

Anafilaxia perioperatória: A experiência brasileira

Perioperative anaphylaxis: The brazilian experience

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (2): 99-106

Marcelo Vivolo Aun, Laila Sabino Garro, Marisa Rosimeire Ribeiro, Antônio Abílio Motta, Jorge Kalil, Pedro Giavina-Bianchi

Serviços de Imunologia Clínica e Alergia, Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

RESUMO

Anafilaxia perioperatória é uma reação de hipersensibilidade rara, porém tem início rápido e é potencialmente fatal. A verdadeira incidência não é bem conhecida e varia de acordo com o país de 1:1 250 a 1:13 000 cirurgias. Pode ser de mecanismo alérgico (IgE-mediado ou não) ou não alérgico, mas acredita-se que as reações IgE-mediadas são a maioria e potencialmente as mais graves. Qualquer produto ou fármaco utilizado no procedimento tem o potencial de ser o causador de uma reação, mas os relaxantes neuromusculares são os mais frequentemente relatados, seguidos pelo látex e antibióticos. Nessa pequena revisão nós discutimos alguns pontos fundamentais do manejo desses pacientes e apresentamos dados brasileiros, que sugerem que uma busca ativa dos casos através de trabalho em conjunto com anestesistas possa levar a um aumento dos diagnósticos e, com isso, uma melhor prevenção de futuras reações.

Palavras-chave: Alergia a fármacos, anafilaxia, anestesia, cirurgia, IgE, látex, reação de hipersensibilidade, relaxante neuromuscular.

ABSTRACT

Perioperative anaphylaxis is a rare hypersensitivity reaction, but it has a rapid onset and is potentially fatal. The true incidence is not well known and varies in accordance with the country from 1:1 250 to 1:13 000 surgeries. It may occur through an allergic (IgE-mediated or not) or non-allergic mechanism, but it is believed that the IgE-mediated reactions are the most common and severe. Any product or drug used in the procedure has the potential to be the cause of a reaction, but neuromuscular blocking agents are the most frequently reported, followed by latex and antibiotics. In this mini-review we discuss some key points

of the management of these patients and we present Brazilian data, which suggest that an active search for cases by working together with anesthesiologists could lead to an increase in diagnosis and, therefore, better prevention of future reactions.

Key-words: Anaphylaxis, anesthesia, drug allergy, hypersensitivity reactions, IgE, latex, neuromuscular blocking agents, surgery.

INTRODUÇÃO

Anafilaxia é definida como uma reação de hipersensibilidade (RHS) sistêmica grave, potencialmente fatal, e que tem início rápido¹. Pode ser considerada uma síndrome e seu diagnóstico é baseado primariamente na história clínica, com reconhecimento de padrões². Critérios clínicos foram desenvolvidos de modo a tornar o diagnóstico mais confiável e a acurácia desses critérios já foi demonstrada^{3,4}. Desse modo, esses critérios foram mantidos e são os preconizados pela Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization – WAO*)².

A reação anafilática tem como principais causas os alimentos, fármacos e venenos de insetos². Assim como outras RHS, a anafilaxia pode ser alérgica ou não¹. A maioria das anafilaxias alérgicas ou imunológicas ocorrem por mecanismo mediado por IgE (RHS tipo I de Gell e Coombs)². Já as reações não alérgicas, comumente desencadeadas por fármacos, ocorrem sem mecanismo imunológico específico envolvido, como ativação da cascata do complemento, disfunção do metabolismo do ácido araquidônico ou ativação direta de mastócitos e basófilos⁵. Por sua vez, as RHS induzidas especificamente por fármacos são classificadas em imediatas (quando ocorrem dentro da primeira hora após a exposição ao medicamento) e não imediatas⁶.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATAS PERIOPERATÓRIAS

A segurança da anestesia melhorou substancialmente nas últimas décadas. Entretanto, dada a grande quantidade

de fármacos que são administrados simultaneamente num curto espaço de tempo, os procedimentos sob efeito anestésico ainda são considerados de risco⁷. Dentre as complicações anestésicas, destacam-se as RHS imediatas induzidas por fármacos, tanto alérgicas como não alérgicas. As RHS imediatas a fármacos de maior risco no período perioperatório são as reações anafiláticas, conhecidas como anafilaxias intraoperatórias ou perioperatórias (APEO).

EPIDEMIOLOGIA

A APEO é uma manifestação rara, mas temível pela possibilidade de complicar ou interromper um procedimento cirúrgico⁸, devido seu caráter agudo e potencialmente fatal^{9,10}. Entretanto, a exata prevalência de anafilaxia durante anestesia é dificilmente estabelecida, principalmente porque na maioria dos países não existe o registro sistemático da ocorrência destes casos^{7,8}. No Brasil não dispomos destes dados até o presente momento.

Na França, a notificação sistemática e compulsória dos casos de APEO ocorre desde 1985, o que lhes permite acompanhar evolutivamente o perfil destas reações e intervir de forma eficaz na sua prevenção⁷. Neste país, a análise após oito anos de acompanhamento dos casos de APEO, mostrou incidência de 1:10.000, em relação ao número de anestésias realizadas no país⁷. Em outros países a incidência estimada destas reações durante anestesia é de 1:5000 a 1:13000 na Austrália, 1:1250 a 1:5000 na Nova Zelândia, 1:5000 na Tailândia e 1:3500 na Inglaterra¹¹. Dependendo do país a APEO causa 3 a 9 % das mortes em anestesia e a morbidade é expressa por sequelas de anoxia cerebral^{12,13}.

CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATAS PERIOPERATÓRIAS

As RHS imediatas no período intraperatório são classificadas de acordo com sua gravidade em graus I (apenas sintomas cutâneos) a grau IV (paragem cardíaca ou respiratória), conforme apontado no Quadro 1¹².

Quadro 1. Classificação da gravidade das reações de hipersensibilidade imediatas intraoperatórias (Adaptado de Mertes PM *et al*)¹²)

Grau de gravidade	Quadro clínico
Grau I	Sintomas cutâneos: eritema generalizado, urticária, angioedema
Grau II	Sintomas mensuráveis, mas não quase-fatais: cutâneos, hipotensão, taquicardia, distúrbios respiratórios (tosse, dificuldade de ventilação)
Grau III	Sintomas quase-fatais: colapso, taquicardia ou bradicardia, arritmias, broncoespasmo
Grau IV	Paragem cardíaca ou respiratória

FISIOPATOLOGIA E AGENTES ETIOLÓGICOS

Com relação aos mecanismos envolvidos nas APEO, a maioria das reações são mediadas por IgE. No maior levantamento da literatura, realizado pelo grupo francês e publicado em 2011, 2516 pacientes com APEO foram estudados e foi estabelecido o agente causal com mecanismo IgE-mediado em 1816 casos (72,18%)¹². Os relaxantes neuromusculares (RNM) são os principais envolvidos, seguidos pelo látex e antibióticos¹⁴. Porém, a lista de possíveis agentes etiológicos na APEO é vasta, tanto de mecanismo alérgico como não-alérgico⁷.

As reações perioperatórias IgE-mediadas também vêm sendo associadas a uma maior gravidade⁷. Em uma casuística italiana recentemente publicada, as reações IgE-mediadas também foram associadas a maior gravidade¹⁵.

Nosso grupo tem experiência semelhante com as anafilaxias induzidas por fármacos fora do centro cirúrgico. Em uma casuística brasileira, anafilaxias alérgicas mediadas por IgE foram associadas a maior grau de gravidade, maior índice de internações em unidade de terapia intensiva e necessidade de intubação orotraqueal¹⁶.

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para a ocorrência de uma RHS imediata no intraoperatório estão listados abaixo^{12,14}:

- Pacientes que apresentaram RHS durante anestesia prévia;
- Pacientes com história de RHS a algum fármaco ou produto que possa ser usado no procedimento;
- Pacientes com história de RHS a algum fármaco ou produto relacionado a outro que possa ser usado no procedimento;
- Pacientes com história prévia de alergia ao látex ou de alto risco para alergia ao látex, a saber:
 - Portadores de espinha bífida ou meningomielocelo;
 - Pacientes com história de sintomas ou sinais compatíveis com reação alérgica imediata após exposição ao látex;
 - Pacientes com história de sintomas ou sinais compatíveis com reação alérgica imediata após exposição a alimentos que têm reatividade cruzada com látex (banana, abacate, kiwi, maracujá, mandioca etc.).

Porém, uma vez ocorrida uma RHS imediata, há alguns fatores que já foram descritos como associados a reações mais graves, como paciente idoso, previamente asmático ou hipertenso, uso concomitante de inibidor de enzima de conversão da angiotensina ou antagonista da angiotensina II e altos níveis de triptase basal¹⁵.

ABORDAGEM DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE PERIOPERATÓRIAS

Abordagem intraoperatória

Durante a reação, a responsabilidade da condução do caso recai sobre o anestesista. Além do tratamento padrão para anafilaxia, a dosagem da triptase sérica pode fornecer dados importantes, principalmente naqueles casos em que o diagnóstico de anafilaxia é duvidoso (por exemplo, quando não há acometimento cutâneo)¹⁷. A coleta em torno de 30 a 60 minutos após a reação tem melhor acurácia¹². Essa dosagem deve ser repetida após algumas semanas, de modo a se obter a triptase basal do paciente e, assim, excluir uma doença de ativação mastocitária subjacente^{14,17}. Níveis elevados da triptase basal também já foram relacionados à maior gravidade das APEO¹⁵.

Abordagem pós-operatória

Para fazer a investigação do agente etiológico envolvido numa APEO, a ficha anestésica é fundamental. Fornece informações fundamentais quanto aos fármacos utilizados no procedimento, o momento da administração em relação ao início da reação e a descrição das manifestações clínicas ocorridas durante o procedimento¹⁰. A ficha anestésica não deve ser substituída por relatórios médicos, pois pode haver perda de informações relevantes. Uma vez portando a ficha anestésica, deve-se realizar a investigação com todos os produtos utilizados no período perioperatório. É recomendável esperar um período entre 4 e 6 semanas após a ocorrência da reação para se iniciar a investigação^{12,14,17,18}. Essa investigação pode utilizar as seguintes ferramentas: dosagem de IgE sérica específica, testes cutâneos de leitura imediata (por picada, contato e intradérmico) e testes de provocação. A dosagem de IgE específica e os testes cutâneos confirmam a presença da IgE específica, enquanto os testes de provocação só documentam a existência da hipersensibilidade, independentemente do mecanismo envolvido⁶.

A dosagem de IgE específica é útil para poucos agentes utilizados no centro cirúrgico, notadamente látex, antibió-

ticos (principalmente beta-lactâmicos), amônio-quaternário (presente na molécula dos RNM) e clorexidine¹². Porém, além de ter acurácia variável de acordo com o agente, não está disponível universalmente em todos os países. Diretrizes internacionais sobre APEO sugerem que a dosagem de IgE específica não substitua os testes cutâneos¹².

Os testes cutâneos devem ser realizados por profissionais treinados e em ambiente adequado, dotado de todo o material necessário para o tratamento de uma eventual reação anafilática que possa ocorrer em virtude do teste¹². Recomenda-se a realização dos testes com todos os produtos utilizados na cirurgia e com látex. Diretrizes sobre a diluição de muitos produtos para realização de testes cutâneos já estão disponíveis na literatura¹⁹. Além disso, após a confirmação da sensibilização por um teste positivo, deve-se avançar para a pesquisa de reatividade cruzada entre agentes do mesmo grupo, como no caso dos RNM e beta-lactâmicos¹².

Entretanto, um produto muito associado às APEO ainda carece de melhor padronização: o látex²⁰. A investigação baseia-se na determinação da sensibilização pela IgE através dos testes por picada com extratos comerciais, que são mais seguros que os chamados *prick-to-prick* com luvas de borracha²¹. No Brasil, temos tido grande dificuldade inclusive de conseguir extratos comerciais disponíveis para realização de testes por picada com látex²⁰. É importante salientar que não se recomenda realizar teste intradérmico com látex pelo risco de reação sistêmica. Quando não há extrato comercial disponível, em nosso país realizamos o *prick-to-prick* com luvas de borracha e, quando estes são negativos, seguimos com o teste de contato de leitura imediata, conhecido como *use test*, no qual coloca-se um dedo da luva no paciente, seguido pela provocação com a luva toda caso persista negativo²⁰. Recentemente nosso grupo demonstrou que a sensibilidade da investigação de APEO induzida por látex é de apenas 60 % quando restrita à dosagem de IgE específica e testes por picada²².

Os testes de provocação têm indicação limitada nas APEO e, obviamente, só deverão ser realizados por alergologista experiente e em ambiente hospitalar¹². Ficarão

restritos aos casos em que os testes cutâneos forem negativos ou indisponíveis ou mesmo na avaliação da intolerância cruzada, de modo a liberar alternativas terapêuticas^{23,24}. Os principais produtos que podem ser utilizados em testes de provocação são AINEs, antibióticos, anestésicos locais e o próprio látex¹².

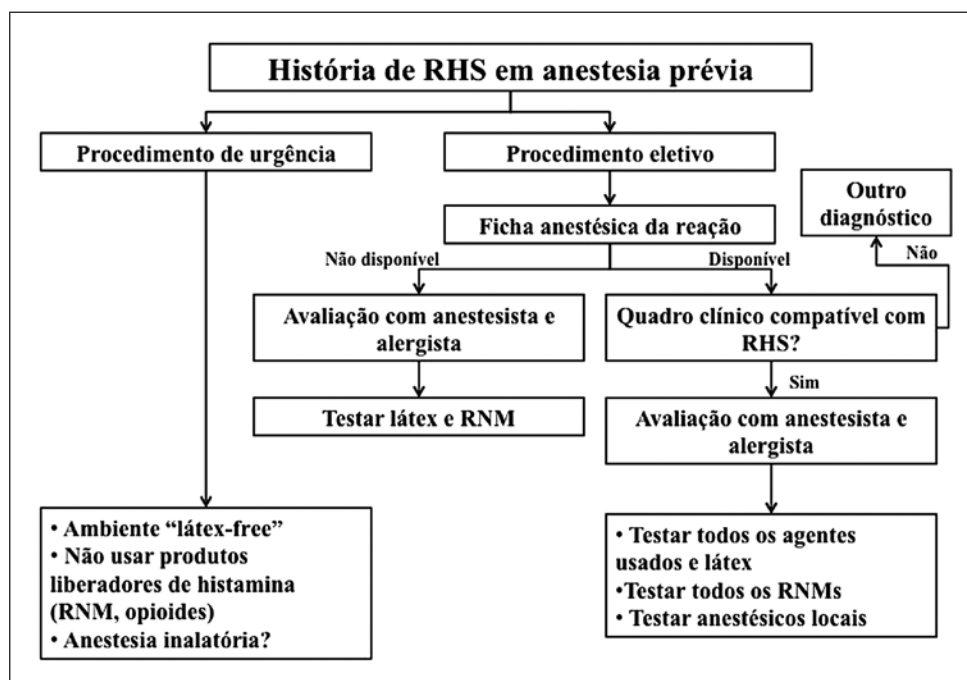
Quanto à investigação das RHS perioperatórias, devemos colocar mais algumas informações relevantes. Inicialmente pontuamos que testes realizados antes da exposição operatória em pacientes sem história prévia de RHS não têm valor preditivo e não são recomendados¹². Além disso, reações prévias a produtos não relacionados àqueles que serão usados num futuro procedimento também não parecem acarretar maior risco e, portanto, não devem ser considerados fatores de risco.

No caso de pacientes com história clínica sugestiva de RHS imediata perioperatória prévia na qual a ficha anestésica não está disponível, a investigação deve ser

pautada nos demais antecedentes de reações do paciente e nos produtos a serem utilizados pelo anestesista no futuro. Assim, a interface alergologista-anestesista é fundamental. O algoritmo proposto para a investigação diagnóstica das APEO está esquematizado na Figura 1.

EXPERIÊNCIA BRASILEIRA EM REAÇÕES PERIOPERATÓRIAS

Os casos de reações perioperatórias no Brasil são subnotificados e foram negligenciados, sobretudo até 2005, quando o Grupo de Alergia a Fármacos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), coordenado pelo Professor Antônio Abílio Motta, começou a utilizar os protocolos da Rede Europeia em Alergia a Fármacos (European Network for Drug Allergy – ENDA). Desde então, os pro-



RHS, reação de hipersensibilidade; RNM, relaxante neuromuscular

Figura 1. Algoritmo para investigação de reações de hipersensibilidade imediata perioperatórias (Adaptado de Mertes PM et al¹²)

tocolos foram desenvolvidos, aperfeiçoados, gerando informações de relevância nacional e internacional.

Alguns estudos relacionados a alergia ao látex e reações perioperatórias e a anestésicos locais foram realizados em nosso serviço. Assim como na experiência internacional, encontramos baixíssima positividade nos testes de provocação para investigação de reações supostamente desencadeadas por anestésicos locais²⁵.

Em relação ao látex, estudamos uma coorte de mais de 200 pacientes com espinha bífida e encontramos prevalência de alergia ao látex de 22 %²⁶. Nesse grupo, a taxa de sensibilização através da dosagem de IgE específica para os componentes do látex variou de 4 % (rHev b9) a 68 % (rHev b1)²⁶. Embora esses pacientes tivessem alta taxa de sensibilização IgE a alérgenos alimentares e não houve pacientes com sintomas clínicos sugestivos de alergia²⁷.

Especificamente avaliando pacientes encaminhados ao ambulatório de alergia a fármacos por história de RHS intraoperatória, avaliamos uma casuística de 51 pacientes atendidos de 2006 a 2011 e encontramos uma maior positividade de alergia ao látex, seguida pelos RNM. Porém, não foi possível completar a investigação em 27 % dos pacientes, que abandonaram o seguimento no ambulatório. Isso mostra a grande dificuldade de se concluir a avaliação desses casos²⁸.

Contudo, vem ocorrendo um aumento do número de pacientes encaminhados ao nosso ambulatório especializado por quadros de RHS perioperatórias nos últimos 5 anos. Mais ainda, não há nenhum estudo brasileiro que tenha avaliado a incidência dessas reações no país. Dessa forma, realizamos um estudo em conjunto com o Departamento de Anestesiologia da FMUSP de modo a encontrar a incidência de RHS imediatas no intraoperatório em nosso hospital, que é o maior do país. Além disso, procuramos avaliar quadro clínico apresentado, classificar as reações de acordo com a gravidade (Quadro 1), analisar fatores de risco associados às reações mais graves e qual teria sido o agente causal segundo a impressão do anestesista que realizou o procedimento. Para tal, aplicamos um questionário, que foi anexado às fichas anestésicas de todos os

procedimentos cirúrgicos não cardíacos e não endoscópicos e se encontra detalhado no Quadro 2. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq 0791/10) e o manuscrito referente a esse estudo encontra-se atualmente em *peer review*.

De qualquer forma, destacamos os principais achados do respectivo estudo. No período de um ano, foram realizadas mais de 21 000 cirurgias. Apenas em 25 % das cirurgias os anestesistas responderam aos questionários. Encontramos 60 casos de RHS imediatas intraoperatórias, sendo 75 % grau I, 16,7 % grau II e 8,3 % grau III. Com isso, a incidência de RHS sistêmicas foi de 27,9:10 000 cirurgias e, excluindo as reações estritamente cutâneas (grau I), encontramos 7 APEO para cada 10 000 anestésias. Esses números comprovam uma maior incidência do que a descrita em outros países e comprovam que a busca

Quadro 2. Questionário aplicado aos anestesistas nas cirurgias para avaliar possíveis reações de hipersensibilidade imediatas intraoperatórias

1. O paciente apresentou sintomas sugestivos de uma reação de hipersensibilidade imediata no período intraoperatório?
 Sim
 Não. Se não, você acabou de completar o questionário.
2. Na sua análise, qual foi o agente causador? Qual fármaco ou produto induziu a reação? _____
3. Descreva os sinais e sintomas observados durante a reação.
 Angioedema
 Urticária
 Rash
 Prurido
 Broncoespasmo
 Dispneia
 Diminuição da saturação de oxigênio
 Cianose
 Taquicardia
 Bradicardia
 Hipotensão arterial leve
 Choque cardiovascular
 Paragem cardiorrespiratória
 Vômitos
...

ativa de casos através do questionário e o trabalho conjunto entre alergologistas e anestesistas pode aumentar o diagnóstico e, com isso, evitar futuras novas reações. Sabe-se que a incidência de reações anafiláticas em anestesia pode ser reduzida pela prevenção de novas reações em pacientes com história prévia de anafilaxia¹¹.

CONCLUSÕES

As RHS imediatas no intraoperatório, incluindo as APEO, são síndromes incomuns, mas que requerem rápido reconhecimento e intervenção. São condições claramente subdiagnosticadas e subnotificadas e o correto manejo, incluindo identificação dos pacientes de maior risco, diagnóstico da reação imediata e posterior investigação do agente causal, pode evitar reações com desfecho fatal.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas dos serviços de Imunologia Clínica e Alergia e do Departamento de Anestesiologia pela colaboração. A todos os pacientes que aceitaram contribuir com seus dados.

Financiamento: Sem financiamento a declarar

Contacto

Marcelo Vivolo Aun
Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 4267 – Jardim Paulista
01401-002 São Paulo – Brasil

REFERÊNCIAS

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 832-6.
- Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, 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.
- Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 748-52.
- Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159: 327-45.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69: 420-37.
- Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E, Peranesthésiques GdEdRA. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 366-73.
- Faria E, Sousa N, Geraldés L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia perioperatória em Coimbra: Experiência da consulta de alergia a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16: 73-92.
- Almeida MM, Gaspar A, Marta CS, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15: 19-41.
- Harper NJN, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al. Guidelines: Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64: 199-211.
- Mertes PM, Lambert M, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 429-51.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 442-53.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 91-101.
- Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 452
- Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy* 2015;13:11.

16. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2: 414-20.
17. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57: 45-51.
18. Soetens F, Rose M, Fisher M. Timing of skin testing after a suspected anaphylactic reaction during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56: 1042-6.
19. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, *et al.* Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68: 702-12.
20. Sá AB, Garro LS, Fernandes FR, Rizzo MCV, Sandrin LNA, Ensinna LF, *et al.* Recommendations for the diagnosis of latex allergy. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2012;35: 183-9.
21. Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergologia* 2012; 20: 173-92.
22. Castro RA, Aun MV, Ribeiro MR, Garro LS, Kalil J, Giavina-Bianchi P, *et al.* Valoração dos testes de provocação na investigação das anafilaxias intraoperatórias por látex. *In: XL Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia*, 2013, Belém (PA). *Braz J Allergy Immunol* 2013;1: 97.
23. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35: 303-19.
24. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, Rodrigues AT, Tanno LK, Ensinna LF, *et al.* Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc* 2011;32: 301-6.
25. Ribeiro MR, Galvão VR, Garro LS, Rodrigues AT, Aun MV, Giavina-Bianchi, *et al.* Testes de provocação com anestésicos locais. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2011;34: TL005.
26. Garro LS, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Specific IgE to recombinant allergens of latex and foods in patients with spina bifida. *World Allergy Organ J* 2012; 5(Suppl2): S181.
27. Giavina-Bianchi P, Garro LS, Kalil J, Motta AA. High rate of food sensitization, but not food allergy, in latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(Suppl 2): AB22
28. Garro LS, Rodrigues AT, Ribeiro MR, Aun MV, Kalil J, Motta AA, *et al.* Perioperative anaphylaxis: Clinical features of 51 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: AB180).