

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

***ȘOCUL ANAFILACTIC- URGENȚĂ VITALĂ ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ
PREVALENȚĂ ȘI ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL TERAPEUTIC
PROTOCOL PEDIATRIC***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

Prof. Univ. Dr. ULMEANU CORIOLAN EMIL

DOCTORAND

Dr. CHIRIAC LARISA

BUCUREȘTI

2020

CUPRINS

INTRODUCERE	4
PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
CAPITOLUL I– DATE INTRODUCTIVE ANAFILAXIE. EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOLOGIA ANAFILAXIEI	6
I.1 Nomenclatura de actualitate a reacțiilor alergice.....	6
I.2. Epidemiologia anafilaxiei.....	7
I.3. Etiologia anafilaxiei.....	7
CAPITOLUL II – FIZIOPATOLOGIA ANAFILAXIEI ȘI AL ȘOCULUI	8
II.1. Fiziopatologia reacției anafilactice.....	8
II.2. Manifestări clinice în anafilaxie	8
II.3. Șocul date generale și fiziopatologie.....	8
II.3.1. Date generale șoc.....	8
II.3.2. Clasificarea șocului.....	8
II.3.3. Fiziopatologia șocului	9
CAPITOLUL III DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL ANAFILAXIEI	10
III.1. Diagnosticul pozitiv al anafilaxiei	10
III.2. Diagnosticul diferențial al anafilaxiei	11
CAPITOLUL IV -MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL ANAFILAXIEI	13
IV.1. Managementul terapeutic al anafilaxiei.....	13
IV.2. Managementul pe termen lung al anafilaxiei.....	14
PARTEA SPECIALĂ	15
CAPITOLUL V – STUDIUL PERSONAL	16
V.1. SCOPUL ȘI MOTIVAREA STUDIULUI.....	16
V.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	16
CAPITOLUL VI - ANALIZA RETROSPECTIVĂ ȘI PROSPECTIVĂ A CAZURILOR DE ANAFILAXIE INTERNATE LA SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ PENTRU COPII “GRIGORE ALEXANDRESCU” ÎN PERIOADA 2014-2019	17
VI.1. INTRODUCERE. SCOP. OBIECTIVE.....	17
VI.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	17
VI.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului.....	17
VI.2.2. Protocol de investigații.....	18
VI.2.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	18
VI.2.4. Probleme de etică medicală.....	18
VI.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	18
VI.3.1 Epidemiologia reacțiilor alergice internate în spital.....	18
VI.3.2. Analiza caracteristicilor demografice.....	19
VI.3.3. Analiza diagnosticului la internare și a diagnosticelor la externare.....	19
VI.3.4. Analiza antecedentelor heterocolaterale și personale patologice.....	19
VI.3.5. Analiza etiologiei anafilaxiei și a circumstanțelor expunerii.....	19
VI.3.6. Analiza manifestărilor clinice.....	20
VI.3.7. Analiza abordării terapeutice	20
VI.3.8. Analiza duratei spitalizării, a evoluției și a stării la externare.....	20
VI.3.9. Analiza recomandărilor de externare.....	20

CAPITOLUL VII – STUDII DE CAZ.....	21
VII.1. Reacții anafilactice repetate la un pacient cunoscut cu multiple alergii.....	21
VII.2. Reacție anafilactică severă cu stop cardio-respirator cu resuscitare reușită post administrare de cefuroxim i.v.....	21
VII.3. Reacție anafilactică post rupere de chist hidatic hepatic.....	21
VII.4. Reacție anafilactică post vaccinare ROR la un pacient cu alergie la lactoză.....	21
CAPITOLUL VIII – EVALUAREA CUNOȘTINȚELOR PERSONALULUI MEDICAL DESPRE ANAFILAXIE.....	22
VIII.1. INTRODUCERE. SCOP. OBIECTIVE.....	22
VIII.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	22
VIII.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului.....	22
VIII.2.2. Metoda folosită.....	22
VIII.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	24
VIII.3.1. Analiza caracteristicilor demografice ale grupului.....	24
VIII.3.2. Evaluarea alegerii tabloului clinic de anafilaxie.....	24
VIII.3.3. Analiza abordării terapeutice în anafilaxie	24
CAPITOLUL IX – PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT TERAPEUTIC AL ANAFILAXIEI PENTRU PERSONAL MEDICAL ȘI NON-MEDICAL.....	26
IX.1. Protocol de diagnostic și management terapeutic al anafilaxiei pentru personal. medical.....	26
IX.1.1. Stabilirea diagnosticului de anafilaxie.....	26
IX.1.2. Tratamentul anafilaxiei.....	27
IX.1.3. Monitorizare în spital.....	29
IX.1.4. Recomandări la externare din spital.....	29
IX.2. Protocol de diagnostic și management terapeutic al anafilaxiei pentru persoane fără cunoștințe medicale.....	30
CAPITOLUL X –CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA STUDIULUI.....	31
X.1. Concluzii finale.....	31
X.2. Originalitatea studiului.....	33
BIBLIOGRAFIE	
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	

INTRODUCERE

Alergiile, cunoscute sub denumirea de boli alergice, sunt afecțiuni cauzate de răspunsul exagerat al sistemului imun la contactul cu substanțe considerate inofensive. Dintre bolile alergice, cea mai severă formă este anafilaxia.

Fenomenul anafilaxiei a fost descris în Grecia antică și în literatura medicală chineză. Termenul de “anafilaxie” derivă din greaca “ana” care înseamnă înapoi și “filaxie” care semnifică protecție [1].

Anafilaxia este o reacție alergică sistemică, amenințătoare de viață, care debutează foarte repede, fiind determinată de descărcarea brutală și masivă a mastocitelor și bazofilelor prin mecanism IgE sau non IgE [2]. Este cea mai severă reacție alergică care se poate întâlni la pacienți de toate vârstele, dar majoritatea ghidurilor și cercetărilor vizează populația adultă. Tratamentul cel mai important pentru tratarea de urgență a anafilaxiei este administrarea intramuscular a adrenalinei. Anafilaxia are o prevalență de 6% din populație, iar riscul de anafilaxie fatală constituie 1% din riscul total de mortalitate [3].

În România, la nivel național, nu sunt date colectate multicentric despre numărul de copii care au avut reacții alergice severe, care au necesitat tratament cu adrenalină sau numărul de cazuri fatale. Ar fi necesară o analiză multicentrică în România pentru a avea o evidență a incidenței și prevalenței numărului de cazuri de reacții alergice în populația pediatrică.

Întrucât până în prezent nu există un studiu care să evalueze prevalența reacțiilor alergice severe și a șocului anafilactic în populația pediatrică, în lucrarea mea de doctorat mi-am propus să realizez o analiză amănunțită a cazurilor de anafilaxie internate în spital. Pornind de la datele colectate din analizarea cazurilor de anafilaxie, am dorit să evaluez dacă personalul medical, în special din specialitatea pediatrie, este la curent cu noile ghiduri internaționale de diagnostic și tratament în cazul anafilaxiei la copil.

Studiul personal este structurat în 4 părți. Prima parte cuprinde un studiu retrospectiv și prospectiv, pe o perioadă de 6 ani, între 2014 - 2019, pe un lot de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani, care au asociat, de la internare sau în evoluție anafilaxie. În a doua parte mi-am propus să evaluez cunoștințele personalului medical despre anafilaxie, în mod deosebit din specialitatea pediatrie. Ultima parte va cuprinde o propunere de protocol care să permită o abordare diagnostică și terapeutică eficientă a pacientului cu anafilaxie.

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I–DATE INTRODUCTIVE ANAFILAXIE

EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOLOGIA ANAFILAXIEI

I.1. Nomenclatura de actualitate a reacțiilor alergice

Hipersensibilitatea (numită și intoleranță) reprezintă o suprareacție a sistemului imun care poate determina boli alergice și autoimunitare (în care sistemul imun atacă propriile țesuturi normale) [4].

Alergia reprezintă o reacție de hipersensibilitate, determinată de un mecanism imunologic specific, un răspuns anormal de puternic la un stimul care în mod normal nu cauzează reacție imună, fiind tolerat de organism. Substanța care poate să determine o reacție alergică este numită “**alergen**” sau “**trigger**”. În practica clinică, alergia se poate manifesta prin anafilaxie, angioedem, urticarie, rinită alergică, astm alergic, vasculită alergică, dermatită atopică, dermatită de contact, pneumonie alergică, boala serului, reacții granulomatoase, reacții alergice alimentare și la medicamente [5].

Anafilaxia este o afecțiune potențial fatală, o reacție alergică multi-sistemică care poate fi declanșată de o varietate de agenți. Termenul corect “anafilaxie ” este preferat în loc de ”șoc anafilactic” deoarece șocul nu este prezent la toți pacienții cu anafilaxie. Termenul de ”anafilaxie” ar trebui să fie utilizat în loc de termenii ”reacție alergică ”, ”reacție alergică acută ”, ”reacție alergică sistemică ”, ”reacție acută Ig E mediată ”, ”reacție anafilactoidă ” sau ”pseudo-anafilaxie”[6].

Reacția anafilactică non-imună (**anafilactoidă/ pseudoalergică**) este greu de deosebit clinic de anafilaxie, mecanismul este non-imunologic, în care mediatorii chimici sunt eliberați prin acțiunea directă a substanțelor alergene pe mastocite, fără sensibilizarea prealabilă de către (IgE imunoglobuline). Este o reacție dependentă de doză, se aseamănă cu o reacție alergică dar apare la primul contact cu substanța. În practică, anafilaxia și reacția anafilactică non-imună se consideră reacție anafilactică. Reacțiile anafilactice apar în general la pacienții cu un teren atopic [7].

Șocul anafilactic reprezintă o reacție de hipersensibilitate imediată, severă, cu prăbușire hemodinamică și insuficiență respiratorie care apare la interacțiunea organismului cu o anumită substanță, mai ales proteică, provocând eliberarea de mediatorii chimici. Șocul anafilactic este deci o anafilaxie severă cu prăbușire cardio-circulatorie [7].

I.2. Epidemiologia anafilaxiei

Anafilaxia afectează 1 din 300 de oameni din populația Europei la un anumit moment al vieții, aproximativ 0,3% din populație au prezentat o reacție anafilactică la un anumit moment din viață [8, 9].

Incidența și prevalența exactă a anafilaxiei este greu de stabilit în Europa datorită a numeroși factori, pot exista cazuri de anafilaxie subdiagnosticate și subraportate iar datele epidemiologice pot subestima adevărata povară a bolii [9].

În ultimii 20 de ani frecvența spitalizării din cauza anafilaxiei a crescut la nivelul Europei, Australiei și Americii de Nord, iar cauzele incriminate au fost mâncarea și medicamentele [10].

I.3. Etiologia anafilaxiei

În comunitate, alergiile alimentare, este cea mai comună cauză de reacție anafilactică la copil, urmat de alergiile la medicamente și veninul de insecte [11]. Antibioticele, în special betalactaminele și penicilinele, au fost cele mai frecvente medicamente implicate în reacții alergice. Miorelaxanții au rămas cauza comună a reacțiilor anafilactice severe pentru pacienți în timpul anesteziei [12]. Reacțiile alergice severe, care au ca trigger alimente, se întâlnesc mai frecvent la copiii care suferă și de alte boli alergice, cum ar fi astmul bronșic, dermatita atopică sau rinita alergică [13].

Substanțele implicate cel mai frecvent în reacțiile alergice perioperatorii sunt blocantele neuromusculare, latexul și antibioticele (în special penicilinele și cefalosporinele). Mai rar sedativele, opioizii, substanțele coloide, substanțele radioopace, transfuziile de sânge, bisulfii sau metabisulfii (utilizați ca și conservați în medicamente), antiinflamatoarele nonsteroidiene, povidone, bacitracina, agenți de sterilizare, streptokinază sau urokinază, papaină, insulină, anestezice locale, anticoagulante, protamină, aprotinina, hialuronidază pot determina reacții anafilactice [14].

CAPITOLUL II–FIZIOPATOLOGIA ANAFILAXIEI ȘI AL ȘOCULUI

Anafilaxia este o reacție alergică severă multisistemică care poate evolua cu prăbușire hemodinamică și în final deces. Șocul anafilactic este defapt o anafilaxie care a evoluat spre șoc.

II.1. Fiziopatologia reacției anafilactice

Anafilaxia reprezintă în majoritatea cazurilor manifestarea clinică a hipersensibilității de tip I, mediată prin imunoglobulina E (IgE). Organizația Mondială a Alergiei clasifică anafilaxia în imunologică sau nonimunologică. Anafilaxia imunologică include reacțiile mediate IgE, reacții mediate IgG (neidentificate la oameni) și reacții mediate prin complex imun sau complement. Anafilaxia nonimunologică este cauzată de factori sau evenimente care determină eliberarea bruscă și masivă de mediatori inflamatorii din mastocite și bazofile [15].

II.2. Manifestări clinice în anafilaxie

Reacția anafilactică afectează frecvent două sau mai mult sisteme la nivelul organismului uman: tegumentul și mucoasa, căile respiratorii mari și mici, sistemul cardiovascular, sistemul gastrointestinal și sistemul nervos central. În unele cazuri anafilaxia poate fi diagnosticată precoce și când afectează un singur organ. Înțepătura de insectă determină simptome rapide de afectare cardio-vasculară, iar apariția bruscă a urticariei generalizate poate fi singurul semn precoce după imunoterapia alergenă [16].

Majoritatea reacțiilor anafilactice prezintă afectare tegumentară [17]. Simptomele respiratorii se întâlnesc mai des la copii, pe când la adulți simptomele cardiovasculare sunt mai frecvente. Anafilaxia poate să apară și fără afectare tegumentară, iar simptomele respiratorii sau cardiovasculare sunt elemente de prognostic potențial nefavorabil [18].

II.3. Șocul date generale și fiziopatologie

II.3.1. Date generale șoc

Șocul este o condiție amenințătoare de viață care reprezintă o insuficiență circulatorie. Șocul este definit ca o stare de hipoxie la nivel celular, fiind cauzat de reducerea aportului de oxigen, consumul crescut de oxigen sau utilizare inadecvată de oxigen. Netratarea corespunzătoare

a șocului va cauza afectarea ireversibilă a organelor și în final moarte. Mortalitatea cauzată de șoc este mai mică la copii decât la adulți [19].

II.3.2. Clasificarea șocului

Șocul poate fi clasificat în 5 tipuri majore : hipovolemic, cardiogenic, distributiv, obstructiv și septic [20].

II.3.3. Fiziopatologia șocului

Șocul determină aportul insuficient de oxigen de la nivel tisular și celular iar mecanisme compensatorii vor menține o perioadă de timp presiunea sanguină prin creșterea debitului cardiac și rezistența vasculară sistemică. Deasemenea sistemul compensator al corpului va crește extragerea de oxigen de la nivel circulator și redistribuirea fluxului sanguin la nivelul cordului, creierului și rinichilor în detrimentul pielii și tractului gastrointestinal [21].

Lipsa tratamentului optim sau insuficient din faza șocului compensat, va determina dezvoltarea șocului decompensat cu hipotensiune și afectare tisulară, evoluând spre insuficiență multiplă de organ și în final moarte [20].

În cazul șocului distributiv scade rezistența vasculară sistemică, determinând o vasodilatație anormală. Sepsisul, hipoxia, intoxicațiile, anafilaxia, injuria măduvei spinării sau disfuncția mitocondrială pot cauza șocul vasodilatator. Prin scăderea rezistenței vasculare periferice apar semne de hipoperfuzie tisulară, scade presarcina și postsarcina cardiacă [20].

Șocul anafilactic este o forma de șoc distributiv, în care scade rezistența vasculară sistemică cu distribuția anormală a sângelui spre țesuturi. Poate determina o hipovolemie funcțională scăzând presarcina cardiacă, se asociază inițial cu frecvență cardiacă normală sau crescută [28]. **Șocul distributiv** se manifestă inițial ca vasodilatație periferică și creșterea inadecvată a debitului cardiac [20].

Indiferent de etiologie, șocul decompensat cu hipotensiune, rezistență vasculară sistemică crescută, debit cardiac scăzut, insuficiență respiratorie, sedare și oligurie, apar tardiv în progresia bolii. În stadiul inițial debitul cardiac este crescut, pentru a încerca să mențină oxigenarea tisulară adecvată, dar cu progresia șocului, debitul cardiac se prăbușește datorită numeroșilor mediatori inflamatorii, care vor determina creșterea compensatorie a rezistenței vasculare sistemice [20].

CAPITOLUL III DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL ANAFILAXIEI

III.1. Diagnosticul pozitiv al anafilaxiei

Diagnosticul anafilaxiei este în principal clinic și constă în recunoașterea rapidă a semnelor și simptomelor determinate de expunerea recentă (minute-ore) a organismului uman la un alergen cunoscut sau suspect. La începutul reacției anafilactice diagnosticul poate fi dificil, semnele și simptomele diferă de la pacient la pacient și uneori chiar la același individ, un episod anafilactic este diferit de alte episoade. Este dificil de prevestit cum va decurge o reacție anafilactică, cât de severă va fi, iar decesul poate surveni și în decurs de câteva minute [22]. Anafilaxia poate fi greu de diagnosticat și la anumite categorii de pacienți, cum ar fi copiii care suferă de tulburări de spectru autist, ADHD, boli psihiatrice, diverse tulburări neurologice, boli cu afectarea auzului sau a vederii.

Manifestările clinice ale anafilaxiei depind mult de organul sau sistemul afectat. În general semnele și simptomele anafilaxiei apar în maximum 2 ore de la expunerea la alergen, aproximativ 30 de minute în cazul alergiei la alimente și mult mai rapid la înțepăturile de insecte sau la administrarea medicației parenteral [22].

La copiii cu anafilaxie, manifestările cutanate se întâlnesc la 80-90% dintre aceștia, iar implicarea sistemului respirator se regăsește în până la 60-70% dintre cazuri. Semnele de afectare cardiovasculară, precum amețeli, hipotensiune sau sincopă, se întâlnesc mai rar decât la adult, până la 10-30% [23].

Anamneza este foarte importantă și trebuie să cuprindă în detaliu toate evenimentele care au avut loc în urmă cu câteva minute-ore anterior episodului de anafilaxie, cum ar fi exerciții fizice, stres emoțional, status premenstrual, ingestia de medicamente sau alimente, înțepături de insecte etc. Antecedentele personale de alergii/ anafilaxiei la anumiți triggeri și antecedentele heterocolaterale sunt foarte importante și pot indica un teren atopic sau alergia la anumite substanțe.

Reacția anafilactică poate evolua temporal unifazic, bifazic sau prelungit. Anafilaxia unifazică este tiparul întâlnit în 80-90% dintre cazuri, cu vârf al simptomelor la 30 minute- 1 oră de la debut și cu rezoluție totală în maxim 1 oră, spontan sau cu tratament [24].

Criteriile de diagnostic pentru anafilaxie au fost inițial publicate de o echipă multidisciplinară de experți în 2005/2006, care ajută orice clinician să recunoască spectrul amplu de semne și simptome care sunt întâlnite în anafilaxie [25].

Anafilaxia este probabilă dacă **unul** dintre următoarele criterii este îndeplinit [25]:

1. Debut acut al simptomelor (minute-câteva ore) cu implicarea mucoasei, tegumentului sau amândouă și **cel puțin unul dintre următoarele semne și/sau simptome**
 - a. afectare respiratorie
 - b. scăderea tensiunii arteriale sau asocierea simptomelor de afectarea organelor

SAU

2. Existența a **cel puțin două** sau mai multor sindroame care survin rapid după expunerea pacientului (minute-câteva ore) la un potențial alergen
 - a. afectarea tegumentului și a mucoasei
 - b. afectare respiratorie
 - c. scăderea tensiunii arteriale sau asocierea simptomelor de afectarea organelor
 - d. persistența simptomelor gastrointestinale

SAU

3. Reducerea tensiunii arteriale după expunerea pacientului la un **alergen cunoscut** (minute- câteva ore)

Deși criteriile de diagnostic sunt foarte utile, acestea nu pot înlocui judecata clinică. În anumite situații particulare, tratamentul cu adrenalină trebuie administrat, deși acești pacienți nu îndeplinesc nici un criteriu [26].

Diagnosticul de anafilaxie este suspectat și susținut pe criterii clinice, dar retrospectiv triptaza serică, Ig E seric/prick test sau testele de provocare pot oferi indicii suplimentare în stabilirea diagnosticului și/sau a triggerului implicat. Aceste teste nu sunt universal valabile și uzual nu se fac în unitățile de primiri urgențe [27].

III.2. Diagnosticul diferențial al anafilaxiei

Anafilaxia este o urgență medicală și diagnosticul este în primul rând pus pe criterii clinice, luând în considerare istoricul recent al evenimentelor înaintea reacției, precum și istoricul personal

de alergii și reacții alergice. Dintre afecțiunile comune care pot să fie asemănătoare anafilaxiei sunt: urticaria generalizată, exacerbarea de astm, anxietatea, atacul de panică, lipotimia/sincopa și aspirare de corp străin.

Tabel III.1. Boli care pot mima tabloul clinic de anafilaxie [28]

Sistem afectat	Boală sau manifestare clinică
Tegument și mucoasă	Urticaria cronică sau psihologică Urticaria pigmentose Angioedemul ereditar sau psihologic Sindrom Gleich Sindrom alergiei orale (la persoanele alergice la polen) Sindromul permeabilității capilare
Boli respiratorii	Laringotraheită acută Embolism pulmonar Obstrucție traheală sau bronșică (ex substanțe străine, disfuncția corziilor vocale) Status astmatic (fără implicarea altor organe)
Boli cardiovasculare	Sincopă vasovagală Lipotimia Embolism pulmonar Infarct miocardic Aritmii cardiace Criză de hipertensiune Șoc cardiogenic Șoc hemoragic
Boli neuropsihiatrice	Sindromul de hiperventilație Panică sau anxietate Tulburare somatică (exemplu dispnee psihogenă, disfuncția de corzi vocale) Tulburare disociativă și de conversie Epilepsie Convulsie Psihoză Tulburări factice Globus histericus Sindromul Hoigne Sindromul Munchausen Come (traumatică, metabolică, etc)
Boli endocrine	Hipoglicemia Crisa tireotoxică Sindromul carcinoid Tumori neuroendocrine ce secretă polipeptid vasoactiv intestinal Feocromocitom
Altele	Menopauza Leucemia bazofilică Leucemia promielocitică Chist hidatic Etanol Histamină (exemplu scomboidoză) Opiacee Sindromul omului roșu (după vancomicină) Șoc endotoxinic

CAPITOLUL IV -MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL ANAFILAXIEI

Adrenalina este tratamentul de primă linie în managementul anafilaxiei de peste 40 de ani. Comitetul Organizației Mondiale a Sănătății este de părere că adrenalina nu se utilizează adecvat în tratarea anafilaxiei. Recomandările utilizării adrenalinei în tratamentul anafilaxiei sunt bazate pe multiple studii clinice farmacologice, observații clinice și experimente pe animale [29].

IV.1. Managementul terapeutic al anafilaxiei

Tabel IV.1. Managementul de urgență în anafilaxie [30-33]

Tratamentul de urgență	Management terapeutic
Tratament primar	<ul style="list-style-type: none"> - evaluare cale respiratorie, respirație, circulație și tegument - în stop cardio-respirator se recomandă resuscitare cardio-pulmonară și doze crescute de adrenalină - adrenalină i.m. - se înlătură alergenul - se cheamă echipa de urgență
Tratament secundar	<p>Refacere volemică în hipotensiune sau colaps:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oxigenoterapie în flux mare - poziție Trendelenburg cu ridicare membre inferioare - bolus SF 0,9 % 20 ml/kg i.v. sau i.o. - solicitare suport urgență - în caz de răspuns nefavorabil în 5-10 min: se repetă adrenalina i.m., se repetă bolusul de SF 0,9%, se pregătește infuzia de adrenalină <p>Managementul căii aeriene în stridor sau wheezing</p> <ul style="list-style-type: none"> - oxigenoterapie în flux mare - poziție sezândă - adrenalină în nebulizare - budesonid/ adrenalină în nebulizare - în caz de răspuns nefavorabil în 5-10 min: se repetă adrenalina i.m, acces venos, se solicită serviciul ATI - la nevoie intubație orotraheală
Tratament terțiar	<ul style="list-style-type: none"> - antihistaminice i.v. sau p.o. pentru controlul simptomelor cutanate - glucocorticoizi i.v. sau p.o. pentru a prevenii reacțiile respiratorii latente
Alte tratamente	<ul style="list-style-type: none"> - vasopresoare - glucagon pentru pacienții sub tratament cu β blocante - atropină în caz de bradicardie simptomatică

În timpul administrării adrenalinei trebuie monitorizat continuu semnele vitale: funcția cardiacă și respiratorie, TA, permeabilitatea căii aeriene. Suplimentarea cu O₂ trebuie administrate oricărui pacient cu afectare respiratorie, care primește doze repetate de adrenalină, astm concomitent, boli cronice respiratorii sau cardiovasculare [34].

Durata monitorizării după rezoluția aparentă a anafilaxiei trebuie decisă individualizat. Monitorizarea pacientului cu afectare moderată cardiovasculară sau respiratorie trebuie să fie făcută într-un mediu spitalicesc cel puțin 4 ore, la nevoie 8-10 ore, iar la pacienții cu forme severe de ordinul zilelor [34]. După alte ghiduri monitorizarea ar trebui să fie timp de 6-8 ore la pacienții cu simptome respiratorii și 12-24 de ore pentru pacienți cu hipotensiune [30].

IV.2. Managementul pe termen lung al anafilaxiei

Anafilaxia trebuie să beneficieze de tratamentul de urgență dar managementul pe termen lung al acesteia este important pentru prevenția episoadelor de anafilaxie. Medicul alergolog are un rol important în managementul pe termen lung al anafilaxiei. Cel mai important aspect este identificarea alergenului care a produs reacția anafilactică [30]. Există indicații relative de prescriere a autoinjectorului de adrenalină, iar un specialist alergolog poate să facă balanșul între avantajele și dezavantajele prescrierii acesteia [30].

Alergenul care a produs episodul de anafilaxie ar trebui să fie bănuțit obținând un istoric detaliat al evenimentului. Antecedentele heterocolaterale și personale patologice pot indica un teren alergic sau hipersensibilitate la un anumit trigger. Teste serologice sunt relative scumpe iar specificitatea și sensibilitatea variază în funcție de alergen. Testele de provocare sunt considerate "gold standard" de către medicii alergologi. Sunt indicate la: pacienți cu istoric neclar de anafilaxie indusă de alimente fără alte teste pozitive, pacienți cu anafilaxie indusă de alimente, efort fizic, medicație sau diferși agenți biologici [35,36].

Mai multe studii și metaanalize au demonstrat ca imunoterapia subcutanată cu venin are eficiență ridicată la copii și adulți care au avut anafilaxie după înțepături de insectă, sau adulți cu reacție sistemică cutanată după înțepătură [30]. Consulturi regulate pentru controlul bolilor asociate reprezintă un important aspect în prevenția anafilaxiei. Bolile cu cel mai mare risc pentru anafilaxie severă sau fatală sunt: astm, bolile cardiovasculare, mastocitoza, afecțiuni ale clonelor celulelor mastocitare [37]. Educația pacientului și a aparținătorilor, reprezintă un aspect foarte important în prevenirea recurenței de anafilaxie.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL V – STUDIUL PERSONAL

V.1. SCOPUL ȘI MOTIVAREA STUDIULUI

Numeroase studii de la nivel mondial au relevat că reacțiile alergice au crescut ca număr atât la adulți cât și în populația pediatrică. Reacțiile anafilactice au avut deasemenea o creștere ușoară. Este foarte important ca anafilaxia să fie diagnosticată rapid clinic.

În cadrul acestei teze mi-am propus o analiză detaliată a reacțiilor anafilactice ale copilului din punctul de vedere al etiologiei, al manifestărilor clinice, diagnosticul la internare și externare, mijloacelor terapeutice utilizate, precum și recomandările acordate la externarea din spital. Am dorit să observ prevalența anafilaxiei și a anafilaxiei cu șoc din totalul reacțiilor alergice la copil.

În urma acestei analize am constatat că uneori anafilaxia nu a fost recunoscută clinic de la primele manifestări și doar formele severe de anafilaxie au beneficiat de tratament cu adrenalină. În cadrul acestui studiu experimental, mi-am propus să evaluez cunoștințele personalului medical despre diagnosticul și tratamentul anafilaxiei.

Pe baza datelor obținute, mi-am propus, în final, să elaborez o propunere de protocol de diagnostic și tratament pentru anafilaxia la copil, asociată sau nu cu șoc. Am considerat oportul, să realizez un protocol de diagnostic și tratament și pentru persoanele fără pregătire medicală, în special cele care au în grijă copii cu alergii.

V.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul personal este structurat în patru părți. În prima parte, am realizat un studiu retrospectiv și prospectiv, pe o perioadă de 6 ani, în cadrul căruia am analizat toate cazurile de reacții alergice la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, diagnosticate și tratate în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București. Dintre aceștia, am selectat în lotul de studiu 50 de pacienți care au asociat, de la internare sau în evoluție anafilaxie. Am analizat cazurile selectate din punct de vedere al etiologiei, caracteristicilor demografice și circumstanțiale, profilului clinic, diagnosticul la internare și externare, precum și durata spitalizării și al abordării terapeutice. Partea a doua a cuprins analiza și prezentarea, în extenso, a unor cazuri din lotul de studiu, care au asociat o serie de particularități diagnostice sau evolutive interesante. În partea a treia am evaluat cunoștințele personalului medical despre anafilaxie, printr-un chestionar. În ultima parte, am elaborat un algoritm de diagnostic și tratament pentru anafilaxia la copil.

CAPITOLUL VI - ANALIZA RETROSPECTIVĂ ȘI PROSPECTIVĂ A CAZURILOR DE ANAFILAXIE INTERNATE LA SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ PENTRU COPII “GRIGORE ALEXANDRESCU” ÎN PERIOADA 2014-2019

VI.1. INTRODUCERE. SCOP. OBIECTIVE

În România sunt puține date epidemiologice despre reacțiile alergice și formele severe anafilactice în populația pediatrică. Deasemenea nu sunt date despre managementul terapeutic al anafilaxiei în spital și în etapa de prespital, precum și factori etiologi preponderent întâlniți în aceste reacții. Cercetarea de față are ca scop însumarea și prelucrarea datelor pacienților, internați cu anafilaxie, din punct de vedere demografic, antecedente personale și familiale, al diagnosticului, caracteristici clinice, factori etiologici, evolutivi, abordarea terapeutică, precum și recomandările primite la externare.

Obiectivele principale ale acestui studiu sunt:

- Epidemiologia reacțiilor alergice internate în spital
- Analiza caracteristicilor demografice
- Analizarea diagnosticul la internare
- Analizarea diagnosticelor de la externare
- Analizarea factorilor de risc
- Evaluarea factorilor etiologici, corelarea modului de expunere cu evoluția manifestărilor clinice
- Evaluarea abordării terapeutice și impactul asupra evoluției
- Analizarea recomandărilor primite la externare
- Propunerea unui protocol de diagnostic și tratament al anafilaxiei

VI.2. MATERIAL ȘI METODĂ

VI.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului

Studiul de față este de tip observațional, descriptiv, retrospectiv și prospectiv, cu o durată de 6 ani desfășurat pe perioada 1.01.2014-31.12.2019. Reprezintă un studiu unicentric, realizat în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu” din București. Studiul este retrospectiv în perioada 1.01.2014- 31.12.2014 și prospectiv 1.01.2015-31.12.2019. Lotul de studiu a fost alcătuit din pacienții internați cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani, având diagnostic la externare anafilaxie, reacție anafilactică sau șoc anafilactic. În total au fost selectați 50 de pacienți. Am analizat deasemenea și numărul total de reacții alergice care au fost internate în spital, având diagnostic principal sau secundar la externare urticarie acută, angioedem sau edem Quincke.

VI.2.2. Protocol de investigații

Datele pacienților incluși în lotul de studiu au fost obținute din foile de observație clinică precum și din programul Hippocrate al spitalului. Toate informațiile obținute au fost introduse într-o bază de date în care am consemnat pentru fiecare pacient, următoarele:

- Datele de identificare: inițiala numelui și a prenumelui
- Caracteristicile demografice: vârstă, sex, mediul de proveniență, județ
- Durata spitalizării
- Diagnosticul la internare și externare
- Modalitatea de venire la spital
- Date despre antecedente personale patologice și heterocolaterale
- Alergenul etiologic incriminat, modalitatea de expunere la alergen
- Tablou clinic și analizarea numărului seric de eozinofile de IgE total
- Tratamentul cu adrenalină, modul de administrare
- Abordarea terapeutică
- Durata spitalizării, evoluția și starea la externare
- Recomandări la externare

VI.2.3. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată prin 2 programe de gestionare a bazelor de date și de analiză statistică (ex.Excel și SPSS versiunea 23).

VI.2.4. Probleme de etică medicală

Analiza foilor de observație clinică și a datelor personale obținute prin programul Hippocrate al spitalului, precum și etapele alcătuirii lotului de studiu au fost realizate în conformitate cu legislația medicală în vigoare.

VI.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

VI.3.1 Epidemiologia reacțiilor alergice internate în spital

Pe durata studiului de 6 ani, respectiv ianuarie 2014 – decembrie 2019, au fost internate și tratate un număr de 829 cazuri de pacienți cu reacții alergice, cu o medie anuală de 138 de cazuri. Din totalul internărilor de reacții alergice, 6% (50 de cazuri) au fost cazuri de anafilaxie. Cazurile de șoc anafilactic, reportat la numărul total de internări de reacții alergice, a fost 0,48% (n=4). Am observat creșterea progresivă a numărului de internări a pacienților cu reacții alergice. Cazurile de anafilaxie au crescut deasemenea de la 5 cazuri/ an în 2014-2015 la 14 cazuri în anul 2019. Această creștere a internărilor datorată anafilaxiei dar și a altor reacții alergice sunt similare cu alte studii din literatura de specialitate [30,39].

VI.3.2. Analiza caracteristicilor demografice

Copii incluși în lotul de studiu au provenit în procent de 64% din mediul urban. Majoritatea copiilor internați (62%) au fost băieți, date similare cu alte studii de specialitate [39]. Pacienții din lotul de studiu cu anafilaxie au avut vârste cuprinse între 3 luni și 18 ani. Vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a fost $8,15 \pm 5,9$ ani. Am observat două vârfuri de incidență la pacienții preșcolari și adolescenți.

VI.3.3 Analiza diagnosticului la internare și a diagnosticelor la externare

Cele mai reprezentative coduri de boală, utilizate pentru anafilaxie la internare, au fost: T78.2, L 50.0, T 88.6, T78.3, J45.0, T78.0.. Am constatat că în 50% dintre cazuri diagnosticul la internare a reprezentat șoc anafilactic, deși doar 8% din totalul lotului studiat au prezentat șoc anafilactic, restul fiind cazuri de anafilaxie fără șoc. La precizarea diagnosticului de internare, formulare liberă 16% au avut precizat în diagnostic alergenul bănuțit că a determinat anafilaxia. S-a folosit diagnosticul de alergodermie la 22%, insuficiență respiratorie acută 2%, edem Quincke 4%, urticarie alergică 2%, reacție alergică severă 2% sau exacerbare acută astm la 4% dintre pacienții cu anafilaxie. Sumarizând datele adunate din analiza diagnosticului de externare (DRG) principal și secundar, am obținut un procent de 78% de pacienți care au primit diagnosticul de șoc anafilactic. Conform datelor clinice și paraclinice doar 8% din totalul lotului studiat au prezentat șoc anafilactic, restul fiind cazuri de anafilaxie fără șoc. Prin analiza diagnosticului principal de externare, formulare liberă în 36% dintre diagnostice, s-a folosit termenul de „șoc”. S-au folosit deasemenea termenii de „reacție anafilactică”, „reacție anafilactică severă”, „anafilaxie”, „reacție anafilactoidă”.

VI.3.4 Analiza antecedentelor heterocolaterale și personale patologice

Majoritatea pacienților din lotul studiat nu au părinți sau frați cu istoric de reacții alergice. 62% au avut în istoric reacții sau boli cu componentă alergică. Anafilaxia a fost primul episod de reacție alergică severă care a survenit la 38% dintre pacienții care nu se cunoșteau alergici.

VI.3.5 Analiza etiologiei anafilaxiei și a circumstanțelor expunerii

Am constatat că majoritatea copiilor (46%, n=23) au prezentat anafilaxie după ingestia sau administrarea parenterală de medicament, urmat de ingestia de alimente (34%, n= 17). Un procent redus de copii au prezentat anafilaxie după înțepătura de insectă (14%, n=7), iar 6% (n=3) au fost expuși la alte substanțe alergizante. Medicamentele au determinat anafilaxie la un procent major (46%, n=23) la copii din lotul de studiu. La 60% (n=9) din cazurile de anafilaxie la medicamente,

antibioticele au reprezentat alergenul incriminat. Cele mai multe cazuri de anafilaxie post-administrare la antibiotice s-a întâlnit post-administrare de ceftriaxon (n=5), acest medicament fiind administrat la copii din lot doar intravenos. În lotul de studiu s-a întâlnit ca alergeni particulari vaccinul ROR (rujeolă-rubeolă-oreion), insecticid, chist hidatic și metilprednisolon. La copii preșcolari și de creșă, alimentele au fost cauza principală al anafilaxiei, urmate de medicamente. Incidența anafilaxiei medicamentoase crește cu înaintarea în vârstă a copiilor din lot, urmată de anafilaxia post-înțepătură de insectă.

VI.3.6. Analiza manifestărilor clinice

Tegumentul a fost afectat la 82% dintre pacienți, sistemul respirator la jumătate dintre pacienți, sistemul circulator la 30% iar sistemul digestiv la 38% pacienți. Date similare sunt relatate și în alte studii de specialitate [26]. Am realizat un sistem de gradare al severității pentru pacienții din lotul de studiu. Am împărțit pacienții din lot în 3 categorii de anafilaxie: formă ușoară, formă moderată și formă severă. Cele mai multe cazuri de anafilaxie au fost formă moderată, urmate de cele de formă severă și formă ușoară. Am observat că severitatea anafilaxie crește cu vârsta pacienților.

VI.3.7. Analiza abordării terapeutice

La domiciliu nu s-a administrat în nici un caz adrenalină i.m. și rar antihistaminice pe cale orală. Date din literatura de specialitate relevă că adrenalina se utilizează rar la pacienții cu anafilaxie, în aproximativ 20-40% dintre cazuri [40,41]. Rezultate similare am obținut și în lotul de studiu, adrenalina s-a utilizat în 34% dintre cazurile de anafilaxie tratate în spital. Am constatat că adrenalina s-a administrat în funcție de severitatea anafilaxiei. Glucocorticoizii și antihistaminice s-au administrat la majoritatea pacienților.

VI.3.8. Analiza duratei spitalizării, a evoluției și a stării la externare

În lotul de studiu numărul mediu de zile de internare a fost $3,62 \pm 2,18$ de zile, cu număr minim de o zi și maxim 12 zile; nu s-a raportat nici un deces cauzat de anafilaxie. Evoluția a fost bună la majoritatea pacienților. Anafilaxia bifazică nu s-a întâlnit la nici un pacient.

VI.3.9 Analiza recomandărilor de externare

Majoritatea pacienților au primit recomandarea consultului alergologic și continuarea tratamentului la domiciliu cu antihistaminice și glucocorticoizi. Autoinjectorul cu adrenalina (Epipen) s-a recomandat doar la 1 pacient din lot.

CAPITOLUL VII – STUDII DE CAZ

Dintre pacienții analizați în cadrul studiului, am ales să prezint câteva cazuri particulare care se deosebesc prin tipul de alergen întâlnit, prin severitatea reacției anafilactice sau prin istoricul de reacții anafilactice.

VII.1. Reacții anafilactice repetate la un pacient cunoscut cu multiple alergii

Acest pacient este particular prin faptul că a prezentat până la vârsta de 3 ani 3 internări având aceeași cauză, consumul de alimente care conțin proteină din laptele de vacă (PLV), în ciuda faptului că acesta era diagnosticat încă de la vârsta de 7 luni cu alergie la PLV. Acesta prezintă istoric în familie de alergii, a prezentat reacție anafilactică post administrare p.o. de Nurofen și urticarie alergică post administrare de Augumentin.

VII. 2. Reacție anafilactică severă cu stop cardio-respirator cu resuscitare reușită post administrare de cefuroxim i.v.

Particularitatea acestui caz este că un pacient fără istoric de alergii prezintă la prima administrare de cefuroxim i.v. reacție anafilactică, care determină simptome respiratorii și varsătură care produce un sindrom de aspirare masiv și apare stopul cardio-respirator. Din fericire stopul cardio-respirator a răspuns la manevrele de resuscitare și la administrarea de adrenalină i.m., iar repetarea dozei de adrenalină i.m. a îmbunătățit starea pacientului după revenirea din stopul cardio-respirator.

VII. 3. Reacție anafilactică după ruperea de chist hidatic hepatic

Pacient de sex masculin, în vârstă de 15 ani, mediul rural, care nu se cunoaște cu alergii, se internează în spital prin transfer de la un alt spital cu diagnosticul de traumatism abdominal, reacție anafilactică în observație. Pacientul a fost diagnosticat cu anafilaxie post rupere de chist hidatic hepatic. Acest tip de anafilaxie este rară și trebuie să fie luată în considerare la pacienții cu anafilaxie după lovituri sau spontan, aparent fără expunere la alergeni.

VII. 4. Reacție anafilactică după vaccinarea ROR la un pacient cunoscut cu alergie la lactoză

Particularitatea cazului este administrarea vaccinului ROR, care conține lactoză, la un pacient cu alergie la lapte. Este foarte important ca medicii care administrează vaccinuri la pacienți cu alergii multiple să analizeze toate componentele vaccinului.

CAPITOLUL VIII – EVALUAREA CUNOȘTIȚELOR PERSONALULUI MEDICAL DESPRE ANAFILAXIE

VIII.1. INTRODUCERE. SCOP. OBIECTIVE

La nivel mondial s-a observat că țările în curs de dezvoltare deseori nu au un protocol actualizat pentru diagnosticul și managementul anafilaxiei. În România există un protocol de diagnostic și tratament pentru șocul anafilactic la copil. Acesta cuprinde doza corectă de adrenalină, precum și indicații de poziționare a pacientului și alte tratamente complementare. Se specifică ca opțiuni de administrare calea subcutanată, intramusculară și intravenoasă [42].

În această etapă a cercetării am vrut să analizez nivelul de cunoștințe a personalului medical despre diagnosticul și tratamentul anafilaxiei. Am urmărit în special răspunsurile personalul medical care se ocupă frecvent de copii.

Obiectivele principale ale acestui studiu sunt:

- Analiza caracteristicilor demografice ale grupului
- Analiza titlaturii medicale și a locului de activitate profesională
- Evaluarea recunoașterii anafilaxiei din diverse tablouri clinice
- Analiza alegerii corecte a abordării terapeutice al anafilaxiei
- Evaluarea cunoștințelor despre forme de prezentare al autoinjectorului de adrenalină în România
- Evaluarea alegerii timpului de monitorizare optim al anafilaxiei cu wheezing
- Analiza recomandărilor la externarea pacienților după un prim episod de anafilaxie
- Evaluarea separată a răspunsurilor date de asistenții medicali și medicii pediatrii

VIII.2. MATERIAL ȘI METODĂ

VIII.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului

Studiul de față este de tip observațional, descriptiv, prospectiv, desfășurat în perioada 17-24.08.2020. Lotul de studiu a fost alcătuit din medici și asistenți medicali, de toate specialitățile, care își desfășoară activitatea profesională în România.

VIII.2.2. Metoda folosită

Chestionarul folosit este realizat în aplicația Google Forms, a fost postat pe grupurile private de personal medical, o perioadă definită de timp (pentru colectarea rezultatelor), iar completarea a fost strict anonimă. Chestionarul este compus din 2 părți. Prima parte cuprinde date de indentificare a persoanelor, iar partea a doua cuprinde 8 întrebări cu 3- 4 variante de răspuns (tabel VIII.1.).

Tabelul VIII.1. Modelul de chestionar completat

- Sex (M/F)
- Mediul (r/u)
- Județ
- Titlatura
(asistent medical/ medic primar/ specialist/ rezident)
- Specialitate
- Loc desfășurare activitate (spital/ clinică)

1. Anafilaxia este probabilă când se produce:

- Reducerea tensiunii arteriale după 10 minute post-expunere la un alergen cunoscut
- Urticaria generalizată și edem periorbital după 1 oră post-expunere la un alergen necunoscut
- Dispnee, wheezing, vărsături și durere abdominală colicativă după 1 oră de la expunerea la un alergen cunoscut
- Urticarie generalizată, wheezing și scăderea tensiunii arteriale după 10 min post-expunere la un alergen necunoscut

2. Care este tratamentul de primă intenție în anafilaxie?

- Hidrocortizon
- Cetirizină
- Adrenalină
- Resuscitare cardio-respiratorie în orice moment la nevoie

3. Dacă în anafilaxie se administrează adrenalină care este locul și modul ideal de administrare?

- subcutanat în regiunea deltoidiană
- subcutanat în regiunea anterolaterală a coapsei
- intramuscular în regiunea deltoidiană
- intramuscular în regiunea anterolaterală a coapsei

4. Forme de prezentare ale autoinjectoarelor de adrenalină disponibile în România:

- EpiPen 0,01mg
- EpiPen 0,15mg
- EpiPen 0,5mg
- EpiPen 0,3mg

5. La copil doza intramusculară de adrenalină pentru anafilaxie este:

- 0,001 mg/kg, maxim 0,3 mg
- 0,01 mg/kg, maxim 0,3mg
- 0,1 mg/kg, maxim 0,5 mg

6. În caz de șoc anafilactic pacientul se plasează în poziție:

- șezut
- laterală de siguranță
- dorsală cu ridicarea membrelor inferioare
- nu se pune în nici o poziție

7. Cât timp trebuie monitorizat un pacient cu formă ușoară de anafilaxie care prezintă wheezing?

- nu trebuie monitorizat
- între 30 min - 2 ore
- între 6-8 ore
- cel puțin 24 ore

8. Ce recomandări la externare trebuie să primească un pacient care a avut un prim episod de șoc anafilactic?

- consult alergologic
- evitarea alergenului care a determinat șocul anafilactic
- prescripție cu autoinjector de adrenalină
- tratament timp de 3 zile cu prednison și cetirizină

VIII.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

VIII.3.1. Analiza caracteristicilor demografice ale grupului

Chestionarul a fost completat de 407 persoane (medici și asistenți medicali) care profesază în România. Procentul de persoane de sex feminin este mai mare în rândul respondenților. Din analiza răspunsurilor la nivelul județelor din România, 43% (n=179) provin din județul București iar restul de 57% (n=228) din județe din provincie. Personalul medical care a completat chestionarul online a fost reprezentat de 18% (n=74) asistenți medicali, 24% (n=98) medici primari, 26% (n=105) medici rezidenți și 32% (n= 130) medici specialiști. Specialitatea pediatrie și neonatologie au reprezentat 31%, urmat de medicină de familie 19%. Medicina de urgență și anestezie și terapie au reprezentat împreună un procent de 10%. Specialitatea alergologie în acest lot a reprezentat doar 2%.

VIII.3.2. Evaluarea alegerii tabloului clinic de anafilaxie

Tabloul clasic de anafilaxie, cu afectarea tegumentară și cardio-respiratorie, a fost selectat de majoritatea personalului medical (86,7%, n=353). Tablourile clinice de anafilaxie au fost selectate corect de majoritatea medicilor pediatrii și rar de asistenții medicali. Asistenții medicali nu au identificat toate tablourile clinice de anafilaxie, dar 74% au ales mai multe variante care nu au inclus tabloul clinic de alergodermie.

VIII.3.3. Analiza abordării terapeutice în anafilaxie

Analiza abordării terapeutice în anafilaxie a relevat următoarele aspecte: 12% (n=49) din personalul medical a ales corect și simultan tratamentul primar în anafilaxie, doza și locul de administrare al anafilaxiei, precum și poziționarea în caz de șoc anafilactic. Adrenalina a fost selectată ca tratament în anafilaxie de aproape toți respondenții. Administrarea i.m. în coapsă a adrenalinei, împreună cu alte locuri de administrare, a fost selectată de 59,2%. Doar 39% dintre persoane au ales doar această cale de administrare. Doza corectă de adrenalină la copil a fost selectată de 60,7% din personalul medical. Poziționarea corectă în șoc anafilactic, a fost selectată de aproximativ 50%. Majoritatea respondenților (68,1%) au selectat monitorizarea pacientului cu anafilaxie formă ușoară cu wheezing, timp de cel puțin 24 de ore. Mai mult de jumătate dintre respondenți au selectat prescripția cu autoinjector de adrenalină la domiciliu.

Am evaluat cum au răspuns personalul medical din specialitatea pediatrie obținând următoarele rezultate:

- Tratamentul primar cu adrenalină a fost selectat de 81% dintre medicii pediatrii și 47% asistenți medicali.
- 20% dintre asistenții medicali au ales corect administrarea adrenalinei i.m. în coapsă, iar medicii au ales doar această cale de administrare în procent de 52%.
- Doza corectă de adrenalină pentru copii a fost selectată de majoritatea medicilor.
- Poziționarea corectă a pacientului cu șoc anafilactic a fost selectată rar de personalul medical din pediatrie.
- Monitorizarea timp de 6-8 ore a pacientului cu anafilaxie și wheezing a fost selectată deasemenea rar. Majoritatea personalului medical din pediatrie au ales monitorizarea pacientului peste 24 de ore.
- Recomandările la externare au fost alese complet de majoritatea medicilor.

Numărul asistenților medicali din lot a fost 73, care reprezintă 18% din totalul respondenților. Am obținut următoarele date:

- Adrenalina a fost aleasă ca tratament de urgență în caz de anafilaxie de 58% dintre asistenți medicali.
- Poziționarea corectă în caz de șoc anafilactic, a fost selectată de 40% dintre asistenți medicali.
- Administrarea adrenalinei i.m. la nivelul coapsei a fost selectată de 30% dintre asistenți medicali.

CAPITOLUL IX PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT TERAPEUTIC AL ANAFILAXIEI PENTRU PERSONAL MEDICAL ȘI NON-MEDICAL

IX.1. Protocol de diagnostic și management terapeutic al anafilaxiei pentru personal medical

IX.1.1. Stabilirea diagnosticului de anafilaxie

Diagnosticul de anafilaxie este suspectat și susținut pe criteriile clinice [16].

Anafilaxia este probabilă dacă **unul** dintre următoarele criterii este îndeplinit [23]:

1. Debut acut al simptomelor (minute-câteva ore) cu implicarea mucoasei, tegumentului sau amândouă (de exemplu urticarie generalizată, prurit, rash tegumentar, edemul buzelor/ limbii/uvulei) și **cel puțin unul dintre următoarele semne și/sau simptome**
 - a. afectare respiratorie (de exemplu dispnee, wheezing, bronhospasm, stridor, reducerea PEF, hipoxemie)
 - b. scăderea tensiunii arteriale sau asocierea simptomelor de afectarea organelor (ex. hipotonie, colaps, sincopă, incontinență)

SAU

2. Existența a **cel puțin două** sau mai multe sindroame care survin rapid după expunerea pacientului (minute-câteva ore) la un potențial alergen
 - a. afectarea tegumentului și a mucoasei (ex, urticarie generalizată, rash pruriginos, edemul buzelor- limbii – uvulei)
 - b. afectare respiratorie (ex dispnee, wheezing, bronhospasm, stridor, reducerea PEF, hipoxemie)
 - c. scăderea tensiunii arteriale sau asocierea simptomelor de afectarea organelor (ex, hipotonie, colaps, sincopă, incontinență)
 - d. persistența simptomelor gastrointestinale (ex, durere colicativă abdominală, vărsături, scaune diareice)

SAU

3. Reducerea tensiunii arteriale după expunerea pacientului la un **alergen cunoscut** (minute-câteva ore)
 - a. sugari sau copii: TA sistolică scăzută (specifică vârstei) sau scăderea TA sistolice cu mai mult de 30%
 - b. adulți: TA sistolică sub 90 mmHg sau scăderea TA sistolice cu mai mult de 30% față de valorile de bază individuale

Există pacienți care nu îndeplinesc nici un criteriu dar la care este necesară administrarea de urgență a adrenalinei. Pacienții cu istoric de reacții anafilactice care prezintă semne sau simptome întâlnite în acest tip de reacții, imediat după expunerea la un alergen cunoscut, ar trebui să primească tratament cu adrenalină [25].

IX.1.2. Tratamentul anafilaxiei

1. Tratament primar

- Administrare adrenalină **i.m.** la nivelul 1/3 medii, porțiunea anterolaterală coapsă
 - a. Fiola de adrenalină (1mg/1ml), în doză de 0,01mg/kg **i.m.**
(doza maximă este 0,3 mg la copil sub 50 kg și 0,5 mg la copil peste 50 kg și adult)
* se diluează cu 9 ml SF 0,9%, din acest amestec se administrează 0,1ml/kg
Sau
 - b. Epipen 150 µg (adrenalină) **i.m.** pentru greutate 7,5-25 kg
Epipen 300 µg (adrenalină) **i.m.** pentru greutate peste 25 kg
- Înlăturare dacă este posibil a alergeniului
- Menținerea căii aeriene, a respirației, circulației și păstrarea conștienței
- În caz de apariția a stopului cardio-respirator → tratat conform protocolului
- Poziționarea pacientului: afectare respiratorie → poziție șezut
instabilitate circulatorie → poziție dorsală cu membrele inferioare ridicate
pacienți inconștienți → poziția laterală de siguranță

Pacienții trebuie să evite ridicarea bruscă în picioare!!!

- Chemarea echipei de urgență sau ATI

2. Tratament secundar

- Monitorizarea continuă a funcțiilor vitale (minimum 4-6 ore, la interval de 15 min)
- Oxigenoterapie la toți pacienții 6-8 l/min (pe mască/ canule nazale/ cort cefalic adaptat vârstei)
- Salbutamol sau adrenalină inhalator pentru pacienții cu afectare respiratorie (max 3 cure, la interval de 20 minunte)
 - a. Salbutamol pufuri (100µg) doza de 5-10 pufuri inhalator/ babyhaller
Sau
 - b. Salbutamol (5mg/1ml) în doză de 0,05-0,15 mg/kg (maxim 15 mg/oră) diluat în 2 ml SF 0,9% prin nebulizare
Sau
 - c. Adrenalină (1mg/ 1ml) în doză de 1 ml diluat în 2 ml SF 0,9% prin nebulizare
- PEV cu SF 0,9% în bolus, doză de 20 ml/kg i.v. (la nevoie i.o.), se poate repeta după 20 min până la menținerea stabilității cardiovasculare (maxim 150 ml/kg/24h la copil)
* în primele 5-10 min 10 ml/kg la copil, 5-10ml/kg la adult, ritmul trebuie adaptat în funcție de TA, frecvența și funcția cardiacă, debit urinar [16]
- Administrare glucocorticoizi dizolvat în SF 0,9% (cantitate în funcție de doza glucocorticoizilor)
 - a. HHC în doză de 5 mg/kg, i.m./i.v. lent, maxim 100mg la copil și 200mg la adult administrat în 2-3 minute
Sau
 - b. Metilprednison în doză de 1-2 mg/kg i.m./i.v. maxim 50 mg la copil, 50-100 mg la adult, administrat în 10-15 minute
*se poate repeta doza glucocorticoizilor la 6-12 ore (durată în funcție de caz)

- Repetarea dozei de adrenalină i.m. după 5-10 min dacă persistă simptomele
- Administrarea de adrenalină în infuzie pentru pacienți cu hipotensiune/ colaps
fiola de adrenalină (1mg/1ml) diluată în 100 ml SF 0,9% astfel concentrația va fi 10 µg /ml se începe cu 0,05- 0,1 µg/kg/minut și se crește treptat cu 0,1 µg/kg la 1 min până la maxim 1µg/kg/min

Se va administra doar de către personal calificat și sub monitorizare continuă cardiacă și TA!

3. Tratament terțiar

- Administrarea de adrenalină în infuzie dacă persistă simptomele **după 2 doze de adrenalina i.m.**

*fiola de adrenalină (1mg/1ml) diluată în 100 ml SF 0,9% astfel concentrația va fi 10 µg /ml se începe cu 0,05- 0,1 µg/kg/minut și se crește treptat cu 0,1 µg/kg la 1 min până la maxim 1µg/kg/min

Se va administra doar de către personal calificat și sub monitorizare continuă cardiacă și TA!

- Administrarea de antihistaminice
 - a. Cetirizină p.o. 6 luni-2 ani 2,5mg, 2-5 ani 2,5-5mg, peste 5 ani 5-10 mg, doză unică pe zi
Și
 - b. Ranitidina în doză la copii 1mg/kg (max 50 mg) și 50 mg la adult i.v. la fiecare 6-8 ore sub formă de injecție i.v. lentă în 2-3 minute sau perfuzie i.v. 25mg/oră [16], doza se diluează în 20 ml SF 0,9%
 - c. Difenhidramina în doză 1mg/kg/doză i.m., i.v., maxim 50 mg la copii și 20-50 mg la adulți
(se poate administra în locul cetirizinei dar nu este disponibilă în România)

4. Alte tratamente

- Administrarea de glucagon în lipsa de răspuns la adrenalină, în special la cei sub tratament cu beta-blocante, în doză de 0,03-0,1mg/kg/doză i.v., i.m. bolus (maxim 1mg/doză) administrat în 5 minute, poate fi urmat de infuzie în doza 5-15µg/min [30,43]
- Intubare orotrachelă la nevoie și ventilație mecanică
(când nu este disponibilă intubația se recomandă oxigenarea cu balon și mască pentru câteva ore)
- În caz de bronhospasm sever se poate administra salbutamol i.v. în PEV continuă inițial 0,7µg/kg/min și se poate crește la 5-15 minute cu 0,2µg/kg/min până la 5µg/kg/min
- În caz de bronhospasm sever se poate administra bromură de ipratropiu 200 µg/puf, 1 puf la copii < 20 kg și 2 puffuri la copii > 20 kg, doza se poate repeta la 6 ore
- În caz de bradicardie se administrează atropină în doză de 0,02 mg/kg i.v. (minim 0,1mg și maxim 1 mg), doza se poate repeta doar o dată [44]
- În cazul disaritmilor se poate administra lidocaină 1mg/kg i.v./i.o. apoi infuzie de 20-50 ug/kg/min, șoc electric
- Măsurile locale: în caz de înțepătură de albină adrenalina local 0,1- 0,2 ml s.c. din diluția 0,1mg/1ml

IX.1.3. Monitorizare în spital

- 4-6 ore pentru pacienții doar cu afectare tegumentară și digestivă
- 6-8 ore pentru pacienții cu simptome respiratorii ușoare, Sat O₂ > 95% în a.a.
- Internare în spital minim 24 de ore pentru pacienți care:
 - necesită doze repetate de adrenalină
 - prezintă hipotensiune sau Sat O₂ < 95% în a.a.
 - la risc pentru reacții severe: istoric de anafilaxie, alergia la arahide, astm sau utilizatori de beta-blocante
 - caz social sau fără acces rapid la servicii medicale
- Internare pe secție de ATI pentru pacienți care:
 - necesită doze repetate de adrenalină
 - prezintă hipotensiune după doza de adrenalină i.m.
 - necesită intubare orotraheală și ventilație mecanică
 - necesită monitorizare și tratament cu adrenalină i.v. și/sau glucagon i.v.

IX.1.4. Recomandări la externare din spital

1. Explicarea pacientului și/sau părinților că a suferit un episod de anafilaxie, semnele și simptomele întâlnite în această reacție, riscul de a se repeta în decurs de 72 ore
2. Educația pacientului trebuie personalizată în funcție de necesitățile pacientului, luând în considerare vârsta, boli asociate, medicație asociată, tipul de alergen și șansa ca acesta să fie întâlnit în viața de zi cu zi
3. Plan individualizat de acțiune în caz de anafilaxie, recunoașterea simptomelor și măsuri imediate de tratament, prescriere autoinjector de adrenalină, condiții și instrucțiuni de utilizare
4. Management corect al bolilor concomitente
5. Tratament la domiciliu cu [43]:
 - Medrol/ prednison p.o. 1mg/ kg/zi timp de 3 zile
și
 - Cetirizină doza p.o. 6 luni-2 ani 2,5mg, 2-5 ani 2,5-5mg, peste 5 ani 5-10 mg la 24 ore timp de 10-14 zile
6. Consult alergologie (dacă este posibil, potrivit vârstei pacientului) pentru a investiga, diagnostica, monitoriza și educa pacientul despre anafilaxie și managementul acesteia
7. Consiliere psihologică la nevoie

IX.2. Protocol de diagnostic și management terapeutic al anafilaxiei pentru persoane fără cunoștințe medicale (părinți, centre de îngrijire copii, grădinițe, școli)

Dacă considerați că copilul are o reacție alergică severă după un contact recent (minute- câteva ore) cu un alergen, următoarele situații pot indica o reacție anafilactică [30]:

*alergen= substanță care determină reacție alergică (aliment, venin de insectă, medicament, polenuri)

1. Afectarea pielii sau a mucoasei: erupție eritematoasă (roșie) la nivelul pielii, mâncărimea pielii și/sau umflarea buzelor/limbii/ uvulei/ senzația de nod în gât **plus cel puțin unul** din următoarele simptome:
 - a. afectare respiratorie: dificultate în respirație, respirație rapidă, senzația de sufocare, respirație zgomotoasă, wheezing (șuierare), tuse persistentă, etc.
 - b. semne de scăderea tensiunii: slăbiciune musculară, leșin, amețeli, confuzie, puls slab, extremități reci, etc.

SAU

2. Existența a cel puțin 2 sindroame
 - a. afectarea pielii sau mucoasei: erupție eritematoasă (roșie) la nivelul pielii, mâncărimea pielii și/sau umflarea buzelor/limbii/ uvulei/ senzația de nod în gât.
 - b. afectare respiratorie: dificultate în respirație, respirație rapidă, senzația de sufocare, respirație zgomotoasă, wheezing (șuierare), tuse persistentă etc.
 - c. semne de scăderea tensiunii: slăbiciune musculară, leșin, amețeli, confuzie, puls slab, extremități reci, etc.
 - d. persistența simptomelor gastrointestinale: durere de burtă, vărsături, diaree, etc.

SAU

3. Semne de scăderea tensiunii după expunerea pacientului la un **alergen cunoscut**: slăbiciune musculară, leșin, amețeli, confuzie, puls slab, extremități reci, etc.

Atunci faceți următoarele lucruri:

4. Administrați imediat Epipen (adrenalină) intramuscular în coapsă porțiunea 1/3 medie antero-lateral extern (notați ora!)

Epipen 150 mcg i.m. pentru greutate 7,5-25 kg

Epipen 300 mcg i.m. pentru greutate peste 25 kg

5. Îndepărtați dacă este posibil alergenul
6. Sunați ambulanța precizând că pacientul are reacție anafilactică
7. Pozitionați persoana: întinsă pe spate cu ridicarea picioarelor în caz de semne de scăderea tensiunii sau în poziție senzândă în caz de probleme respiratorii

NU ridicată în picioare!!!

8. Dacă **nu** observați vreo ameliorare a simptomelor în 5-15 minute atunci administrați a doua oară adrenalină

CAPITOLUL X –CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA STUDIULUI

X.1. Concluzii finale

1. Studiul personal a urmărit o analiză detaliată a anafilaxiei la copil, precum și cunoștințele personalului medical despre anafilaxie. Este primul studiu național care oferă date despre prevalența anafilaxiei la copil din totalul internărilor de reacții alergice, etiologia întâlnită, abordarea terapeutică, precum și nivelul actual de cunoaștere a personalului medical despre anafilaxie.
2. Evaluarea cunoștințelor despre anafilaxie ale personalului medical, s-a realizat prin completarea unui chestionar online. Acesta a fost completat de 407 persoane (medici și asistenți medicali) care profesază în România. Personalul medical a fost reprezentat de 18% (n=74) asistenți medicali, 24% (n=98) medici primari, 26% (n=105) medici rezidenți și 32% (n=130) medici specialiști. Specialitatea pediatrie și neonatologie au reprezentat 31%, urmat de medicină de familie 19%, medicina de urgență și anestezie și terapie intensivă 10%, alergologie în acest lot a reprezentat doar 2%, altele 38%.
3. Studiul personal, observațional, prospectiv și retrospectiv, a cuprins analiza tuturor cazurilor de reacții alergice, internate și tratate în Spitalul Clinic de Urgență „Grigore Alexandrescu” din București, în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2019. Am observat o creștere ascendentă a internărilor datorate reacțiilor alergice din 2014 până în 2019. Prevalența anafilaxiei a fost de 6% (n=50) iar a șocului anafilactic 0,48% (n=4). Datele obținute sunt similare cu alte informații despre anafilaxia la copii [45]. Din totalul pacienților cu anafilaxie, 24% au făcut o formă severă, 34% o formă ușoară și 42% o formă moderată. Rata mortalității în rândul pacienților cu anafilaxie a fost 0%.
4. Majoritatea copiilor internați (62%) au fost de sex masculin, date similare se regăsesc și în alte studii de specialitate [39]. Vârsta medie a pacienților a fost de 8,15 ani. Am constatat 2 vârfuri de incidență, în perioada de preșcolar și în perioada de adolescență.
5. Am constatat că în 50% dintre cazuri, diagnosticul la internare (DRG) a fost șoc anafilactic, deși doar 8% din pacienți au prezentat șoc anafilactic. La diagnosticul de externare (DRG) 78% dintre pacienți au primit diagnosticul de șoc anafilactic.

6. Tabloul clasic de anafilaxie, cu afectarea tegumentară și cardio-respiratorie, a fost selectat de majoritatea personalului medical. Majoritatea medicilor pediatrii (81%) au selectat corect toate tablourile clinice de anafilaxie.
7. Anafilaxia a fost primul episod de reacție alergică severă care a survenit la 38% (n=19) dintre pacienți, aceștia nu se cunoșteau alergici la vreo substanță. La acești pacienți, mecanismul anafilaxiei, posibil a fost non-imunologic. Etiologia anafilaxiei a fost dominată de medicamente, urmată de cea alimentară, venin de insectă și altele. Anafilaxia alimentară, a fost în majoritatea cazurilor, determinată de ingestia de proteine din laptele de vacă (n=9). La 60% (n=9) din cazurile de anafilaxie la medicamente, antibioticele au reprezentat alergenul incriminat, dintre care cefriaxonul a fost majoritar (n=5). Dintre substanțele mai rar întâlnite în anafilaxie, prezente în lotul de studiu au fost, metilprednisolonul, vaccinul ROR (rujeolă-rubeolă-oreion) și alergeni din chistul hidatic.
8. Alimentele au fost cauza principală al anafilaxiei la copii preșcolari și de creșă, urmate de medicamente, similar cu alte date din literatură [46]. La școlarii și adolescenții din lot, anafilaxia post-medimentoasă și cea post-înțepătură de insectă au fost majoritare.
9. Tabloul clinic al pacienților cu anafilaxie a fost dominat de afectarea tegumentară, sistemul respirator a fost afectat la jumătate dintre pacienți, iar sistemul circulator și digestiv la 1/3 dintre pacienți. Anafilaxia forma ușoară s-a întâlnit la 34% dintre pacienți, forma moderată la 42% și forma severă la 24%. Am observat tendința de creștere a formelor severe de anafilaxie cu vârsta. Nivelul IgE total seric a fost crescut la 46% dintre copii, normal la 34% și nu a fost recoltat la 20% dintre pacienții. Astfel, în lotul de studiu, s-a întâlnit la 34% dintre pacienți anafilaxie mediată prin mecanism non-IgE.
10. Analiza abordării terapeutice al anafilaxiei, a evidențiat faptul că adrenalina s-a utilizat în 34% (n= 17) dintre cazuri, în special la formele severe. Aceste date sunt similare cu alte studii de specialitate [40,41]. Administrarea adrenalinei s-a realizat rar, deși majoritatea personalul medical a selectat adrenalina ca tratament de urgență în anafilaxie.
11. În studiul personal, durata medie de spitalizare a fost de 3,62 de zile cu număr minim de o zi și maxim 12 zile. Majoritatea respondenților la chestionar au selectat monitorizarea pacientului cu anafilaxie formă ușoară cu wheezing, timp de cel puțin 24 de ore. În lotul de studiu nu a fost nici un deces cauzat de anafilaxie.

12. Din analiza recomandărilor la externare am constatat că autoinjectorul cu adrenalină (Epipen) s-a recomandat doar la 1 pacient (2%) din lot. Medicii pediatrii au prescris rar adrenalină la domiciliu, deși din evaluarea datelor reiese că medicii pediatrii cunosc oportună această recomandare.
13. Numărul asistenților medicali care au completat chestionarul a fost 73, care reprezintă 18% din totalul respondenților. Asistenții medicali nu au identificat toate tablourile clinice de anafilaxie, dar 74% au ales mai multe variante care nu au inclus tabloul clinic de alergodermie. Adrenalina a fost aleasă ca tratament de urgență în caz de anafilaxie de 58% (n=42) asistenți medicali.

X.2. Originalitatea studiului

La nivel mondial există puține studii despre anafilaxia la copil. În România nu există date despre prevalența reacțiilor alergice, în special despre cele anafilactice, în populația pediatrică. Ghidurile de diagnostic și tratament la copil din România cuprind indicații de diagnostic și tratament pentru șocul anafilactic, dar nu prezintă detalii despre anafilaxia fără șoc.

În prima parte a studiului personal am realizat o cercetare retrospectivă și prospectivă, pe o perioadă de 6 ani (2014-2019), a anafilaxiei la copil. Lotul de studiu a fost selectat din totalitatea internărilor de reacții alergice din Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu” București. Acest studiul este primul din România care relevă date despre prevalența anafilaxiei la copil precum și abordarea terapeutică a acesteia. Pornind de la datele colectate din analizarea cazurilor de anafilaxie, am dorit să evaluez cunoștințele personalului medical despre anafilaxie, prin completarea unui chestionar. Un element de originalitate al tezei îl constituie corelarea datelor obținute din analizarea cazurilor de anafilaxie cu informațiile obținute din completarea chestionarului. Astfel am observat că deși se cunosc anumite aspecte de abordare terapeutică în anafilaxie, în practică se procedează în alt mod.

În partea finală a studiului am elaborat un algoritm de diagnostic și de tratament pentru pacienții din populația pediatrică cu anafilaxie. Am avut în vedere că majoritatea reacțiilor anafilactice se petrec în comunitate și tratamentul cu adrenalină trebuie să fie acordat cât mai repede. Astfel, am considerat că este necesar și elaborarea unui protocol de diagnostic și tratament pentru anafilaxia la copil, care să poate fi utilizat de persoane fără cunoștințe medicale. Copii, părinții sau persoane care au în grijă copii cu alergii, trebuie să fie informați cum să procedeze corect în caz de anafilaxie.

BIBLIOGRAFIE

1. Ring, J., Brockow, K., & Behrendt, H. (2004, June). *History and classification of anaphylaxis*. In Novartis Foundation Symposium (Vol. 257, p. 6). Chichester; New York; John Wiley; 1999
2. Kemp, S. F., & Lockey, R. F. (2002). Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *Journal of allergy and clinical immunology*, 110(3), 341-348.
3. Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E., & Boyle, R. J. (2017). Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1169-1178.
4. Cockcroft, D. W., & Davis, B. E. (2006). Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *Journal of allergy and clinical immunology*, 118(3), 551-559.
5. Johannes Ring, *What is allergy*, in Akdis, C. A., & Agache, I. (Eds.). (2014). Global Atlas of allergy.p2-3
6. Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R., Bilò, M. B., Cardona, V., Ebisawa, M., El-Gamal, Y. M., ... & Sanchez-Borges, M. (2014). International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, 7(1), 1-19.
7. Mogoşeanu, A. *Anafilaxia. Şocul anafilactic* 2004, p61
8. Panesar, S. S., Javad, S., De Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., ... & Dubois, A. E. J. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353-1361.
9. Muraro, A., Werfel, T., Hoffmann-Sommergruber, K., Roberts, G., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., ... & Fernandez Rivas, M. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 1008-1025.
10. Comberiat, Pasquale, Joseph Spahn, and Diego G. Peroni. "Anaphylaxis in adolescents." *Current opinion in allergy and clinical immunology* 19, no. 5 (2019): 425-431.
11. Vetander, M., Helander, D., Flodström, C., Östblom, E., Alfvén, T., Ly, D. H., ... & Wickman, M. (2012). Anaphylaxis and reactions to foods in children—a population-based case study of emergency department visits. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(4), 568-577
12. Muraro, A., Roberts, G., Clark, A., Eigenmann, P. A., Halken, S., Lack, G., ... & EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. (2007). The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 62(8), 857-871.
13. Sampson, H. A., Mendelson, L., & Rosen, J. P. (1992). Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 327(6), 380-384
14. Ledford, D. K., Feldweg, A., & Adkinson, N. (2010). *Perioperative anaphylaxis: Clinical manifestations, etiology, and diagnosis*. Base de dados Up ToDate.]
15. Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... & Thien, F. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of allergy and clinical immunology*, 113(5), 832-836.
16. Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., ... & Thong, B. Y. (2011). World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, 4(2), 13.

17. Gershel, J. C., & Crain, E. F. (Eds.). (2018). *Clinical manual of emergency pediatrics*. Cambridge University Press.
18. Worm M, Edenharter G, Ruff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, K'hli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67: 691– 8.
19. David A. Turner & Ira M. Cheifetz, *Shock* in Nelson, W. E. (2015). *Textbook of Pediatrics*. Academic Medicine, p.516-523.
20. Markovchick, V. J., Pons, P. T., Bakes, K. A., & Buchanan, J. (2015). *Emergency medicine secrets*. Elsevier Health Sciences., p.28
21. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
22. Solensky, R., Khan, D. A., Bernstein, I. L., Bloomberg, G. R., Castells, M. C., & Mendelson, L. M. (2010). Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 105, 259-273.
23. Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson Jr, N. F., Bock, S. A., Branum, A., ... & Gidudu, J. (2006). 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 391-397.
24. Brown, S. G. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371-376.
25. Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Bock, S. A., Schmitt, C., Bass, R., Chowdhury, B. A., ... & Gruchalla, R. S. (2005). Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(3), 584-591
26. Simons, F. E. R. (2006). Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 367-377
27. Simons, F. E. R. (2007). Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(3), 537.
28. Stephan, V., Zimmermann, A., Kühr, J., & Urbanek, R. (1990). Determination of N-methylhistamine in urine as an indicator of histamine release in immediate allergic reactions. *Journal of allergy and clinical immunology*, 86(6), 862-868.
29. Kemp, S. F., Lockey, R. F., & Simons, F. E. (2008). World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in anaphylaxis Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*, 63(8), 1061-1070.
30. Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., ... & Bindslev-Jensen, C. (2014). Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 69(8), 1026-1045.
31. Brown, S. G. (2005). Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(4), 359-364.
32. Simons, F. E. R. (2004). First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 837-844.
33. Pumphrey, R. S. (2003). Fatal posture in anaphylactic shock. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(2), 451-452.

34. Simons, F. E. R., Arduzzo, L. R., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., ... & World Allergy Organization. (2011). World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, 4(2), 13-37.
35. American Thoracic Society (2000) Guidelines for methacholine challenge and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* (2000) 161: 309–329
36. Wahn U, Seger S, Wahn V (eds) (1999) Pädiatrische Allergologie und Immunologie, 3rd edn. Urban und Fischer, Munich
37. Greenberger, P. A., Rotskoff, B. D., & Lifschultz, B. (2007). Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 98(3), 252-257.
38. Comberiati, P., Spahn, J., & Peroni, D. G. (2019). Anaphylaxis in adolescents. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(5), 425-431.
39. Lee, S. Y., Ahn, K., Kim, J., Jang, G. C., Min, T. K., Yang, H. J., ... & Kim, K. E. (2016). A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy, asthma & immunology research*, 8(6), 535-540
40. Hompes, S., Köhli, A., Nemat, K., Scherer, K., Lange, L., Rueff, F., ... & Beyer, K. (2011). Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatric allergy and immunology*, 22(6), 568-574.
41. Vezir, E., Erkoçoğlu, M., Kaya, A., Toyran, M., Özcan, C., Akan, A., ... & Kocabaş, C. N. (2013, May). Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 34, No. 3).
42. Nanulescu, M. V. (Ed.). (2014). *Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie*. Editura Medicală Amaltea.
43. 104] Cheng, A., Canadian Paediatric Society, & Acute Care Committee. (2011). Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatrics & Child Health*, 16(1), 35-40.
44. Kleinman, M. E., Chameides, L., Schexnayder, S. M., Samson, R. A., Hazinski, M. F., Atkins, D. L., ... & Hickey, R. W. (2010). Part 14: pediatric advanced life support: 2010
- 45. Larisa Chiriac**, Time trends of pediatric anaphylaxis, *Journal of Sport and Kinetic Movement*, No. 35, Vol. I/2020, ISSN: 2286-3524
- 46. Larisa Chiriac**, Food induced allergy in school, a perspective on scientific studies: a systematic review, *Journal of Sport and Kinetic Movement*, No. 35, Vol. I/2020, ISSN: 2286-3524

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Lucrări științifice publicate în reviste indexate în baze de date internaționale (BDI)

- I. **Larisa Chiriac**, Food induced allergy in school, a perspective on scientific studies: a systematic review, Journal of Sport and Kinetic Movement, No. 35, Vol. I/2020, ISSN: 2286-3524
- II. **Larisa Chiriac**, Time trends of pediatric anaphylaxis, Journal of Sport and Kinetic Movement, No. 35, Vol. I/2020, ISSN: 2286-3524