

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/02/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Leticia Oezau Dallanezi

Prevalência de alergia em crianças e adolescentes de uma cidade do interior do Brasil: construção e aplicação de um instrumento tecnológico e informatizado para identificação de provável anafilaxia em crianças e adolescentes.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia médica).

Orientador: Prof. Dr. Jaime Olbrich Neto

**Botucatu
2025**

Leticia Oezau Dallanezi

Prevalência de alergia em crianças e adolescentes de uma cidade do interior do Brasil: Construção e aplicação de um instrumento tecnológico e informatizado para identificação de provável anafilaxia em crianças e adolescentes

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Jaime Olbrich Neto

Botucatu
2025

D144p Dallanezi, Leticia Oezau
Prevalência de alergia em crianças e adolescentes de uma cidade do interior do Brasil. : Construção e aplicação de um instrumento tecnológico e informatizado para identificação de provável anafilaxia em crianças e adolescentes. / Leticia Oezau Dallanezi. -- Botucatu, 2024
87 p. : tabs.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Jaime Olbrich Neto

1. Instrumento tecnologico. 2. Anafilaxia. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LETICIA OEZAU DALLANEZI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA), DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 13 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala 2 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LETICIA OEZAU DALLANEZI, intitulada **Prevalência de alergia em crianças e adolescentes de uma cidade do interior do Brasil. Construção e aplicação de um instrumento tecnológico e informatizado para identificação de provável anafilaxia em crianças e adolescentes.** A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JAIME OLBRICH NETO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM (Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada - LBA . / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MICHELE JANEGITZ ACORCI VALERIO (Participação Presencial) do(a) Universidade Paulista (UNIP). Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JAIME OLBRICH NETO

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Jaime Olbrich Neto, por me presentear com seus conhecimentos e por sua paciência durante todo o mestrado.

Agradeço à faculdade de medicina pela oportunidade de realizar a pós-graduação e pela banca pelos seus ajustes e dicas. Em especial, agradeço às professoras Elaine Gagete, Márjorie de Assis Golim e Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira.

Agradeço aos professores da pós-graduação em pesquisa e desenvolvimento pelos ensinamentos.

Agradeço ao meu marido e aos meus pais, sem eles eu não teria conseguido finalizar essa etapa. Agradeço as minhas amigas Fernanda Lima, Juliana Naresse, Marianna Coelho e Jessika Alves, por seu apoio incontáveis vezes.

RESUMO

Introdução: Das reações alérgicas agudas e sistêmicas, a apresentação clínica mais grave é a anafilaxia. O aumento da ocorrência de anafilaxia ao longo dos últimos anos tem sido motivo de preocupação, quer com o diagnóstico, quer com as condutas a serem tomadas. É sabido que a adrenalina é o tratamento preconizado para anafilaxia, porém o seu uso está abaixo do esperado e a adrenalina auto injetável não está disponível na maioria dos países.

Objetivos: Identificar a prevalência de crianças e adolescentes vivendo com alergia em suas diferentes formas de manifestação: respiratória – asma, rinite; cutâneas – dermatite atópica; urticárias; alimentar; e anafilaxias. Verificando se seria possível aplicar um questionário virtual, para identificarmos a ocorrência de casos prováveis de anafilaxia. Avaliando a possibilidade de estabelecer valores de sensibilidade e especificidade para o conjunto de dados obtidos.

Métodos: Foi realizado um questionário online, sendo que o valor de cada questão compõe um escore que classifica as situações em prováveis anafilaxia ou não. Em seguida, as questões respondidas foram agrupadas em sinais clínicos, evolução, fatores relacionados e diagnóstico recebido ao procurar serviço de saúde. E cada história clínica foi classificada em muito provável, provável, pouco provável ou improvável de ser anafilaxia, por especialistas em alergia e urgência e emergência. Cada história/relato recebeu uma classificação quanto ao grau, independente de preencher ou não os critérios de anafilaxia. A sensibilidade e especificidade dos pontos foram avaliadas através da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Resultados: A prevalência de alergia foi de 41,96% na população participante. Foram 53 aqueles que preencheram condições para que o quadro apresentado fosse avaliado como provável anafilaxia, entretanto pelos critérios da WAO (Organização Mundial de Alergia) o total de altamente prováveis de serem anafilaxia foram 22, dessa forma a prevalência de altamente provável ser anafilaxia foi de 5,95%. A sensibilidade e especificidade dependeram dos julgamentos feitos por especialistas em alergia ou emergência. As áreas sob a curva da curva ROC foram consideradas boas, e o melhor ponto de corte para sensibilidade e especificidade foram obtidos para cada critério.

Conclusão: Os critérios da WAO mostraram ser capazes de discriminar os altamente prováveis dos não prováveis. Foi observado que o julgamento das histórias, por ser interpretativo, não foi homogêneo entre especialistas de uma mesma área, sendo que o uso rigoroso dos critérios estabelecidos pela WAO, poderia minimizar estas discrepâncias no futuro.

ASBAI: Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
ASCIA: Sociedade Australiana de Imunologia Clínica e Alergia
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID: Classificação Internacional de doenças
CRT: Critério
EAACI: Academia Europeia de alergia, asma e imunologia clínica
IgE: Imunoglobulina E
LTC: Leucotrieno
MHC: Complexo Principal de Histocompatibilidade
MRGPRX2: Mas-related G protein-coupled receptor X2
NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network
NMBA: Bloqueador neuromuscular
PGD: Prostaglandina
TRL: Toll-like receptor
SBP: Sociedade Brasileira de Pediatria
WAO: Organização Mundial de Alergia
WHO: Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO ATUAIS	9
A FISIOPATOGENIA	12
Mecanismos Imunológicos.....	12
• Anafilaxia mediada por IgE	12
• Anafilaxia não mediada por IgE.....	13
Mecanismos não imunológicos.....	14
Mecanismos idiopáticos.....	14
O tratamento e suas dificuldades	14
RELEVÂNCIA SOCIAL	16
OBJETIVOS	17
METODOLOGIA (CASUÍSTICA E MÉTODO)	17
Entrevista	18
ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS	29
RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
1. População participante.....	32
2. Características gerais.....	33
3. Quanto aos SINAIS CLÍNICOS que o participante teve na pior crise	38
4. Quanto à instalação e evolução do quadro clínico	39
5. Histórias clínicas dos questionários preenchidos, avaliadas por diferentes especialistas. A probabilidade ou não de se tratar de anafilaxia segundo juízo de alergistas ou emergencistas	47
6. Coincidências e divergências.....	51
CURVAS ROC. SENSIBILIDADES E ESPECIFICIDADES. ÁREA SOB A CURVA (AUC)	53
CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	70
ANEXOS	73

INTRODUÇÃO

O estudo da prevalência de alergias, em sua dimensão mais ampla, é necessário, e tem demonstrado que ao longo do tempo, nos mais diferentes países, tem havido um aumento nos diagnósticos de alergia. O melhor conhecimento das doenças alérgicas, e suas fisiopatologias, permitem incluir um número maior de pessoas consideradas alérgicas, entretanto, mudanças de hábitos alimentares, moradia, e urbanização, têm contribuído para este aumento. Das reações alérgicas agudas e sistêmicas, a apresentação clínica mais grave é a anafilaxia. O aumento da ocorrência de anafilaxia ao longo dos últimos anos tem sido motivo de preocupação pelo diagnóstico, bem como pelas condutas a serem tomadas. A difusão de conhecimentos relativos ao tema, a partir das diretrizes já existentes, é fundamental para preparar e adequar as condições de atendimento, e promover a capacitação dos profissionais que atuam nos diferentes níveis dos serviços de saúde. O uso de epinefrina, adrenalina intramuscular, é considerado abaixo do esperado para o aumento de casos. O acesso a dispositivos autoinjetores de epinefrina é, e continuará a ser, um problema, enquanto as autoridades que respondem pela incorporação de medicamentos não entenderem a gravidade da doença, e a importância da medicação para redução de mortes evitáveis.^{1,2}

Dados sobre a ocorrência da doença são variáveis uma vez que as taxas de incidência e prevalência variam de acordo com a definição utilizada, a área geográfica e métodos de coleta de informações. Wang e colaboradores observaram heterogeneidade nos valores dos estudos da revisão sistemática, variando de 1 a 761 por 100 mil pessoas/ano, valores muito amplos e distintos de outras revisões.³ O maior valor, 761/100.000 pessoas-ano, foi obtido com o uso de questionários relatados pelos pais, o que na opinião dos autores da revisão, poderia ser um viés de superestimação, apesar de utilizar critérios - National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN), estabelecidos para a época em 2006, portanto anterior ao critério atual.

No Brasil, Gagete e colaboradores observaram uma prevalência de 6,2% em estudo para validação de questionário, em uma cidade do interior de São Paulo, já Tanno e colaboradores, em estudo sobre hospitalização por anafilaxia, encontraram 5,8% de casos fatais entre as 5716 internações por anafilaxia, no período de avaliação de 8 anos no país como um todo.^{4,5}

Ao longo do tempo diferentes critérios têm sido utilizados, nos diferentes estudos, para definição do que foi considerado anafilaxia, assim é nos países que dispõem de guias de orientação sobre o tema, e que não são necessariamente os mesmos critérios utilizados por organizações que representam profissionais da área de alergia. O que é comum nas diversas definições é que se trata de uma situação de risco de vida/morte, em uma reação de hipersensibilidade, como visto nas definições da WAO de 2011, e na da Academia Europeia de Alergia, Asma e Imunologia Clínica (EAACI) de 2013.⁶

Na definição da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia/Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), de 2010/11 seria uma “Reação sistêmica aguda com risco de vida/morte, com variados mecanismos, apresentações clínicas e gravidade, que resulta da liberação repentina de mediadores de mastócitos e basófilos”.⁶ Esta definição, embora sugira mecanismo para verificar, ao se referir aos mediadores, é de difícil execução.

Os critérios clínicos ainda são muito importantes pois não se dispõe de marcadores séricos específicos, realizados de forma rápidas e segura como requer a situação de anafilaxia. Desta forma, critérios adicionais, como manifestações cutâneas e respiratórias, ou, e gastrointestinais, e, ou hipotensão, vão sendo incorporados, o que pode aumentar, ou não, a sensibilidade e especificidade da definição.¹

Na definição da Sociedade Australiana de Imunologia Clínica e Alergia (ASCIA) de 2016, cujo texto é: “Qualquer doença de início agudo com características cutâneas típicas (erupção cutânea urticariforme ou eritema/flushing e/ou angioedema), MAIS envolvimento de sintomas respiratórios e/ou cardiovasculares e/ou sintomas gastrointestinais graves persistentes; ou Qualquer início agudo de hipotensão ou broncoespasmo ou obstrução das vias aéreas superiores em que a anafilaxia seja considerada possível, mesmo que as características cutâneas típicas não estejam presentes.”, já se observa esta preocupação.⁶ A Classificação Internacional de Doenças (CID11 de 2019) da Organização Mundial de Saúde (WHO), estabelece a anafilaxia como: “A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica grave, com risco de morte, caracterizada por um início rápido, com problemas nas vias aéreas, respiratórios ou circulatórios potencialmente fatais, e geralmente, embora nem sempre, está associada a alterações na pele e nas mucosas.” Estas definições reforçam a necessidade de mais estudos, e da necessidade de se utilizar critérios

clínicos enquanto exames de fácil acesso e rápido resultado estejam disponíveis.⁷

Estudos com bases populacionais restritas, embora apresentem limitações, contribuem para o maior conhecimento da incidência e prevalência dos casos, bem como permitem um melhor planejamento dos investimentos a serem feitos para reduzir danos no caso de anafilaxia em população de alérgicos.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO ATUAIS

Os critérios atuais, utilizados pelas diferentes associações como a WAO, ASBAI, SBP, são: “A anafilaxia é uma reação grave de hipersensibilidade sistêmica que geralmente tem início rápido e pode causar a morte. A anafilaxia grave é caracterizada por comprometimento potencialmente fatal nas vias aéreas, respiração e/ou circulação, e pode ocorrer sem a presença de características cutâneas típicas ou choque circulatório”.^{1,8,9} Veja que são critérios para auxiliar no diagnóstico, e não uma definição de diagnóstico, e que, inicialmente, os critérios se propunham a identificar 95% ou mais dos casos de anafilaxia¹. Neste sentido a WAO complementa os critérios para o diagnóstico de anafilaxia, que passam a ser entendidos assim:¹

A anafilaxia é altamente provável quando qualquer um dos dois critérios a seguir é atendido:

1. Início agudo de uma doença (minutos a várias horas) com envolvimento simultâneo da pele, tecido mucoso ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, lábios, língua e úvula inchados) E PELO MENOS UM DOS SEGUINTE:

- a.** Comprometimento respiratório (por exemplo, dispneia, sibilância/broncoespasmo, estridor, redução do Pico de Fluxo Expiratório, hipoxemia)
- b.** Redução da PA ou sintomas associados de disfunção de órgãos terminais (por exemplo, hipotonia [colapso], síncope, incontinência)
- c.** Sintomas gastrointestinais graves (por exemplo, dor abdominal intensa com cólicas, vômitos repetitivos), especialmente após exposição a alérgenos não alimentares.

2. Início agudo de hipotensão ou broncoespasmo ou envolvimento da laringeo após exposição a um alérgeno conhecido ou altamente provável para o paciente (minutos a várias horas), mesmo na ausência de envolvimento cutâneo típico. ”

O próprio critério diz “A anafilaxia é altamente provável”, portanto não tem a finalidade de diagnóstico de certeza, sendo uma probabilidade de um diagnóstico, ou seja, uma hipótese, isto é: uma proposição, um princípio a partir do qual se pretende deduzir que um determinado conjunto de consequências será o resultado daquilo que

REFERÊNCIAS

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S. et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020; 13(10):1-25. doi: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
2. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019 Oct 31;12(10):100066. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100066. PMID: 31719946; PMCID: PMC6838992.
3. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74:1063–1080. <https://doi.org/10.1111/all.13732>.
4. Gagete E, dos Santos LD, de Pontes LG, Castro FM. Who has anaphylaxis in Brazil? Validation of a questionnaire for population studies. *World Allergy Organization Journal*. 2027 nov 8. 10(1):1-10. doi 10.1186/s40413-017-0171-2.
5. Tanno LK, Molinari N, Annesi-Maesano I, Demoly P, Bierrenbach AL. Anaphylaxis in Brazil between 2011 and 2019. *Clin Exp Allergy*. 2022 Sep;52(9):1071-1078. doi: 10.1111/cea.14193. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35856139; PMCID: PMC9541456.
6. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, Akin C, Campbell RL, Ellis AK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Feb;132(2):124-176. doi: 10.1016/j.anai.2023.09.015. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38108678.
7. Tanno L, Caminati M, Pouessel, G. et al. Epidemiology of anaphylaxis: is the trend still going up? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023; 23(0):1-8. DOI:10.1097/ACI.0000000000000933.
8. Bernd LAG, Solé D, Pastorino AC, do Prado EA, Castro FFM, Rizzo MCV, et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2006; 26(6):283-291.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Anafilaxia: Atualização 2021. *Guia Prático de Atualização*. 2021 mai. (6):1-8.
10. Turner PJ, Ansotegui IJ, Cambell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee.

- World Allergy Organization Journal. 2024. 17(3):1-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100876>.
11. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: Epidemiology and Differential Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022 Feb;42(1):13-25. doi: 10.1016/j.iac.2021.09.010. PMID: 34823743.
 12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, *Imunologia Celular e Molecular*. Nona edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2019. p 1137 - 1186.
 13. Fowler J, Lieberman P. Pathophysiology of immunologic and nonimmunologic systemic reactions including anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North América*. 2022 Feb; 42 (1): 27-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.09.011>.
 14. Tanno LK, Demoly P. Anaphylaxis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl. 26):8–10.
 15. Gaspar A, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32:1278–1286.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 727, DE 1 DE JULHO DE 2022. DOU nº 126.6 de Jul. 2022.
 17. Khodoun M, Strait R, Orekov T, Hogan S, Karasuyama H, Herbert DR, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb; 123(2):342-51. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.004. Epub 2009 Jan 3. PMID: 19121857; PMCID: PMC2670761.
 18. Panesar SS, Nwaru BI, Hickstein L, Rader T, Hamadah H, Ali DF, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2013 Mar 28;3(1):9. doi: 10.1186/2045-7022-3-9. PMID: 23537345; PMCID: PMC3685580.
 19. Sala-Cunill A, Cardona V. Definition, Epidemiology, and Pathogenesis. *Curr Treat Options Allergy* 2. 2015 may; 2:207–217. <https://doi.org/10.1007/s40521-015-0053-1>.
 20. Arruda LK, Melo JML. A epidemia de alergia: por que as alergias estão aumentando no Brasil e no mundo? *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(1):1-6.
 21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Censo demográfico 2022. Rio de Janeiro; 2023 [atualizado em 22 Dez 2023; citado em 17 Out 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/22827-censo-demografico-2022.html?edicao=38166&t=resultados>.

22. American Academy of Allergy Asthma & Immunology [Internet]. Allergy Statistics. cited 2024 Oct 17. Available from: <https://www.aaaai.org/about/news/for-media/allergy-statistics>.
23. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483-91. doi: 10.1183/09031936.95.08030483. PMID: 7789502.
24. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Sep;113(3):282-9. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.019. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25065979.
25. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054.
26. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Canani RB, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J*. 2018 Jan 4;11(1):2. doi: 10.1186/s40413-017-0179-7. PMID: 29308116; PMCID: PMC5753480.
27. Watanabe AS, Galvão CES, Castro FFM. Alergia a Venenos de Inseto. In: Solé D, Rosário NA, Rubini NPM. *Compêndio de alergia e imunologia clínica: do Básico à Prática Clínica*. Ipanema: Editora dos Editores; 2022. p.469-475.