



Epidemiologia da anafilaxia

Epidemiology of anaphylaxis

Elaine Gagete Miranda da Silva, MD, PhD¹; Fábio F. Morato Castro, MD, PhD²

RESUMO

A anafilaxia é uma doença de hipersensibilidade cujas características principais são a gravidade, a forma aguda de apresentação e sua possível evolução para choque e/ou falência respiratória caso o paciente não seja socorrido a tempo. Sua prevalência não é totalmente conhecida, variando de acordo com as regiões pesquisadas ao redor do mundo e, por razões ainda pouco conhecidas, está aumentando tanto em frequência quanto em gravidade. Através de estudos epidemiológicos é possível investigar-se melhor a doença, seus desencadeantes, os fatores a ela relacionados e sua prevenção. A presente revisão mostra os principais trabalhos epidemiológicos realizados sobre o tema nas últimas décadas.

Descritores: Anafilaxia, hipersensibilidade, epidemiologia, alergia e imunologia.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a hypersensitivity disease whose main features are the severity, the acute presentation and the possible progression to shock and / or respiratory failure unless the patient is immediately treated. Its prevalence is not fully known, varying according to the surveyed areas around the world, and for reasons not fully understood, its frequency and severity are increasing. Through epidemiological studies, it is possible to better investigate the disease, its triggers and associated co-factors, and its prevention. This review addresses the major epidemiological studies conducted on the topic in recent decades.

Keywords: Anaphylaxis, hypersensitivity, epidemiology, allergy, immunology.

¹ Clínica Dra. Elaine Gagete Miranda da Silva, Botucatu, SP.

² Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo, SP.

Correspondência para:

Elaine Gagete Miranda da Silva
E-mail: doutoraelaine@gmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 15/06/2014,
aceito em: 27/09/2014.

Anafilaxia é uma reação sistêmica grave, aguda e potencialmente fatal, desencadeada por mecanismos de hipersensibilidade. A primeira força tarefa para a definição da doença ocorreu em 1998¹, quando a anafilaxia foi definida como uma reação generalizada com prurido, urticária, angioedema, hipotensão, sibilos, broncoespasmo, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, contrações uterinas e alterações cardiocirculatórias,

sintomas esses que poderiam ocorrer isoladamente ou em diversas combinações. Naquela ocasião também foi feita distinção entre reação anafilática e anafilatoide, de acordo, respectivamente, com a participação ou não de mecanismos IgE mediados.

Entretanto, esse conceito amplo demais gerou erros de diagnóstico e dificuldade para se estabelecer parâmetros mais precisos no que se considerava de

fato anafilaxia. Portanto, ao se comparar trabalhos epidemiológicos mais antigos deve-se ter em mente esta limitação.

Em 2004 ocorreu o primeiro *Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis*, através do *National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN)*², onde ficou clara a necessidade de parâmetros clínicos mais adequados para o diagnóstico e pronto tratamento da anafilaxia. Finalmente, no ano seguinte, o NIAID/FAAN promove o segundo simpósio para a definição e manejo desta doença³, que é o utilizado atualmente e cujos parâmetros estão sumarizados na Tabela 1.

A partir daí, o termo “anafilactóide” foi abandonado por induzir à falsa ideia de uma reação menos grave, sendo, portanto, chamadas de “anafiláticas” todas as reações que preenchem os critérios diagnósticos, independentemente de seu mecanismo etiopatológico⁴.

A definição atual é amplamente aceita e constitui-se a base dos *guidelines* para manejo da anafilaxia⁵.

Apesar de tais critérios serem atualmente utilizados em todo o mundo, eles não são absolutos. Estudo posterior para validação revelou que sua sensibilidade é alta (95%), mas a especificidade é pouco maior que 80%, ou seja, apesar de muito útil, o diagnóstico pode ser superestimado em quase 20% dos casos⁶. Nesse mesmo trabalho, o valor preditivo positivo foi de 68,6% e o negativo 98,4%. Isso significa que se o paciente não se encaixar nos critérios supracitados é altamente improvável que ele tenha anafilaxia. Entretanto, caso ele preencha tais critérios, há uma chance relativamente grande de na verdade não se tratar desta doença. Portanto, 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 posterior pelo alergista para diagnóstico mais preciso⁷.

Mesmo considerando o baixo valor preditivo positivo, o maior problema atualmente não é o excesso de diagnóstico de anafilaxia, e, sim, a situação contrária. Huang et al.⁸ pesquisaram diversos códigos de doenças do CID-9 (Código Internacional de Doenças - 9) sugestivos de reações alérgicas e anafiláticas em prontuários de crianças atendidas na urgência, e cruzaram com os sintomas apresentados por esses pacientes, concluindo que diagnósticos como: “reação alérgica não especificada” (999.3); “reação adversa a alimento” (995.7) e “urticária alérgica” (708.0), eram, na verdade, anafilaxia. Esses autores identificaram que clínicos que trabalham em serviços de emergência ainda têm baixo grau de suspeição do diagnóstico de anafilaxia na ausência de sintomas cutâneo mucosos. Harduar-Morano et al.⁹ também apontam a dificuldade em se reunir num único código no CID-9 pacientes portadores de anafilaxia, sendo que esses autores estimaram que 58% dos casos foram subdiagnosticados, especialmente as anafilaxias a insetos. Mesmo o CID- 10 não prevê um código específico para o termo “anafilaxia”, existindo apenas codificação para “Alergia não Especificada” (T78.4), “História Pessoal de Alergia” (Z88.0 a Z91.0), e “Choque anafilático” (T78.0, T78.2, T80.5 e T88.6).

Outro ponto importante é a definição do que os diversos trabalhos se propõem a estudar. Incidência em um determinado local e período é o número de casos novos da doença surgidos no mesmo local e período. Denota a intensidade com que acontece uma doença

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de anafilaxia

<p>Anafilaxia é muito provável se pelo menos um dos critérios abaixo estiver presente:</p> <p>1 - Início agudo, com envolvimento cutâneo e/ou mucoso, e pelo menos um dos seguintes achados:</p> <p>a. Comprometimento respiratório (e.g.: dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia);</p> <p>b. Comprometimento cardiocirculatório (e.g.: hipotensão, colapso);</p> <p>2 - Dois ou mais dos seguintes achados após exposição (de minutos a horas) a alérgenos prováveis:</p> <p>a. Aparecimento de sintomas cutâneo-mucosos, e.g. urticária, eritema e/ou prurido generalizados, angioedema;</p> <p>b. Surgimento de sintomas cardiovasculares;</p> <p>c. Sinais de envolvimento do sistema respiratório;</p> <p>d. Aparecimento de sintomas gastrointestinais persistentes como cólicas, vômitos e diarreia.</p> <p>3 - Hipotensão após exposição (de minutos a horas) a um alérgeno ao qual sabidamente o paciente em questão apresenta hiperreatividade, entendendo-se aqui por hipotensão a queda da pressão sistólica a um nível 30% abaixo de sua linha basal, ou < 90 mmHg para adultos.</p>

Obs.: para crianças, pressão arterial sistólica baixa é definida como a abaixo de 70 mmHg entre 1 mês a 1 ano, menos de (70 mmHg+[2x idade]) de 1 a 10 anos, e menos de 90 mmHg de 11 a 17 anos.

Modificado de: Sampson HA et al.³

em certa população e mede a frequência ou probabilidade de ocorrência de casos novos nessa população. Prevalência é o número total de casos de uma doença, novos e antigos, existentes num determinado local e período¹⁰. Tais definições são fundamentais quando se quer estudar taxas da doença em populações e a comparação dessas taxas exige metodologia semelhante. Contudo, nos diversos estudos que se propõem a avaliar a presença de portadores de reações alérgicas, os dados obtidos provêm de fontes diversas, 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 tais diferenças metodológicas em consideração¹¹. Recentemente foi realizada revisão sistemática para se averiguar a epidemiologia da anafilaxia na Europa. Mais de 5.000 publicações foram levantadas, porém, apenas 49 satisfizeram os critérios metodológicos compatíveis com o estudo comparativo que encontrou incidência estimada entre 1,5 a 7,9 por 100.000 pessoas-ano naquele continente¹².

Como fica claro até aqui, são vários os desafios de estudos epidemiológicos na anafilaxia. Além do exposto, acresce-se que 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.

Outro método possível de se avaliar a incidência da anafilaxia é estudando-se as prescrições de adrenalina autoinjetablel¹³; entretanto, isto só é possível em locais onde este medicamento seja disponível para a maioria da população, o que ainda não é o caso do Brasil.

Apesar de todas essas dificuldades, calcula-se que 1 em cada 200 atendimentos nos serviços de emergência seja para tratamento de reações de hipersensibilidade, desde urticárias leves até verdadeiras reações anafiláticas¹⁴. Através de estudos epidemiológicos estima-se que existam entre 50-2.000 episódios de anafilaxia para cada 100.000 pessoas e, portanto, 2% aproximadamente da população já teve pelo menos um episódio de anafilaxia ao longo de sua vida¹⁵.

Outro aspecto relevante do estudo epidemiológico é o que contempla a evolução da doença através do tempo. Yocum et al.¹⁶, iniciaram em 1983 o Projeto Epidemiológico de Rochester, através do levantamento de prontuários médicos da população de Omstead County, MN, estudo este que foi retomado com idêntica metodologia na década de 90, por Decker et al.¹⁷. Desta forma, foi possível fazer-se um acompanhamento longitudinal da prevalência de anafilaxia naquela região, verificando-se que as taxas estão aumentando principalmente na população de crianças e adultos jovens, tendo sido constatado que passou de 21 para 49,8 por 100.000 habitantes. Em Wales (Reino Unido) houve aumento da

prevalência da ordem de cinco vezes de reações anafiláticas entre 1994 e 1999¹⁸. Outros estudos mostraram igualmente tal tendência, principalmente pelo aumento das reações a alimentos¹⁹⁻²¹.

Não apenas as taxas de prevalência da anafilaxia estão aumentando, mas também a gravidade da doença.

No Reino Unido foram encontradas taxas aumentadas de admissão hospitalar por anafilaxia, de 5/milhão de habitantes em 1990-1 para 36/milhão em 2003-4 considerando todas as faixas etárias²². Num estudo mais recente, observa-se nesta mesma região que as taxas de admissão hospitalar continuam subindo e que a doença representa 0,1% das internações em UTI para crianças e 0,3% para adultos²³.

Nos EUA, observou-se que a admissão hospitalar por anafilaxia em Nova York aumentou de 17 para 42 /milhão de pessoas entre zero e 20 anos de 1994 a 2005²⁴. Já em outro estudo, na Flórida, os índices de visitas à emergência por esta doença (6-8/100.000 aproximadamente) ficaram bem abaixo de outras regiões ao norte dos EUA²⁵. Isso demonstra claramente a necessidade de estudos regionais para se entender os fatores locais intervenientes na doença, como, por exemplo, exposição solar determinando melhores níveis de vitamina D²⁶.

Como já citado, dentre as causas de anafilaxia, a alergia alimentar é uma das que mais contribui para o aumento da doença. A taxa de hospitalização por alergia a alimentos, na Austrália, especialmente em crianças até cinco anos, aumentou numa ordem de mais de 13% em uma década (de 1995 a 2005), enquanto que no mesmo período a admissão por anafilaxia por outras causas foi de 8,5%, acometendo principalmente indivíduos acima de 35 anos²⁷. É interessante que o aumento de incidência e gravidade com relação à anafilaxia e alergia alimentar esteja ocorrendo quando esses mesmos parâmetros com relação à asma estejam em declínio, o que tem levado várias sociedades internacionais a comporem grupos específicos para estudo do tema e proposição de abordagens²⁸⁻³⁰.

A mortalidade causada por reações anafiláticas é ainda mais difícil de ser avaliada, pois não existem exames fidedignos *post-mortem* que diagnostiquem o problema, exceto dosagem de triptase sérica, que volta rapidamente aos valores basais logo após o episódio anafilático. Calcula-se que haja de 0,3 a 0,6 mortes/milhão de pessoas/ano causadas por anafilaxia, sendo que a etiologia mais importante nessa casuística são os fármacos, seguidas por veneno de insetos e alimentos^{31,32}. Em outra revisão, a letalidade da anafilaxia foi da ordem de 0,65 a 2%³³. Outro estudo em clínicas de alergia e hospitais na Suíça identificou incidência de anafilaxia que variou de 7,9 a 9,6 casos/100.000

habitantes, com três mortes³⁴. Na Austrália, revisão de nove anos, entre 1997 a 2005, evidenciou 112 casos de fatalidades e, de maneira interessante, os autores perceberam que as mortes por anafilaxia causadas por fármacos aumentaram, ao contrário de todas as outras causas, que permaneceram estáveis³⁵. No Brasil, Tanno et al. encontraram 0,87 mortes por milhão de pessoas/ano, índice provavelmente abaixo da realidade devido à subnotificação³⁶.

Os desencadeantes da anafilaxia também são objeto de estudo em todo trabalho epidemiológico. Variam de acordo com a faixa etária, sendo que alimentos são mais comuns em crianças, adolescentes e adultos jovens, e medicamentos, venenos de inseto e anafilaxia idiopática acometem pacientes com mais idade³⁷. Os principais desencadeantes de anafilaxia podem variar de área para área, de acordo com hábitos de sua população. Nos EUA, os alimentos, especialmente amendoim, são uma das principais causas, seguido de frutas secas, ovo e leite na faixa etária pediátrica e frutos do mar e peixe em adultos³⁸. Diversos estudos, em várias partes do mundo, citam os alimentos como um dos principais agentes etiológicos de anafilaxia³⁹⁻⁴⁵. Alergia alimentar também está relacionada a maior índice de recorrência da anafilaxia⁴⁶. Além dos alimentos, substâncias neles contidas e que muitas vezes não são facilmente identificáveis, podem desencadear reações, como contaminação por ácaros⁴⁷⁻⁴⁹ e parasitas (*Anisakis simplex*)⁵⁰, aditivos⁵¹, e alimentos que apresentam reação cruzada com outro já identificado⁵². Venenos de insetos, especialmente da classe *Hymenoptera*, são também causas importantes de anafilaxia⁵³ e quando existe mastocitose ou síndrome de ativação mastocitária subjacente, as ferroadas podem ocasionar quadros ainda mais graves e de difícil tratamento⁵⁴. Medicamentos, principalmente antibióticos beta-lactâmicos e outros, analgésicos e anti-inflamatórios, anestésicos e até medicações aparentemente inócuas como ácido fólico e vitaminas podem causar anafilaxia⁵⁵. Outros exemplos de agentes terapêuticos ocasionando reações graves de hipersensibilidade são: agentes biológicos como anticorpos monoclonais (cetuximabe, infliximabe, omalizumabe)⁵⁶⁻⁵⁸, alérgenos em testes alérgicos e imunoterapia⁵⁹⁻⁶⁰, vacinas preventivas para doenças infecciosas ou, mais provavelmente, seus excipientes, como gelatina, dextran ou traços de ovo⁶¹, contrastes radiológicos⁶², látex⁶³, frio⁶⁴, exercício⁶⁵, fluido seminal⁶⁶ e vários outros agentes menos comuns (cola, sementes, mofo, produtos de limpeza, etc.)^{17,37}. Recentemente foi descrito um tipo de anafilaxia que ocorre em pacientes que possuem IgE específica para galactose- α -1,3-galactose (α -gal), um carboidrato que se expressa em proteínas de mamíferos não primatas. Tais pacientes desenvolvem sintomas tardios, geralmente graves, após comerem carne vermelha⁶⁷.

A Tabela 2 resume os principais desencadeantes das reações anafiláticas⁶⁸.

Devido ao fato de que a sensibilização depende da exposição aos desencadeantes e de fatores genéticos ainda não totalmente esclarecidos, é de se supor que vários alérgenos regionais ainda não identificados possam ter relevância em certos grupos de pacientes, dependendo de seus hábitos e do grau de exposição.

Além dos fatores causais, outros podem ocorrer concomitantemente e ser decisivos para o aparecimento e/ou gravidade da doença. São eles:

- *alergia e atopia*: asma e outras doenças alérgicas mal controladas são um dos mais importantes fatores de risco para pacientes que desenvolvem anafilaxia. Isso é verdadeiro não apenas nas doenças IgE-mediadas, mas também onde tal mecanismo inexistente, como nas reações por contrastes radiológicos e nas induzidas por exercício⁶⁹⁻⁷⁰;
- *fatores socioeconômicos*: parece haver maior incidência de anafilaxia em populações mais ricas e isso não pode ser explicado apenas pelo maior acesso de tais pessoas ao sistema de saúde¹¹;
- *gênero*: apesar de ser mais incidente em crianças masculinas, a anafilaxia afeta de forma geral mais mulheres do que homens, o que se explica pelo fato de a progesterona aumentar a sensibilidade dos órgãos alvo aos mediadores, além de aumentar a liberação de histamina⁷¹;
- *idade*: em crianças pequenas a anafilaxia pode não ser reconhecida pela dificuldade de elas se expressarem adequadamente; em adolescentes, pode haver maior exposição aos desencadeantes pelo fato de indivíduos nessa faixa etária se exporem mais a risco e em idosos, pelo número maior de medicações e associação de comorbidades⁴;
- *ocupação*: trabalhadores que se expõem mais a certos desencadeantes podem ter maior incidência da doença, como profissionais de saúde no caso de anafilaxia a látex⁷¹.

Algumas condições clínicas também interferem na maior gravidade e/ou incidência da anafilaxia. São elas: doenças crônicas, especialmente do sistema respiratório e cardiovascular e medicamentos usados para seu controle, como beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina^{72,73}; doenças psiquiátricas, tireoideopatias, abuso de álcool e drogas, viroses agudas, menstruação e estresse emocional^{15,74}.

Cerca de 10-20% dos pacientes podem ter reações bifásicas, sendo que a segunda manifestação geralmente ocorre após quatro a seis horas, mas existem relatos de ocorrências bem mais tardias, de até 78 horas⁷⁵.

Tabela 2 - Causas de anafilaxia

<p>Alimentos</p> <p>América do Norte: leite de vaca, ovo, amendoim, nozes e peixes. Carnes vermelhas (galactose alpha-1,3 galactose)</p> <p>Europa: frutas</p> <p>Oriente Médio: gergelim</p> <p>Ásia: trigo, grão de bico, arroz</p> <p>Insetos</p> <p>Ferroadas: <i>Hymenoptera</i> (Apidae e Vespidae) e <i>Formicidae</i> (formiga)</p> <p>Mordidas: barbeiros, pernilongos, carrapatos</p>
<p>Medicamentos</p> <p>Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, quinolonas</p> <p>Agentes antivirais</p> <p>Antifúngicos</p> <p>AINES</p> <p>Biofármacos</p> <p>Quimioterápicos</p> <p>Sulfato de condroitina (heparina)</p> <p>Vacinas (gelatina, ovo)</p>
<p>Doenças de alterações mastocitárias</p> <p>Síndrome de ativação de mastócitos</p> <p>Mastocitose</p>
<p>Outros</p> <p>Contrastes radiológicos e corantes com fluoresceína</p> <p>Drogas perioperatórias: bloqueadores neromusculares, antimicrobianos, látex, opioides, protamina, clorhexidine, hemoderivados, expansores de volume (coloidais)</p> <p>Testes alérgicos e imunoterapia</p> <p>Látex</p> <p>Fluido seminal</p> <p>Antígenos inalantes (ácaros, fungos, etc.) - raro</p> <p>Anafilaxia idiopática</p> <p>Anafilaxia induzida por exercício (geralmente associada à alergia alimentar)</p>

Modificado de Samant SA et al.⁶⁸

Uma das questões mais intrigantes a ser respondida é: *quais os aspectos de fato relevantes e preditivos segundo os quais se pode antever uma reação anafilática? Qual a chance de um futuro episódio em determinado paciente?*

Até o momento nenhum teste *in vivo* ou *in vitro* consegue prever a ocorrência de anafilaxia em um dado paciente. Mesmo o tamanho da pápula no teste de puntura ou o nível de IgE sérica através de ensaios clínicos não se correlacionam com a gravidade e/ou valor preditivo de reação anafilática⁷⁶.

Apesar de existirem indivíduos com predisposição a anafilaxia (como na mastocitose e nas reações de hipersensibilidade cruzada tipo síndrome látex-fruta), a maneira mais eficaz e segura de se identificar pessoas sob risco dessa doença é através de história bem documentada de reações anafiláticas prévias. Entretanto,

nem sempre história anterior é referida em portadores de reações alérgicas graves e mesmo a atopia, que é um claro fator de risco, não pode ser linearmente associada ao desenvolvimento de anafilaxia, já que a proporção de atópicos que apresentarão esta doença no decorrer de suas vidas é estimada em apenas 1%⁷⁶⁻⁷⁷.

Aqui no Brasil, pesquisas sobre epidemiologia de reações anafiláticas ainda são escassas. Os agentes etiológicos aparentemente não diferem muito dos relatados na literatura médica internacional, sendo medicamentos, alimentos e insetos as causas mais comuns^{40,78}.

É premente a necessidade de se estudar a questão com mais detalhes em nosso país, já que a adrenalina autoinjetável – tratamento de escolha para pessoas que sofrem desse problema – ainda não faz parte do rol de medicamentos registrados pela Agência de Vigilância

Sanitária - ANVISA, o que naturalmente constitui-se um grande problema para portadores dessa afecção.

O estudo do comportamento da anafilaxia em nosso meio certamente contribuirá para maior entendimento da doença, esclarecendo diferenças regionais e fatores associados à morbimortalidade. Tais estudos mostrarão ainda a necessidade de educação continuada para a classe médica e a inserção deste tópico de forma mais adequada no currículo de todas as escolas médicas do país.

REFERÊNCIAS

1. Joint Task Force of Practice Parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101:S465–S528.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584-91.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
4. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:389-99.
5. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7:9.
6. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:748-52.
7. Samant SA, Campbell RL, Li JT. Anaphylaxis: diagnostic criteria and epidemiology. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:115-9.
8. Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:162-8.
9. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;126:98-104.
10. O uso dos coeficientes, índices e razões e os indicadores de morbidade [site na Internet]. Disponível em: <http://www.ee.usp.br/graduacao/ens435/modulo4/modulo4j.html> (Acessado em 15/01/2014).
11. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:316-20.
12. 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;68:1353-61.
13. 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.
14. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy.* 2011;66:1-14.
15. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S161-81.
16. 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.
17. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, Sauer St. JL, Weaver A, 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.
18. Rangaraj S, Tuthill D, Burr M, Alfaham M. Childhood epidemiology of anaphylaxis and epinephrine prescriptions in Wales: 1994-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:575
19. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:387-93.
20. Sheikh A, Cox JH, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med.* 2008;101:139-43.
21. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:878-84.
22. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 2007;62:91-6.
23. Gibbison B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar J. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia.* 2012;67:833-9.
24. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:387-93.
25. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:98-104.
26. Taback SP, Simons FE. Anaphylaxis and vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:128-30.
27. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:878-84.
28. Ross Anderson H, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. Fifty years of asthma: UK trends from 1955–2004. *Thorax.* 2007;62:85-90.
29. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:367-77.
30. Warner JO. Anaphylaxis: the latest allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:1-2.
31. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434-42.
32. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1018-9.
33. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005;60:443-51.
34. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:285-90.
35. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434-42.
36. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy.* 2012;67:783-9.
37. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:625-36.
38. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;6:327-80.

39. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:172-7.
40. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66:943-7.
41. DeSwert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1251-61.
42. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1767-76.
43. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1033-40.
44. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med.* 2005;28:381-8.
45. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA, Esteban Hernández J, Múgica García MV, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:142-9.
46. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:464-8.
47. Guerra Bernd LA, Arruda LK, Barros Antunes HB. Oral anaphylaxis to mites. *Allergy.* 2001;56:83-4.
48. Geller M, Ludwig Hahnstadt R, Malheiros Rego R, Fernandez-Caldas E. Anafilaxia induzida por farinha de trigo contaminada por ácaros. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2009;32:199-201.
49. Sánchez-Borges M, Iraola V, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Dust mite ingestion-associated, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:714-6.
50. Audicana MT, Kennedy MW. Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:360-79.
51. Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, Yoshioka Y, Hayashi Y, Sakai S, et al. Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1157-62.
52. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske Jr R. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* Michigan: Elsevier; 2009. p. 1139-67.
53. Castro FFM, Palma MS. *Alergia a Venenos de Insetos.* 1ª ed. São Paulo: Manole Editora Ltda.; 2009.
54. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:347-53.
55. Rubio M, Bousquet PJ, Demoly P, Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Update in drug allergy: novel drugs with novel reaction patterns. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:457-62.
56. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358:1109-17.
57. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315-24.
58. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1378-81.
59. Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:295-307.
60. Rodriguez-Perez N, Ambriz MM, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:304-10.
61. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:1-14.
62. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy.* 2009;64:234-41.
63. Yunginger JW. Natural rubber latex allergy. In: Adkinson NF, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske Jr R. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* Michigan: Elsevier; 2009. p.1019-26.
64. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1415-8.
65. Barg W, Medrala W, Wolanczyk MA. Exercise-Induced Anaphylaxis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:45-51.
66. Basagana M, Bartolome B, Pastor C, Torres F, Alonso R, Vivanco F, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:233-39.
67. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:426-33.
68. Samant SA, Campbell RL, Li JT. Anaphylaxis: diagnostic criteria and epidemiology. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:115-9.
69. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:371-7.
70. Fallon PG, Emson CL, Smith P, McKenzie ANJ. IL-13 overexpression predisposes to anaphylaxis following antigen sensitization. *J Immunol.* 2001;166:2712-6.
71. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein L, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:483-524.
72. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252-7.
73. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:337-41.
74. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1033-40.
75. Ellis AK. Biphasic Anaphylaxis: A Review of the Incidence, Characteristics and Predictors. *Open Allergy J.* 2010;3:24-8.
76. Tang MLK, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:351-6.
77. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy.* 2008;63:1071-6.
78. Bernd LAG, Fleig F, Alves MB, Bertozzo R, Coelho M, Correia J, et al. Anafilaxia no Brasil – Levantamento da ASBAI. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010;33:190-8.