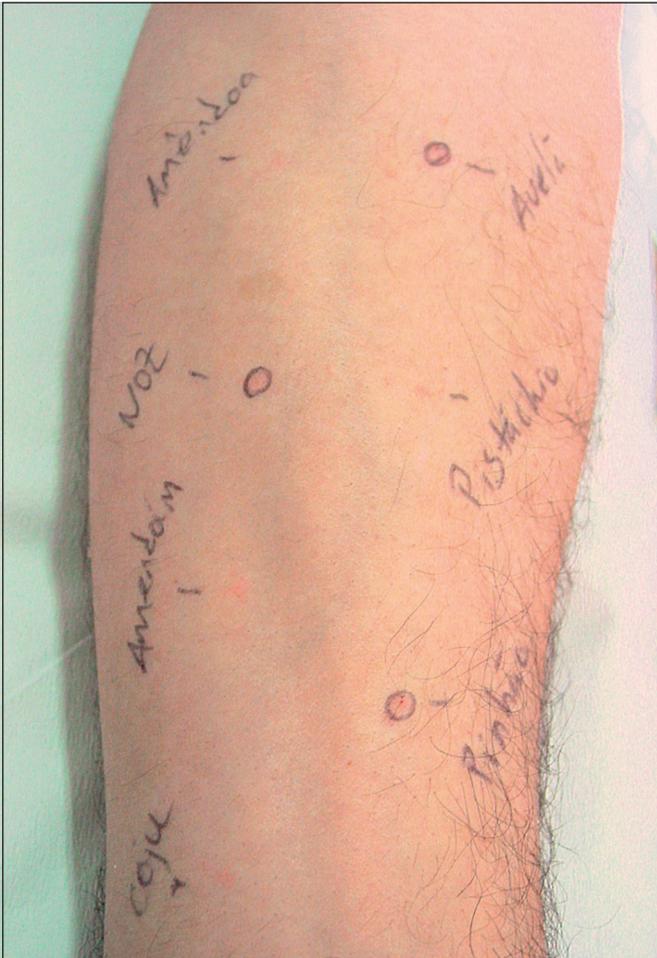
	Amêndoa	Negativo
	Noz	 (5 mm)
	Amendoim	Negativo
	Caju	Negativo
	Avelã	 (4 mm)
	Pistácio	Negativo
	Pinhão	 (5 mm)

Figura 2. Testes por prick com alimentos em natureza: frutos secos e amendoim

Quadro I. Testes cutâneos com aeroalergénios

Controlo negativo	Negativo	Mistura de gramíneas	 (6,5 mm)
Histamina	 (8 mm)	Plátano	 (4 mm)
<i>D. pteronyssinus</i>	 (6 mm)	Artemísia	 (3,5 mm)
<i>D. farinae</i>	 (6 mm)		

tas) 1 hora antes da prova. Esta prova de esforço foi efectuada em cicloergómetro após período de aquecimento de 3 minutos em roda livre, com carga crescente de 10 Watt/m até 98 Watts (100% da carga programada para os 10 minutos, 50% do previsto para o sexo, idade, raça, altura e peso). Não ocorreu hipotensão arterial durante ou após o esforço e não se verificou o aparecimento de prurido, lesões cutâneas ou dispneia. Concluiu-se assim que a prova de esforço em cicloer-



Figura 3. Cicloergometria

gométrica foi negativa, excluindo-se o diagnóstico de anafilaxia induzida pelo exercício isolado.

Não se efectuou a prova de provocação com cicloergometria após ingestão de noz, não só por questões éticas mas também por o próprio doente não estar de acordo com a realização dessa prova.

Atendendo aos resultados da investigação complementar, estabelecemos assim o diagnóstico presuntivo de anafilaxia induzida por exercício dependente da ingestão de noz, bem como de rinite intermitente ligeira com sensibilização a ácaros, pólenes de gramíneas, plátano e artemísia. Foram-lhe dadas indicações no sentido de não praticar exercício nas 6 a 12 horas após ingestão identificada de frutos secos, devendo também ter sempre em atenção a possibilidade de haver vestígios destes alimentos em algumas refeições pré-confeccionadas. Não deverá praticar desporto sozinho, em locais isolados ou de difícil acesso, suspendendo imediatamente o exercício perante quaisquer sintomas prodrómicos, nomeadamente prurido generalizado, administrar imediatamente a adrenalina auto-injectável (Epipen®) de que é portador em caso de anafilaxia e recorrer ao SU mais próximo. Para as queixas intermitentes de rinite, ficou medicado com anti-histamínico em SOS (desloratadina 5 mg).

DISCUSSÃO

Sendo a síndrome de anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos uma entidade rara, é essencial a elaboração de uma história cuidada no sentido de não deixar de identificar a associação entre a ingestão alimentar e o início dos sintomas, quer durante, quer após o exercício. O seu diagnóstico baseia-se portanto em critérios clínicos e requer a combinação de ingestão alimentar e exercício para o aparecimento de sintomas sistémicos, tendo em conta que na ausência de um dos factores não ocorre reacção; a confirmação do diagnóstico é efectuada através de testes cutâneos *in vivo* (com extractos comerciais e alimentos em natureza), determinação de IgE específicas e provas de provocação alimentar e de exercício (em jejum, após refeição sem alimento suspeito e outra com alimento suspeito)^{1,18,19,20}.

Na maioria dos casos, a AIEDA é dependente da ingestão de alimentos específicos traduzindo reacções IgE mediadas (AIEDA específica), embora existam alguns casos de anafilaxia de exercício após ingestão de qualquer alimento, nestes casos dependentes de repleção gástrica e/ou hiperactividade parassimpática (AIEDA não específica)¹⁹.

Muito se tem especulado sobre a fisiopatologia desta síndrome, embora estejam já descritos alguns mecanismos potencialmente responsáveis. Na maioria dos doentes, e quando há uma reacção IgE mediada, verifica-se que o exercício diminui o limiar para a desgranulação dos mastócitos, dando origem aos sintomas, mesmo quando a ingestão isolada é tolerada^{1,18,21}. Está demonstrado que o exercício aumenta a permeabilidade intestinal, sendo assim responsável pelo aumento da absorção intestinal das fracções alergénicas dos alimentos^{1,18,20}; existem no entanto outros co-factores que predis põem ao aumento da permeabilidade intestinal, tais como o aumento da temperatura corporal, a diminuição da vascularização do aparelho digestivo durante o exercício¹ e a medicação com ácido acetilsalicílico (AAS)^{1,22,23}. A vasodilatação esplâncnica poderá ser ainda explicada por anomalias observadas no sistema nervoso autónomo

presentes nestes doentes²⁰. No caso específico da AEIDA associada ao trigo, verificou-se que o exercício induz a produção de uma enzima intestinal, a transglutaminase, que activa as fracções $\omega 5$ da gliadina (alergénio *major* do trigo), responsável pela alta afinidade da IgE para o trigo, dando origem ao aparecimento de sintomas precoces quando o trigo é o alimento desencadeante^{18,24,25}.

Estão descritos factores precipitantes (humidade, calor ou frio extremos, épocas com grandes contagens polínicas, AAS, antibióticos) que, em determinados indivíduos, podem diminuir o limiar do aparecimento de sintomas^{1,20}.

No caso clínico descrito, trata-se de AIEDA específica com a noz. Apesar da IgE específica negativa, a sensibilização à noz é comprovada pelos testes cutâneos positivos quer com extracto comercial, quer com o alimento em natureza. A exclusão de alergia alimentar foi demonstrada pela provocação negativa com noz. A estreita relação temporal entre a ingestão de noz e o exercício permitiu-nos presumir o diagnóstico de anafilaxia induzida por exercício dependente da noz.

A hipotensão pós-exercício (HPE) tem sido documentada em vários estudos. Estima-se que cerca de 1,9% dos indivíduos que efectuam exercício extenuante (3,1% em indivíduos < 55 anos de idade e 0,3% quando > 55 anos) têm hipotensão pós-exercício²⁶, que resulta de vasodilatação periférica excessiva^{27,28,29}. Têm sido descritas várias teorias para a vasodilatação periférica, tais como haver um reajuste do barorreflexo para um limiar mais baixo de pressão no pós-exercício, criando uma redução na resposta simpática vasoconstritora ou verificar-se uma resposta vascular inadequada ao estímulo simpático²⁷, assim como a hipótese de esta vasodilatação ser mediada por receptores histaminérgicos H1 e H2³⁰. Há autores que defendem que a intensidade do exercício influencia a duração da HPE^{28,29}, como aconteceu na primeira cicloergometria deste doente, em que a hipotensão se manteve até cerca de 6 horas após suspensão da mesma. Neste doente, dado que a hipotensão se acompanhou de palidez, sudorese e bradicardia, e dado que não houve outros sintomas sugestivos de anafilaxia, nomeadamente

lesões cutâneas, angioedema ou dificuldade respiratória, esta reacção foi classificada como HPE.

No caso clínico apresentado, não se pôde chegar ao diagnóstico definitivo de anafilaxia induzida por exercício dependente da noz por não ter sido efectuada a prova de esforço após ingestão de noz. Apesar de tudo, dada a relação temporal da ingestão de noz e o exercício, a positividade dos testes cutâneos, assim como a ingestão de frutos secos regular e bem tolerada (exclusão de alergia alimentar), podemos presumir este diagnóstico, com relativa segurança. Relativamente aos doseamentos de triptase sérica, os valores elevados no episódio agudo apoiam o diagnóstico clínico de anafilaxia. Por outro lado, o facto de o doseamento de triptase sérica basal estar dentro dos valores de referência exclui o diagnóstico de mastocitose sistémica, assim como a grande dimensão das lesões papulares é contra o diagnóstico de urticária colinérgica.

Perante qualquer situação de anafilaxia, nunca é de mais salientar a importância da educação dos doentes no sentido de saberem como e quando utilizar o *kit* de adrenalina auto-injectável, bem como veicular a noção da ineficácia da pré-medicação com anti-histamínicos, os quais podem até mascarar sintomas prodrómicos, impedindo os doentes de preverem reacções mais graves. Além disso, a sua utilização nunca obvia uma observação subsequente, tão rápida quanto possível, em serviço de urgência.

REFERÊNCIAS

1. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-update and current data. *Allerg Immunol (Paris)* 2006; 38:45-51
2. Gall H, Steinert R, Peter RU. Exercise-induced anaphylaxis to wheat flour. *Allergy* 2000; 55:1096-7
3. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylaxis to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:433-4
4. Calvani M, Sopo SM. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:98-9
5. Battais F, Mothes T, Moneret-Vautrin DA, et al. Identification of IgE-binding epitopes on gliadins for patients with food allergy to wheat. *Allergy* 2005; 60:815-21
6. Fujita H, Osuna H, Kanbara T, Inomata N, Ikezawa Z. Wheat anaphylaxis enhanced by administration of acetylsalicylic acid or by exercise. *Aerugi* 2005; 54:1203-7
7. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:205-9
8. Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M. A combination of wheat flour, ethanol and food additives inducing FDEIA. *Allergy* 2002; 57:1090-1
9. Morimoto K, Hara T, Hide M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to ingestion of apple. *J Dermatol* 2005; 32:62-3.
10. Sanchez-Morillas L, Iglesias-Cadarso A, Zapatero RL, Reano-Martos M, Rodríguez-Mosquera M, Martínez-Molero MI. Exercise-induced anaphylaxis after apple intake. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31:240-3
11. Martin-Munoz F, Lopez-Cazana JM, Villas F, Contreras JF, Diaz JM, Ojeda JA. Exercise-induced anaphylactic reaction to hazelnut. *Allergy* 1994; 49:314-6
12. Zhang Y, Matsuo H, Morita E. Cross-reactivity among shrimp, crab and scallops in a patient with a seafood allergy. *J Dermatol* 2006; 33:174-7
13. Longo G, Barbi E, Puppini F. Exercise-induced anaphylaxis to snails. *Allergy* 2000; 55:513-4
14. Perez-Calderon R, Gonzalo-Garijo MA, Fernandez de Soria R. Exercise-induced anaphylaxis to onion. *Allergy* 2002; 57:752-3
15. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1035-9
16. Tanaka S. An epidemiological survey on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. *Asia Pac J Public Health* 1994; 7:26-30
17. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316-20
18. Tewari A, Du Toit G, Lack G. The difficulties of diagnosing food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood- a case study and review. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:157-60
19. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125:264-72
20. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129:19-26
21. Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:479-84.
22. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002; 146:466-72.

23. Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145:336-9.
24. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J *et al.* Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1386-92.
25. Matsuo H, Morimoto K, Akakie T *et al.* Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:461-6.
26. Fleg JL, Lakatta EG. Prevalence and significance of postexercise hypotension in apparently healthy subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57:1380-4.
27. Lockwood JM, Pricher MP, Holowatz LA, Halliwill JR. Postexercise hypotension is not explained by a prostaglandin-dependent peripheral vasodilation. *J Appl Physiol* 2005; 98: 447-53.
28. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE *et al.* Exercise intensity alters postexercise hypotension. *J Hypertens* 2004; 22:1881-8.
29. Forjaz CL, Cardoso CG Jr, Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44:54-62.
30. McCord JL, Beasley JM, Halliwill JR. H2-receptor-mediated vasodilation contributes to postexercise hypotension. *J Appl Physiol* 2006; 100:67-75.