

Abordagem geral do choque anafilático

General approach to anaphylactic shock

Isabela Nascimento Borges¹, Joana Starling de Carvalho¹, José Carlos Serufo²

RESUMO

Anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave, mediada por imunoglobulinas E e G, após exposição a antígeno em pessoas previamente sensibilizadas. As manifestações clínicas que provoca são multissistêmicas e inespecíficas, o que dificulta o seu diagnóstico, podendo evoluir para colapso cardiovascular e insuficiência respiratória. O choque anafilático é distributivo, com importante componente hipovolêmico. A suspeição clínica imediata é fundamental, pois tem impacto no sucesso do tratamento. Este artigo objetiva rever o tema, ressaltando não apenas os sinais e sintomas clínicos e medicamentos usados, como também correlacionar a fisiopatologia com o tratamento e enfatizar a importância da prevenção adequada de novos episódios, para redução da sua incidência e morbidade.

Palavras-chave: Anafilaxia; Hipersensibilidade; Choque.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a potentially serious hypersensitivity reaction mediated by E and G-types immunoglobulin after exposition to antigen in previously sensitized people. It is hard to diagnose, as its clinical manifestations are unspecific and multisystemic. It can, however, progress to cardiovascular collapse and respiratory insufficiency. The anaphylactic shock is distributive, with an important hypovolemic component. Immediate clinical suspicion is crucial for treatment success. This paper aims to provide a review of the topic and highlight not only the drugs and clinical signals and symptoms, but also correlate physiopathology and treatment. It also aims to emphasize the importance of appropriate prevention of new events in order to reduce incidence and morbidity.

Key words: Anaphylaxis; Hypersensitivity; Shock.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia constitui uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave, mediada por imunoglobulinas E (IgE) e G (IgG), que ocorre após exposição a um antígeno em pessoas previamente sensibilizadas.¹⁻³ As suas manifestações clínicas são multissistêmicas, de instalação aguda, envolvendo pele, mucosas, vias aéreas, sistemas cardiovascular e gastrointestinal.⁴⁻⁷ Alguns casos evoluem para colapso cardiovascular e insuficiência respiratória, caracterizando o choque anafilático. Seu diagnóstico, eminentemente clínico, é dificultado pela variabilidade de apresentações e sintomatologia

Recebido em: 16/03/2011
Aprovado em: 05/08/2011

Instituição
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Isabela Nascimento Borges
Rua Martim Francisco, 620, apto 601
Bairro: Gutierrez
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30430-220
E-mail: isabelanborges@hotmail.com

inespecífica.^{1,2} Apresenta elevada letalidade, devendo ser diferenciada de outras causas de colapso circulatório, por possuir tratamento específico.⁴

São relativamente escassas as informações sobre a real incidência de anafilaxia e do choque anafilático, assim como as suas taxas de mortalidade, sendo que, no Brasil, não se dispõe de estatísticas confiáveis. Os dados disponíveis, procedentes de outros países, indicam tendência a aumento da sua incidência, preferencialmente em crianças e adolescentes.⁸⁻¹¹ Nos Estados Unidos a anafilaxia ocorre em aproximadamente 2% da população, sendo fatal em 0,7 a 2% dos casos. Os dados de referência mundial mostram ocorrência de 154 reações anafiláticas fatais a cada milhão de pacientes internados.^{2,8,10,11}

Tendo em vista o aumento do número de casos e a sua gravidade, o assunto merece destaque, principalmente em relação à prevenção e ao tratamento específico.

FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA

A terminologia “anafilaxia” é tradicionalmente usada para se referir às reações de hipersensibilidade dependentes da IgE, entretanto, são clinicamente indistinguíveis das “reações anafilactoides”, que não são imunologicamente mediadas. Por isto a anafilaxia é atualmente dividida com origem imunológica e não imunológica.³

Anafilaxia imunológica

O primeiro contato com um antígeno estimula linfócitos B a produzir IgE, com fração FC específica contra esse antígeno. Essas imunoglobulinas se ligam posteriormente a receptores nos basófilos circulantes e mastócitos teciduais. Quando há novos contatos, antígenos circulantes se ligam à porção FC da sua IgE específica. Os antígenos que possuem mais de um sítio de ligação ao anticorpo e que são capazes de se ligar a duas IgEs adjacentes ocasionam mudança na configuração dos receptores, culminando com a sua agregação. Essa agregação estimula a liberação de mediadores pré-formados, armazenados nos grânulos de mastócitos e basófilos, especialmente, histamina, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas e tromboxano.³

Os mediadores liberados nessa fase inicial agem diretamente nos tecidos, causando manifestações clínicas agudas e, indiretamente, recrutando ou ati-

vando mais células inflamatórias, especialmente eosinófilos. As novas células recrutadas, por sua vez, liberam mais mediadores, propagando o estímulo e gerando uma cascata de ativação. Isso geraria uma segunda fase de inflamação, responsável por um dos mecanismos propostos para a ocorrência do fenômeno de hipersensibilidade tardia.^{3,4}

A função específica de cada mediador na anafilaxia ainda é discutida. Sabe-se que os níveis séricos da histamina correlacionam-se com a gravidade e persistência das manifestações cardiopulmonares. A histamina age por ativação dos receptores H1 e H2. Apesar de o H1, isoladamente, causar vasoespasmo coronariano, taquicardia, aumento da permeabilidade capilar, rinorreia e broncoespasmo, o tratamento da anafilaxia com bloqueadores de ambos os receptores associa-se à melhor resposta terapêutica quando comparado à administração de bloqueadores seletivos H1. Há indícios de que o receptor H2 tem função inotrópica e cronotrópica e que a associação entre a ativação de ambos os receptores diminua a pressão diastólica e aumente a pressão de pulso.³

Outros mediadores, como o óxido nítrico, associam-se a vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar. Os metabólitos do ácido aracônico provocam broncoespasmo, hipotensão e eritema. A triptase é capaz de ativar o sistema complemento e a cascata de coagulação, levando a angioedema, hipotensão e coagulação intravascular disseminada (CIVD).^{3,12-18}

O choque anafilático é considerado distributivo, secundário à modificação do tônus vascular. Possui também importante componente hipovolêmico, caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de líquido para o terceiro espaço, ativação do sistema renina-angiotensina e liberação de catecolaminas, com efeitos clínicos variáveis. Alguns pacientes exibem elevações anormais da resistência vascular periférica. Contudo, o choque persiste devido à redução do volume intravascular. Outros pacientes apresentam queda na resistência vascular periférica, apesar dos elevados níveis de catecolaminas circulantes. Essas diferenças acarretam implicações significativas em relação à terapêutica empregada.¹⁹⁻²²

Anafilaxia não imunológica

A anafilaxia não imunológica é secundária à degranulação de basófilos e mastócitos que ocorre sem participação de imunoglobulinas e outros complexos

imunes. É clinicamente indistinguível da anafilaxia imune. Os principais agentes causadores desse tipo de reação são: contraste radiológico, fatores físicos, aspirina, anti-inflamatórios não esteroides (AINES), dextrano e albumina.^{3-6, 22}

Etiologia e fatores associados

As causas de choque anafilático são múltiplas e variam de acordo com a localização geográfica. Em geral, qualquer agente capaz de induzir degranulação de mastócitos ou basófilos pode causar anafilaxia e choque anafilático. Os agentes etiológicos mais frequentes são^{16,17}: veneno de insetos da ordem *Hymenoptera*, como abelhas e vespas (14%); medicamentos, como relaxantes musculares, AINES, antibióticos betalactâmicos e outros, hipnóticos, opioides e coloides (13% a 20%); alimentos, como amendoim, nozes, leite, peixe, crustáceos e clara de ovo (33% a 34%); exercício físico (7%); imunoterapia (3%); látex e transfusão de plasma (<1%). Em 19 a 37% dos casos não há identificação etiológica.

Fatores como localização geográfica, ocupação, estação do ano, gênero, idade e comorbidades associadas podem sugerir possível agente desencadeante.^{1,3,4,9,10} Homens são mais relacionados a reações por picada de insetos. Já reações decorrentes do uso de relaxantes musculares, látex e aspirina são mais frequentes em mulheres.^{10,16,17} Reações fatais são mais frequentes em pessoas com menos de cinco meses de idade ou acima de 90 anos. Adolescentes e adultos jovens são o grupo que apresenta as mais altas taxas de reações a alimentos. Já adultos acima de 50 anos manifestam como principal causa de anafilaxia o uso de medicamentos e contrastes intravenosos.

A atopia nem sempre constitui fator de risco para anafilaxia, sendo a frequência de anafilaxia em asmáticos semelhante à da população em geral. Apesar disso, em pacientes atópicos, as reações podem ser mais graves. Doenças cardiovasculares e respiratórias (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC - e pneumonia) também são importantes fatores de pior prognóstico.

O uso regular de certos medicamentos, como beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina, pode também aumentar a probabilidade de evento fatal, além de interferir na resposta ao tratamento.^{10,16,17,22}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia relacionada à anafilaxia é multivariada e pode ocorrer isoladamente ou em diversas combinações, envolvendo os sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, cutâneo e gastrointestinal. O desfecho fatal relaciona-se ao colapso circulatório e/ou à insuficiência respiratória.^{1,15}

As manifestações clínicas surgem em cinco a 30 minutos após a exposição ao agente, embora possam surgir após algumas horas, dependendo da via de exposição. As suas manifestações clínicas iniciais são constituídas, em geral, de prurido e sensação de morte iminente. A sua evolução ocorre em poucos segundos ou em até uma hora com correlação direta entre a rapidez de aparecimento da sintomatologia e a sua gravidade.^{1,15,20}

As manifestações clínicas respiratórias relacionam-se ao acometimento de vias aéreas, caracterizadas por congestão e prurido nasal, estridor, edema de laringe e orofaringe, disфония, rouquidão, tosse, dispneia, taquipneia, sibilância, sensação de aperto no peito, utilização de musculatura acessória e cianose. A seguir instala-se edema pulmonar, devido ao aumento da permeabilidade capilar e à insuficiência cardíaca, com piora de dispneia e cianose.^{1,19} As alterações cardiovasculares iniciais incluem sensação de fraqueza, lipotímia e palpitações. São frequentes, no choque anafilático, o desenvolvimento de taquicardia, arritmias e distúrbios da condução, anormalidades da onda T, hipotensão e isquemia miocárdica.^{1,3,22-24} Podem estar presentes também tontura, síncope e convulsões. Entre as manifestações cutâneas, citam-se o eritema maculopapular, prurido, urticária, angioedema e diaforese. As manifestações gastrointestinais incluem dor abdominal, cólica, náusea, vômito, diarreia e, ocasionalmente, hematêmese e hematoqueia.^{1-3,24}

A evolução do choque anafilático pode ser unifásica, bifásica – quando ocorre recrudescimento de suas manifestações clínicas em oito a 12 horas após ataque inicial - ou persistente, com duração de cinco a 32 horas. As manifestações unifásicas e de evolução mais rápida relacionam-se mais frequentemente a desfechos fatais.^{3,24}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do choque anafilático é essencialmente clínico. Devido às suas múltiplas manifestações, a reação anafilática nem sempre é reconhecida como

sendo a causa do choque. Podem passar despercebidas a presença de hipotensão em crianças, jovens e naqueles que fizeram uso de epinefrina (adrenalina).^{1,21-23}

Deve-se investigar a ocorrência de evento semelhante no passado e alergias prévias; exposição aos agentes mais comuns e relação temporal entre o contato e as queixas, medicamentos usados; fatores de risco e comorbidades associadas.^{1,19,20,23}

Exames complementares pouco contribuem para a determinação diagnóstica e são mais importantes no controle clínico das complicações. O aumento do hematócrito é comum, porém bastante inespecífico.^{1,25-27}

Devido às dificuldades no diagnóstico, justifica-se a procura por marcadores da anafilaxia. Infelizmente, os testes já desenvolvidos têm utilidade limitada. As dosagens de histamina e triptase total e frações, desde que disponíveis, podem ser úteis nos casos duvidosos. Entretanto, as elevações são transitórias (alterações da histamina duram cerca de 60 minutos e da triptase total, três horas) e a manipulação da amostra requer cuidados especiais. Alterações nos níveis de histamina são mais frequentes do que as da triptase total, sendo estas mais prováveis diante de hipotensão arterial.^{25,26}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias condições clínicas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do choque anafilático. Destacam-se as outras causas de choque hipovolêmico, obstrutivo e cardiogênico, além do séptico e outros choques distributivos.^{1,27}

Isquemia miocárdica, arritmia cardíaca, embolia pulmonar, broncoaspiração, exacerbação de DPOC, crises convulsivas, hipoglicemia, acidente vascular encefálico e síncope vasovagal também fazem parte do espectro de diagnósticos diferenciais do choque anafilático. Doenças que cursam com ruborização, como síndrome carcinoide e feocromocitoma, podem ser mais facilmente diferenciadas, sendo caracterizadas, respectivamente, pela ausência de urticária e hipotensão pronunciada; e a tendência a apresentar picos hipertensivos. As crises agudas de angioedema hereditário manifestam-se com angioedema e, se não tratadas prontamente, podem evoluir com obstrução respiratória aguda. É caracterizado por história de episódios de angioedema prévios, sem fator etiológico identificado, e a ausência de prurido e urticária.^{1,27,28}

ABORDAGEM

O tratamento do choque anafilático permanece controverso em vários aspectos. As orientações baseiam-se em estudos em animais, conhecimentos acerca da fisiopatologia e consensos sobre prática clínica.⁵⁻⁷ Impõe-se o seu diagnóstico rápido para abordagem e tratamento eficaz. Observa-se o intervalo médio de 30 minutos entre o início das manifestações clínicas e o aparecimento de arritmias súbitas.^{1,6,7}

ABORDAGEM PRIMÁRIA

A abordagem inicial inclui condutas que devem ser tomadas de forma concomitante: remoção imediata do agente; oxigenioterapia e tratamento do broncoespasmo e do choque; obtenção de acessos periféricos; infusão de cristaloides; e, especialmente, emprego intravenoso de epinefrina, o mais precocemente possível. O uso de medicamentos por via subcutânea e intramuscular pode não surtir efeito, devido à absorção errática.^{1,2,7,12,31,33}

O controle das vias aéreas é prioritário, sendo necessária a suplementação com oxigênio a 100% em todos os pacientes. Nos casos com sinais de insuficiência respiratória, estridor laríngeo ou edema de face e pescoço, indica-se a intubação endotraqueal. Cricotireoideostomia ou traqueostomia deve ser realizada quando o edema de laringe não responde ao emprego da epinefrina ou quando as alterações anatómicas dificultam a intubação endotraqueal.¹³⁻¹⁵

Todos os pacientes com reação anafilática requerem reposição volêmica com fluidos isotônicos para compensar a perda de líquido para o terceiro espaço, secundária ao aumento da permeabilidade capilar. Nos pacientes com hipotensão arterial e refratariedade à epinefrina deve ser feita administração livre de fluidos. A solução salina isotônica é preferível ao Ringer lactato. Não havendo resposta em meia hora, impõe-se a administração contínua de epinefrina como primeira opção ou de norepinefrina. Nos casos que requerem grandes volumes de reposição, é eficaz a associação de cristaloides e coloides.^{1,13,14,29}

A epinefrina é a droga de escolha e deve ser administrada de imediato. Ela reverte os sinais da anafilaxia prontamente, por sua ação agonista adrenérgica. Ao estimular os receptores alfa 1, induz vasoconstrição, com aumento da resistência vascular periférica e diminuição do angioedema. Sua ação nos receptores

beta 1 inclui aumento do inotropismo e cronotropismo. Já a ligação aos receptores beta 2 desencadeia broncodilatação e diminuição da liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos e basófilos.^{1,2,28-31.}

Em casos sem evidências de choque, a epinefrina pode ser administrada por via intramuscular (IM), o que propicia picos mais rápidos e mais concentração que a via subcutânea, sendo esta reservada para casos mais leves de anafilaxia. A dose IM preconizada é de 0,3 a 0,5 mg (0,3 a 0,5 mL de uma solução de 1:1.000), podendo ser repetida cinco a 15 minutos, quando necessário. A infusão IV é indicada nos pacientes com hipotensão arterial, sinais de choque ou naqueles que não respondem à administração IM de epinefrina e à reposição volêmica. A dose IV recomendada é de 2 a 10 µg por minuto, em infusão contínua. Várias são as possibilidades de preparo e infusão da epinefrina IV. Entretanto, o mais importante é reconhecer o potencial de ocorrência de arritmias letais com o uso venoso dessa medicação, sendo a monitorização contínua imprescindível. Infusões contínuas em baixas doses representam o modo mais seguro e eficaz do uso da droga, possibilitando a titulação até os efeitos desejados e evitando o risco de administração acidental de *bolus* em altas doses.^{13,29-35}

As vias sublingual, endotraqueal e intraóssea também podem ser realizadas quando há dificuldade em puncionar acessos periféricos.

Não há contraindicações absolutas para o emprego de epinefrina. Contudo, devido ao risco potencial de efeitos adversos como arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, edema pulmonar, hemorragia intracraniana e aumento dos níveis pressóricos, deve haver mais cautela em sua administração, em determinados pacientes. Constituem situações de alto risco: cardiopatias; uso de inibidores da monoamina oxidase ou de antidepressivos tricíclicos; hemorragia intracraniana recente; aneurisma de aorta; hipertensão arterial sistêmica grave; hipertireoidismo descontrolado, uso de medicação ou drogas simpaticomiméticas.^{1,29,30,35}

AGENTES ADJUVANTES

No tratamento do choque anafilático, outros fármacos, além da epinefrina, são elementos adjuvantes.^{1,2,32} Há risco de iatrogenia quando se supervaloriza o emprego de outros agentes, como anti-histamínicos e broncodilatadores, em detrimento da epinefrina. Os agentes adjuvantes mais utilizados são:

Anti-histamínicos

Em revisões sistemáticas da literatura, não existe estudo controlado randomizado que apoie o uso de bloqueadores H1 no tratamento do choque anafilático. Anti-histamínicos H1 agem principalmente no alívio de sinais e sintomas cutâneos, como prurido e urticária, embora não atuem em manifestações das vias aéreas, gastrintestinais e na evolução do choque. Em doses usadas habitualmente, não inibem a liberação de mediadores, sendo provável que a melhora seja devida à liberação endógena de epinefrina e outros mediadores compensatórios, como catecolaminas, angiotensina II e endotelina. Apesar disso, são amplamente utilizados na clínica diária. A difenidramina é o bloqueador H1 mais mencionado, nas doses de 25 mg a 50 mg (ou 1 mg a 2 mg/kg/dose para crianças) até de 4/4 horas ou 6/6 horas. A via parenteral é a mais indicada.^{1,33}

São mínimas as evidências que sustentam o uso de anti-histamínicos H2 no contexto de emergência alérgica. Em adultos, sua administração, em conjunto com anti-histamínicos H1, determina bloqueio H1 mais eficaz e resolução mais rápida da urticária. Não existem, entretanto, diferenças em relação ao controle da pressão arterial sistêmica e de outra sintomatologia em relação ao uso isolado de bloqueadores H1. Se for feita opção pelo seu uso, a ranitidina é a droga de escolha, 50 mg (ou 1,25 mg/kg/dose para crianças), intravenosa, em cinco minutos, até de 8/8 horas.³³

Corticoides

Os corticoides são usados empiricamente com o intuito de se procurar evitar reações tardias, objetivo nem sempre atingido. Podem atuar também no manejo do broncoespasmo. Provavelmente não desempenham papel relevante no tratamento da fase aguda e seus efeitos só são observados horas após sua administração. A metilprednisolona é a droga de escolha, 125 mg (1 a 2 mg/kg/dose para crianças) de 6/6 horas, IV. Uma vez instituída a corticosterapia, ela pode ser interrompida em três a quatro dias.^{1,2,36,37}

Broncodilatadores

Para o tratamento do broncoespasmo não responsivo à epinefrina, devem ser administrados broncodilatadores beta-2 agonistas, como o albuterol, por nebulização.^{1,2,38}

Glucagon

O glucagon constitui opção de tratamento para reações pouco responsivas à epinefrina, com hipotensão e bradicardia refratárias, como em pacientes em uso de beta-bloqueadores. Antes de indicá-lo, deve-se aferir se a epinefrina foi administrada adequadamente, além de verificar sua validade. O glucagon é agente inotrópico e cronotrópico positivo e exerce efeitos vasculares independentes dos receptores beta-adrenérgicos. Induz também o aumento de catecolaminas endógenas. Seus efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e hiperglicemia. É usado nas doses de 1 a 2 mg (20-30 mg/kg, máximo de 1 mg em crianças), IV, em cinco minutos, seguido de infusão contínua de 5 a 15 mg /minuto. Outra opção é o uso IM, 1 a 2 mg de 5/5 minutos.^{1,2,38,40}

Vasopressores

Para manutenção da pressão arterial em pacientes não responsivos a volume, recomenda-se o emprego de drogas vasoativas tais como dopamina e norepinefrina.^{1,2}

O suporte intensivo, assim como a monitorização, deve ocorrer de acordo com as necessidades do paciente, seguindo as orientações para manejo do paciente com instabilidade hemodinâmica.

Parada cardiorrespiratória

Nos casos de parada cardiorrespiratória, devem ser seguidas as recomendações específicas para essa situação. Deve ser dada especial atenção à perviedade das vias aéreas altas, garantindo aporte de oxigênio. Outras particularidades no manejo dessa complicação, no contexto da anafilaxia, são: garantia de acessos periféricos com infusão rápida de soro fisiológico; administração de epinefrina em altas doses (1 a 3 mg inicialmente e 3 a 5 mg de 3/3 min); administração de anti-histaminicos; administração de metilprednisolona.^{1,2,39}

PREVENÇÃO

A alta do paciente fica sujeita ao controle clínico satisfatório e só deve ser realizada após as devi-

das orientações quanto a sinais e sintomas de alerta e prevenção de novos episódios. O paciente que passou por situação ameaçadora da vida deve ser orientado sobre quais são os riscos de recorrência. As reações subsequentes são comumente mais graves, embora possam ser semelhantes ou mais suaves. Se o intervalo de tempo sem contato com o agente é longo, ocorre diminuição ou perda da hipersensibilidade em número significativo de pacientes.^{12,13,18}

Caso o agente causador da reação seja conhecido, a principal medida de prevenção é evitar novos contatos. Infelizmente, muitas vezes os agentes causadores não são conhecidos. Por isso, deve-se cogitar na participação de um alergista no manejo do paciente.

Pacientes que apresentam elevado risco de desenvolver reações anafiláticas graves devem ser instruídos sobre o uso de epinefrina autoinjetable, sendo papel do médico reforçar alguns aspectos importantes: ensinar a técnica de administração adequada e incentivar seu treinamento; reforçar a importância de levar o medicamento consigo para todos os lugares, todo o tempo; informar aos parentes e seus cuidadores sobre a importância do uso e técnica adequada de administração do medicamento. O paciente deve deixar o hospital com prescrição da epinefrina em mãos, devendo adquiri-la imediatamente. Todo paciente com história de anafilaxia a alimentos e venenos de *Hymenopteros* deve receber prescrição do medicamento. A epinefrina autoinjetable é administrada na região anterolateral da coxa e está disponível nas doses de 0,3 mg e 0,15 mg (dose para crianças com peso abaixo de 25 a 30 kg). Os produtos disponíveis no mercado são: EpiPen® ou Twinject® 0,3 mg.^{1,35}

É importante que o paciente seja orientado a portar braceletes, cartões ou relatórios médicos informando sobre sua hipersensibilidade.

Quanto à medicação de manutenção, recomenda-se o uso combinado de corticoide e anti-histaminicos durante três a quatro dias após a alta.^{1,18,23}

REFERÊNCIAS

1. Simons FER, Camargo CA. Anaphylaxis: Rapid recognition and treatment. [Internet]. Uptodate. Waltham, Massachusetts [atualizado em fevereiro 2010; Citado em 2010 maio 10]. Disponível em <http://www.uptodate.com/>.
2. Bock SA. Uptodate. Fatal anaphylaxis. [Internet, atualizado em fevereiro 2010; [Citado em 2010 maio] Uptodate: Waltham, Massachusetts. Disponível em <http://www.uptodate.com/>.

3. Kemp SF Pathophysiology of anaphylaxis. [Internet]. Uptodate. Waltham, Massachusetts [atualizado em setembro 2009; acesso em 2010 maio]. Disponível em <http://www.uptodate.com/>.
4. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S161-81.
5. Sichereer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:319-27.
6. Sichereer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:85-97.
7. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:625-36.
8. Tang MLK, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*. 2009; 9:351-6.
9. Lieberman P, Camargo CA, Jr Bohlke K, *et al*. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97:596.
10. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, *et al*. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:1161.
11. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005; 60:443.
12. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May; 27(2):177-91.
13. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, *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.
14. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, *et al*. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:584-91.
15. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:S483-523.
16. Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, *et al*. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:S2.
17. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:341-8.
18. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:367-77.
19. 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. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:S483-523.
20. Brown, SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:371-6.
21. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97:39-43.
22. Greenberger, PA, Rotskoff, BD, Lifschultz, B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98:252-7.
23. Simons, FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved?. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:537-40.
24. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, *et al*. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153 Suppl 1: 7-11.
25. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006; 26:451-63.
26. Brown SGA, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas*. 2004; 16:120-4.
27. Izikson L, English JC 3rd, Zirwas, MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:193-208.
28. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 10: 359-64.
29. Brown SGA, Blackman, KE, Stenlake, V, Heddle, RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J*. 2004; 21:149-54.
30. Simons FER. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:837-44.
31. Pumphrey RSH. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:451-2.
32. Soar J, Pumphrey R, Cant A, *et al*. Emergency treatment of anaphylactic reactions - Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008; 77:157-69.
33. Sheikh A, Broek V, Brown, SG, Simons, FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1):CD006160.
34. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2009 Feb; 64:204-12.
35. Stecher D, Bulloch B, Sales J, *et al*. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics*. 2009; 124:65-70.
36. Choo KJL, Simons FER, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1:CD007596.
37. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:451-2.
38. Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc*. 2003; 24:123-7.
39. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10.6: Anaphylaxis. *Circulation*. 2005; 112; IV-143-IV-145; originally published online Nov 28, 2005; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166568