

Anafilaxia - Reconhecer e Tratar

JOSÉ AMAT LÓPEZ*, JOSEFINA RODRIGUES**

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é o evento clínico-imunológico mais urgente que exige uma atitude diagnóstica e terapêutica imediata pois conduz a situações potencialmente fatais. A expressão mais grave da anafilaxia, o choque anafilático, o estado de mal asmático e o angioedema da laringe, constituem as três emergências que se podem apresentar durante o exercício da Alergologia Clínica.

CONCEITO

Aplica-se o termo **anafilaxia** para definir a resposta clínica resultante de uma reacção imunológica imediata (tipo I) entre um antigénio específico e um anticorpo homocitotrópico, habitualmente de classe IgE. Porém, podem produzir-se reacções clinicamente idênticas à anafilaxia não mediadas pela interacção antigénio-anticorpo, mas pela acção de várias substâncias que provocam a libertação de mediadores celulares. Estas reacções designadas como **anafilactóides** são clinicamente indistinguíveis das reacções anafiláticas.

Há autores que usam indistintamente o termo anafilaxia quer seja ou não mediada por uma resposta imune específica, denominando assim o síndrome clínico com variados agentes etiológicos e diversos mecanismos patogénicos.

EPIDEMIOLOGIA

Factores genéticos, ambientais, antecedentes patológicos e medicação em curso, podem contribuir para o desenvolvimento das reacções anafiláticas. Não há dados globais sobre a **incidência** mas estima-se que 0,4 em cada milhão de indivíduos por ano apresentem uma reacção anafilática fatal.

O **veneno de himenópteros** foi o primeiro agente implicado numa reacção anafilática fatal na literatura médica, hoje com uma prevalência conhecida de reacções sistémicas graves de 3% e uma morte em cada 150000 picadas.

São provavelmente os medicamentos e nomeadamente a **penicilina** os agentes causadores de anafilaxia melhor estudados, estimando-se que nos doentes tratados com este antibiótico a taxa de anafilaxia seja 0,015-0,04% calculando-se um risco de morte de 1 em cada 50000-100000 tratamentos. A **via de contacto** com o alergénio influencia a resposta, sendo a via parentérica a que tem mais probabilidade de desencadear uma reacção grave.

Um grupo de risco para anafilaxia são os **doentes alérgicos submetidos a imunoterapia**. A imunoterapia (IT) é o tratamento de fundo que pode prevenir as reacções alérgicas sistémicas graves. Este tipo de tratamento (IT) é altamente eficaz em 98% dos casos de reacções alérgicas a veneno de himenópteros, estando também indicado noutras situações bem definidas: rino-conjuntivite e asma provocadas por aeroalergénios (pólenes, ácaros do pó, epitélios de animais). A segurança de qualquer tratamento é um dos factores a considerar antes da sua prescrição. Uma vez que a própria aplicação de IT pode desencadear reacções anafiláticas fatais reveste-se de crucial importância que médicos e doentes estejam informados de potenciais riscos e precauções a tomar. Assim só deve ser administrada, utilizando extractos estandardizados de alta qualidade, por profissionais treinados sob a supervisão de um imunoalergologista. A disponibilidade de equipamento de reanimação e de medicação apropriada são igualmente indispensáveis. Os diferentes estudos mostram que aproximadamente 10% dos doentes têm reacções locais e 4,8% reacções sistémicas, representando estas últimas cerca de 0,37% do total das doses administradas.

Num estudo de 1993 incidindo sobre 419 doentes asmáticos que receberam 9482 doses, a maior parte das reacções anafiláticas surgiram na fase de aumento da dose (76-84%), sendo o *Dermatophagoides*

* Interno Complementar de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

Unidade de Imunoalergologia. H. S. João. Porto - Portugal.
Directora: Mariana Vaz.

pteronyssinus o alergénio mais frequentemente implicado (71%). Outros estudos encontraram maiores reacções na IT com pólenes, sobretudo em esquemas de aplicação co-estacional. Em centros especializados as reacções foram quase sempre controladas, acontecendo uma morte em cada dois milhões de doses administradas.

Relativamente à IT com veneno de himenópteros existem estatísticas que referem cerca de 0,77% de reacções sistémicas, 18% das quais chegam mesmo a colapso cardiovascular, sendo na maioria dos casos secundárias à administração de extracto de veneno de abelha.

ETIOPATOGENIA

Têm-se identificado múltiplas proteínas de origens variadas (animal, vegetal ou de síntese) como responsáveis por reacções de hipersensibilidade mediadas por anticorpos IgE. Outros compostos químicos de menor peso molecular chamados haptenos, como alguns fármacos, podem dar lugar à síntese de IgE específica sempre mediante ligação prévia a uma proteína sérica ou tecidual.

Para o desenvolvimento duma reacção anafiláctica é sempre preciso um contacto anterior com o agente causal, em contraposição com os agentes capazes de induzirem reacções anafilactoides que não requerem uma exposição anterior para o desencadear da cascata de fenómenos bioquímicos que culminam no quadro clínico.

Nos quadros I e II estão discriminados alguns dos agentes responsáveis por reacções anafiláticas (Quadro I) e anafilactoides (Quadro II).

Quadro I
Agentes responsáveis por reacções anafiláticas

Antibióticos: Beta-lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos
Quimioterápicos: sulfonamidas, nitrofurantóina
Hormonas: insulina, vasopressina, PTH, ACTH, progesterona
Enzimas: quimopapaína, tripsina, quimotripsina, estreptoquinase
Laxantes: psyllium
Relaxantes musculares: pancurónio, atracúrio, D-tubocuranina, succinilcolina
Vitaminas: tiamina, ácido fólico
Produtos usados na esterilização: óxido de etileno, formaldeído
Vacinas: toxoide tetânico, pertussis, tifóide
Proteínas heterólogas: soro anti-linfocitário, factor VIII
Proteínas humanas: gamaglobulinas, hormonas
Extractos alergénicos: ácaros, pólenes, epitélios, fungos, veneno de himenópteros
Venenos: abelha, vespa, vespão
Parasitas: tenia equinococcus
Alimentos: ovo, leite, trigo, arroz, legumes, frutos secos, frutas frescas, peixe, marisco
Proteínas vegetais: látex.

Quadro II

Agentes responsáveis por reacções anafilactoides

- **Agentes que libertam directamente histamina e outros mediadores:**
Fármacos: Opiáceos, D-tubocuranina, agentes quimioterápicos, fluoresceína, dextrano
Soluções hipertónicas: produtos de contraste iodado, manitol
Alimentos: morangos, cacau, baunilha, banana, peixe
Estímulos físicos: frio, exercício
- **Agentes que induzem a agregação de imunocomplexos ou a formação de anafilotoxinas (c3a, c5a):**
Hemoderivados: sangue, crioprecipitados, imunoglobulinas, plasma
Fármacos: metotrexato.
Membranas de diálise.
- **Reacções por anticorpos citotóxicos:**
Transfusões de eritrócitos e leucócitos.
- **Agentes moduladores do metabolismo do ácido araquidónico:**
Fármacos: Acido acetilsalicílico, indometacina, outros AINE's.
Aditivos alimentares: benzoatos e metabissulfitos.
- **Agentes desconhecidos:** (Anafilaxia idiopática recorrente)

Independentemente das causas e mecanismos que provocam a desgranulação dos mastócitos e basófilos as consequências fisiopatológicas dependem dos mediadores libertados e da sua acção específica sobre os sistemas ou órgãos alvo. A activação de mastócitos e basófilos dá lugar à exocitose de substâncias préformadas localizadas nos grânulos, histamina, enzimas proteolíticas, heparina, cininas e factores quimiotácticos; à síntese de mediadores lipídicos derivados de precursores das membranas celulares e de corpos lipídicos, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, PAF.

De todos os mediadores libertados a histamina é o mais importante. Ela vai actuar sobre as células alvo através de três receptores celulares específicos: H_1 , H_2 e H_3 . São os receptores H_1 os que tem maior importância nas reacções anafiláticas, sendo a sua activação responsável pela contracção do músculo liso brônquico e intestinal e pelo aumento da permeabilidade vascular. Os antihistamínicos anti- H_1 são assim da maior utilidade quer no tratamento quer na profilaxia deste quadro clínico.

A prostaglandina D_2 , o leucotrieno C_4 e a bradicinina, também libertados nestas reacções, têm efeitos semelhantes à histamina.

CLÍNICA

Há uma grande variabilidade no tempo de instalação, manifestações e curso da anafilaxia. As primeiras manifestações produzem-se nos órgãos e tecidos mais ricos em células mediadoras (mastócitos) como são a

pele, o tracto gastrointestinal, as vias aéreas superiores e inferiores e o sistema cardiovascular, podendo ser afectados de forma isolada ou conjunta.

O envolvimento dos sistemas cardiovascular e respiratório condiciona maior gravidade de reacção sendo as complicações respiratórias e a disfunção cardiovascular as causas de morte em 70% e 24% dos casos fatais, respectivamente.

Raramente as reacções se limitam ao local de contacto com o agente responsável: pele, mucosa oral, respiratória ou digestiva. De um modo geral as reacções são sistémicas e os sintomas começam segundos a minutos a seguir ao contacto com o agente causal, podendo nalguns doentes ter início uma hora ou mais após contacto.

O quadro clínico tem uma **fase prodrómica** com sensação de desconforto, mal-estar inespecífico e astenia seguindo-se os **sintomas nos órgãos alvo**:

- **Pele e mucosas:** prurido inicial nas palmas das mãos, plantas dos pés, atrás das orelhas, estendendo-se ao nariz, olhos e palato que se generaliza com sensação de calor e aparecimento de lesões de eritema e pápulas com ou sem angioedema.
- **Orofaringe:** pode surgir disfagia devido a obstrução faríngea.
- **Vias aéreas:** disфонia e estridor inspiratório devidos a edema laríngeo. O atingimento das vias aéreas inferiores provoca tosse, dispneia, aperto torácico e sibilos, constituindo estes sintomas uma verdadeira crise asmática que pode levar à hipoxemia e cianose.
- **Sintomas cardiovasculares:** podem incluir hipotensão e colapso vascular como primeira manifestação ou serem secundários à asfixia ou arritmia cardíaca.
- **Sintomas gastrointestinais:** de menor gravidade clínica, podem incluir náuseas, vómitos e aumento do peristaltismo.

Em geral, quanto mais tarde se apresentar a clínica anafiláctica menos grave será a reacção. Daí a necessidade imperativa de os doentes submetidos a imunoterapia permanecerem sob vigilância médica por um período de 30 minutos após a injeção.

São ainda de salientar a existência de **reacções anafilácticas bifásicas** nas quais o doente experimenta um novo episódio de anafilaxia 4-8 horas após a primeira crise, pelo que quando estas reacções são previsíveis o doente deve permanecer em ambiente hospitalar durante este período de tempo após o tratamento do episódio inicial.

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

É característica a eosinofilia tecidual que se observa em estudos de necrópsia de indivíduos que tiveram quadros de anafilaxia e se relaciona com a acção do factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF-A) e o leucotrieno B₄ (LTB₄), libertados no decorrer da reacção anafiláctica.

Também são características a hiperinsuflação pulmonar aguda, edema laríngeo, congestão visceral, edema pulmonar, hemorragias intra-alveolares, lesões de urticária e angioedema.

De referir que nalguns doentes não se conseguem descobrir quaisquer alterações histológicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É imprescindível o **diagnóstico precoce** da reacção anafiláctica devido ao risco de morte ao fim de minutos ou horas após os primeiros sintomas.

Uma vez tratado o quadro agudo o doente deverá ser estudado na consulta de especialidade onde o instrumento mais importante é sem dúvida a história clínica detalhada, insistindo, entre outros, nos antecedentes de medicações administradas, alimentos ingeridos, esforços físicos realizados, possíveis picadas de insectos.

Se na abordagem do doente há suspeita dum fenómeno IgE-mediado realizar-se-á o estudo alergológico completo, com testes cutâneos, serológicos e, em último caso, de provocação.

O **diagnóstico diferencial** faz-se fundamentalmente com:

- reacções vasovagais
- crises de angioedema
- reacções hísticas ou histeriformes
- choque cardiogénico
- coma hipoglicémico
- tromboembolismo pulmonar
- aspiração de corpo estranho
- síndrome carcinóide
- mastocitose sistémica.

A reacção vagal ou vaso-vagal é a que mais frequentemente se confunde com a anafilaxia. Manifesta-se por palidez, sensação de cabeça vazia, náuseas, sudação profusa e síncope. A ausência de prurido e uma frequência cardíaca baixa distingue facilmente a crise vagal da anafilaxia.

TRATAMENTO DA ANAFILAXIA

Da sua correcta e imediata aplicação depende o prognóstico deste episódio que potencialmente implica risco de vida. Seguem-se as normas de acção perante reacções de maior gravidade.

As **reações locais extensas** podem justificar a aplicação de gelo local e o uso de um anti-histamínico de segunda geração por via ora.

As **reações sistémicas moderadas** como o prurido, urticária ou angioedema podem ser controlados com a administração de anti-histamínicos anti-H₁ por via i.m. ou com 0,3-0,5 ml de adrenalina, da solução 1:1000 por via subcutânea, podendo-se repetir a cada 15 minutos se a resposta não for satisfatória ou a reação for mais **grave** (edema laríngeo). Em crianças, a dose de adrenalina 1:1000 é de 0,01cc/kg de peso. Se a situação se agravar iniciar-se-á **infusão de adrenalina e.v.** (diluir 1 ml de adrenalina 1:1000 em 500 cc de soro glicosado) num ritmo inicial de 2 mcg/min equivalente a 1 cc/min.

A adrenalina provavelmente impede a acção dos mediadores sobre os tecidos alvo pelo que a sua administração precoce é essencial.

No caso de aparecer **hipotensão refractária** ao tratamento com adrenalina deve-se:

- favorecer a expansão do volume intravascular iniciando a infusão de soro fisiológico e.v num ritmo de 100 cc/min até um máximo de 3 litros, conforme a resposta do doente. As crianças podem receber um volume inicial na primeira hora de 30 cc /kg de peso.
- colocar o doente na posição de Trendelenburg.
- associar anti-histamínicos H₁ e H₂ e agentes vasopressores, sendo a noradrenalina o mais eficaz. Deve-se diluir 4 ml de **noradrenalina** da solução 1:1000 em 1000 cc de soro glicosado, sendo a infusão inicial num ritmo de 8-12 mcg/ /min (equivalente a 2-3 cc/min). Esta velocidade de infusão deve ser ajustada para manter uma pressão sistólica de 80-100 mmHg.

A anafilaxia resistente em doentes tratados com terapêutica betabloqueante necessita do uso adicional de outros fármacos. A Glicagina, 1 mg em 1000 cc de soro glicosado, a correr a 5-15 ml/min (5-15 mg/min), tem um efeito inotrópico e cronotrópico positivos que não são afectados pelo bloqueio dos receptores beta.

Aos doentes com reacção grave deve ser **administrado oxigénio**. Pode ser necessário efectuar intubação endotraqueal ou traqueostomia quando se produz hipóxia progressiva ou edema da glote refractário ao tratamento.

Se a reacção for a seguir à aplicação de imunoterapia ou a uma picada de insecto numa extremidade deve-se tentar **reduzir a taxa de absorção** do extracto ou do veneno com a inserção imediata de um torniquete no sentido proximal à zona da picada, aliviando o mesmo de 10 em 10 minutos. A injeção de adrenalina no ponto de inoculação também favorece o atraso da absorção do alergénio.

Os **corticóides** na fase aguda não são eficazes, devendo considerar-se a sua administração nos casos de broncospasma e hipotensão persistentes, mas nunca retardar a administração de adrenalina. Deve usar-se a metilprednisolona 125 mg e.v. de 6 em 6 horas nas primeiras 24 horas.

O broncospasma deve ser tratado com agonistas beta-2 inalados (Quadro III) podendo usar-se aminofilina nos casos resistentes.

Quadro III Fármacos auxiliares na fase aguda (doses e vias de administração)

Tratamento da urticária/angioedema:

- Antihistamínicos anti-H₁ de uso parenteral (i.m.):
- Hidroxizina (Atarax®) 100mg
- Prometazina (Fenergan®) 50 mg
- Clemastina (Tavist®) 2 mg

Tratamento do broncospasma:

- B₂-agonistas em solução respiratória para nebulização:
- Salbutamol (Ventilan®) 0,5-1 ml/nebul.
- Procaterol (Onsudil®) 0,1-0,5 ml/nebul.
- Vagolíticos em solução respiratória:
- Brometo de Ipratrópio (Atrovent®) 1-2 ml/nebul.
- Aminofilina: se não estava a tomar teofilina administra-se uma dose de ataque de 6 mg/kg de peso dissolvida em 250 cc de soro glicosado a correr e.v. em 20 minutos. Se já tomava teofilina reduzir a metade a dose referida.

PROFILAXIA

A profilaxia de reacções anafiláticas passa pelo controlo da exposição a factores conhecidos que tenham provocado reacções de hipersensibilidade no passado: medicamentos, picadas de insectos, alimentos, exercício.

Devem ser respeitadas precauções especiais em períodos de risco aumentado de anafilaxia, por exemplo a fase pré-operatória e o estudo com contrastes iodados num doente asmático ou com história prévia suspeita. O uso de betabloqueadores em curso deverá ser interrompido para que a eventual utilização de adrenalina seja eficaz.

A dessensibilização em doentes sensíveis a veneno de himenópteros é mandatória uma vez que é quase 100% eficaz.

A dessensibilização oral (penicilina, sulfamidas) ou parenteral (insulina, heparina) em situações sem alternativa terapêutica eficaz, é possível e está claramente indicada.

O doente com risco de anafilaxia deve ser ensinado a fazer auto-administração de adrenalina, existindo "kits" comercializados de adrenalina para este fim, de

fácil manuseamento (neste momento encontra-se comercializado em Portugal apenas o Anahelp®)¹.

Em caso de reacção adversa a um medicamento, o doente deve estar informado do seu nome comercial e químico, dos fármacos similares ou com reactividade cruzada e ser portador de identificação da sua «alergia» medicamentosa.

Na anafilaxia idiopática recorrente, os episódios frequentes ou muito graves devem ser tratados com prednisona 60-100 mg orais durante uma semana ou até controle dos sintomas, iniciando-se nesta altura a mesma dose em dias alternados e posteriormente reduzindo-se cerca de 5-10 mg por mês. Associado à prednisona o doente deverá fazer antihistamínicos orais p.ex. Hidroxizina (Atarax®) três doses diárias de 25-50 mg e um simpaticomimético oral p.ex. Salbutamol (Ventilan) três doses diárias de 4 mg.

APLICAÇÃO DE IMUNOTERAPIA (IT) NOS CENTROS DE SAÚDE

Idealmente a aplicação de IT deveria ser feita sempre em centros especializados de Alergologia. Por razões que se prendem com a inadequada distribuição destes centros a nível nacional, os Centros de Saúde do local de residência são muitas vezes implicados nesta tarefa. Esta situação só é aplicada a vacinas com ácaros do pó da casa, uma vez que regra geral a IT com pólen pode desencadear reacções mais graves e implica uma maior vigilância e reajuste das doses relacionado com a variabilidade sazonal da sua concentração.

A IT não deve ser aplicada se o médico não estiver familiarizado com esta técnica e com o tratamento das reacções que podem ocorrer.

Devem ser cumpridas uma série de regras antes, durante e depois da administração da IT.

Medidas preventivas

Antes da administração:

1 - Verificar se há material e medicação disponíveis para tratar uma reacção sistémica grave:

Material

- Estetoscópio e esfigmomanómetro.
- Garrote, seringas e agulhas hipodérmicas e de grosso calibre.
- Equipamento para administrar oxigénio com máscara.
- Equipamento para entubação endotraqueal.
- Equipamento e líquidos para perfusão e.v. contínua.

Medicação

- Adrenalina a 1:1000
- Antihistamínicos anti-H₁ via oral e I.M.
- Agonistas B2 para inalação
- Aminofilina para administração e.v.
- Corticosteroides para administração e.v.

2 - Explicar ao doente que podem surgir diferentes tipos de reacções, para as quais devem estar alertados.

3 - Não aplicar a IT se houver síndrome febril ou infecções concomitantes, principalmente as respiratórias. No asmático, medir o Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI) e quando se verificar que é inferior a 30% do melhor valor obtido pelo doente, a aplicação da vacina deve ser adiada.

4 - Não iniciar/continuar o tratamento nas seguintes situações:

- se forem diagnosticadas doenças que contra-indicam a IT, como as doenças imunológicas (autoimunes, imunodeficiências) ou psiquiátricas que dificultam a colaboração do doente.
- doenças que contra-indicam a aplicação de adrenalina em caso de reacção adversa grave, como p.ex. a hipertensão arterial, cardiopatias ou o hipertiroidismo.
- se foi começada terapêutica que interfira com a acção dos fármacos usados para o tratamento de reacções adversas (p. ex. os beta-bloqueadores).

5 - Não continuar a IT sem reavaliação do especialista se a asma se tornou instável ou há história de reacções adversas locais, graves ou sistémicas em injecções anteriores.

6 - Evitar tomar AINE's (anti-inflamatórios não esteróides) no dia da administração da IT.

7 - Não aplicar a IT se houver uma exacerbação recente da doença alérgica: asma, rino-conjuntivite, eczema.

Durante a administração:

É fundamental uma correcta técnica de administração da IT subcutânea, para o qual se deve:

1 - Verificar o frasco, a dose e a validade da vacina a administrar.

2 - Agitar ligeiramente o frasco para homogeneizar a solução, excepto no Alginato de Sódio (Conjuvac-Bayer).

3 - Usar exclusivamente seringas de insulina (1 ml).

¹ Pode ser adquirido directamente ao Laboratório UCB- Produtos farmacêuticos, L.^a

CLÍNICA E TRATAMENTO DAS REACÇÕES ADVERSAS À APLICAÇÃO DE IMUNOTERAPIA

4 - Aplicar por via subcutânea a vacina no local recomendado, sendo este a face lateral da metade inferior do braço, cerca de 8 cm acima do cotovelo ou, grosseiramente, 4 dedos da mão acima do mesmo, de modo a permitir a eventual necessidade de garrotar o membro.

5 - Deve ser feita aspiração para verificar que não se injecta directamente num vaso, antes e uma ou duas vezes durante a administração da vacina, que deve ser lenta.

6 - O ângulo entre a seringa e braço deve ser aproximadamente de 40°.

7 - Respeitar a progressão das doses e os intervalos entre cada aplicação segundo esquema prescrito pelo especialista.

Após a administração:

1 - O doente é instruído a não esfregar, coçar ou pressionar a zona da injeção, manobras que aceleram a absorção.

2 - O doente deverá permanecer no centro de saúde sob vigilância médica durante pelo menos meia hora a seguir à injeção.

3 - Não deve fazer exercícios físicos violentos ou trabalhos que exijam grande esforço, no dia da aplicação.

4 - Deve evitar expôr-se aos alérgenos a que é sensível.

5 - Registrar em folha adequada a data, hora, dose e braço da administração, e a existência de reacções adversas. Devem ser valorizados os sintomas ocorridos e inspeccionar o local da injeção. Estas informações permitem que todas as administrações sejam feitas sem risco para o doente e reajustar as doses no caso de grande sensibilidade.

6 - O doente pode então deixar o centro de saúde alertado para possíveis reacções tardias e o que deverá fazer e a quem recorrer nessa situação.

Reacções locais: pode surgir edema, eritema e prurido. Se forem ligeiras podem ser controladas com aplicação de gelo localmente. Quando são mais intensas devem administrar-se anti-histamínicos (anti-H₁) orais, mas nunca antes da administração da IT uma vez que podem retardar o aparecimento de reacções sistémicas graves e impedir o seu tratamento adequado.

Quando a reacção imediata local é intensa, é frequente seguir-se uma reacção local tardia, que também deve ser tratada com anti-histamínicos orais.

Reacções sistémicas: os sintomas podem traduzir todo o espectro clínico da reacção anafiláctica: rinite, conjuntivite, asma, urticária, angioedema e choque. (Ver tema do tratamento da anafilaxia).

Geralmente as reacções das vias respiratórias e o colapso vascular são de tipo imediato. As tardias quase sempre são urticária e, por vezes, asma mas raramente põem em risco a vida do doente.

SE NÃO ESTIVER PERFEITAMENTE À VONTADE PARA CONTINUAR NO SEU CENTRO DE SAÚDE A APLICAÇÃO DE IMUNOTERAPIA OU TIVER DÚVIDAS, CONTACTE O SERVIÇO DE IMUNO-ALERGOLOGIA MAIS PRÓXIMO DO SEU CENTRO.

BIBLIOGRAFIA:

- **Marquardt DL, Wasserman SI: Anaphylaxis.** In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy. Principles and Practice.* St. Louis: *Mosby*; 1993: 1525-36.
- **Oehling A.** *Alergología e Inmunología Clínica.* Madrid: Interamericana- *McGraw-Hill*; 1995: 199-205.
- **Hernández-García J, Escudero-Pastor AI, Tejedor-Alonso MA.** Anafilaxia recurrente. Identificación. Diagnóstico. Posibilidad de protocolo de prevención. *Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica.* 1996; 11, Extraordinario Núm. 2: 62-102.