Série Alergia e Imunologia da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Editores da Série
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Valéria Soraya de Farias Sales
Norma de Paula Motta Rubini

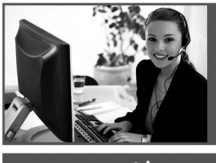
Anafilaxia: da Definição à Prática

Editoras do Volume
Alexandra Sayuri Watanabe
Elaine Gagete
Norma de Paula Motta Rubini
Valéria Soraya de Farias Sales

ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
Atheneu

Série Alergia e Imunologia da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Anafilaxia: da Definição à Prática



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora



Série Alergia e Imunologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Editores da Série
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Valéria Soraya de Farias Sales
Norma de Paula Motta Rubini

Anafilaxia: da Definição à Prática

Editoras do Volume
Alexandra Sayuri Watanabe
Elaine Gagete
Norma de Paula Motta Rubini
Valéria Soraya de Farias Sales



ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18° andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: MKX Editorial

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

A551

Anafilaxia : da definição à prática / editores do volume Alexandra Sayuri Watanabe ... [et al.] ; editores da série Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho , Valéria Soraya de Farias Sales, Norma de Paula Motta Rubini. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 18 cm. (Alergia e imunologia da Associação Brasileira de Imunologia e Alergia)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-542-4

1. Medicina clínica. 2. Alergia. 3. Imunologia. I. Watanabe, Alexandra Sayuri. II. Sarinho, Emanuel Sávio. III. Sales, Valéria Soraya de Farias. IV. Rubini, Norma de Paula Motta. V. Título. VI. Série.

22-80390 CDD: 616.97
CDU: 616-022

Gabriela Faray Ferreira Lopes – Bibliotecária – CRB-7/6643

04/10/2022 10/10/2022

WATANABE, A.S.; SILVA, E.G.M.; RUBINI, N.P.M.; SALES, V.S.F.
SÉRIE ALERGIA E IMUNOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
Volume – Anafilaxia: da Definição à Prática

©Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

Capítulo

1

Definição, Classificação e Epidemiologia da Anafilaxia

Elaine Gagete

A palavra "anafilaxia" é composta pelos termos gregos "*ana*", que significa "para trás" e *phylaxis*, que se refere a "proteção".[1] Foram Charles Robert Richet e Paul Portier que cunharam esse termo em 1902,[2] após observarem reações em cães que recebiam repetidas administrações de toxinas de anêmonas. Numa tentativa de criar uma vacina contra o veneno desses animais, os pesquisadores observaram que, ao invés da proteção, os cães morriam de forma aguda, por asfixia e hipotensão. Foi somente após a descoberta do papel dos mastócitos e da IgE[3] que os mecanismos da anafilaxia começaram a ser compreendidos.

Em 2003, o *Committee of the World Allergy Organization*, da Organização Mundial de Saúde[4], definiu anafilaxia como uma reação sistêmica grave, aguda e potenciamente fatal, desencadeada por mecanismos de hipersensibilidade. Entretanto, essa definição ampla demais, sem critérios objetivos, causou dúvidas quanto ao emprego correto do termo. Isso fez com que o *National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis* realizasse um segundo encontro para estabelecer critérios diagnósticos mais precisos os quais estão apresentados no Quadro 1.1.[5] De acordo com essa definição, considera-se como reação anafilática aquela que apresentar pelo menos um desses critérios.

Desde a primeira revisão da nomenclatura, foi abolido o termo "reação anafilactoide", que vinha sendo empregado como sinônimo de anafilaxia não mediada por processo imune. Foi proposto o termo "anafilaxia alérgica" para as que se desencadeiam através de mecanismos imunológicos, como IgE, IgG ou complexos imunes, podendo ainda se especificar como "anafilaxia IgE mediada" as reações sabidamente causadas por este anticorpo (alimentos, insetos, látex etc.). As anafilaxias não imunológicas são aquelas em que não há processos

QUADRO 1.1 . Critérios diagnósticos da anafilaxia[5]

1. Início agudo, com envolvimento cutâneo e/ou mucoso e pelo menos um dos seguintes achados a. Comprometimento respiratório (p. ex., dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia) b. Comprometimento cardiocirculatório (p. ex., hipotensão, colapso)
2. Dois ou mais dos seguintes achados, após exposição (de minutos a horas) a alérgenos prováveis a. Aparecimento de sintomas cutaneomucosos, p. ex., urticária, eritema e/ou prurido generalizado, angioedema b. Surgimento de sintomas cardiovasculares c. Sinais de envolvimento do sistema respiratório d. Aparecimento de sintomas gastrintestinais persistentes como cólicas, vômitos e diarreia
3. Hipotensão após exposição (de minutos a horas) a um alérgeno ao qual, sabidamente, o paciente apresenta hiper-reatividade, entendendo-se aqui por hipotensão a queda da pressão sistólica a um nível 30% abaixo de sua linha basal ou < 90 mmHg para adultos

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. Ann Emerg Med. 2006; 47:373-80.

imunes envolvidos (ex.: anafilaxia ao frio, exercício etc.) e que ocorrem por estimulação direta de mastócitos e basófilos.

As manifestações clínicas da anafilaxia e a frequência com que ocorrem podem ser vistas na Figura 1.1.[6] Apesar de os sintomas cutaneomucosos estarem presentes na maioria das anafilaxias, há situações em que eles inexistem, o que pode dificultar o diagnóstico, como casos isolados de colapso neurológico e/ou cardiovascular e até mesmo convulsões.[7] Anafilaxias se manifestando com sintomas cardiovasculares são mais comuns em hospitais e salas cirúrgicas, desencadeadas principalmente por relaxantes musculares e látex.[7]

Cerca de 10-20% dos pacientes podem ter reações bifásicas, sendo que a segunda manifestação geralmente ocorre após 4 a 6 horas, mas existem relatos de ocorrências bem mais tardias, de até 78 horas. Apesar de comumente mais brandas, já foram descritas reações tardias graves e até mesmo fatais, o que justifica a observação do paciente após um episódio anafilático, especialmente se o mesmo foi grave e o paciente teve que receber mais de uma dose de adrenalina para se recuperar.[8]

A validação desses critérios mostrou que sua sensibilidade é alta (95%), mas a especificidade é pouco maior que 80%, ou seja, apesar de ser um parâmetro bastante útil, o diagnóstico pode ser superestimado em quase 20% dos casos.[9] Assim, apesar de esses critérios serem adequados na emergência, onde o risco de um subdiagnóstico traria consequências muito mais graves ao paciente, eles não substituem avaliação mais rigorosa pelo alergista para diagnóstico mais preciso.

Infelizmente, não é o superdiagnóstico o maior problema no que se refere à anafilaxia e os consensos são unânimes em afirmar que ainda vemos tal doença ser subtratada.[10-13]

Com o passar do tempo, o diagnóstico da anafilaxia foi sendo objeto de outros *guidelines*, com sutis diferenças entre eles, na tentativa de se identificar o quanto antes pacientes portadores dessa importante situação clínica, a fim de se instituir o tratamento de forma a mais precoce possível, evitando-se, assim, desfechos fatais.

Em 2010, a *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI/ACAAI) publicaram uma atualização onde constava a definição de anafilaxia como sendo "reação sistêmica aguda, que pode colocar em risco a vida do paciente, desencadeada por diversos agen-

tes, cuja apresentação clínica e gravidade são variáveis e que resulta da liberação súbita de mediadores de mastócitos e basófilos". Nessa atualização, os parâmetros clínicos foram mantidos, sendo que as alterações realizadas em relação à guia anterior foram para se melhor caracterizar os desencadeantes, se agregar novos métodos diagnósticos, novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença e se enfatizar a necessidade de tratamento precoce. Os autores chamam a atenção para as reações bifásicas e para o fato de que não apenas mediadores inflamatórios provenientes de basófilos e mastócitos (histamina, leucotrienos, prostaglandinas etc.), têm papel na patogenia, mas também o sistema de coagulação e o sistema complemento e, conquanto a adrenalina continue sendo a principal medicação a ser dada e o quanto antes, alguns pacientes que se mostram refratários a esse tratamento podem se beneficiar com drogas anticoagulantes (Tabela 1.1).[10]

Em 2011, a WAO (*World Allergy Organization*) publicou seu *guideline,*[11] representando a opinião de 84 sociedades internacionais, onde o conceito básico e o diagnóstico foram mantidos enfatizando-se aqui os fatores de risco para desfechos mais graves, os cofatores que amplificam respostas de hipersensibilidade e situações clínicas especiais como anafilaxia em crianças, gestantes, idosos e pacientes com comorbidades cardiovasculares. É pontuado também a absoluta necessidade de diagnóstico precoce e aplicação de adrenalina intramuscular o mais rapidamente possível, sendo que em caso de parada cardiorrespiratória este *guideline* já aponta a conduta atualizada da RCP (ressuscitação cardiopulmonar) que é instituir-se massagem cardíaca inicialmente, antes mesmo de suporte ventilatório. Houve uma preocupação de se atender de forma inequívoca aos médicos do mundo todo que atendem pacientes com anafilaxia e, por isso, esse

TABELA 1.1. Manifestações clínicas da anafilaxia[6]

Sinais e/ou sintomas	Porcentagem (%)
Cutâneos	**90**
Urticária e angioedema	85-90
Eritema generalizado (*flush*)	45-55
Prurido generalizado sem eritema	2-5
Respiratórios	**40-60**
Dispneia, sibilos	45-50
Edema de vias respiratórias altas	50-60
Rinite	15-20
Tontura, síncope, hipotensão	**30-35**
Abdominais	**25-30**
Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, cólica	
Miscelânea	
Dor de cabeça	5-8
Dor retroesternal	4-6
Convulsão	1-2

guia apresenta imagens coloridas para maior compreensão. Uma dessas imagens foi traduzida pela ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia) para o Português, com a permissão da WAO, e foram confeccionados cartazes para distribuição aos associados (Figura 1.1).

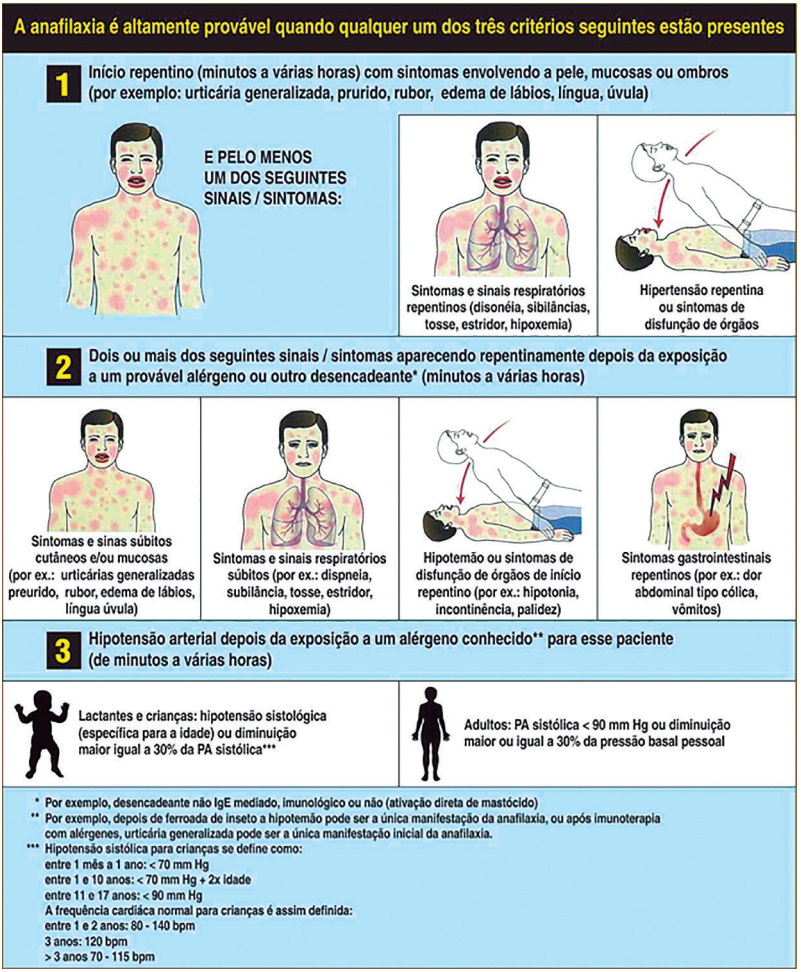


FIGURA 1.1. Cartaz produzido pela ASBAI com base no *guideline* WAO-2011. (Continua)

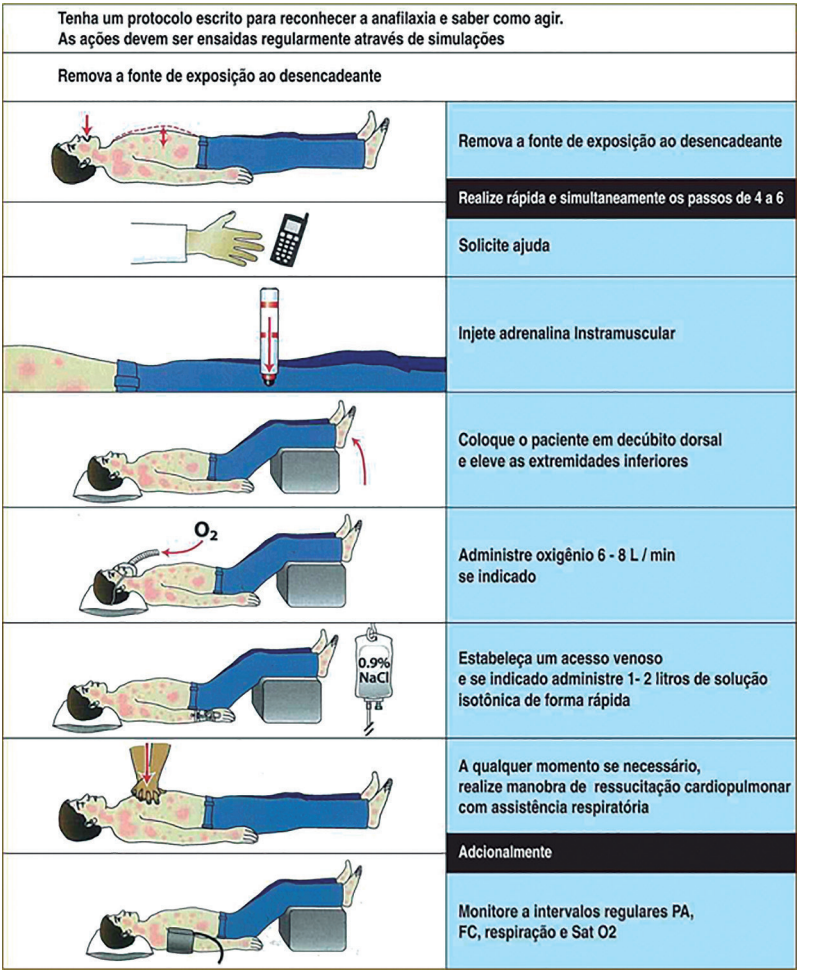


FIGURA 1.1. Cartaz produzido pela ASBAI com base no *guideline* WAO-2011. (Continuação).

A Academia Europeia (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) publicou suas diretrizes em anafilaxia em 2014[12]. A definição acompanha os *guidelines* anteriores: "reação sistêmica de hipersensibilidade, de início rápido, potencialmente fatal, caracterizada por dificuldade respiratória e/ou circulatória, usualmente – mas não sempre – associada a alterações cutaneomucosas", sendo que os critérios descritos no Quadro 1.1 são citados também nesta publicação. Enfatizou-se aqui os aspectos regionais, especialmente a epidemiologia e os alérgenos mais comuns de desencadeamento da doença nesse continente.

Sendo a anafilaxia a mais aguda e grave reação de hipersensibilidade tratada por alergistas e médicos em geral e considerando que o tratamento adequado, com uso de adrenalina, o mais precocemente possível, ainda é subutilizado, a WAO atualizou seu *guideline*. Baseando-se no fato de que a maioria das definições aborda esta doença como sendo multissistêmica, casos graves onde há acometimento de um único órgão, poderiam sofrer retardo no diagnóstico e consequentemente no tratamento. Por isso, a partir dessa diretriz, a WAO propõe que a definição de anafilaxia seja: "reação de hipersensibilidade sistêmica e grave, de início geralmente rápido, que pode levar à morte. Reações graves e potencialmente fatais são caracterizadas pelo comprometimento da respiração e/ou da circulação, sem que as características manifestações cutâneas ou choque circulatório estejam presentes". Outra mudança proposta por esse *guideline* é a alteração da palavra "persistente" que caracterizava os sintomas gastrointestinais na definição anterior, para "graves", já que persistente é um termo mais genérico e não traduz exatamente o que acontece nas reações anafiláticas onde tal comprometimento ocorre. Assim, o atual critério combina em apenas um os dois primeiros parâmetros

da definição anterior e altera o terceiro, deixando-o mais abrangente. O Quadro 1.2 sumariza o atual critério diagnóstico da anafilaxia proposto pela WAO.[13]

QUADRO 1.2 . Critérios para diagnóstico de anafilaxia WAO 2020[13]

Anafilaxia é altamente provável quando pelo menos um dos dois critérios abaixo está presente
1. Início agudo (minutos a algumas horas) de sintomas cutâneos e/ou mucosos (urticária generalizada, prurido, *flushing*, edema de lábios, língua e/ou úvula) E envolvimento simultâneo de pelo menos um dos três itens abaixo: a. Comprometimento respiratório (dispneia, procospasmo/sibilância, estridor, redução de pico de fluxo, hipoxemia) b. Redução de pressão arterial associada a disfunção em órgãos alvo (em geral, hipotonia (colapso), síncope, incontinência) c. Sintomas gastrintestinais graves (cólicas intensas, vômitos repetidos, especialmente após exposição a alérgenos não alimentares)
2. Início agudo de hipotensão ou broncospasmo ou envolvimento laríngeo, após exposição (minutos a algumas horas) a um alérgeno conhecido (ou altamente provável) para esse paciente, mesmo na ausência de sintomas cutâneos

Nessa guia, uma importante observação é feita e que talvez explique a hesitação de médicos e pacientes na utilização de adrenalina aos primeiros sintomas da anafilaxia: a maioria das reações anafiláticas não é fatal e nem mesmo quase fatal e existem indivíduos que se recuperam mesmo sem qualquer tratamento. Entretanto, não há como se prever a gravidade de uma reação, não há como se assegurar que a próxima será igual à anterior e, por isso, neste *guideline* continua a diretriz peremptória de se tratar com adrenalina a reação anafilática o quanto mais brevemente possível. Isso, inclusive, é o que sugere a atualização do *Practice Parameter* da AAAAI, onde se afirma a necessidade do uso precoce de adrenalina para se evitar o aparecimento de reações bifásicas.[14]

Nas diretrizes da ASCIA de 2020 (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*),[15] essa atualização quanto aos critérios diagnósticos já está atualizada e uma observação importante é feita: sintomas mais leves, como: edema de face, lábios ou pálpebras; urticas; sensações parestésicas em boca e lábios; dor abdominal e vômitos (especialmente como evolução de maior gravidade em anafilaxias a drogas ou a insetos), podem preceder quadros graves e devem ser valorizados, embora nem sempre estejam presentes.

A evolução do conceito de anafilaxia e o maior entendimento de suas manifestações levou à atual mudança na Classificação Internacional de Doenças (CID). A atual CID 10 não contém a palavra "anafilaxia", dificultando, assim, a especificação desses quadros quando não existe choque (códigos T78). Sabe-se que muitos termos utilizados em prontuários médicos com diagnóstico de "alergia não especificada", "reação a alimentos", "reação a medicamentos", etc., são, na verdade, quadros de anafilaxia. A CID 11, cuja entrada oficial na prática médica está prevista para 2022, corrige essa impropriedade[16]. Nessa classificação, a anafilaxia pode ser encontrada como um item do *Capítulo 4 – Causas da Anafilaxia em Adultos* e está definida como "reação de hipersensibilidade sistêmica, grave e potencialmente fatal, de início rápido, podendo causar alterações graves da função respiratória e/ou circulatória e usualmente, mas nem sempre, acompanhada de alterações cutaneomucosas". Graças a esta nova classificação, será possível pesquisar-se melhor os fatores epidemiológicos da anafilaxia, pois não apenas o diagnóstico sindrômico foi previsto, mas também a etiologia e a intensidade.

Classificação

A anafilaxia pode ser classificada de acordo com seus mecanismos patogênicos, de acordo com seus desencadeantes e de acordo com a intensidade. Os dois primeiros aspectos serão objetos de capítulos específicos deste livro e vamos nos ater aqui à classificação da intensidade da reação, o que não é algo simples de ser mensurado, pois os sintomas podem ser desde sensações subjetivas até choque anafilático e um estágio pode caminhar ao seguinte de forma muito rápida. Além disso, alguns sintomas sugerem maior gravidade dependendo do desencadeante. Por exemplo, vômito pode ser prenúncio de anafilaxia grave em quadros desencadeados por insetos ou medicamentos, mas são relativamente comuns em reações alimentares.[13,17] Talvez por não existir um instrumento único que seja consensual em todos os tipos de reações anafiláticas, há vários deles para situações específicas, como para alergias alimentares, venenos de insetos, medicamentos, imunoterapia etc. Estudo comparativo entre os diversos instrumentos chegou à conclusão que o sistema de gradação das reações alérgicas por eles avaliados não apresentava intercambialidade. Por exemplo, instrumentos para avaliação de reações a venenos de himenópteros não conseguem avaliar adequadamente quadros decorrentes de medicamentos ou alimentos. A gravidade desses eventos também é avaliada de forma diferente pelos diversos sistemas de gradação.[17]

Um dos primeiros instrumentos para avaliar a intensidade das reações alérgicas foi o de Muller,[18] seguido por Ring & Messmer[19] e Ansell,[20] para reações a insetos, perioperatórias e contrastes radiológicos, respectivamente. Brown, em 2004,[21] propôs uma escala mais simples onde as reações são categorizadas em:

- **Leves:** sintomas cutaneomucosos apenas, com urticária ou eritema generalizados e/ou angioedema.
- **Moderados:** sintomas digestórios, respiratórios e/ou cardiocirculatórios, como dispneia, estridor, náusea, vômitos, tontura, diaforese, sensação de aperto no peito ou garganta, cólicas.
- **Graves:** onde há hipóxia, hipotensão ou comprometimento neurológico, com cianose, dessaturação (SaO_2 < 92%), perda de consciência, incontinência esfincteriana e colapso.

Conquanto essa classificação ainda seja bastante utilizada, especialmente em anafilaxia a insetos, nota-se que a primeira categoria, onde as reações são apenas cutaneomucosas, não se adequa ao conceito de anafilaxia. Entretanto, na prática diária é necessário considerar tais eventos como um prenúncio de possíveis evoluções para quadros sistêmicos mais graves e, portanto, apesar de do ponto de vista teórico não estar rigorosamente de acordo com a definição de anafilaxia, ainda há interesse nessa classificação.

Numa tentativa de se padronizar a intensidade das reações alérgicas, a EAACI publicou um *position paper*[22] onde pontua essa problemática. Uma classificação ideal deve considerar reações mais graves as que apresentam maior número de envolvimento de órgãos alvo e quando há especificamente sintomas cardiovasculares, neurológicos, brônquicos e laríngeos. Nessa proposta, a simplificação em três gradações foi sugerida numa tentativa de se utilizar a classificação não apenas para especialistas, mas para médicos em geral e mesmo para pacientes (Quadro 1.3). Apesar de a simplificação ser desejável na prática diária, níveis intermediários entre esses três devem ser contemplados para pesquisadores e alergistas que precisam de maior detalhamento. Além disso, esse instrumento ainda não foi validado.

QUADRO 1.3. Gravidade das reações alérgicas agudas[22]

Classificação simplificada de gravidade de reações alérgicas agudas de acordo com o envolvimento orgânico		
Reações locais	**Reações sistêmicas**	
Grau I	**Grau II**	**Grau III**
Reação isolada da pele ou mucosa no local de contato com o alérgeno	Reações que envolvem a pele longe do sítio de contato com o alérgeno, trato respiratório alto e/ou trato gastrintestinal	Reações graves e potencialmente fatais, com sintomas cardiovasculares, neurológicos, brônquicos e/ou laríngeos

Em 2019, a WAO propôs uma classificação mais detalhada[23] baseada na gradação de gravidade referente às reações decorrentes de imunoterapia[24]. Essa classificação é mostrada na Tabela 1.2.

Essa é a escala de gradação de anafilaxia mais atual, entretanto, mais complexa e apenas poderá ser preenchida ao final do atendimento, incluindo-se a observação de qual o tempo decorrido até o quadro completo e se houve ou não utilização de adrenalina com a seguinte nomenclatura:

a) Adrenalina utilizada em 5 minutos ou menos
b) Entre 5 e 10 minutos
c) Entre 10 e 20 minutos
d) Mais de 20 minutos
e) Adrenalina não utilizada

TABELA 1.2 . Intensidade das reações alérgicas[23]

Classificação da intensidade das reações alérgicas graves – WAO				
		Anafilaxia		
Grau I	**Grau II**	**Grau III**	**Grau IV**	**Grau V**
Sintomas/sinais de um único sistema	Sintomas/sinais em 2 ou mais sistemas listados no Grau I	Sintomas/sinais abaixo	Sintomas/sinais abaixo	Sintomas/sinais abaixo
Cutâneo Urticária e/ou eritema e elevação de temperatura no local de aplicação do antígeno e/ou sensação de formigamento ou coceira em lábios e/ou angioedema (não em laringe) OU Trato respiratório alto Nariz: espirros, coceira, rinorreia e/ou congestão Garganta: pigarro e/ou tosse (não relacionada a broncospasmo) Conjuntiva: eritema, hiperemia, lacrimejamento Outros Náusea, gosto metálico		Vias aéreas inferiores Leve broncospasmo (tosse, sibilos, dispneia leve) que responde ao tratamento Sistema digestório Cólicas abdominais e/ou vômito/diarreia Outros Cólicas uterinas Qualquer sinal/sintoma do grau I podem ser acrescentados	Vias aéreas inferiores Broncospasmo grave não responsivo ou que piora mesmo com tratamento e/ou Vias aéreas superiores Edema ou estridor laríngeo Outros Qualquer sinal/sintoma do grau I ou III podem ser acrescentados	Vias aérea alta ou baixa Falência respiratória e/ou Sistema cardiovascular Colapso, hipotensão e/ou Perda de consciência (excluindo-se reação vasovagal) Outros Qualquer sinal/sintoma do grau I. III ou IV podem ser acrescentados

Na ClD-11,[16] é possível encontrar-se códigos específicos para a classificação da anafilaxia de acordo com sua etiologia e a cada código é possível acrescentar-se a gravidade da reação, sendo que as opções são: leve, moderada e grave. Entretanto, não fica claro qual escala foi utilizada para essa classificação e acreditamos que se priorizou aqui a simplificação uma vez que a CID deve ser usada não apenas por especialistas. Como na classificação da WAO[23] o conceito de anafilaxia se inicia no Grau III, infere-se que este seja a forma mais leve de anafilaxia, o Grau IV a forma moderada e o IV, a forma grave. Nos graus I e II, as reações devem ser classificadas nos códigos 4A80 a 4A83, de acordo com sua localização específica.

Epidemiologia

São vários os desafios de estudos epidemiológicos na anafilaxia. Dados obtidos através de pacientes que foram atendidos em serviços de emergência e/ou hospitalizados não refletem exatamente a incidência na população geral, visto que somente serão computados os pacientes que tiverem sido admitidos nestes serviços. Além disso, os códigos para classificação de doenças são imprecisos na CID-10 no que se refere à anafilaxia, como já citado.[25] A CID-11 trará um código específico para a doença, 4A84, e de 4A84.0 a 4A84.6 poder-se-á classificar a reação de acordo com seus desencadeantes, reservando-se o código 4A84.Y para "outras formas de anafilaxia" e o 4A84.Z para "anafilaxia não especificada". Desta forma, no futuro, será muito mais fácil o estudo de prevalência e incidência desta doença.

Até agora, os métodos utilizados mais comumente para pesquisas epidemiológicas são através de dados obtidos de fontes médicas, como serviços de emergências, bases de serviços médicos públicos

e privados, admissões hospitalares, visitas a consultórios de alergistas etc., e as comparações nem sempre são realizadas levando-se em consideração diferenças metodológicas, o que torna difícil de se avaliar em quais regiões há maior ou menor prevalência ou incidência. A exemplo disso, foi realizada na Europa revisão sistemática com mais de cinco mil publicações, porém, apenas 49 satisfizeram os critérios metodológicos compatíveis com o estudo comparativo onde se encontrou incidência entre 1,5 e 7,9 por 100.000 pessoas/ano naquele continente.[26]

Questionários também são instrumentos bastante utilizados em pesquisas epidemiológicas, apesar das dificuldades em se padronizar os entrevistadores, ou, no caso de o questionário ser diretamente aplicado ao entrevistado, se superar o baixo nível de entendimento das populações com menor perfil sociocultural. Apesar de isso poder trazer algum viés, questionários já foram utilizados em diversas ocasiões para pesquisa epidemiológica em reações alérgicas.[27-30]

Um método elegante de se inferir a prevalência de anafilaxia é estudando-se as prescrições de adrenalina autoinjetável,[31] o que, entretanto, só é possível em locais onde esse medicamento esteja disponível para a maioria da população, o que não é o caso do Brasil.

Apesar de todas essas limitações dos estudos epidemiológicos, infere-se que a prevalência da anafilaxia ao longo da vida seja algo entre 1,6% e 5,1%, com média de incidência de 50-112 episódios por 100.000 pessoas/ano, e 25% dos casos, aproximadamente, ocorrem em pacientes abaixo dos 18 anos, nos quais a prevalência pode chegar a 761/100.000 crianças/ano.[13,14] As causas mais comuns de anafilaxia em adultos são as medicações – especialmente antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais – ferroadas de inseto e alguns alimentos como camarão e frutos do mar; em crianças a alergia ali-

mentar é a mais comum, especialmente a amendoim, leite, ovo, soja, trigo e castanhas. A prevalência em mulheres mostrou-se superior a homens (8,7 *versus* 6,6/100.000).[32] Com relação à raça, crianças negras têm maior incidência de alergia alimentar (observação específica para anafilaxia a amendoim) do que brancas, mas, de forma interessante, observou-se que na África do Sul, crianças negras em zona rural apresentam taxas de alergia alimentar significativamente mais baixas do que seus pares que vivem em áreas urbanizadas. Essa mesma tendência de menor prevalência de anafilaxia entre crianças de zona rural foi observada na China. Isso demonstra a importância da interação entre genética e meio ambiente no tocante à epidemiologia dessa doença.[33]

A incidência da anafilaxia parece ter aumentado ao longo da década passada. Três estudos baseados no *Rochester Epidemiology Project* avaliaram esse dado entre residentes de Olmsted County, Minnesota, EUA. O mais interessante dessas pesquisas é que a área geográfica estudada foi aproximadamente a mesma, mas elas foram realizados com vários anos de intervalo uma da outra. Os achados sugerem que entre 1983 e 2010 houve aumento significativo da incidência, ocasionado, principalmente, pelo aumento das anafilaxias alimentares.[34-36] No último estudo dessa série,[36] os autores mostram que a partir de 2009 houve uma tendência de queda geral da incidência devido especialmente à diminuição das anafilaxias por veneno de inseto. Também apontam que até os nove anos a causa de anafilaxia é predominantemente por alimentos e que, além dessa etiologia, medicamentos e venenos vão aumentando progressivamente até atingirem um pico por volta da terceira década de vida. A partir da quinta década, o que mais predomina é anafilaxia por medicamentos. A queda de incidência da anafilaxia a partir de 2010 também foi repor-

tada em outro estudo nos EUA[37] e igualmente a interpretação foi que este fato se deveu à menor incidência de anafilaxia por veneno de inseto, devido, muito provavelmente, à diminuição da população de abelhas e vespas em função de alterações no meio ambiente.

A anafilaxia representa em média 0,26% do total de hospitalizações, sendo o índice muito variável e com tendência de aumento nas últimas décadas. Austrália é um dos países com maior taxa de internações por anafilaxia, sendo Espanha, Taiwan e EUA os de menor, embora a comparação seja difícil por conta de diferenças nas condutas pós crises anafiláticas, onde exige-se ou não um período de observação no qual o paciente fique hospitalizado.[38] Apesar do aumento nas hospitalizações, a taxa de mortalidade se mantém baixa, em torno de 0,5 a 1 caso fatal de anafilaxia/milhão (população geral), sendo os medicamentos a causa mais implicada em fatalidades.[38]

Como fica claro, estudos epidemiológicos são fundamentais para se balizar as políticas públicas e o conhecimento de onde se focar mais no enfrentamento de uma doença. No Brasil ainda há poucos estudos epidemiológicos sobre anafilaxia. Um dos primeiros trabalhos que tentou levantar quais os principais desencadeantes desta doença em nosso meio foi o de Bernd e cols., em 2010[39] realizado através de questionário enviado a alergistas. Infelizmente, a participação foi pequena, mas naquela época os principais desencadeantes foram os medicamentos (45,13%), seguidos por alimentos e insetos (18,58% cada) e outros, como látex, atividade física, imunoterapia e causas não conhecidas.

Posteriormente, estudo envolvendo outros países da América Latina também mostrou que as medicações foram as mais implicadas nas crises anafiláticas, especialmente os anti-inflamatórios não

esteroidais, seguidos por antibióticos; alimentos permaneceram em segundo lugar e os mais envolvidos foram: peixe, leite, frutas, trigo, amendoim, ovo, castanhas, mandioca e outros; alergia a veneno de insetos, imunoterapia, látex, exercícios e contrastes iodados vieram a seguir.[40]

Gagete et al. [41] validaram questionário para a pesquisa da prevalência da anafilaxia na população brasileira e o aplicaram em uma cidade do interior de SP-Brasil, sendo que obtiveram a taxa de 6,2%. Drogas, especialmente dipirona, também foram as causas mais comuns, seguidas por alimentos e outras.

O conhecimento sobre a conduta nas crises anafiláticas, após seu correto diagnóstico, também foram objeto de estudos epidemiológicos.

No já citado estudo OLASA,[40] tomando-se conjuntamente os países da América Latina, a porcentagem de administração de adrenalina após crise anafilática foi de apenas 37,3%.

Pesquisa realizada entre intensivistas de cinco UTIs pediátricas brasileiras com 43 médicos apurou que 83,3% dos profissionais identificaram que a adrenalina é a droga de escolha na anafilaxia, entretanto, apenas 41,9% sabiam que a via correta de aplicação é a intramuscular.[42]

Mesmo entre quem trabalha com emergências o conhecimento sobre anafilaxia deixa a desejar, como nessa pesquisa realizada por médicos do SAMU em São Paulo – SP, onde dentre 27 socorristas, com média de tempo de trabalho de 13 anos, apenas 59,26% definiram corretamente anafilaxia e 88,89% responderam que anafilaxia é sinônimo de choque anafilático. Todos os voluntários relataram ter atendido casos de anafilaxia, mas 51,85% atenderam ao menos um caso de reação alérgica com acometimento de mais de um órgão sis-

têmico e sem choque circulatório que não foi diagnosticado como anafilaxia. A adrenalina foi citada por 70,37% dos médicos como droga de escolha, enquanto 25,92% referiram ser o corticoide e um profissional referiu ser o anti-histamínico. Nove (37,03%) citaram a dose correta e dez (40,74%), o local correto de aplicação. Quinze (55,56%) desconheciam a reação bifásica.[43] Resultados similares, onde a perfeita identificação e tratamento também foram insuficientes, foi encontrado em serviço de urgência/emergência em Maceió-AL[44] e em Curitiba-PR.[45]

Outro estudo realizado em tradicional faculdade de Medicina do Rio de Janeiro apontou que 93% dos alunos do sexto ano de Medicina acertaram quanto ao tratamento com adrenalina, porém somente 33,33% sabiam que ela pode ser readministrada a cada 5 minutos. Apenas 57% recomendaram a via intramuscular, e somente 44% acertaram o local da aplicação. Sessenta e cinco por cento não sabiam a dose para crianças e adultos. Sessenta e cinco por cento indicaram a observação por 24-48 horas após o tratamento e 76% disseram que seria necessário referendar o paciente ao alergista; 58% disseram não conhecer o autoinjetor de adrenalina.[45]

Desta maneira, depreende-se a necessidade urgente de mais estudos e maior conhecimento da anafilaxia por estudantes de Medicina e médicos em nosso país. E, além disso, pesquisas epidemiológicas são fundamentais para a implementação de políticas públicas para o enfrentamento deste problema uma vez que não dispomos ainda de adrenalina autoinjetável no Brasil.

Referências Bibliográficas

1. Anafilaxia in Dicionário Etmológico: -https://www.dicionarioetimologico.com.br/anafilaxia/#:~:text=do%20grego%20Ana%2C%20para%20tr%C3%A1s%20e%20Phylaxis%2C%20prote%C3%A7%C3%A3o. Acessado em 18/03/2021.

2. Portier MM, Richet C. De l'action anaphylactiquede certains venims. Comptes Rendus des Seances Mem Soc Biol.1902; 54:170-2.
3. Mota I. The Mechanism of Anaphylaxis. Immunology.1964; 7:681-99.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832-36.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. Ann Emerg Med. 2006; 47:373-80.
6. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein L, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:483-524.
7. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. Allergy. 2011; 66:1-14.
8. Ellis AK. Biphasic Anaphylaxis: A Review of the Incidence, Characteristics and Predictors. The Open Allergy Journal. 2010;3:24-8.
9. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(3):748-52.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):477-80.
11. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):587-93.
12. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014; 69: 1026-45.
13. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472.
14. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1082-123.

15. ASCIA HP Guidelines Acute Management Anaphylaxis in: https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines. Acessado em 21/03/2021.
16. Código Internacional de Doenças CID-11 in ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics (who.int). Acessado em 21/03/2021.
17. Eller E, Muraro A, Dahl R, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Assessing severity of anaphylaxis: a data-driven comparison of 23 instruments. Clin Transl Allergy. 2018 Aug 1;8:29.
18. Mueller HL 1966 Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 3:331-333.
19. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977 Feb 26;1(8009):466-9.
20. Ansell G 1990 Adverse reactions to contrast agents. Scope of problem 1970. Invest Radiol. 25:381-91.
21. Brown SGA . Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol2004; 114: 371-6.
22. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. Allergy. 2018;73:1792-800.
23. Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Cox L. World Allergy Organization Grading System for Systemic Allergic Reactions: it Is Time to Speak the Same Language When it Comes to Allergic Reactions. Curr Treat Options Allergy. 2019; 6, 388-95.
24. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(3):569–574, 574.e1-574.e7.
25. Simons FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:161-81.
26. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et.al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013; 68(11):1353-61.
27. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA.US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1322-6.
28. Marrugo J, Hernandez L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. Allergol Immunopathol. 2008;36:320-4.
29. Boros, C., Kay, D. and Gold, M. (2000), Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. Journal of Paediatrics and Child Health, 36: 36-40.
30. Quercia O, Incorvaia C, Puccinelli P, Scurati S, Emiliani F, Frati F et al. Prevalence of allergic disorders in Italy: the Cotignola population study. Eur

Ann Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;44(1):5-11. Erratum in: Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2012 Jun;44(3):112.
31. Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: A novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:647-51.
32. Samant SA, Campbell RL, Li JT. Anaphylaxis: diagnostic criteria and epidemiology. Allergy Asthma Proc. 2013 Mar-Apr;34(2):115-9.
33. Warren CM, Turner PJ, Chinthrajah RS, Gupta RS. Advancing Food Allergy Through Epidemiology: Understanding and Addressing Disparities in Food Allergy Management and Outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):110-8.
34. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:452-6.
35. 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;122:1161-5.
36. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139: 182-8.e2.
37. Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo YF. Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jun;9(6):607-14.
38. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Apr;8(4):1169-1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786255; PMCID: PMC7152797.
39. Bernd LAG, Fleig F, Alves MB, Bertozzo R, Coelho M, Correia J, et al. Anafilaxia no Brasil - Levantamento da ASBAI. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2010;33:190-8.
40. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Ardusso LR, Bernd LA; Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). Clinics (Sao Paulo). 2011;66(6):943-7.
41. Gagete E, dos Santos LD, de Pontes LG, Castro FM. Who has anaphylaxis in Brazil? Validation of a questionnaire for population studies. World Allergy Organ J. 2017; 10(1): 40.
42. Colleti Junior J, de Carvalho WB. Anaphylaxis Knowledge Among Pediatric Intensivists in Brazil: A Multicenter Survey. J Intensive Care Med. 2017;32(10):593-6.

43. Hernandes GH, Corrêa FG, Lucas Neto CJ, Anauate F, Starzewski Junior A, Lima CMF. Avaliação do conhecimento dos médicos do SAMU-SP sobre o diagnóstico e manejo da anafilaxia. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(Supl 1):S124.
44. Santos TP, Almeida GRF, Lins LC; Moreira IF. Atendimento a pacientes com anafilaxia: conhecendo as principais condutas médicas nos setores de urgência e emergência dos hospitais da cidade de Maceió, Alagoas. Braz J Allergy Immunol. 2014;2(6):231-4.
45. Ribeiro MLKK, Barcellos AC, Silva HGF, Carletto LHM, Bet MC, Rossetto NZ, Rosário NA, Chong-Neto HJ. Anafilaxia na sala de emergência: tão longe do desejado! Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 1. N° 2, 2017.
46. Oliveira HLCD, Gasparin CC, Capelo AV, Sanchez FT, Llerena CLA, Silva EM, et al. Avaliação do conhecimento sobre anafilaxia dos estudantes no último ano do curso de Medicina. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(Supl 1):S20.