

A L E R G I A A L I M E N T A R

ANA TODO BOM

ISABEL CARRAPATOSO

CARLOS LOUREIRO

ANABELA MOTA PINTO



(Página deixada propositadamente em branco)

A L E R G I A A L I M E N T A R

A N A T O D O B O M

I S A B E L C A R R A P A T O S O

C A R L O S L O U R E I R O

A N A B E L A M O T A P I N T O

EDIÇÃO

Imprensa da Universidade de Coimbra

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Imprensa da Universidade de Coimbra

CONCEPÇÃO GRÁFICA

António Barros

INFOGRAFIA

Carlos Costa

ILUSTRAÇÕES

Lídia Silva

CAPA

Fotografia de *Prick-Prick* a alimentos.

EXECUÇÃO GRÁFICA

Gráfica de Coimbra

ISBN

978-989-26-0657-6

ISBN Digital

978-989-26-0658-3

DOI

<http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0658-3>

DEPÓSITO LEGAL

365232/13

© 2013 IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A L E R G I A A L I M E N T A R

A N A T O D O B O M

I S A B E L C A R R A P A T O S O

C A R L O S L O U R E I R O

A N A B E L A M O T A P I N T O

ACRÓNIMOS

- AAS** – Ácido acetilsalicílico
- ADCC** – Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- AINEs** – Anti-inflamatórios não esteroides
- APLV** – Alergia a proteínas do leite de vaca
- CCDs** – Cross-reactive carbohydrate determinants
- CD** – Cluster of Differentiation
- CD4Th1** – Células T subpopulação helper 1
- CD4Th2** – Células T subpopulação helper 2
- CD8** – Células T subpopulação citotóxica
- Con A** – Concanavalina
- CSDA** – Diacetato de Carboxifluoresceína
- DBPC** – Duplamente cego controlado com placebo
- DBPCFC** – Provocação oral duplamente cega controlado com placebo
- DCs** – Dendritic Cells
- DRGE** – Doença de refluxo gastro esofágico
- DRGE** – Doença de refluxo gastro esofágico
- ECO** – Enterocolite eosinofílica
- EGE** – Eosinophilic Gastroenteritis
- EGID** – Eosinophilic Gastrointestinal Disorders
- EoE** – Eosinophilic Esophagitis
- FAHF-2** – Food Allergy Herbal Formula 2
- FAST** – *Food Allergy Specific Immunotherapy*
- FLG** – Filagrina
- ICU** – Unidade de Cuidados Intensivos (Intensive Care Unit)
- IFN γ** – interferon gama
- Ig** – Imunoglobulina
- IL** – Interleucina
- iNKT** – Invariant Natural Killer T cells
- IRMA** – Immuno Radio-Metric Assay
- IT** – Imunoterapia
- LTC4** – Leucotrieno C4
- LTP** – Lipid transfer proteins
- M cell** – Célula M
- nsLTPs** – non specific lipid transfer proteins
- OAS** – Síndrome de alergia oral
- OIT** – Imunoterapia oral
- PFAS** – Pollen food allergy syndrome
- PHA** – Fitohemaglutinina
- PPO** – Prova de provocação oral
- PR** – Pathogenesis related
- PT** – Patch Teste
- PWM** – Pokeweed
- RAST** – Radioallergosorbent Test
- SCIT** – Subcutaneous immunotherapy
- SCORAD** – Scoring atopic dermatitis
- sIgE** – IgE específica
- sIgG4** – IgG4 específica
- SLIT** – Imunoterapia sublingual
- SPT** – Skin Prick Test
- SPT** – Teste cutâneo por picada
- SSP** – Seed storage proteins
- TAB** – Teste de ativação dos basófilos
- TGF- β** – Transforming growth factor- β
- TLR** – Toll like receptors
- Treg** – células T reguladoras
- TTL** – Teste de transformação linfoblástica

SUMÁRIO

RESUMO	7
INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO I - EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO	13
HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA A ALIMENTOS.....	20
LEITE DE VACA.....	20
AMENDOIM E NOZ.....	21
OVO DE GALINHA.....	23
CARNES.....	24
PEIXE E MARISCO.....	25
TRIGO.....	25
DOENÇAS ASSOCIADAS À ALERGIA ALIMENTAR.....	25
ANAFILAXIA.....	25
ASMA.....	26
DERMATITE ATÓPICA.....	27
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	27
CAPÍTULO II - ETIOPATOGENIA E CLÍNICA	31
ETIOPATOGENIA.....	33
MECANISMOS IMUNOLÓGICOS.....	34
ALERGÉNIOS ALIMENTARES.....	40
CLÍNICA.....	43
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	43
DIGESTIVAS.....	43
MUCO-CUTÂNEAS.....	47
RESPIRATÓRIAS.....	49
SISTÉMICAS.....	50
FATORES COADJUVANTES.....	52

CAPÍTULO III - DIAGNÓSTICO	57
TESTES CUTÂNEOS	59
TESTES CUTÂNEOS POR PICADA.....	59
TESTES CUTÂNEOS DE CONTACTO	63
PROVAS DE PROVOCAÇÃO ALIMENTAR E DIETAS DE EVICÇÃO	65
IMUNOGLOBULINA-E ESPECÍFICA	67
ATIVACÃO DOS BASÓFILOS POR ESTIMULAÇÃO COM ALERGÉNIOS	73
IMMUNOBLOTTING	75
TESTE DE TRANSFORMAÇÃO LINFOBLÁSTICA.....	76
IMUNOGLOBULINA G4 ESPECÍFICA.....	77
BIÓPSIAS DIGESTIVAS	77
CAPÍTULO IV - TERAPÊUTICAS E QUALIDADE DE VIDA	79
TERAPÊUTICAS ATUAIS	81
TRATAMENTO DO EPISÓDIO AGUDO E PREVENÇÃO.....	81
IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM ALIMENTOS	83
Subcutânea.....	84
Sub-lingual	85
Oral/ indução de tolerância oral a alimentos.....	89
Dietas com alimentos extensamente aquecidos	92
Epicutânea	93
IMUNOTERAPIA COM PÓLENES NAS SÍNDROMES DE ALERGIA ORAL	93
TERAPÊUTICA ANTI-IMUNOGLOBULINA E	94
FORMULAÇÃO TERAPÊUTICA À BASE DE PLANTAS CHINESAS.....	96
TERAPÊUTICA NAS FORMAS MISTAS E NÃO IMUNOGLOBULINA E MEDIADAS.....	97
PERSPETIVAS FUTURAS	98
IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS RECOMBINANTES DE ALIMENTOS	98
CONCLUSÕES.....	98
QUALIDADE DE VIDA.....	99
CASOS CLÍNICOS	105

RESUMO

Existe um desconhecimento generalizado e consentido sobre a verdadeira prevalência, etiologia, patogenia e abordagem terapêutica na alergia alimentar. É premente informar que afeta indivíduos de todos os grupos etários colocando-os frequentemente em risco de vida. Esta é a primeira obra elaborada em português que aborda esta temática.

O desconhecimento dos alimentos alergisantes e a exposição acidental, representam a principal causa de casos de anafilaxia por alergia alimentar com recurso a serviços de emergência médica. As crianças podem estar em situações de risco acrescido pela incapacidade de selecionarem a sua própria alimentação.

No presente trabalho, dividido em quatro áreas fundamentais, procedemos no primeiro capítulo a uma análise crítica dos dados epidemiológicos disponíveis e fatores de risco, no segundo capítulo abordamos aspetos relativos à fisiopatologia e manifestações clínicas, no terceiro capítulo descrevemos a aplicabilidade racional dos métodos de diagnóstico, tendo em conta a sua fiabilidade e utilidade, para finalmente, no quarto capítulo discutirmos as opções terapêuticas, as suas limitações e a interferência desta patologia na qualidade de vida do doente. Terminamos com histórias clínicas de doentes que observámos, e que podem clarificar as mensagens chave que quisemos transmitir. Realça-se também, a imprevisibilidade da evolução clínica e da importância que a consolidação destes conhecimentos tem na abordagem desta doença.

Os estudos epidemiológicos na alergia alimentar referem valores de prevalência dispares o que está na dependência da diversidade da população onde são realizados os estudos, dos grupos etários analisados e metodologia utilizada. Só na metodologia para o estabelecimento de alergia alimentar, podem usar-se questionários, testes cutâneos de alergia, doseamento de IgE específica, provas de provocação alimentar, revisão de registos clínicos, registos de codificação de doenças (International Classification of Diseases – ICD) ou, mesmo a associação dos diferentes métodos.

Estudos de meta-análise revelam uma prevalência global para a alergia alimentar autorreportada para o leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, peixe e marisco de cerca de 13% nos adultos e de 12% nas crianças. A prevalência é de cerca de 3% para todas as idades quando avaliada por sintomas, testes cutâneos e provas de provocação alimentar.

A prevalência de sensibilização a pelo menos um alimento, através da determinação de IgE específica em adultos varia entre 8 e 25%. A prevalência de sensibilização para avelã, amendoim, pêssego, maçã, aipo, kiwi e camarão é semelhante com valores que podem variar entre 1 e 15%.

Nas crianças menores de 3 anos de idade, as reações mediadas por IgE ocorrem em 6 a 8% dos casos. Neste grupo etário a maioria dos casos de alergia é causada por leite de vaca, ovo, amendoim e frutos de casca rígida, trigo, peixe e marisco.

Na alergia alimentar é importante compreender que a clínica enquadrada no grupo etário do doente, fornece indicações preciosas sobre o mecanismo etiopatogénico, apontando para a doença alérgica

mediada por IgE, não mediada por IgE ou mista. Em lactentes, o leite é o alergénio alimentar mais provável. Em crianças mais velhas, especialmente no caso de terem manifestações de eczema, o ovo e farinhas, são os mais implicados. Crianças em fase de diversificação alimentar, assim como adultos, podem desencadear reações ao peixe e marisco bem como a legumes, frutos frescos e frutos de casca rígida. De um modo geral os alimentos responsáveis pela resposta alérgica são constituídos por frações proteicas capazes de promoverem a produção de IgE, a desgranulação de basófilos e mastócitos e a ocorrência de sintomas.

A clínica da alergia alimentar é sistémica, envolvendo simultaneamente ou de forma gradual a pele, o aparelho digestivo e o respiratório. O eczema atópico, urticária, angioedema, dor abdominal, alterações do trânsito gastrointestinal, dispneia sibilante e anafilaxia constituem manifestações características desta patologia. Nas crianças pode também surgir um atraso no desenvolvimento estatoponderal.

No diagnóstico da alergia alimentar, vários tipos de exames podem ser realizados em conformidade com o mecanismo fisiopatológico e o tipo de alimento suspeito. São descritos de uma forma crítica, os testes cutâneos (por picada e contacto), análises de sangue (determinação da IgE específica e teste de ativação de basófilos), biópsias gastrointestinais, bem como testes de provocação alimentar e dietas de evicção. A prova de provação oral é o gold standard do diagnóstico de alergia alimentar, mas o doente corre riscos elevados. Os valores de IgE específica e do diâmetro da pápula nos testes cutâneos de alergia, por exemplo para o ovo, o leite de vaca e o amendoim, podem dar orientações diagnósticas precisas, evitando a realização de provas de provocação oral. A determinação de IgE específica a componentes alergénicos fornece informação sobre reatividade cruzada e prognóstico. Os testes de ativação celular têm particular interesse no estudo das formas de alergia não mediadas por IgE.

O tratamento da alergia alimentar continua a ser sempre o tratamento do episódio agudo e a prevenção da ocorrência de novos episódios. O doente tem de ser ensinado a atuar de forma imediata na reação adversa particularmente nas formas graves e educado no sentido de prevenir novas reações. Há necessidade de instituir tratamentos que protejam de forma eficaz os doentes em caso de exposições acidentais e/ou acelerem a aquisição de tolerância alimentar.

Diversos estudos demonstraram que a imunoterapia específica com alimentos nas formas subcutânea, sublingual e oral constituiu uma opção terapêutica promissora com capacidade de alterar o curso natural da doença. A maioria dos tratamentos foi realizada com extratos de alimentos. Apesar do equilíbrio entre eficácia e segurança ainda ser variável e as reações sistémicas serem demasiado frequentes, a via sublingual constitui a forma que, demonstrando eficácia, é melhor tolerada. A indução de aquisição de tolerância ao alimento ou, a eventual aceleração dessa aquisição, no caso das crianças pequenas, protege o doente de reações nomeadamente a exposições acidentais. A observância crítica de indicadores clínicos e laboratoriais da doença reduz o risco desta intervenção terapêutica que, por ser elevado, só pode ser efetuada em unidades de saúde muito diferenciadas. De um modo geral os adolescentes, particularmente os que apresentam níveis de IgE específica muito elevados têm um risco maior, sendo mais difícil a indução de tolerância. Nalguns casos a indução de tolerância foi conseguida

com o recurso a tratamento adjuvante prévio e, durante as fases iniciais de indução, com anticorpo monoclonal anti-IgE. Utilizando como modelos as alergias graves e persistentes a frutos e a peixes, está em investigação a produção de vacinas utilizando versões hipoalergénicas da LTP do pêssego – Pru p 3- e da parvalbumina de carpa -Cyp c 1- mediante tecnologia recombinante de ADN. Após uma fase pré-clínica de desenvolvimento destas vacinas serão realizados ensaios clínicos de fase I e II em doentes alérgicos que se projectam estar concluídos em 2015.

A alergia alimentar é uma doença com um considerável impacto psicológico e socioeconómico. Foi demonstrado, em todos os grupos etários, que a qualidade de vida está mais afetada quando há história de anafilaxia, alergias alimentares múltiplas e alergias graves a alimentos comuns na dieta.

(Página deixada propositadamente em branco)

INTRODUÇÃO

As reações alérgicas atravessam importantes áreas da medicina e atingem na sua grande heterogeneidade diferentes órgãos e sistemas, como a pele, as vias respiratórias e digestivas. As doenças alérgicas mais importantes incluem a asma, rinoconjuntivite, anafilaxia, urticária, eczema e angioedema, bem como alergias alimentares e a fármacos. Estas doenças apresentam grande variabilidade na sua patocronia, carecendo de uma melhor definição dos subtipos de cada patologia, de forma a definir estratégias eficazes na prevenção, na intervenção diagnóstica e na terapêutica. Uma nova abordagem integrada é essencial para entender como uma rede de interação imunológica, genética e ambiental, conduz a um fenótipo alérgico complexo. Persiste algum desconhecimento dos mecanismos que tornam a doença aguda e autolimitada, ou que, pelo contrário promovem a sua evolução para a cronicidade.

A alergia alimentar afeta indivíduos de todos os grupos etários, colocando-os frequentemente em risco de vida. A prevalência da alergia alimentar é muito influenciada pela metodologia de estudo, sendo observados resultados discrepantes em função das áreas geográficas e dos grupos etários. A intensidade da reação não é facilmente previsível uma vez que varia com a dose de exposição ao alergénio, com o grau de sensibilidade individual e com a presença de fatores coadjuvantes. São numerosos os alimentos suscetíveis de causar a alergia. O correto diagnóstico é dispendioso em tempo e recursos, e impõe um grande conhecimento médico. É fundamental uma grande confiança e cumplicidade com o clínico porque a demora em obter resultados face à complexidade da patologia pode ser frustrante. Não é raro, o doente e os pais desistirem. Igualmente preocupante, é o recurso a profissionais menos escrupulosos e a técnicas não cientificamente comprovadas como aliás é apanágio das patologias graves e de difícil resolução. A restrição alimentar é difícil e mesmo indivíduos informados têm risco de reação adversa acidental por exposição a alergénios alimentares ocultos, representando esta situação a principal causa de casos de anafilaxia que se apresentam a serviços de emergência médica. O receio de reações graves, as incertezas em relação ao risco de futuras reações e o empenho diário numa evicção alérgica estrita colocam condicionalismos importantes na qualidade de vida e no desenvolvimento físico e psicológico dos indivíduos alérgicos e das suas famílias.

Urge uma sensibilização para o problema da alergia alimentar, de forma a que se desenvolvam e aproveem corretas políticas de saúde nesta área. Os agentes de saúde devem estar mais focados em estratégias de cooperação transdisciplinares, na pesquisa de atitudes preventivas sustentáveis, bem como em programas de opções terapêuticas adequados.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Capítulo I

Carlos Loureiro

A epidemiologia constitui uma ciência médica com importância fundamental na compreensão e quantificação da relação exposição-doença no homem, modulando e intervindo ativamente nessa mesma relação. De facto, o indivíduo constitui o modelo de estudo desta ciência e, é ele mesmo, o seu objetivo. O recurso sistemático e imprescindível a dados epidemiológicos representa o sustentáculo da definição de políticas de saúde, particularmente pela caracterização do número de indivíduos portadores de uma patologia específica, da sua distribuição geográfica e por grupos etários, pela gravidade da doença, pelos encargos financeiros diretos e indiretos e por uma gestão de serviços e técnicos de saúde.

Neste contexto e numa perspetiva de racionalização de meios e de recursos, mas também da compreensão da problemática da alergia alimentar, têm sido empreendidos de forma exponencial uma multiplicidade de estudos que, apesar de um esclarecimento cada vez mais preciso dos mecanismos fisiopatológicos, da dinâmica celular e molecular implicados no decurso da alergia alimentar, e de uma melhor caracterização alérgica e imunogénica das principais fontes alérgicas, não têm sido acompanhados de estratégias terapêuticas eficazes.

A alergia alimentar é reconhecida como um problema de saúde nos países desenvolvidos do ocidente e é uma das principais causas de anafilaxia. Como outras doenças mediadas por imunoglobulina E (IgE) a sua prevalência parece estar a aumentar.

Estima-se que cerca de um **quarto da população em geral terá uma reação adversa** a alimentos durante a vida [1], ocorrendo a maioria das reações durante a infância. Nas crianças, 10 a 15% reportam sintomas de alergia alimentar. No entanto a prevalência de reações mediadas por IgE é menor, com um valor de cerca de 6 a 8% nas crianças com menos de 3 anos de idade e de 3 a 4% na população adulta [2].

Há pois, um relativo desconhecimento da **prevalência da alergia alimentar** na população em geral que está intimamente relacionado com as metodologias empregues nos diversos estudos.

Uma variável é a definição da amostra e a sua representatividade na população em geral, assim como o número de indivíduos que efetivamente aceitam participar no estudo. Além da limitação inerente à seleção do país de origem, a maneira como uma amostra é definida é de vital importância para estimar conclusões na população em geral. Também, a taxa de participação pode determinar a validade da aplicabilidade dos resultados de um estudo à população como um todo. Idealmente, após uma amostra aleatória ser definida todos os indivíduos selecionados para o estudo deveriam concordar em participar. Como a população da amostra é mais restrita do que a população geral e como as taxas de abandono acentuam essa diferença, a inferência dos dados para a população em geral torna-se mais problemática. Não sendo universalmente consensuais os valores de taxas de abandono de um estudo, em termos gerais, pode considerar-se que taxas de abandono superiores a 30 por cento, são uma limitação para a generalização de resultados. Os estudos que avaliam fatores como incidência, prevalência e história natural numa região geográfica definida têm, naturalmente, maior validade como estimativas dos parâmetros populacionais do que os estudos que avaliam amostras de doentes provenientes de estabelecimentos de saúde e naturalmente, da descrição de casos clínicos.

Outra limitação no conhecimento real da prevalência relaciona-se com os **critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar** por dificultarem a comparabilidade de resultados. De facto, para o estabelecimento de alergia alimentar podem utilizar-se questionários, testes cutâneos de alergia, doseamento de IgE específica (*specific IgE* - sIgE) sérica, provas de provocação alimentar, revisão de registos clínicos, registos de codificação de doenças (*International Classification of Diseases* – ICD) ou, mesmo a associação destas metodologias. A taxa de resposta a **inquéritos** não se correlaciona com os outros métodos. Wood et al. usaram questionários para avaliar os sintomas de alergia alimentar provável em 457 jovens adultos que faziam parte de uma coorte epidemiológica de base populacional. Avaliaram, também, a sensibilização nos mesmos indivíduos através da realização de testes cutâneos [3]. Vinte e dois por cento dos doentes relataram uma reação a alimentos, sendo os produtos lácteos, peixe e mariscos e ainda frutos os mais frequentemente relatados como causadores de reações alérgicas. Treze por cento dos indivíduos estavam sensibilizados para pelo menos um extrato de alérgeno alimentar, sendo o camarão e o amendoim os mais frequentes. Apenas sete indivíduos que relataram reações em resposta à ingestão de determinado alimento tinham um teste cutâneo positivo para esse mesmo alimento. Num estudo de alergia ao **leite de vaca**, Eggesbo et al. compararam crianças com uma reação ao leite percebida pelos pais com crianças com uma reação ao ovo, também percebida pelos pais e com crianças sem reações a qualquer alimento [4]. Todas as crianças foram então submetidas a um protocolo de diagnóstico, que incluiu a realização de testes cutâneos de alergia para o ovo e leite, doseamento de IgE específica, e provas de provocação alimentar. Entre 54 crianças com reações ao leite percebidas pelos pais, 33 por cento tinham alergia ao leite de vaca confirmada ou considerada provável. Entre as 32 crianças com reações ao ovo uma tinha alergia a leite de vaca identificada por provas de provocação oral, duplamente cegas, controladas com placebo (*double blind placebo controlled food challenge* - DBPCFC) e duas outras crianças tinham alergia provável ao leite de vaca. Entre as 17 crianças sem nenhuma reação alimentar percebida pelos pais, uma tinha uma prova de provocação alimentar positiva ao leite de vaca. Também, num estudo que incluiu 15 doentes com provas de provocação alimentar positivas ao leite de vaca, trigo, ovo e farinha de centeio, nenhum teve um teste cutâneo positivo ou um doseamento de IgE específica para esses alimentos [5]. Consequentemente, diferentes critérios para o diagnóstico de alergia alimentar identificam diferentes percentagens de indivíduos como alérgicos. As DBPCFC constituem o exame de eleição para se estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar. Uma prova é considerada positiva se, após a ingestão do alimento em causa, surgirem sintomas como urticária, angioedema ou anafilaxia. No entanto, não há consenso quanto à interpretação de sintomas subjetivos, tais como dor abdominal ou náuseas, ou, mesmo sinais objetivos como o aparecimento de urticárias ou *rush* transitórias durante o exame. Como este procedimento é dispendioso, moroso, e induz reduzidas taxas de participação em estudos epidemiológicos, tem vindo a ser substituído por provas de provocação alimentar abertas sem o uso de placebo.

Um exemplo de como uma pequena alteração metodológica leva a uma prevalência marcadamente diferente da alergia alimentar é ilustrado num estudo sobre a prevalência de alergia ao **ovo** em crianças [6]. Entre 2848 crianças com um ano de idade, 9% tinham alergia ao ovo definida por testes cutâneos

de alergia e por provas de provocação alimentar quando se utilizaram extratos de ovo cru para efetuar quer os testes cutâneos quer as provas de provocação oral. No entanto, verificaram que apenas 19,7% das crianças com alergia ao ovo cru tiveram uma prova de provocação positiva com ovo cozido a que correspondia uma prevalência de alergia ao ovo de 2,2%, valor idêntico ao de outros estudos epidemiológicos que utilizaram extratos comerciais de ovo para a realização de testes cutâneos e ovo cozido para as provas de provocação alimentar. Este estudo destaca como é possível subestimar a prevalência de alergia alimentar, em função do extrato e condição dos alimentos utilizados para realizar testes cutâneos e provas de provocação alimentar.

Na atualidade, considera-se que a prevalência de alergia alimentar tem vindo a aumentar, com base nos resultados de estudos epidemiológicos. Com efeito, refira-se a alergia ao **amendoim** avaliada em três estudos efetuados em crianças entre os 3 e 4 anos de idade residentes numa mesma zona geográfica, conduzidos entre o ano de 1994 e 2004 [7]. Inicialmente, as taxas de prevalência variaram entre 1,3 e 3,3% o que poderia traduzir um aumento da prevalência de alergia ao amendoim. No entanto, no terceiro estudo a prevalência estimada foi de 2%, traduzindo uma estabilização nos valores de prevalência. Também, a metodologia adotada para a definição de alergia ao amendoim nos diferentes estudos não foi a mesma o que impossibilita ou dificulta a comparabilidade dos resultados.

Uma meta-análise sobre a prevalência de alergia alimentar em geral reuniu dados de 51 estudos que foram estratificados por idade, e análises da prevalência de cada um dos cinco principais alimentos: **leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, peixe e crustáceos** [8]. Os dados foram também estratificados pelo método utilizado em cada estudo para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar: sintomas autorreportados, sensibilização, definida por testes cutâneos de alergia ou por níveis de IgE sérica, e provas de provocação alimentar. Os dados foram reunidos entre os estudos, embora com grande heterogeneidade dos resultados. De facto, taxas de prevalência de alergia alimentar variaram entre 3 e 35% nos diversos estudos. Pese embora este facto, que os autores ressaltam, a prevalência global para a **alergia alimentar autorreportada** para qualquer alimento foi de 13% nos adultos e de 12% nas crianças. Resultados agrupados para **alergia a qualquer alimento** eram muito menores, cerca de 3% para todas as idades, quando avaliada por sintomas, testes cutâneos de alergia e provas de provocação alimentar. Para determinados alimentos, resultados agrupados mostraram que a prevalência era maior para o leite, com uma prevalência de 3,5% quando definida por sintomas, 0,6% por testes cutâneos, e 0,9% por provas de provocação alimentar e menor para os peixes e mariscos, com uma prevalência de 0,6% por sintomas, 0,2% por testes cutâneos e 0,3% por provas de provocação. Mais uma vez, vale a pena salientar que a heterogeneidade encontrada para a maioria das análises agrupadas, era estatisticamente significativa, indicando diferenças inexplicáveis entre os estudos. Também, o intervalo de confiança de 95% para muitos resultados agrupados foi muito amplo, traduzindo uma falta de precisão na estimativa dos valores de prevalência da alergia alimentar para a população em geral.

Estes resultados, alertam para a necessidade de se utilizarem metodologias uniformes tendo em vista a comparabilidade dos resultados observados entre os diferentes estudos.

Numa revisão sistemática que incluiu 36 estudos sobre a prevalência da alergia alimentar para **vegetais, legumes, noz, trigo e soja** com base em sintomas autorreportados, a prevalência de alergia a frutos variou entre 0,02% e 8,5%, para legumes e vegetais entre 0,01% e 13,7%, para noz entre 0% e 4,1%, para o trigo entre 0,2% e 1,3% e para a soja entre 0% e 0,6%. A prevalência de alergia definida por sensibilização e por provas de provocação alimentar tiveram menor variabilidade para os diversos alimentos em análise, variando a prevalência de alergia para frutos entre 0,02% e 4,3% e para os vegetais entre 0,01% e 2,7% [9].

A **prevalência de sensibilização** alimentar em 4522 indivíduos, dos 20 aos 44 anos de idade, residentes em 13 países, avaliada pela determinação de sIgE para 24 alimentos, concluiu que a prevalência de sensibilização para qualquer um dos 24 alérgenos alimentares testados, variava entre 7,7% na Islândia, e 24,6% em Portland, nos Estados Unidos da América. [10]. Os padrões de sensibilização para cada alimento variaram entre as diferentes populações, sendo essa variação de 0,4% a 14,9% para a avelã, de 0,8% a 9,3%, para o amendoim, de 0,3% a 11,7% para o pêsego, de 0% a 10,3% para a maçã, de 0% a 7% para o kiwi, de 0% a 4,5% para a banana, de 0% a 3,6% para o melão, de 0% a 8,6% para o aipo, de 1% a 9,7% para sementes de sésamo, de 0,7% a 5,7% para o milho, de 0% a 4,7% para a soja, de 0% a 2,3% para o leite, de 0% a 1,5% para o ovo, de 0% a 10,2% para o camarão e de 0% a 0,9% para o peixe (Quadro 1.1).

Quadro 1.1 Prevalência da Alergia Alimentar (%)

	Alemanha	Itália	França	Bélgica	USA	Austrália	Espanha	Noruega	Suécia	Reino Unido	Islândia	Suíça
Avelã	14,7	7,7	5	6	14,9	4,1	2,6	12,8	11,8	4,9	0,4	12,6
Amendoim	4,2	3,6	3	2	9,3	3	1,9	0,8	1	1,5	1,2	-
Pêssego	11,7	7,5	5,5	8,2	3,5	3,1	3,8	2,7	6,5	2,9	0,3	9,6
Maçã	10,3	5,7	4,7	7	1,7	2,6	2,2	5,4	5,1	1,8	0	4,8
Kiwi	7	6,3	5	5,2	5,2	4,1	1,8	3,2	3,4	1,5	0,7	0
Banana	3	4,2	4,4	4,5	0	2,6	2,4	2,2	1,6	1	1	0
Melão	1,8	2,8	3,6	3,4	0	2,1	1,2	0,6	0,5	0,5	0	0
Aipo	8,6	6,5	4,3	4,6	4,2	2,1	1	2,9	4	1,4	0	0
Sésamo	5,6	4,1	4,2	3,2	4,9	5,1	3,1	2,2	2,1	2,1	1	9,7
Milho	5,7	5,2	3,9	2,9	4,9	3,4	3,2	1,4	1,7	2	0,7	3,2
Soja	3,3	3,6	3,2	1,7	4,7	1,8	1,9	0,8	0,6	1	0	-
Leite	1,3	2,1	0,1	0,6	2,3	1,1	0,1	1,3	1,3	0,5	0	-
Ovo	0,3	0	0,1	0,6	0	0,5	0,3	1,5	0,5	0,5	0,4	-
Camarão	4,4	10,2	7	5,1	0	2,4	4,9	6,3	4,8	6,2	2,8	0
Peixe	0,9	0	0	0	0	0	0,5	0,3	0,3	0,2	0	-
Qualquer alimento	21,8	21,9	14,1	16,8	24,6	15,4	11,1	21,7	17,2	14,5	7,7	-

Quadro adaptado de: Peter Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010; 65: 1182–1188.

Um estudo avaliou a prevalência de **alergia alimentar percebida pelos pais**, em crianças de diferentes países europeus utilizando uma metodologia uniforme. Uma amostra representativa da população em geral da Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Itália, Polónia e Suíça foi aleatoriamente contactada por via telefónica. A prevalência da alergia alimentar reportada pelos pais foi de 4,7% e era mais frequente em crianças do sexo masculino (5%) do que do sexo feminino (4,4%), sendo as crianças da faixa etária dos 2 a 3 anos de idade (7,2%) as mais afetadas. A incidência variou entre 1,7% na Áustria e 11,7% na Finlândia. Os alimentos mais frequentemente identificados foram o leite (38,5%), frutos (29,5%), ovos (19%) e vegetais (13,5%). Os sintomas mais frequentes foram os cutâneos (71,5%), gastrointestinais (27,6%) e respiratórios (18,5%) [11].

Quando os pais são inquiridos sobre reações adversas a alimentos nos seus filhos, até 30 por cento fornece respostas positivas, embora as taxas de alergia alimentar verificáveis por outras metodologias sejam menores. A sensibilização e/ou alergia alimentar estão presentes em 5 a 10 por cento das crianças jovens com um pico de prevalência ao ano de idade.

Estudos que avaliam a sensibilização a alergénios alimentares sobrevalorizam a verdadeira prevalência de reações alérgicas a alimentos, porque nem todas as crianças sensibilizadas terão sintomas após a ingestão do alimento em causa.

O pico de prevalência da alergia alimentar é cerca de 6 a 8% no **primeiro ano de idade**, embora taxas até 10% tenham sido observadas diminuindo progressivamente, até ao final da infância, para 3 a 4%. Estudos prospetivos que avaliaram reações adversas a alimentos em crianças, desde o nascimento até aos dois anos idade, determinaram uma incidência cumulativa de reações adversas a alimentos de 35% aos dois anos de idade. O leite de vaca, frutas (citrinos e morangos) e legumes (tomate) são responsáveis por quase dois terços de todas as reações. O leite de vaca é o alimento mais frequentemente identificado, com uma incidência cumulativa de 12%. Outros alimentos como o ovo (4,4%), peixe (3%), noz (2,1%), e cereais (1,4%) são também frequentemente identificados. A duração da alergia aos alimentos é geralmente de curta duração, com resolução ao fim de seis meses em cerca de 60% dos casos [12].

Estudos em crianças avaliadas anualmente para a deteção de sIgE estimaram taxas globais de incidência anual de sensibilização alimentar de 10% no primeiro ano de vida com diminuição progressiva até aos 3% pelos 6 anos de idade. A sensibilização ao ovo de galinha e ao leite de vaca são as mais frequentes, seguidas de trigo e soja.

HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA A ALIMENTOS

LEITE DE VACA

A prevalência de alergia alimentar é significativamente menor se a alergia for determinada pela observação clínica de sintomas após a ingestão de determinado alimento. Foram avaliadas 1749 crianças, desde o nascimento até 1 ano de idade, com o objetivo de estimar a prevalência da alergia ao leite de vaca [13]. A avaliação incluiu uma história clínica, provas de provocação oral e determinação de sIgE sérica, observando-se uma prevalência de 2,2% ao leite de vaca.

Um estudo retrospectivo efetuado em 807 doentes definiu o diagnóstico de alergia ao leite de vaca com base na história de sintomas claramente associados com a exposição ao leite, por uma prova de provocação alimentar positiva, pela melhoria da evolução clínica de dermatite atópica ou de outros sintomas com a evicção de leite, testes cutâneos de alergia e doseamento de IgE específica. A média de idade na primeira consulta foi de 13 meses, e os doentes foram acompanhados em média durante 54 meses. Cerca de dois terços dos doentes eram do sexo masculino. Os sintomas iniciais de apresentação foram: manifestações cutâneas em 85% dos casos, incluindo urticária, angioedema, eczema, ou erupção cutânea inespecífica; gastrointestinais em 46%, incluindo vômitos e diarreia; respiratórias inferiores em 14%, traduzidos por pieira, tosse, estridor ou dispneia e respiratórias superiores em 6%, incluindo congestão nasal e rinite. A maioria dos doentes tinha outras condições atópicas: 49% tinham asma, 40% tinham rinite alérgica e 71% tinham eczema. Quase todos os doentes, 91%, associavam uma alergia a outro alimento além do leite de vaca. O ovo era o alimento mais comum, em 79% dos casos, seguido do amendoim, 73%, noz em 51%, soja em 41% e trigo em 35% dos casos (Quadro 1.2) [14].

A percentagem de doentes que adquiriu tolerância à ingestão do leite de vaca variou de acordo com os critérios utilizados: uma prova de provocação oral negativa; valores de sIgE inferior a 3 KU/L e ausência de reações nos últimos 12 meses; sIgE inferior a 15 KU/L e ausência de sintomas após a ingestão de leite nos últimos 12 meses. A percentagem de doentes que superaram a alergia aos 4 anos de evolução, foi de 5, 19 e 26%, respetivamente, sendo aos 8 anos de evolução de 21, 42 e 56%. Foram considerados preditores de aquisição de tolerância, valores baixos de sIgE para o leite assim como a ausência de asma e de rinite alérgica [15].

Em 139 crianças alérgicas ao leite de vaca, seguidas entre o ano de 1997 e 2006, 81% tinham sintomas cutâneos, 55% sintomas gastrointestinais, 16% respiratórios e 3% anafilaxia. A associação com outras doenças alérgicas era frequente, nomeadamente com asma 32%, eczema 20%, rinoconjuntivite 20% e 19% com outras alergias alimentares. Nestes doentes, verificou-se uma aquisição de tolerância de 0% aos 2 anos de evolução, de 22% aos 5 anos e de 43% aos 10 anos. Valores elevados de sIgE, maiores dimensões das pápulas dos testes cutâneos bem como a associação com asma e rinite foram considerados fatores de risco para aquisição de tolerância [15].

Quadro 1.2 - Caracterização de doentes com alergia ao leite de vaca

Número de doentes	807
Idade na 1ª consulta	13 meses
Sexo, n (%)	
Masculino	527 (65)
Feminino	280 (35)
Outras doenças atópicas, (%)	
Asma	393 (49)
Rinite alérgica	326 (40)
Eczema	572 (71)
Manifestações iniciais de alergia ao leite de vaca, n (%)	
Cutâneas	687 (85)
Gastrointestinais	369 (46)
Respiratórias inferiores	115 (14)
Respiratórias superiores	47 (6)
Atraso de crescimento	48 (6)

Adaptado de: Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5):1172-7.

AMENDOIM E NOZ

A alergia ao amendoim e noz são frequentemente estudados em conjunto na medida em que coexistem em até 40% dos doentes. Os resultados cumulativos de vários estudos nos Estados Unidos e na Europa estimaram uma prevalência ao amendoim e frutos de casca rígida de 0,4 a 1,3% em crianças, e de 0,5 a 1% na população em geral. A sensibilização e reatividade clínica ao amendoim e noz foram estudados numa coorte de crianças [16]. Todas as crianças nascidas durante o mesmo ano foram recrutadas e seguidas prospectivamente. Aos quatro anos de idade, 1,2% das crianças desenvolveram testes cutâneos positivos para amendoim ou frutos de casca rígida e destas, 0,6% tiveram provas de provocação oral positivas. Vários estudos têm sugerido que a prevalência de alergia ao amendoim está a aumentar ao longo do tempo. Nos Estados Unidos, a prevalência relatada de alergia a amendoim em crianças aumentou de 0,4% em 1997 para 1,4% em 2008 sendo a prevalência estimada de sensibilização na população em geral, de 1,3%, com base em doseamentos de IgE específica.

Num estudo efetuado em 9252 famílias, inquiridas sobre sintomas de alergia alimentar, um total de 4855 agregados familiares, representando 13493 indivíduos, colaborou no estudo. Das famílias participantes, apenas 3 por cento relatou a existência de um ou mais indivíduos com alergia a amendoim, a noz ou a ambos. A alergia ao amendoim foi observada em 0,4 por cento da população, enquanto a alergia a qualquer fruto de casca rígida foi estimada em 1,2 por cento. Não houve diferenças significativas dos valores de prevalência de alergia entre indivíduos negros e caucasianos. Houve um predomínio global de alergia ao amendoim/noz em

crianças em comparação com os adultos e, entre os adultos, houve um predomínio nos indivíduos do sexo feminino. Pelo contrário, nas crianças, a alergia ao amendoim e noz foi maior nos indivíduos do sexo masculino.

Os sintomas de alergia ao amendoim ou a noz mais frequentemente referidos foram: opressão orofaríngea 53%; dispneia 41%; sibilos 29%; angioedema 51%; urticária 47%; vômitos 17%; diarreia 6% e perda de consciência em 6% (Quadro 1.3) [17].

Quadro 1.3 - Prevalência de alergia a frutos de casca rígida, de acordo com a raça/etnia, idade e sexo

		Frutos de casca rígida	Amendoim e Noz	Amendoim	Noz	Não especificado
	População total	%	%	%	%	%
Caucasianos	9867	1,2	0,3	0,4	0,4	0,1
Negros	1222	0,7	0,3	0,3	0,2	0,1
Hispânicos	765	1,3	0,3	0,4	0,7	0
Sexo/Idade						
Masculino <18 anos	1526	1,7	0,26	0,98	0,33	0,13
Feminino < 18 anos	1473	0,68	0,27	0,2	0,14	0,07
Masculino > 18 anos	4338	0,85	0,16	0,28	0,35	0,07
Feminino > 18 anos	4962	1,65	0,32	0,44	0,71	0,18

Adaptado de Scott H. Sicherer, Anne Muñoz-Furlong, BA, and Hugh A. Sampson. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: A 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203-7.

Os primeiros estudos de alergia ao amendoim sugeriam que esta alergia persistia sempre para faixas etárias mais idosas, no entanto, é agora reconhecido que até um quarto dos doentes se tornam tolerantes ao longo do tempo. Os indivíduos que se tornaram tolerantes tinham uma história de pápulas de menores dimensões nos testes cutâneos e um menor número de alergias a outros alimentos. Outros estudos demonstraram que as taxas de resolução de sintomas podem ser superiores a 20%.

A avaliação de comportamentos alimentares e reações recorrentes em doentes que adquiriram tolerância, demonstrou que a ingestão episódica desencadeante de sintomas, era quase inexistente [18].

Existem poucos dados sobre a resolução de alergia a noz. Num estudo que utilizou DBPCFC para confirmar a perda de reatividade clínica, a resolução de alergia a noz foi estimada em 9%. A taxa de tolerância foi inversamente correlacionada com o valor de sIgE. A gravidade da reação inicial e uma história de aquisição de tolerância a outros alimentos, não constituíram fatores preditivos de aquisição de tolerância a noz [19].

Os resultados seriados dos testes cutâneos de alergia parecem ser, também, um bom indicador de resolução ou de persistência de alergia a frutos de casca rígida. A investigação de preditores clínicos e

laboratoriais de resolução de alergia em crianças com idades inferiores a dois anos e com o diagnóstico de alergia a amendoim, concluiu que o diâmetro da pápula superior a 6mm ou uma sIgE superior a 3 kU/L antes da idade de dois anos constituíam preditores independentes de alergia persistente aos oito anos. Doentes que tivessem adquirido tolerância tinham tendência a ter pápulas de tamanho decrescente entre as idades de um e quatro anos, enquanto os doentes com alergia persistente tinham pápulas cada vez maiores nos testes cutâneos. As características clínicas, a presença de outras doenças atópicas, a idade no momento do diagnóstico e a gravidade das reações iniciais aos frutos de casca rígida não se correlacionam claramente com a persistência da alergia nem com a aquisição de tolerância.

Independentemente do valor preditivo dos exames referidos, a prova de provocação oral continua a ser essencial para estabelecer a perda de alergia, já que alguns doentes mantêm sintomas, mesmo na presença de outros exames negativos [20].

OVO DE GALINHA

A alergia ao ovo de galinha é uma das alergias alimentares mais comuns na infância. A presença de alergia ao ovo é um marcador para a sensibilização subsequente a aeroalergénios, bem como para posterior desenvolvimento de asma. A prevalência da alergia ao ovo afeta 1 a 2 % das crianças. Em estudos populacionais, com base em provas de provocação oral, duplamente cegas, controladas com placebo, realizados em diferentes países na Europa e nos Estados Unidos a prevalência de alergia ao ovo não foi superior a 2%.

A alergia ao ovo desaparece geralmente alguns anos após o diagnóstico. A taxa de resolução de alergia ao ovo situa-se em cerca de 50% das crianças aos 3 anos podendo atingir os 60% aos cinco anos após o diagnóstico. Crianças, com alergia ao ovo seguidas em consultas diferenciadas têm a resolução dos sintomas mais prolongada no tempo o que poderá traduzir uma avaliação de casos com maior gravidade clínica comparativamente aos casos seguidos por não especialistas.

A maior parte dos casos desenvolve tolerância durante a infância ou adolescência. A resolução dos sintomas definida a partir de um teste de provocação oral negativo, com ovo inteiro cozinhado ocorre em 4, 26, 48, e 68% das crianças com idades de 4, 8, 12 e 16 anos, respetivamente. Um valor de sIgE para ovo superior a 50 kU/L era um marcador de persistência da alergia ao ovo na população estudada. A tolerância ao ovo em assados é comum, e geralmente ocorre em idades mais precoces do que a tolerância ao ovo mal cozido ou cru. A idade média de tolerância ao ovo bem cozido é de cerca de 6 anos e de 10 anos para o ovo cru. Valores de sIgE diminuíram mais rapidamente em crianças que desenvolveram tolerância do que nas que mantinham alergia persistente. O valor percentual da diminuição dos valores de sIgE correlaciona-se com a probabilidade de a criança ter um teste de provocação oral negativo: para reduções do valor de sIgE em 50, 75, 90 e 99%, havia uma probabilidade da provocação oral ser negativa em 52, 65, 78 e 95%, respetivamente. De facto, para o mesmo grupo etário, os valores mais elevados de sIgE correlacionavam-se com persistência de alergia ao ovo (Quadro 1.4) [21].

Quadro 1.4 - Valores de IgE específica ao ovo em doentes com alergia persistente e em doentes que adquiriram tolerância

Idade Variação em meses	Persistência de alergia ao ovo em KU/L (n)	Aquisição de tolerância ao ovo em KU/L (n)
0-23	11,2 (573)	3,4 (93)
24-47	7,9 (703)	1,8 (166)
48-71	7,6 (467)	1,8 (103)
72-95	5,1 (199)	1,5 (60)
96-119	5,6 (114)	1,2 (33)
120-143	4,3 (73)	1,8 (18)
144-167	3,8 (36)	2,2 (8)
168-191	6,9 (18)	0,7 (5)
192-216	4 (9)	0,6 (3)

Adaptado de: Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Dec;120(6):1413-7.

CARNES

A alergia à carne é relativamente pouco frequente, embora a incidência global e a prevalência na população em geral não sejam conhecidas. Entre doentes com alergia alimentar, a alergia à carne tem sido reportada em cerca de 3 a 15% dos casos em crianças, e em 3 % dos adultos. A baixa prevalência de alergia a carne tem sido atribuída ao fato de a maioria da carne ser consumida cozinhada, o que geralmente reduz a imunogenicidade dos alergénios. O tipo de carnes que causam alergia parece estar relacionado com a sua importância na alimentação, sendo a carne bovina a mais associada a alergia, com uma prevalência entre 1,5 a 6,5% entre as crianças com dermatite atópica ou com outras alergias alimentares. No entanto, a prevalência de alergia a carne bovina pode ser de 20% em crianças alérgicas ao leite de vaca. Reações alérgicas a carne de porco, carneiro, coelho, frango, peru, canguru, focas e baleias têm sido descritas. Em geral, a alergia a carne de mamíferos é mais prevalente do que a alergia a aves.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de alergia a carne não foram definidos havendo, no entanto, indicadores que sugerem que as crianças com dermatite atópica ou alergia ao leite de vaca estejam em maior risco [22].

Crianças com alergia ao leite de vaca e a carne tendem a superar tanto a sensibilidade à carne bovina como ao leite de vaca. A tolerância à carne ocorre após um período médio de três anos, e de um modo geral surge previamente à tolerância ao leite de vaca em pessoas alérgicas a ambos os alimentos. Há poucos dados publicados sobre a história natural da alergia a carne em adultos, havendo casos de aquisição de alergia na idade adulta que nem sempre persiste.

PEIXE E MARISCO

De um total de 5789 famílias, 327 (5,9%) identificaram um ou mais indivíduos com alergia a peixe e marisco. Nesta população a prevalência autorreportada para alergia foi de 2,3%, sendo de 0,4, 2 e 0,2% para a alergia a peixe, a crustáceos e a ambos, respetivamente. Nas crianças as taxas de prevalência foram significativamente menores do que nos adultos, sendo a alergia ao peixe de 0,2% *versus* 0,5%, a alergia ao marisco de 0,5% *versus* 2,5% e para ambos 0,6% *versus* 2,8%. Indivíduos do sexo feminino, tinham taxas de prevalência de alergia autorreportada maiores comparativamente aos indivíduos do sexo masculino para o marisco, 2,6% *versus* 1,5% e para o peixe 0,6% *versus* 0,2%.

Em relação à raça ou etnia, as maiores taxas de alergia aos peixes e marisco foram relatados em indivíduos negros. Os sintomas mais frequentes de alergia aos crustáceos foram: urticária, 60%; angioedema, 70%; vômitos, 20%; diarreia, 21%; tosse, 19%; dispneia, 54%; sibilos 32%; prurido oral, 39%; opressão na orofaringe, 51% e vertigens 34%. Múltiplas manifestações clínicas ocorreram frequentemente no mesmo indivíduo. Os sintomas de alergia aos peixes tiveram a seguinte frequência: urticária, 69%; angioedema, 71%; vômitos, 27%; diarreia, 23%; tosse, 23%; dispneia, 48%; sibilos, 47%; prurido oral, 52%; opressão na orofaringe, 62% e vertigens 45%. Também ocorreram frequentemente múltiplas manifestações clínicas no mesmo indivíduo [23].

TRIGO

Num estudo que avaliou 103 doentes com alergia ao trigo entre o ano de 1993 a 2007, 66% eram do sexo masculino e com uma idade média na primeira consulta de 19 meses, concluiu que a maioria dos doentes tinha associadas outras doenças atópicas: 87% eczema, 67% asma e 60% rinite alérgica. A maioria dos doentes também tinha alergias a outros alimentos, sendo o leite (70%) o ovo (56%) e a soja (50%) os mais comuns. As manifestações clínicas cutâneas foram as predominantes em mais de metade dos casos. A aquisição de tolerância foi superior a 50% aos 8 anos de idade [24].

DOENÇAS ASSOCIADAS À ALERGIA ALIMENTAR

ANAFILAXIA

Há grandes variações nas taxas de hospitalização ou de atendimento em serviços de urgência que vão desde 1 por 100000 habitantes por ano até valores de 70 por 100000 habitantes por ano. Estas

diferenças podem ser explicadas pela diversidade dos métodos de estudo e/ou das populações em análise. A percentagem de casos de anafilaxia motivados por alergia alimentar pode variar entre 16 e 65%.

Em alguns estudos o número de hospitalizações por anafilaxia parece aumentar com a idade, enquanto outros identificam mais casos de anafilaxia em crianças do que em adultos. Na série de casos de mortes por anafilaxia, a maioria é atribuída a amendoim, noz e peixe [25].

A **anafilaxia induzida pelo exercício** pode, em alguns doentes ocorrer apenas se associada à ingestão de certos alimentos. A um inquérito enviado a 671 doentes com o diagnóstico de anafilaxia induzida pelo exercício, responderam 365, tendo 279 critérios de asma induzida por exercício. Quase três quartos dos doentes eram do sexo feminino com uma idade média de 37 anos e início dos sintomas aos 26. O número médio de episódios por ano foi de 14,5 e os sintomas mais frequentes foram prurido 92%, urticária 86%, angioedema 72%, rubor 70% e dispneia 51%. Identificaram um desencadeante alimentar 37% dos doentes. Os alimentos mais frequentes foram os crustáceos 16%, álcool 11%, tomate 8%, queijo 8% e aipo 7% [26].

Num estudo realizado no Japão que incidiu numa população escolar, a frequência de anafilaxia induzida pelo exercício físico foi de 0,03% e não houve diferenças entre o sexo feminino e masculino, sendo muito reduzida a prevalência de anafilaxia pelo exercício associada a alimentos [27].

ASMA

A asma como manifestação de alergia alimentar é pouco frequente, no entanto a alergia alimentar constitui um fator de risco para asma. A alergia alimentar autorreportada e a gravidade da asma foi avaliada em 203 adultos asmáticos. Os doentes que reportavam sintomas convincentes a pelo menos um alimento, cerca de 22%, tinham maior probabilidade de terem tido uma hospitalização e um maior número de visitas aos serviços de urgência por asma do que os asmáticos sem alergia alimentar.

A presença de sensibilização alimentar foi avaliada, em 504 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 9 anos de idade, através da realização de testes cutâneos de alergia e do doseamento de sIgE. Em 45% das crianças asmáticas observou-se sensibilização para pelo menos, um alimento. As sensibilizações mais comuns foram o leite, o amendoim, o ovo e o trigo. Crianças asmáticas sensibilizadas a alergénios alimentares tinham uma maior taxa de hospitalização e também requeriam uma maior dose de corticosteroides, para controlo da asma, do que crianças asmáticas não sensibilizados a alimentos [28].

Os registos médicos de doentes internados por asma numa unidade de tratamento intensiva pediátrica foram comparados com doentes internados por asma, mas sem exigirem tratamento intensivo e, também, com doentes com asma seguidos em ambulatório. A presença de alergia alimentar foi significativamente mais provável em doentes internados nos cuidados intensivos do que em qualquer um dos grupos de comparação [29].

Variações da reatividade brônquica em resposta à estimulação com metacolina antes e após a realização de provas de provocação alimentar em doentes com alergia alimentar e asma permitem concluir que as reações alérgicas induzidas por alimentos podem aumentar a reatividade das vias aéreas [30].

DERMATITE ATÓPICA

A história natural da hipersensibilidade alimentar em crianças está muito associada à dermatite atópica. Foram avaliadas 113 crianças com dermatite atópica grave, 93 das quais tinham pelo menos uma reação cutânea a uma bateria padrão de alérgenos alimentares. O ovo, amendoim e leite foram os alimentos que provocavam mais respostas positivas. Num seguimento prospetivo estudaram-se 75 crianças dos 3 aos 18 anos, com um diagnóstico de alergia alimentar efetuado por provas de provocação alimentar que tinham outras doenças atópicas: 44% tinham rinite alérgica e asma, 27% tinham rinite alérgica. Sessenta por cento dos doentes eram alérgicos a um único alimento, 28% eram alérgicos a dois alimentos e 8% a três alimentos. O amendoim, leite e ovos induziam mais frequentemente provas de provocação alimentar positivas. Após o diagnóstico inicial, todas as crianças cumpriram dietas de restrição durante dois anos sendo de novo submetidas a testes de provocação alimentar. Vinte e seis por cento dos doentes perderam sensibilidade alimentar sintomática. A reintrodução dos alimentos na dieta, aos quais os doentes eram alérgicos, não desencadeou recorrência dos sintomas nem agravamento da dermatite atópica, durante um período de seguimento de seis meses a quatro anos. Os doentes com sintomas cutâneos e respiratórios na prova de provocação alimentar diagnóstica inicial tinham menor probabilidade de superar a sua alergia alimentar comparativamente aos doentes com sintomas cutâneos e gastrointestinais [31, 32].

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Crianças caucasianas do sexo masculino constituem a maioria dos doentes com esofagite eosinofílica e são diagnosticadas nos primeiros três anos de vida. Os sintomas mais frequentes são vômitos, dor abdominal, azia, disfagia, diarreia, tosse e recusa alimentar. Cerca de 60% dos doentes testados têm alergia alimentar. Nos casos em que existe alergia identificada, os alimentos mais frequentemente envolvidos são o ovo, o amendoim, a soja, o leite e o trigo. Em estudos com acompanhamento durante vários anos, a maioria dos doentes permanece sintomática e a resolução é pouco comum, com valores entre 2 a 14%, diferindo a progressão da eosinofilia, conforme os doentes analisados [33, 34].

REFERÊNCIAS

- [1] Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weig L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*. 2001 Dec;56(12):1172-9.
- [2] Sampson HA. Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60(Suppl. 79):19-24.
- [3] Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Jan;56(1):31-6.
- [4] Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy*. 2001 May;56(5):393-402.
- [5] Bengtsson U, Nilsson-Balknas U, Hanson LA, Ahlstedt S. Double blind, placebo controlled food reactions do not correlate to IgE allergy in the diagnosis of staple food related gastrointestinal symptoms. *Gut*. 1996 Jul;39(1):130-5.
- [6] Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):668-76.
- [7] Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, Pereira B, Bernie Clayton C, Voigt K, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):103-8.
- [8] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638-46.
- [9] Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1210-8.
- [10] Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1182-8.
- [11] Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. REDALL Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(4):290-5.
- [12] Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999 May;10(2):122-32.
- [13] Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990 Nov;45(8):587-96.
- [14] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1172-7.
- [15] Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Dec;21(8):1127-34.
- [16] Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *BMJ*. 1996 Aug;313(7056):514-7.
- [17] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):1203-7.
- [18] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(1):183-9.
- [19] Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):1087-93.
- [20] Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ*. 1998 Apr;316(7140):1271-5.
- [21] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1413-7.
- [22] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2004 May;34(5):817-24.
- [23] Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):159-65.
- [24] Keet CAM, E. C. Dhillon, G. Lenehan, P. Paterakis, M. Wood, R. A. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 May;102(5):410-5.
- [25] Ross MPF, M. Street, D. Klontz, K. Schroeder, T. Luccioli, S. Analysis of foodallergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):166-71.

- [26] Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jul;104(1):123-7.
- [27] Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):1035-9.
- [28] Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1076-80.
- [29] Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma*. 2008 Dec;45(10):862-6.
- [30] James JME, P. A. Eggleston, P. A. Sampson, H. A. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):597-603.
- [31] Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985 Nov;107(5):669-75.
- [32] Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989 Jul;115(1):23-7.
- [33] Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):731-8.
- [34] Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan;48(1):30-6.

ETIOPATOGENIA E CLÍNICA

Capítulo II

Ana Todo Bom
Anabela Mota Pinto

As manifestações de alergia a alimentos podem envolver vários órgãos e sistemas, sendo contudo mais comuns as reações que envolvem a pele, o aparelho gastrointestinal e, ainda, o sistema respiratório. Tal como em outras situações de alergia algumas manifestações têm mais valor indicativo quanto à patologia e ao fator etiológico. As manifestações cutâneas são principalmente o eczema atópico, a urticária e o angioedema. As queixas digestivas incluem dor abdominal tipo cólica, regurgitações prolongadas, refluxo gastro-esofágico, vômitos, diarreia, obstipação e sangue nas fezes (melenas, retorragias, hematoquezia). O envolvimento respiratório pode manifestar-se por asma ou até mesmo por rinite e faringite. Atraso no crescimento e mal-estar geral recorrente são igualmente frequentes.

ETIOPATOGENIA

Os alimentos mais alergisantes, tal como o quadro clínico, podem variar consideravelmente em função da idade do doente. Em lactentes, o leite é o alergénio alimentar mais provável. Em crianças mais velhas, especialmente no caso de terem manifestações de eczema, o ovo e farinhas são os mais implicados. Crianças em fase de diversificação alimentar, assim como adultos podem desencadear reações agudas ao peixe e marisco bem como a legumes, frutos frescos e secos. Os sintomas frequentemente coexistem: por exemplo, crianças sensíveis a leite de vaca com eczema podem ter simultaneamente sintomas gastrointestinais e estes podem constituir um indicador importante para reconhecer o papel da alergia ao leite de vaca, no eczema subjacente. A circulação sistémica dos alergénios pode justificar o aparecimento de vertigens, astenia e queda da tensão arterial. Manifestações mais intensas envolvendo vários órgãos simultaneamente, anafilaxia, também podem ocorrer. Mesmo quando se iniciam com sintomas leves, como um prurido na cavidade oral e na orofaringe ou desconforto abdominal, as reações anafiláticas podem ser fatais se não forem tratadas rapidamente.

Uma minuciosa história clínica e um exame físico cuidadoso são importantes na investigação de uma alergia alimentar mediada por IgE, não mediada por IgE ou mista. É importante reconhecer os alimentos que possam ser considerados como causais das manifestações de alergia: se foram ingeridos ao natural, modificados, cozinhados ou aquecidos; qual a quantidade ingerida; altura em que surgiu a reação; tipo de reação e efeito de adjuvantes. A recolha correta desses dados permite identificar os desencadeantes de alergia alimentar e fazer uma aproximação fisiopatológica geral básica apontando para a doença alérgica como sendo mediada por IgE ou não. De um modo geral os alimentos responsáveis pela resposta alérgica são constituídos por frações proteicas e não proteicas capazes de promoverem a produção de IgE, a desgranulação de basófilos e mastócitos e a ocorrência de sintomas.

O **eczema atópico** é uma doença crónica caracterizada por uma reação cutânea inflamatória exsudativa e pruriginosa, provocada por agentes exógenos ou endógenos. Clinicamente na fase

aguda, observa-se uma sucessão de lesões eritemato-papulo-vesiculosas e na fase crónica uma tendência para a liquenificação. O eczema atópico envolve alterações na diferenciação e composição lipídica das células epidérmicas, com facilitação da entrada de alérgenos, reação imunológica e um processo inflamatório envolvendo a derme.

Urticária e angioedema são reações vasculares caracterizadas por vasodilatação e aumento da permeabilidade com o conseqüente edema tecidual. A urticária, caracteriza-se pelo aparecimento de elevações da pele de cor clara ou vermelha e bordos bem definidas, muito pruriginosas, confluentes e evanescentes, denominadas pápulas, que ocorrem na derme superficial. O angioedema, um processo semelhante à urticária que ocorre na derme mais profunda e no tecido subcutâneo, sobretudo em zonas de pele mais laxa como os lábios ou pálpebras, não causa pápulas, mas simples edema do tecido suprajacente.

A **asma** é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas onde varias células e elementos celulares desempenham um papel importante. A inflamação crónica associa-se a resposta exagerada a diversos estímulos, com episódios recorrentes de sibilância com dispneia, opressão torácica e tosse e uma limitação generalizada mas frequentemente reversível do fluxo aéreo.

A **rinite alérgica** define-se clinicamente como uma doença nasal sintomática, determinada por um processo inflamatório mediado pela IgE, após exposição da mucosa nasal a um ou mais alérgenos. Os sintomas incluem congestão nasal, prurido, crises esternutatórias e corrimento nasal.

A **anafilaxia** ou **choque anafilático** é uma reação alérgica sistémica grave, por vezes fatal, que ocorre geralmente minutos após uma exposição a uma substância que induz alergia (alérgeno). Na anafilaxia, os alérgenos em circulação, causam, através de reações imunitárias, manifestações cutâneas relevantes, como urticária e angioedema e alterações respiratórias graves, tais como edema da glote e obstrução das vias aéreas inferiores. Os mediadores libertados provocam também uma intensa vasodilatação, o que conduz a uma descida rápida e acentuada da tensão arterial (choque). A anafilaxia constitui uma emergência médica [1].

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

As alergias alimentares resultam, na maioria dos casos, de uma reação de hipersensibilidade do tipo I da classificação de Gell e Coombs, ou seja têm subjacente uma reação imunológica que é mediada pela IgE.

A **classificação de Gell e Coombs** tem o mérito de clarificar uma situação dicotómica - predominantemente imediata ou predominantemente tardia, através da divisão das reações de hipersensibilidade em 4 tipos fundamentais:

Tipo I - Imediata ou hipersensibilidade mediada por IgE, que vai promover a desgranulação de mastócitos e de basófilos.

Tipo II - Hipersensibilidade citotóxica, que é primariamente mediada por anticorpos das classes IgM ou IgG e sistema do complemento. Pode também resultar de uma citotoxicidade celular dependente de anticorpo (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* - ADCC), ou ainda da reação de anticorpos contra recetores funcionantes, sendo este tipo ocasionalmente classificado como tipo V.

Tipo III - Hipersensibilidade a complexos imunes e à sua deposição nos tecidos com ativação de complemento e de células inflamatórias.

Tipo IV - Hipersensibilidade mediada por células Tipo IVa-1. A via de exposição inicial envolve uma sensibilização através das células de Langerhans que apresentam o Ag às células T subpopulação *helper* (CD4Th1). É produzida uma variedade de citocinas, responsáveis pela resposta inflamatória, podendo também ocorrer a formação de granuloma pela intervenção de macrófagos ativados, rodeados por linfócitos e fibras de colagénio. Nas reações do tipo IVa-2 as células CD4Th2 produzem interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5) que promovem a quimiotaxia de eosinófilos característicos da resposta alérgica tardia que se segue a uma resposta imediata. As reações do tipo IVa-3, resultam da ação de células citotóxicas CD8 ativadas.

A **patogenia das doenças alérgicas** tais como asma, rinite, eczema atópico e alergia alimentar caracteriza-se sumariamente pelo desvio funcional do **fenótipo linfocitário Th1** para o **fenótipo Th2**. Os plasmócitos que se diferenciaram a partir de linfócitos B específicos em ambiente citocínico rico em IL-4 e em IL-13 são os responsáveis pela produção de anticorpos do tipo IgE específica. A **produção excessiva de IgE** dirigida contra alimentos integrantes da dieta normal de um indivíduo vai permitir a sua fixação à superfície de mastócitos e basófilos através da ligação a um recetor específico de alta afinidade presente nessas células. A imunoglobulina produzida, pode ainda ocupar recetores de baixa afinidade presentes em eosinófilos, macrófagos, linfócitos e plaquetas. Em contactos subsequentes com o alérgeno alimentar estes vão ligar-se às imunoglobulinas E presentes na superfície celular promovendo a sua ativação e desgranulação conducentes à resposta alérgica inflamatória. A libertação de mediadores pré-formados como a histamina e a serotonina, e de mediadores sintetizados *de novo* como as prostaglandinas e os leucotrienos, é responsável pelos sintomas de alergia. É importante referir que a sensibilização com produção de IgE específica não conduz necessariamente a reatividade clínica quando ocorre exposição.

Um dos achados mais consistentes no fenótipo alérgico do recém-nascido reside na imaturidade relativa dos linfócitos T traduzida pela capacidade atenuada para a sua expansão assim como na redução de produção de citocinas, como o interferão gama (IFN γ) e da resposta de ativação policlonal, situação claramente favorecedora do desenvolvimento de doenças alérgicas. As modificações nos equilíbrios das populações de células T com desvio do fenótipo Th1 para Th2, podem resultar de interações entre genes e ambiente, ocorridas durante a gravidez e imediatamente após o nascimento. Nesta rede de interações interessa referir que as células T *naive* podem também diferenciar-se em **células Treg** com capacidade de supressão da diferenciação de células efetoras nos fenótipos Th1, Th2 e Th17.

Em modelo animal estão descritos aumentos de citocinas pró-inflamatórias do tipo Th1 e Th2 após indução de alergia alimentar. A transferência de células Treg revela-se nestes casos, capaz de suprimir a resposta de anafilaxia induzida aos alimentos. A tolerância oral em alérgicos dependerá pelo menos em parte, da **IL-10** e do **Transforming growth factor- β** (TGF- β), produzidos por células Treg CD4+CD25+, que de acordo com estes dados atuam simultaneamente sobre os fenótipos efetores Th1 e Th2, remetendo o equilíbrio entre microambiente citocínico Th1 e Th2 para um papel mais secundário. O TGF- β é um dos principais fatores que induzem e mantêm as células Tregs sendo-lhe reconhecido um papel mais determinante que à IL-10 a nível intestinal nomeadamente na **aquisição de tolerância** ou desenvolvimento de alergia alimentar [2].

As **células dendríticas** (*Dendritic Cells* - DCs) associadas ao intestino terão também um papel determinante no desenvolvimento de tolerância ou alergia alimentar, conferindo à resposta alérgica intestinal particularidades que a distinguem de outras formas de resposta alérgica. As DCs do intestino de doentes com alergia alimentar, são menos maduras e menos sensíveis aos estímulos indutores de Th1, nomeadamente bacterianos. Durante o processo de sensibilização a alimentos pode ainda ocorrer desvio de DCs para um fenótipo CD11b1 associado a uma resposta inflamatória mais exacerbada. Em modelo animal e em biópsias de intestino humano, as DCs estimuladas por proteínas alimentares reduzem a produção esperada de IL-12 em resposta à ativação de *Toll like receptors* (TLR) e aumentam a suscetibilidade para alergia alimentar promovendo a diferenciação Th2. Outras células do sistema imunitário inato como **células iNKT** (*Invariant Natural Killer T cells*) **células epiteliais** e **basófilos** podem interagir com as DCs e facilitar a sensibilização [3].

A **alergia alimentar não mediada por IgE**, mais rara, representa apenas cerca de um décimo dos casos de alergia alimentar e resulta de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por células, particularmente linfócitos e eosinófilos e respetivos mediadores. Estas reações afetam tipicamente o sistema gastrointestinal e a pele, e incluem enterocolite, proctatite, doença celíaca e dermatite herpetiforme em resposta a proteínas da dieta. Na doença celíaca existe uma reação de sensibilidade mediada por IgA específica ao glúten, uma proteína encontrada em farinhas como o trigo, milho, cevada e centeio, ocorrendo uma inflamação crónica com lesão das vilosidades do intestino delgado. A dermatite herpetiforme é uma doença cutânea crónica que pode coexistir com a doença celíaca.

Algumas doenças tais como eczema atópico, gastroenterite eosinofílica (*Eosinophilic Gastrointestinal Disorders* - EGID) e esofagite eosinofílica (*Eosinophilic Esophagitis* - EoE) têm mecanismos fisiopatológicos mistos mediados por IgE e por células. Nestas doenças a associação com a ingestão de alimentos pode não estar demonstrada para todos os doentes.

Existem ainda manifestações clínicas que configuram situações de hipersensibilidade não alérgica pela incapacidade de demonstração de mecanismos imunológicos subjacentes mas que cursam com envolvimento de mediadores de resposta infamatória de que é exemplo a reação a alguns aditivos. Este grupo engloba também reações farmacológicas e tóxicas e ainda distúrbios metabólicos como os provocados pela deficiência de lactase. Entre as situações consideradas de falsa alergia citam-se como mais frequentes a ingestão excessiva de histamina e ainda a intolerância à tiramina, feniletilamina, benzoatos, nitritos e álcool. Do mesmo modo, é importante realçar que a alergia alimentar não é responsável por situações como enxaqueca, alterações comportamentais ou de desenvolvimento, nem por doenças inflamatórias intestinais.

Pode pois afirmar-se que a reação imunológica melhor definida a alimentos é a hipersensibilidade mediada por IgE, com libertação aumentada de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, basófilos e eosinófilos, e que desempenham um papel central na patogénese de muitos casos de asma, rinite, eczema atópico e alergia gastrointestinal.

Para além de reações de hipersensibilidade do tipo I, podem ocorrer reações do tipo IV que são caracterizadas pela ativação de células T específica para antigénios alimentares. As reações do tipo IV (IVa-1 e IVa-3) são difíceis de se distinguir das reações de fase tardia do tipo I e que são observadas em cerca de 25% dos indivíduos afetados (também classificada como IVa-2) [1, 3, 4, 5, 6].

Duma forma simplificada podemos considerar na alergia alimentar 3 grandes grupos diferentes do ponto de vista imunopatológico:

1. Mediada por IgE - que se manifesta clinicamente por síndrome oral alérgico; urticária, angioedema ou anafilaxia
2. Mista (mediada por IgE e por células) - que se associa a patologias como eczema atópico, gastroenterite eosinofílica, e esofagite eosinofílica.
3. Mediada por células e não por IgE - que está associada a enterocolite e a proctatite a proteínas da dieta, doença celíaca e dermatite herpetiforme.

O quadro 2.1 sumariza as principais doenças alérgicas alimentares em função dos processos imunopatológicos [1].

Quadro 2.1 - Doenças alérgicas alimentares e processos imunopatológicos

Imunopatologia	Doença	Causas	Comentários
Mediada por IgE	Urticária Aguda e Angioedema	Alergénios alimentares (major)	Alimentos muito envolvidos na urticária aguda
	Urticária Crónica	Alergénios alimentares, condimentos, outros. Multifatorial	Alimentos ricos em histamina ou indutores da sua libertação
	Urticária de contacto	Alimentos frescos	Contacto cutâneo direto
	Anafilaxia	Alergénios alimentares tais como leite, marisco, frutos de casca rígida	Absorção sistémica rápida com colapso cardiovascular
	Anafilaxia associada a alimentos e exercício	Alergénios alimentares tais como cereais ou marisco	Reação sistémica se ingestão com exercício físico
	Síndrome oral alérgico	Frutos e vegetais frescos	Edema comum-mente localizado à cavidade oral
	Hipersensibilidade gastrointestinal imediata	Alergénios alimentares	Gastroenterite aguda
Mediada por IgE e por células	Eczema atópico	Alergénios alimentares e inalantes. Multifatorial	Lesões típicas desencadeadas ou agravadas com alimentos
	Esofagite eosinofílica	Alergénios alimentares e inalantes. Multifatorial	Disfunção variável com a idade
	Gastroenterite eosinofílica	Alergénios alimentares Multifatorial	Disfunção e inflamação variável com a localização
Mediada por células	Enterocolite induzida por proteínas alimentares	Alergénios alimentares: leite, soja, cereais	Disfunção com interferência no crescimento
	Proctatite induzida por proteínas alimentares	Alergénios alimentares tais como leite e ovo	Mesmo em aleitamento materno
	Dermatite de contacto alérgica	Ocupacionais. Frutos, vegetais, peixe	Pode ser sistémica (raramente)

O tubo digestivo apresenta uma superfície com uma extensa área de trocas com o exterior, estando a sua permeabilidade fortemente aumentada em situações de alergia alimentar. Em condições fisiológicas os antigénios alimentares estimulam o sistema imunitário local para a produção de IgA específica induzindo tolerância imunológica. Qualquer distúrbio nesta linha de defesa, facilita a passagem de antigénios alimentares promovendo a produção de IgE. Esta é uma especificidade da alergia alimentar menos partilhada por outras doenças alérgicas. É por isso compreensível que infeções víricas e bacterianas, a toma de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como o ácido acetilsalicílico (AAS), patologia do enterócito e o défice de IgA possam ser facilitadoras da aquisição de alergia alimentar.

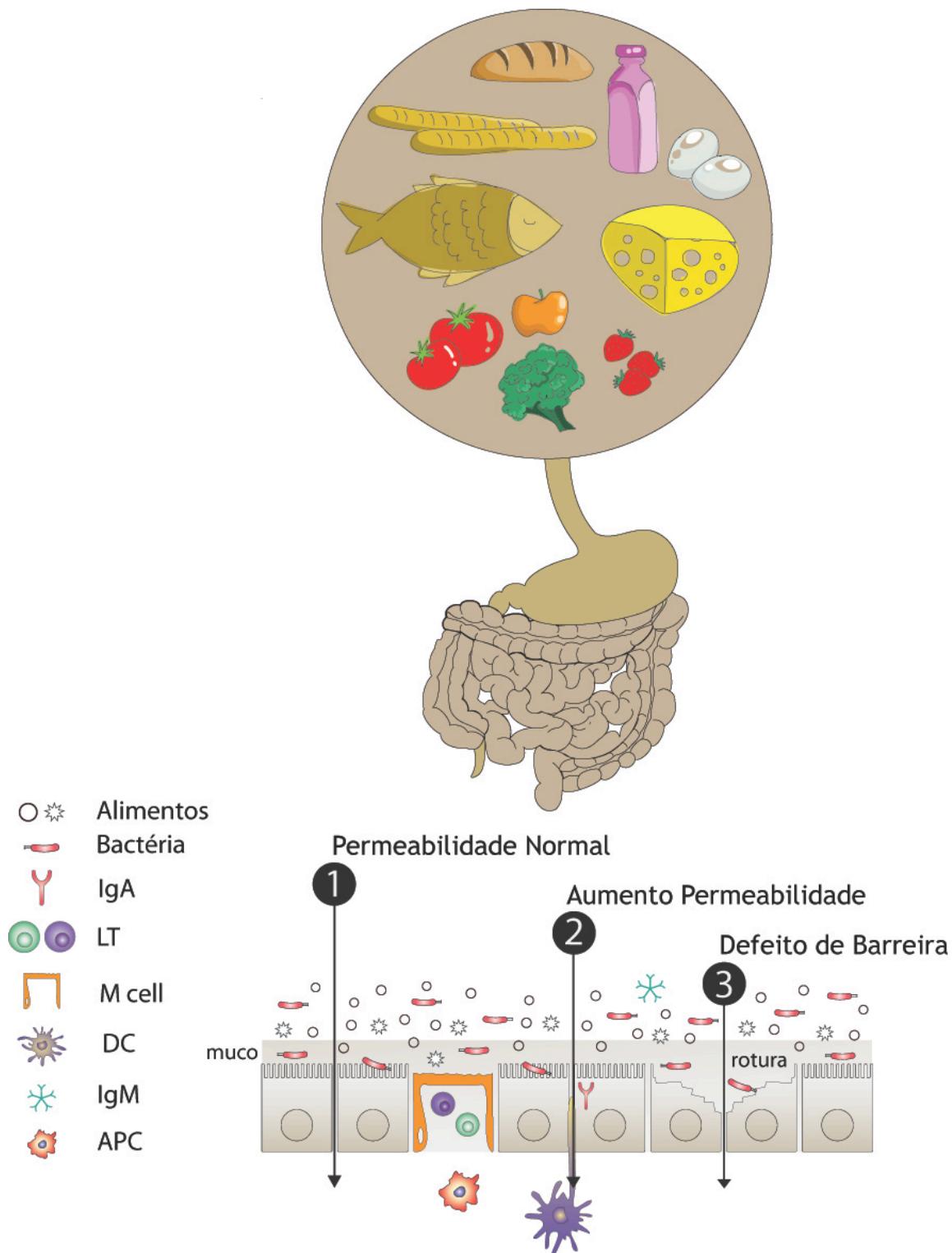


Figura 2.1 – Mecanismos fisiopatológicos da alergia alimentar

ALERGÉNIOS ALIMENTARES

Até recentemente, o estudo de alergia mediada por IgE baseou-se no conhecimento de extratos de alergénios naturais provenientes de diversas fontes, suscetíveis de serem enquadrados em classificações taxonómicas adequadas. Como fontes alergénicas mais relevantes podem citar-se **proteínas de origem animal**, particularmente do leite de vaca, de ovos, marisco, peixe e **proteínas de origem vegetal** como farinhas, frutos de casca rígida, frutos frescos e leguminosas. Esta extensa lista de alimentos afeta preferencialmente grupos etários diferentes e traduz-se por manifestações clínicas com alguma especificidade. Não obstante este facto, e conforme será discutido a propósito de cada manifestação clínica, existe uma grande sobreposição quer da patogenia quer da sintomatologia inerente a cada grupo alimentar citado. A maioria dos alergénios alimentares são proteínas, principalmente glicoproteínas, com pesos moleculares entre 10 e 70 KDa. Alergénios com pesos moleculares mais elevados tendem a ser fragmentados por digestão permitindo desse modo, o aceso de alergénios inicialmente escondidos. O progresso observado no estudo de alergénios recombinantes constituiu uma ferramenta importante permitindo uma abordagem diferente no estudo da doença alérgica. A identificação e caracterização de diversos componentes alergénicos facilitaram a promoção de especificidades diagnósticas e terapêuticas mais elevadas, fornecendo indicações importantes sobre reatividade cruzada e prognóstico. Com base nesse conhecimento procedeu-se ao agrupamento de alergénios que possuíam características comuns. Em relação aos alergénios alimentares podemos considerar os seguintes grupos principais: proteínas de transporte de lípidos (*non specific lipid transfer proteins* - nsLTPs), proteínas homólogas da Bet v 1, profilinas, proteínas de armazenamento das sementes (*seed storage proteins* - SSP), tropomiosinas, proteínas ligantes de Ca⁺ como as parvalbuminas e albuminas do soro e os determinantes reativos carboidratados (*Cross-reactive Carbohydrate Determinants* - CCDs) (Quadro 2.2).

As **LTP** (*Lipid transfer proteins*), pertencem à classe das proteínas de defesa (*pathogenesis related* - PR) e são expressas constitucionalmente em certas estruturas vegetais como pólenes e frutos expostos a maior adversidade ambiental. Muitas proteínas PR resistem a um pH baixo e à ação de proteases, o que favorece a sua ação como alergénios alimentares. As LTP localizam-se preferencialmente na pele dos frutos e estão envolvidos na alergia alimentar a frutos sem polinose associada. Neste contexto estão descritas reações anafiláticas provocadas, por exemplo, pelo contacto cutâneo com pêsego intacto, um fruto da família das rosáceas. A alergia a rosáceas na região mediterrânica está frequentemente associada a sensibilização às LTPs podendo ocorrer reação concomitante a frutos de casca rígida.

As **proteínas análogas da Bet v1** (PR-10) apresentam instabilidade ao calor ou à digestão podendo ser inofensivas em alimentos cozinhados. São reconhecidas homologias entre alergénios de bétula e da família *Rosaceae* (como maçã, pêra, pêsego e alguns frutos de casca rígida), família *Apiaceae* (como cereais e cenoura) e família *Fabaceae* (como soja, feijão e amendoim).

As **profilinas como a Bet v 2** são proteínas com uma estrutura tridimensional altamente conservada favorecendo a ocorrência de fenómenos de reatividade cruzada. As profilinas são quase sempre sensi-

veis à desnaturação pelo calor e à digestão gástrica, embora estejam descritas exceções observando-se alguns casos de reações graves.

As **proteínas de armazenamento das sementes** incluem as globulinas 7S e 11S e albuminas 2S entre outras. Estão presentes na maioria das sementes alergénicas como mostarda, noz, sésamo, caju, pistáchio e amendoim. São estáveis ao calor e à digestão, provocando reações graves mesmo com alimentos cozinhados.

As **tropomiosinas** são proteínas com larga distribuição na espécie animal. Provocam reatividade cruzada entre alergénios inalantes como ácaros e barata, e alergénios alimentares como crustáceos, moluscos e o parasita do peixe - *anisakis*. A tropomiosina conserva alergenicidade após extensa cozedura e digestão.

Em muitos frutos e vegetais com um alto teor em água, como a banana, papaia, cereja e consequentemente com grande suscetibilidade a infeções fúngicas, os alergénios predominantes são quitinases, proteases e proteínas antifúngicas. As tiol-proteases, papaína, bromelaína e actinidina são enzimas proteolíticas, presentes respetivamente na papaia, ananás e kiwi, frutos de famílias taxonómicas distintas.

Os inibidores de α -amilase/tripsina, encontram-se em concentrações elevadas nas sementes e tubérculos, e estão presentes nas farinhas de diversos cereais, podendo provocar alergias respiratórias e alimentares.

Os alergénios das sementes, frutos de casca rígida e cereais pertencem fundamentalmente às categorias das proteínas de armazenamento e a inibidores enzimáticos.

Os **determinantes reativos carboidratados** estão envolvidos em fenómenos de reatividade cruzada mas raramente provocam manifestações clínicas graves.

As **parvalbuminas e albuminas do soro** constituem as principais fontes alergénicas de origem animal. A parvalbumina é um alergénio *major* no peixe e um marcador de reatividade cruzada entre espécies de diferentes peixes e de anfíbios. É estável ao calor pelo que pode ser responsável por reações mesmo a alimentos cozinhados. As albuminas do soro, estão presentes em diferentes tecidos animais como sangue, leite, carne ou ovo. Estão descritas reações cruzadas entre albuminas de espécies animais diferentes, como as do gato e do cão ou do gato e do porco. As primeiras proteínas estranhas que são introduzidas na dieta dos lactentes são geralmente as do leite de vaca e esta alergia afeta 3 a 6% das crianças durante a primeira infância. As **caseínas** constituem cerca de 80% do conteúdo total proteico, constituindo as proteínas do soro como a **β lactoglobulina**, **α lactoalbumina**, a **albumina**, a imunoglobulina e as outras proteínas séricas as restantes 20%. No leite humano as proteínas séricas são maioritárias.

No ovo existem alergénios da clara e da gema. A proteína mais prevalente na clara é a **ovalbumina** que é termolábil, ao contrário da **ovomucóide** que é uma proteína termoestável, altamente específica de espécie, sendo a sua sensibilização relacionada com formas mais graves e persistentes de doença. A **α -livetina** (albumina sérica da galinha) é a proteína alergénica principal da gema de ovo.

Quadro 2.2 - Principais grupos de alergénios alimentares

Alergénios	Fonte	Gravidade da Reação
nsLTP	Vegetal	Grave
PR-10 (Bet v1analogas)	Vegetal	Moderada a grave
Profilinas (Bet v2 análogas)	Vegetal	Moderada a graves
SSP	Vegetal	Grave
Tropomiosinas	Animal	Grave
Parvalbuminas	Animal	Grave
Albuminas do soro	Animal	Moderada a graves
CCDs	Vegetal e Animal	Ligeira a moderada

Estudos recentes sugerem que 70-80% das crianças alérgicas ao ovo podem tolerá-lo se cozido uma vez que reagem apenas a proteínas na sua forma crua. Esta realidade pode também ser válida para o leite. Estas diferenças na tolerância podem ser atribuídas ao papel conformacional dos epitopos, que são muito mais suscetíveis de ser desnaturados pelo calor do que os epitopos lineares [1, 7, 8, 9].

CLÍNICA

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

DIGESTIVAS

No decurso de uma reação alérgica os doentes podem desencadear **dores abdominais** isoladas ou associadas a **alterações do paladar, sialorreia, náuseas, vômitos e alterações do trânsito intestinal**, surgindo cada manifestação isoladamente ou nesta sequência. A clínica de hipersensibilidade alimentar surge habitualmente duas horas após o consumo do alimento que causa a alergia. A ocorrência destas manifestações pode contudo ser mais precoce ou seja na hora que sucede a ingestão do alimento problema ou pelo contrário ocorrer mais tardiamente, algumas horas após a sua ingestão.

Esta clínica quando isolada é frequentemente interpretada como uma situação de intoxicação alimentar. A ausência de outros casos perante um contexto ambiental semelhante contribui para diferenciar as duas situações clínicas. Aliás, os sintomas gastrointestinais de alergia alimentar são também frequentemente confundidos com os sintomas de diferentes tipos de intolerância alimentar. Em crianças a alergia alimentar pode ser interpretada como recusa alimentar porque, alguns sintomas como sensação de queimadura, sabor metálico, dificuldade a engolir, dor abdominal, náusea e prurido na orofaringe podem não ser corretamente relatados neste grupo etário. A criança muitas vezes diz simplesmente “que não gosta”, “que pica” ou “que sabe mal”.

A dor abdominal é caracteristicamente tipo cólica, localizada à região epigástrica, podendo ter localização mais difusa e envolver todos os quadrantes abdominais. Pode ocorrer distensão abdominal com paresia intestinal bem como um aumento dos gases intestinais. Os vômitos são alimentares ou aquosos. As dejeções são tipicamente aquosas, mucosas ou até com sangue.

Os doentes podem ainda apresentar **colite e proctatite** crónicas e conseqüentemente ter sintomas incomodativos ou pelo contrário estas lesões passarem praticamente despercebidas. A obstipação pode surgir como uma complicação nestes doentes.

Doentes que sofrem de alergia a pólenes ou seja polinose, podem exibir reações adversas após a ingestão de uma grande variedade de alimentos vegetais. Como estas manifestações clínicas são, geralmente, restritas à cavidade oral e são consideradas reações alimentares mediadas por IgE de gravidade ligeira têm sido reconhecidas como **síndrome oral alérgico** (*oral allergy syndrome* - OAS). De facto entende-se por OAS uma manifestação de alergia alimentar que ocorre após contacto de determinados alimentos com a mucosa oral e traduz a associação entre alergia a pólen e reações de hipersensibilidade concomitantes para certos tipos de frutas, verduras e especiarias.

O contacto do alimento com a mucosa da boca, ocasiona **prurido orofaríngeo, pápulas e vesículas na mucosa, edema dos lábios, do palato e da faringe e rouquidão**. O **edema da glote** não

é frequente e os alimentos habitualmente envolvidos são o melão, melancia, banana, maçã, pêssego, cereja, batata, cenoura, ameixa, amêndoa, avelã e aipo. É causada por reatividade cruzada de anticorpos IgE a proteínas de pólen e de alimentos frescos. Estas proteínas apresentam labilidade ao calor permitindo a ingestão dos alimentos se cozinhados.

Alguns doentes apresentam este tipo de reações sem terem polinose e existem situações em que os sintomas não estão exclusivamente limitados à cavidade oral, podendo aparecer reações sistémicas graves, como edema da laringe, asma brônquica, urticária, ou anafilaxia. Por isso a denominação OAS é considerada, por alguns autores, inapropriada. O OAS pode definir-se como um complexo de sintomas induzidos pela exposição da mucosa oral e da faringe aos alérgenos alimentares, incluindo sintomas cuja gravidade evolui em crescendo. Assim a designação de **Pollen food allergy syndrome** (PFAS), parece ser menos ambígua para descrever essa situação clínica. Até agora, várias síndromes clínicas têm sido descritas, tal como bétula-fruta/vegetais, gramíneas-rosáceas, artemísia-aipo-especiarias, Chenopodio-frutos, Ambrosia--fruta/vegetais e a síndrome látex-fruta/vegetais, com um mecanismo subjacente enquadrável num PFAS (Quadro 2.3).

Quadro 2.3 - *Pollen food allergy syndrome* - PFAS

Aeroalergénio	Frutos frescos/ secos / vegetais
Bétula	Amêndoa, maçã, damasco, cenoura, aipo, coco, erva-doce, castanha do Brasil, cereja, avelã, kiwi, pêssego, amendoim, pêra, ameixa, batata, tomate, nabo, noz
Gramíneas	Cereja, kiwi, laranja, melão, pêssego, batata, tomate, melancia, lichia, milho, paprica
Artemísia	Cenoura, aipo, pêssego, anis, mostarda
Chenopodio	Banana, melão, pêssego
Ambrósia	Melão, banana, aipo
Látex	Banana, kiwi, abacate, castanha, noz, manga, figo, papaia, tomate

O termo **alergia alimentar de classe 2** também foi utilizado para descrever a relação entre a sensibilidade a certos alimentos e aeroalergénios. Em contraste, com os produtos alimentares incluídos na alergia de classe 1 que afetam principalmente crianças, os alimentos típicos das alergias de classe 2 atingem principalmente adultos em consequência da sensibilização a aeroalergénios. Alérgenos desencadeantes de **alergia alimentar da classe 1** (também chamados alérgenos alimentares completos) partilham características especiais, como resistência à digestão gástrica. Em geral, os alérgenos alimentares de classe 2 parecem ser mais sensíveis ao calor e a enzimas digestivas e, portanto, provocar reações alérgicas em doentes já sensibilizados. Assim, eles são frequentemente chamados alérgenos alimentares incompletos. De acordo com a sua estabilidade durante o processo digestivo, podem causar

sintomas que vão desde leves reações orais até choque anafilático, que não é raro dentro da síndrome artemisia-aipo-especiarias. Portanto, o termo PFAS reporta-se à alergia alimentar da classe 2 [8, 10]. A **alergia alimentar de classe 3**, será descrita mais à frente e refere-se a situações em que existem fatores coadjuvantes envolvidos na reação alérgica.

A **esofagite eosinofílica** (EoE) é uma doença crónica do esófago caracterizada por infiltração de eosinófilos da mucosa esofágica, que constitui a sua marca diagnóstica. Esta alergia alimentar, que do ponto de vista imunopatológico é enquadrável numa forma mista (mediada por IgE e por células) cursa tipicamente com manifestações digestivas dominantes.

Os doentes com EoE apresentam-se com uma grande variedade de sintomas incluindo dor abdominal ou retrosternal, vômitos, sintomas de refluxo gastroesofágico, disfagia para alimentos sólidos e ainda défice de crescimento se forem crianças. Esses sintomas variam com a idade e enquanto nos lactentes e crianças mais jovens são mais frequentes a recusa alimentar, dor abdominal e vômitos, os adolescentes e adultos muitas vezes apresentam disfagia e impactação alimentar. A EoE pode ter uma componente alérgica por resposta a diferentes alergénios alimentares e, possivelmente, também a aeroalergénios (Quadro 2.4) [11, 12, 13].

A título de exemplo descreve-se:

- caso clínico de doente de 30 anos com queixas inespecíficas e não valorizadas de esofagite, em que o episódio clínico que motivou o diagnóstico, ocorreu por regurgitação violenta de um comprimido, em consequência da impactação de alimentos. Nessa altura a doente teve que realizar uma endoscopia digestiva alta de urgência.

Indivíduos com EoE, que cumpriram dietas de eliminação alimentar quer de forma empírica quer baseadas em testes positivos para alergénios alimentares, obtiveram remissão da doença. Estas observações embora não sejam válidas para todos os doentes apontam para uma ligação entre exposição a alergénios alimentares e a ocorrência de doença [13].

Quadro 2.4 - Clínica da esofagite eosinofílica relacionada com a idade

Idade	Manifestações clínicas relacionadas com EoE
Lactentes	Recusa alimentar, irritabilidade, vômito, atraso no crescimento
Crianças	Dor abdominal, vômito, anorexia, sintomas de doença de refluxo gastro esofágico (DRGE), disfagia, atraso no crescimento
Adolescentes	Náusea, disfagia, impactação alimentar esofágica, sintomas de DRGE
Adultos	Disfagia, impactação alimentar esofágica

Quadro adaptado de: Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010;10:231–37.

Em indivíduos saudáveis, o estômago e o intestino mostram, ao contrário do que acontece com o esôfago, números baixos, mas detetáveis de eosinófilos. A intensa infiltração de eosinófilos no estômago (26 a 81% dos casos), no intestino delgado (28 a 100% dos casos), ou em ambos, caracteriza a gastrite, enterite ou gastroenterite eosinofílica (***Eosinophilic Gastrointestinal Disorders - EGID***). O esôfago, intestino grosso, e reto são, em alguns casos, também envolvidos. Esta situação clínica, embora rara, afeta tanto crianças como adultos, mas é mais frequentemente diagnosticada na terceira década de vida. Cerca de 80% dos indivíduos com EGID são atópicos e 50% dos doentes com alergia gastrointestinal têm eosinofilia tecidual.

A **gastroenterite eosinofílica** (*Eosinophilic Gastroenteritis - EGE*) é classificada em primária e secundária. As variantes atópica, não atópica e familiar, fazem parte do subtipo primário, enquanto o subtipo secundário pode ser dividido em distúrbios eosinofílicos sistêmicos, como síndrome hipereosinofílico e distúrbios não eosinofílicos como infecção, DRGE, esclerose sistémica ou iatrogenia. As doenças atópicas ou a história familiar de alergia são encontradas em 50-70% dos casos e parecem desempenhar um importante papel na patogénese, embora a doença possa também ser idiopática [14, 15].

Dependendo da localização dos infiltrados eosinofílicos, na espessura da parede do tubo digestivo, a gastroenterite eosinofílica pode ser mucosa sendo caracterizada por sintomas como dor abdominal, dismotilidade digestiva, náuseas, vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, obstrução intestinal, anemia, má absorção, perda de proteínas por enteropatia, ascite e má progressão ponderal. Os doentes com a forma mucosa muitas vezes mostram atopia e hipersensibilidade alimentar. Em caso de espessamento da parede do intestino em resultado do infiltrado de eosinófilos a nível muscular os sintomas são predominantemente obstrutivos, simulando uma estenose pilórica. Estes doentes apresentam tipicamente cólicas. A forma serosa mais rara na EGE pode manifestar-se por ascite exsudativa e, comparativamente a outras formas da doença, também por números mais elevados de eosinófilos no sangue periférico. São consideradas apresentações atípicas a obstrução intestinal subaguda, obstrução pilórica, estenose duodenal, invaginações neonatais, apendicite aguda e doença do canal pancreático-biliar. A infiltração de eosinófilos na lâmina própria do cólon e plexo mioentérico pode levar a pseudo-obstrução intestinal [15] (Quadro 2.5).

Quadro 2.5 - Clínica na gastroenterite eosinofílica

Localização	Manifestações
Mucosa EGE	Diarreia, Mal absorção
Muscular EGE	Dismotilidade
Serosa EGE	Ascite
Gastrite	Náuseas, vômitos
Enterite	Diarreia, malabsorção
Colite	Diarreia, retorragias
Proctatite	Retorragias, incontinência

Características da **enterocolite eosinofílica** (ECO) são a infiltração de eosinófilos e inflamação intestinal grave manifestando-se no intestino delgado e no cólon principalmente de lactentes e em casos raros, também de crianças mais velhas e adolescentes. Está frequentemente associada à sensibilização ao leite de vaca e soja, embora outros alimentos sólidos, incluindo legumes, cereais, carnes e aves, possam também estar envolvidos. A ECO é também conhecida como enterocolite induzida por proteínas alimentares, um subconjunto de ECO reconhecidamente induzida pela exposição a proteínas de alimentos. Esta entidade é predominantemente uma doença de crianças menores de 3 anos, com início de sintomas no primeiro mês de vida, mas sintomas frustrados de enteropatia por sensibilidade ao leite de vaca podem persistir até à idade escolar.

A eliminação da proteína causal é geralmente seguida de resolução dos sintomas, dentro de duas semanas, em média. O aleitamento materno parece ser protetor para a ECO, já que não se observam casos de ECO em crianças em aleitamento materno exclusivo [16, 17].

MUCO-CUTÂNEAS

Os alergénios são absorvidos e entram na corrente sanguínea. Quando atingem a pele, podem induzir eritema, urticária e/ou angioedema e eczema. As manifestações cutâneas na alergia alimentar são também extremamente frequentes e habitualmente as mais valorizadas pelo doente como indicadores de alergia.

Podem surgir **eritema pruriginoso** mais ou menos localizado após ingestão de certos alimentos. É habitualmente transitório sendo considerada a manifestação mais ligeira de resposta negativa ao contacto com alimentos. Podem também surgir manifestações de **urticária**, de gravidade variável.



Figura 2.2 – Imagens de urticária, eritema, eczema e angioedema

O intervalo de tempo que decorre entre o contacto com o alimento e a ocorrência de doença varia de minutos a horas. Com efeito existem casos em que surgem sintomas, cerca de 15 minutos após a ingestão do alimento e existem outras situações em que estes só surgem ao fim de várias horas. Algumas vezes o contacto cutâneo com o alimento a que o doente está sensibilizado, motiva o aparecimento de lesões cutâneas e, em algumas situações, o contacto com frações proteicas alergénicas aerossolizadas durante o processo de cozedura é suficiente para desencadear urticária. Podem ocorrer simultaneamente lesões de **angioedema**.

A título de exemplo descreve-se:

- caso clínico de doente de 5 anos alérgica ao peixe, que desencadeou crise de angioedema exuberante, por contacto com uma foca durante um espetáculo no jardim zoológico, em que a foca é gratificada com peixe.

Os alimentos estão entre os agentes etiológicos mais frequentemente relacionados com quadros clínicos de urticária aguda com ou sem angioedema. Contudo, quando o alimento faz parte da dieta habitual podem existir situações de urticária crónica associada a exposição repetida a alergénios alimentares. Nestes casos a intensidade e gravidade da urticária traduzida pela dimensão, número e confluência das pápulas determina a urgência e profundidade da investigação complementar bem como da intervenção terapêutica.

A título de exemplo descreve-se:

- caso clínico de doente de 4 anos que desencadeou crise de urticária exuberante por contacto accidental com gotículas de ovo ao estar próximo da mãe enquanto esta preparava ovo batido

Diferentes condições alérgicas frequentemente coexistem e as primeiras manifestações reveladoras de uma tendência alérgica aparecem tipicamente no início da vida. Foi designada como “marcha alérgica” a sequência de manifestações de alergia que acompanha estes doentes e que tipicamente se inicia por doenças gastrointestinais e cutâneas no contexto de sensibilização a alimentos progredindo frequentemente para manifestações respiratórias. O aparecimento de manifestações respiratórias pode associar-se ao desaparecimento de manifestações cutâneas, ou pelo contrário, à sua persistência, nomeadamente de eczema. Pode ainda instalar-se um quadro de eczema em doentes apenas com manifestações respiratórias prévias, em contradição com o conceito de marcha atópica.

A alergia alimentar parece ser uma causa importante de **eczema atópico**, tanto em crianças como em adultos embora nestas situações não estejam exclusivamente envolvidos mecanismos mediados por IgE. As mutações no gene que codifica a filagrina (FLG) com consequências na perda da sua função constituem um possível mecanismo causal para o desenvolvimento de eczema atópico. A permeabilidade aumentada da pele para proteínas, favorece a sua penetração e aumenta o risco de sensibilização

alérgica. A exposição cutânea a alergénios alimentares em pessoas com defeitos no gene FLG pode representar uma importante via para o desenvolvimento da alergia alimentar em indivíduos predispostos.

O ovo é frequentemente reconhecido como um fator etiológico importante em crianças com eczema atópico moderado a grave. A adoção de uma dieta sem ovo em crianças com suspeita de alergia ao ovo e com uma IgE específica positiva para ovo, melhora esses doentes, comprovando a relação da ingestão do alimento com a ocorrência de doença. No entanto o recurso a dietas sem estar comprovado uma intervenção alimentar específica na sua patogenia revela-se inoportuna e clinicamente ineficaz.

As respostas a sintomas de eczema podem ser graduados utilizando a escala de Likert ou registados em escalas contínuas. A escala de SCORAD permite dividir a gravidade do eczema em leve moderada e grave em que 0 a 15 é leve, 15 a 40 é moderado e superior a 40 é grave [18, 19, 20, 21, 22, 23].

RESPIRATÓRIAS

As manifestações respiratórias incluem **edema laríngeo, rinorreia e broncospasmo** que pode conduzir a tosse, rouquidão e pieira.

Embora se saiba que as reações alérgicas a alimentos podem desencadear sintomas ao nível das vias respiratórias inferiores e induzir asma, a alergia alimentar geralmente não se manifesta por sintomas respiratórios crónicos ou isolados. É reconhecido que a reatividade cruzada entre alimentos e alergénios ambientais pode motivar aumento dos valores séricos de IgE para alimentos clinicamente irrelevantes, sendo, nestes casos, os sintomas desencadeados exclusivamente pela exposição a alergénios ambientais. A exposição a alimentos através da realização de provas de provocação a doentes asmáticos com história de sibilância induzida por alimentos, só desencadeia sibilância isolada num reduzido número de casos. Deve notar-se, contudo que, para um conjunto de doentes com alergia alimentar, os sintomas respiratórios, incluindo pieira, são suscetíveis de serem induzidos por alimentos, e é reconhecido que a asma grave é um fator de risco para anafilaxia alimentar fatal.

A título de exemplo descreve-se:

- caso clínico de doente de 28 anos alérgica a ácaros e que aos 24 anos se sensibilizou a camarão e desencadeou crise de asma grave num restaurante, no decurso de um evento social, em que havia uma sobre as mesas grande quantidade de marisco recentemente cozinhado.

Do mesmo modo estão documentadas situações de hiper-reatividade brônquica inespecífica em doentes com alergia alimentar independentemente da reação clínica ter ou não envolvimento pulmonar. Os sintomas respiratórios induzidos por alimentos devem ser tratados de forma diferente das exacerbações de asma desencadeadas por outros alergénios comuns. Outro aspeto, que deve ser mencionado é que a alergia persistente ao leite de vaca constitui um preditor para a presença de asma, e é possível que

uma resposta atópica mais intensa esteja associada a asma mais grave e persistente. Assim, existem evidências a apoiar uma relação causal entre alergia alimentar e asma que não devem ser ignoradas (Quadro 2.6) [24, 25, 26].

Quadro 2.6 - Principais manifestações extradigestivas de alergia alimentar

Localização	Manifestações
Pele	Urticária
	Angioedema
	Eritema
	Eczema
Respiratórios	Edema laríngeo
	Rinorreia
	Obstrução nasal
	Sibilos
	Opressão torácica
	Dispneia

SISTÉMICAS

As manifestações sistémicas de alergia a alimentos, embora menos frequentes são as mais graves e conseqüentemente as que motivam mais preocupação e mais atenção por parte do médico. Os marcadores biológicos disponíveis tais como níveis de IgE específica, revelaram-se, até hoje, incapazes de isoladamente fornecer informação segura relativa à previsão sobre quem está em risco de desenvolver uma reação grave ao alergénio suspeito. De acordo com a literatura as principais causas de alergia sistémica grave, ou seja de **anafilaxia**, incluem a alergia a fármacos, a venenos de insetos e a alimentos, sendo a alergia a alimentos a mais frequente. A anafilaxia, pode apresentar-se com sintomas clínicos envolvendo a pele, em mais de 80% dos casos, o sistema respiratório em cerca de 70% dos casos, e ainda os sistemas gastrointestinal e cardiovascular. O envolvimento respiratório e cardiovascular está mais associado a situações em que existe risco de morte por anafilaxia.

Tipicamente os sinais e sintomas de anafilaxia desenvolvem-se em minutos até 2 horas após exposição a alimentos. Os sintomas precoces não devem ser ignorados uma vez que a evolução das reações pode ser muito imprevisível já que varia de pessoa para pessoa e pode comportar-se de modo diferente na mesma pessoa de uma reação para outra. Esta atitude reveste-se de particular importância relativamente a doentes com história de choque anafilático anterior. De facto a história de anafilaxia prévia estabelece um maior risco de anafilaxia futura (> 70% nos anos subsequentes). A utilização de sintomas clínicos específicos como preditivos de anafilaxia futura pode ser ambígua porque a gravidade da resposta

alérgica é progressiva e não há critérios bem definidos nesta abordagem. Embora os principais responsáveis por reação anafilática sejam os frutos de casca rígida e o marisco, qualquer alergénio alimentar pode provocar anafilaxia. Uma vez que a maior parte das reações anafiláticas (> 80%) incluem algum dos sintomas de pele que caracterizam a alergia, considera-se que este facto deve ser valorizado na orientação diagnóstica de reações anafiláticas. No entanto, os sintomas cutâneos podem estar ausentes em cerca de 20% de reações anafiláticas, nomeadamente em crianças independentemente dos fatores causais serem alimentos ou outros. Neste contexto revela-se de particular interesse a observância dos “critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia” presentes no Quadro 2.7.

Quadro 2.7 - Critérios clínicos para o diagnóstico anafilaxia

A anafilaxia é provável quando um dos 3 critérios seguintes forem observados após exposição ao alergénio	
1.	<p>Início agudo de uma doença (minutos a várias horas), com envolvimento da pele, mucosa, ou ambos (por exemplo, urticária generalizada, prurido ou rubor, edema dos lábios-língua-úvula) E PELO MENOS UM DOS SEGUINTEs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compromisso respiratório (por exemplo, dispneia, sibilos, broncoespasmo, estridor, redução da função expiratória (PEF), hipoxemia • Redução da tensão arterial ou sintomas associados de disfunção de órgãos-periféricos (por exemplo, hipotonia síncope, incontinência)
2	<p>a- Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após a exposição a um alergénio provável para o doente (minutos a várias horas):</p> <p>b-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento do tecido cutâneo-mucoso (por exemplo, urticária generalizada, rush prurinoso, edema dos lábios-língua-úvula) • Comprometimento respiratório (por exemplo, dispneia, sibilos broncoespasmo, estridor, redução do PEF, hipoxemia) • Tensão arterial reduzida ou sintomas associados (por exemplo, hipotonia, síncope, incontinência) • Sintomas gastrointestinais persistentes (por exemplo, contratura abdominal dolorosa, vômito)
3	<p>Tensão arterial reduzida após a exposição ao alergénio conhecido para que o doente (minutos a várias horas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactentes e crianças: baixa na TA sistólica * (idade específica) ou diminuição na TA sistólica superior a 30% • Adultos: TA sistólica inferior a 90 mm Hg ou diminuição dos valores basais individuais superior a 30%

Quadro adaptado de Sampson et al, J Allergy Clin Immunol, 2006.

PEF-Peak expiratory flow. TA - Tensão arterial

*Baixa tensão arterial sistólica para as crianças é definido como <70 mm Hg para crianças de 1 mês a 1 ano; <(70 mm Hg + [2 x idade]) para crianças de 1 a 10 anos e <90 mm Hg, para crianças de 11 a 17 anos.

As manifestações cardiovasculares estão entre as mais graves mas nem sempre são prontamente identificáveis. Os doentes podem sofrer uma queda da tensão arterial, tonturas, taquicardia, tremor, sudorese, alterações do estado de vigília, perda de consciência e finalmente paragem cardíaca. Os sintomas respiratórios também podem adquirir grande gravidade e traduzem-se por dispneia, estridor, tosse, opressão torácica e finalmente paragem cardiorespiratória.

O envolvimento gastrointestinal pode testemunhar-se pela presença de náuseas, vômitos, diarreia e até incontinência [27, 28, 29].

FATORES COADJUVANTES

Alguns doentes com alergia a alimentos como por exemplo ao trigo, apenas desenvolvem sintomas se praticarem **exercício físico** nas horas que se seguem à sua ingestão. Modificações fisiológicas relacionadas com o exercício podem favorecer a ocorrência de uma reação alérgica ao promover uma resposta imunológica a uma proteína de trigo. Esta condição frequentemente resulta em risco de vida por **anafilaxia**. A toma de **aspirina**, outros **anti-inflamatórios não esteroides** (AINEs), **beta-bloqueantes** e **inibidores de enzima de conversão**, próxima da ingestão do alimento desencadeante, pode facilitar a ocorrência de sintomas. A ingestão de álcool no decurso de uma refeição é também suscetível de atuar como um cofator [30].

A conexão destes fatores aparentemente não relacionados pode dever-se ao fato do exercício e dos AINEs, terem mecanismos de atuação biológicos semelhantes, potenciadores da reação alérgica a alimentos.

Figura 2.3 – Fatores coadjuvantes no desencadear de uma alergia alimentar



Intolerâncias alimentares, sem mecanismo imunológico subjacente conhecido incluem reações adversas a carboidratos (lactose, frutose, sorbitose etc) e a aminas (histamina, serotonina, etc) com sintomas semelhantes ao descritos para alergia alimentar.

A **intolerância à lactose** é uma alteração metabólica onde a ausência da lactase, uma enzima intestinal determina uma incapacidade na digestão de lactose (açúcar do leite) que pode resultar em sintomas intestinais como distensão abdominal e diarreia. Esta intolerância geralmente é dose dependente e o indivíduo pode tolerar pequenos volumes de leite por dia ou beneficiar dos leites industrializados com baixos teores de lactose. A intolerância à lactose não sendo uma alergia alimentar é frequentemente confundida pelos familiares e profissionais de saúde com uma situação alérgica. Torna-se importante esta diferenciação, pois a orientação nutricional é distinta. Enquanto na intolerância à lactose, é eventualmente, possível ingerir pequenas quantidades de leite, na alergia às proteínas do leite, a alimentação não deve conter leite ou derivados.

As **reações adversas aos conservantes, corantes e aditivos alimentares** são raras, mas não devem ser menosprezadas. O corante artificial tartrazina, sulfitos e glutamato monossódico são relatados como alguns dos mais causadores de reações. A tartrazina pode ser encontrada nos sumos artificiais, gelatinas e gomas coloridas enquanto o glutamato monossódico pode estar presente em alimentos salgados como temperos (caldos de carne ou galinha). Os sulfitos são usados como conservantes em alimentos (frutas desidratadas, vinhos, sumos industrializados) e medicamentos e têm sido relacionados com o aparecimento de manifestações digestivas e crises de asma em indivíduos sensíveis.

A **deficiência de inibidor da CI-esterase** constitui uma doença rara, que provoca habitualmente crises de angioedema, mas que pode manifestar-se apenas por dor abdominal e diarreia ocasional. É por isso algumas vezes confundida com reação alérgica alimentar.

O **envenenamento por histamina** (ou envenenamento por escombrídeos) é bastante incomum na sua forma mais grave, embora exemplos de casos mais leves sejam frequentes. Na forma grave, vários indivíduos que ingerem uma refeição rica em marisco, peixe ou queijos podem desencadear sintomas que sugerem alergia grave.

Figura 2. 4 – Alimentos envolvidos na intoxicação por aminas vasoativas



A histamina e outras aminas vasoativas, formadas no decurso do crescimento de bactérias e da ação subsequente das suas enzimas sobre aminoácidos alimentares, são as responsáveis pela ocorrência dos sintomas. Qualquer alimento que contenha aminoácidos suscetíveis e que esteja sujeito a contaminação

e crescimento bacteriano poderia conduzir ao envenenamento por escombrídeos quando ingerido. Os sintomas iniciais podem incluir uma sensação de prurido ou queimadura na mucosa oral, uma erupção na parte superior do tronco, cefaleias e até desmaio. Os sintomas podem evoluir para náuseas, vômitos, diarreia e exigir hospitalização, especialmente no caso de afetar doentes idosos ou debilitados. Podem também ocorrer episódios isolados, habitualmente mais leves, que muitas vezes passam despercebidas. O aparecimento de sintomas pode ser rápida, variando de imediato a 30 minutos tendo uma duração algumas horas, Estas reações são frequentemente confundidas os sintomas de alergia alimentar.

O diagnóstico da doença é geralmente baseado nas manifestações clínicas iniciais, na sua relação temporal com a ingestão do alimento suspeito e ainda na resposta ao tratamento com medicação anti-histamínica. Se for possível analisar o alimento implicado nas horas imediatas à sua ingestão, a presença de níveis elevados de histamina permite confirmar o diagnóstico. Os produtos de pesca mais comumente implicados na intoxicação por escombrídeos, incluem o atum, anchova, sardinha e cavala. Outros alimentos como por exemplo, certos queijos e coalhada de soja (tofu) podem causar efeitos semelhantes. As reações são potenciadas pela ingestão concomitante de álcool e de alguns fármacos como **antibióticos beta lactamicos, doxiciclina, isoniazida, metoclopramida, verapamil e antidepressivos inibidores da monoamina oxidase**. Cozinhar, enlatar ou congelar os alimentos não reduz o seu efeito tóxico [30].

REFERÊNCIAS

- [1] Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20.
- [2] Yamashita H, Takahashi K, Tanaka H, Nagai H, Inagaki N. Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):201-9.
- [3] Rüter B, Shreffler WG. The role of dendritic cells in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):921-8.
- [4] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(suppl 2):S116-25.
- [5] Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S7.
- [6] Dupont C. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Diagnosis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(suppl 1):8-18.
- [7] Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Jan 18;6(1):1.
- [8] Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):461-76.
- [9] Carrapatoso I. Grupos de alimentos com maior reatividade cruzada: artigo de revisão. *Rev Port Imunoalergol*. 2004;12(2):103-13.
- [10] Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The functional connection between oral allergy syndrome and united airways disease assessed by oral challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):30-3.
- [11] Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):731-8.
- [12] Sugnam KK, Collins JT, Smith PK, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1257-60.
- [13] Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:231-237.
- [14] Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:177-198.
- [15] Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;10(3):238-45.
- [16] Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug; 9(4):371-7.
- [17] Tam JS, Grayson MH. Evaluation of vomiting and regurgitation in the infant. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):3-6.
- [18] Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. 2007 Oct;157(4):645-8.
- [19] Worth A, Sheikh A. Food allergy and atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;10(3):226-30.
- [20] Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):258-64.
- [21] Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Orange AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jan;38(1):161-8.
- [22] Van den Oord RAHM, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2009 Jul 9;339:b2433.
- [23] Barberio G, Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Canonica GW, Passalacqua G. Does a "reverse" atopic march exist? *Allergy*. 2008 Dec;63(12):1630-2.
- [24] Wang J, Liu AH. Food allergies and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;11(3):249-54.
- [25] Salvatori N, Reccardini F, Convento M, Purinan A, De Carli S, Garzoni M, et al. Asthma induced by inhalation of flour in adults with food allergy to wheat. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1349-56.
- [26] Krogulska A, Dynowski J, Wasowska-Królikowska K. Bronchial reactivity in schoolchildren allergic to food. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jul;105(1):31-8.
- [27] Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfoehler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012 May;67(5):691-8.
- [28] Lucciolli S. Food allergy guidelines and assessing allergic reaction risks: a regulatory perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;12(3):323-30.
- [29] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein JA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477-80.
- [30] Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.

DIAGNÓSTICO

Capítulo III

Anabela Mota Pinto

Ana Todo Bom

Vários tipos de exames podem ajudar no diagnóstico da alergia alimentar, entre eles testes cutâneos (por picada e contacto), análises de sangue (determinação da IgE específica e teste de ativação de basófilos), biópsias gastrointestinais, bem como testes de provocação alimentar e dietas de evicção.

A seleção do exame a solicitar é, em larga medida, condicionada pelo tipo de reação, e consequentemente, pelo mecanismo fisiopatológico subjacente e tipo de alimento suspeito.

Uma revisão sistematizada da dieta do doente deve constituir o primeiro passo. Afigura-se imprescindível perguntar se a **reação é reprodutível**, ou seja, se ocorre sempre que o alimento é ingerido. Em caso negativo, a relação causal torna-se mais improvável. Igualmente importante, é saber o **período de tempo** em que se desenvolve a reação. Esta informação permite classificar a resposta num quadro de hipersensibilidade imediata, na dependência de IgE, se o doente referir reações rápidas, muitas vezes em minutos e quase sempre dentro das primeiras duas horas após a ingestão. As reações mistas e as mediadas por células, têm caracteristicamente um aparecimento mais tardio. Os tempos de reação registados nas primeiras e nas últimas manifestações de alergia podem revelar se a sensibilidade está a sofrer modificações. Estas considerações, juntamente com a **quantidade de alimento** necessária para desencadear uma reação, são úteis para planear os procedimentos diagnósticos subsequentes.

TESTES CUTÂNEOS

TESTES CUTÂNEOS POR PICADA

Os testes cutâneos por picada (**Skin Prick Test** - SPT) constituem geralmente a primeira opção quando há uma suspeita de alergia, por serem simples, rápidos, pouco dispendiosos e terem poucos riscos.

Estes testes permitem avaliar a reação cutânea aos alergénios presentes em alimentos, fungos, ácaros, pólenes, proteínas animais ou fármacos. Fundamentam-se na facilitação de acessibilidade do alergénio que se pretende analisar, a células imunocompetentes, permitindo a sua ligação às IgEs específicas que se encontram ligadas a recetores de mastócitos cutâneos, promovendo a sua ativação e desgranulação e desencadeando uma resposta inflamatória cutânea ou seja uma pápula eritematopruriginosa localizada.

A realização do teste obedece a algumas etapas (Figura 3.1), que deverão ser respeitadas. Após desinfecção do antebraço do doente coloca-se sobre a pele, uma gota de cada extrato de alergénio a testar. Também é colocada uma gota de solução salina (que funciona como controlo negativo e não deve provocar reação) e uma gota de histamina (que funciona como controlo positivo e deve provocar uma reação) para comparação dos resultados.

Em seguida efetua-se uma picada superficial no local de cada gota com uma pequena lanceta para facilitar a penetração do alergénio na pele, e após 15 a 20 minutos de espera, procede-se à leitura do teste, avaliando a presença e dimensão da pápula e do eritema. Pode efetuar-se o registo dos re-

sultados circundando com uma caneta os limites da pápula, e transferindo esse registo para uma fita transparente, que posteriormente é colocada sobre uma folha de papel. É possível, particularmente em investigação, fazer uma análise computadorizada das áreas das pápulas, tornando esta informação mais fiável. Se o teste for negativo, não se observa qualquer reação.

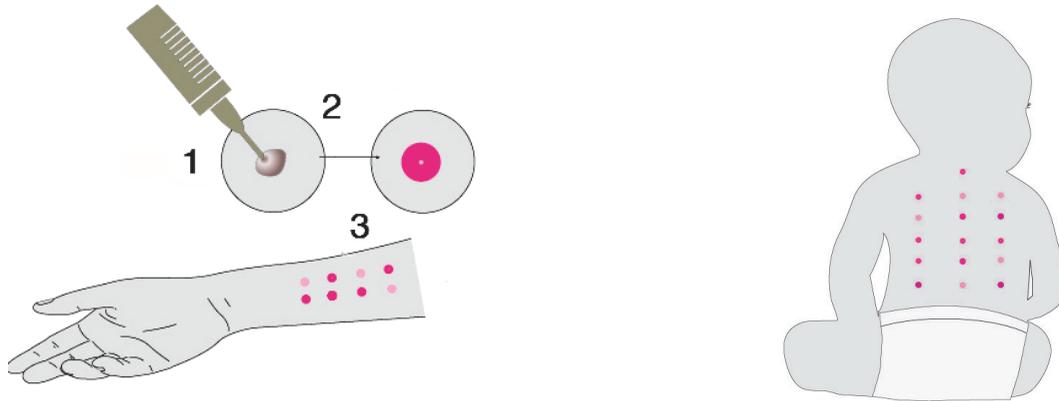


Figura 3.1 - Teste cutâneo por picada 1. Colocação do alergénio no antebraço; 2. Picada com lanceta, antebraço ou região dorsal; 3. Reação Inflamatória

Na maioria das doenças alérgicas é possível e útil, saber com rigor qual o alergénio responsável se se fizer uma seleção eficaz do grupo de alergénios a testar, tendo em consideração a especificidade de cada doente, as condições de ocorrência dos sintomas e finalmente a exposição alérgica quer esta seja ambiental, medicamentosa ou alimentar (Figura 3.2).



Figura 3.2 - Testes cutâneos por picada

Num doente com alergia ao pólen, por exemplo, identificar a planta que está ligada à reação alérgica permite uma evicção mais eficaz nos meses em que as contagens aeropalinológicas são máximas (meses com maior concentração desse pólen no ar). Nas reações alérgicas alimentares mais graves, envolvendo manifestações respiratórias ou cutâneas, os resultados dos testes a aeroalergénios, são particularmente importantes para ponderar medidas de evicção e um enquadramento terapêutico mais adequado de forma a minimizar a sintomatologia. No caso de existir clínica sugestiva de reação concomitante pólenes e a alimentos vegetais, a presença de sensibilização a pólenes fornece uma indicação para o alimento responsável pela alergia na medida em que é provável que se esteja perante uma situação de reatividade cruzada. A sensibilização a ácaros, orientará para uma suspeita de reação eventual a marisco ou caracóis, igualmente por mecanismos de reatividade cruzada. Existem ainda relatos de doentes muito sensíveis a um ácaro, o *Dermatophagoides farinae*, que desencadeiam reações exuberantes com a ingestão de farinha que possa conter esse ácaro.

Um SPT positivo a um alimento, constitui um meio rápido para detetar sensibilização alimentar mediada por IgE sendo-lhe reconhecida uma sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de apenas 50%, não provando por isso, que o alimento é causal [1]. Pelo contrário, um SPT negativo a alimentos, transmite uma maior informação na exclusão de alergia alimentar mediada pela IgE, apresentando um valor preditivo negativo superior a 95%, constituindo, deste modo, um forte indicador de ausência de uma reatividade alérgica mediada por IgE [2].

No entanto, esta relação pode não ser completamente válida se considerarmos por exemplo, a alergia a proteínas do leite de vaca (APLV) em lactentes e crianças pequenas, cuja reatividade da pele frequentemente é pouco informativa. Nestes casos, o aumento da IgE específica no sangue tem um papel mais esclarecedor. O valor de *cutoff* (ou valor de corte, determina o limite para dizer se um exame é positivo ou negativo) de 3mm, aceite como válido para se considerar um teste cutâneo de alergia por picada positivo é, em alguns casos, considerado pouco discriminativo na identificação de alergia alimentar [3].

Para minimizar resultados falsos positivos a realização aleatória de SPT deve ser evitada, privilegiando-se o estudo para alimentos que pareçam mais relevantes na história do doente. O tamanho da pápula do SPT correlaciona-se com um aumento da probabilidade de alergia clínica, e estão definidos para alguns alimentos os tamanhos “mínimos” das pápulas, acima dos quais uma alergia pode ser diagnosticada com base no resultado do teste isoladamente, conforme indicado no Quadro 3.1 [4].

Quadro 3.1 - Tamanho da pápula para o diagnóstico de APLV com um valor preditivo positivo ≥ 95

Criança com mais de 2 anos	≥ 8 mm
Criança com menos de 2 anos	≥ 6 mm

Foi demonstrado em alguns doentes com alergia alimentar e idade inferior a 2 anos, independentemente da manifestação clínica, que o diagnóstico para alergia a leite, ovo e amendoim era obtido com diâmetros de pápulas em SPT acima de 6mm, 5mm e 4mm respetivamente, podendo-se evitar a realização de exames mais diferenciados como provas de provocação específica [5].

Os extratos preparados comercialmente podem ser muitas vezes inadequados, devido à instabilidade e deficiente estandardização dos alergénios. Assim, na ausência de extratos alimentares normalizados disponíveis, particularmente para frutas e vegetais, com informação segura relativa à presença de todos os alergénios clinicamente relevantes, a melhor aproximação ao *gold standard* neste campo constitui o recurso a testes com os alimentos frescos (**Prick-Prick**).

No entanto a utilização de alimentos frescos naturais pode ter também algumas limitações e desvantagens nomeadamente pela variabilidade da fonte alergénica, baixa reprodutibilidade do teste e baixa disponibilidade de material. Estas limitações condicionam a sua utilização, particularmente em investigação, pela dificuldade em proceder à análise comparativa de resultados.

O *Prick-Prick* teste realiza-se com uma lanceta aplicada em profundidade sobre o alimento, previamente colocado no antebraço do doente. O procedimento subsequente bem como a interpretação dos resultados é semelhante ao descrito para o SPT (Figura 3.3).

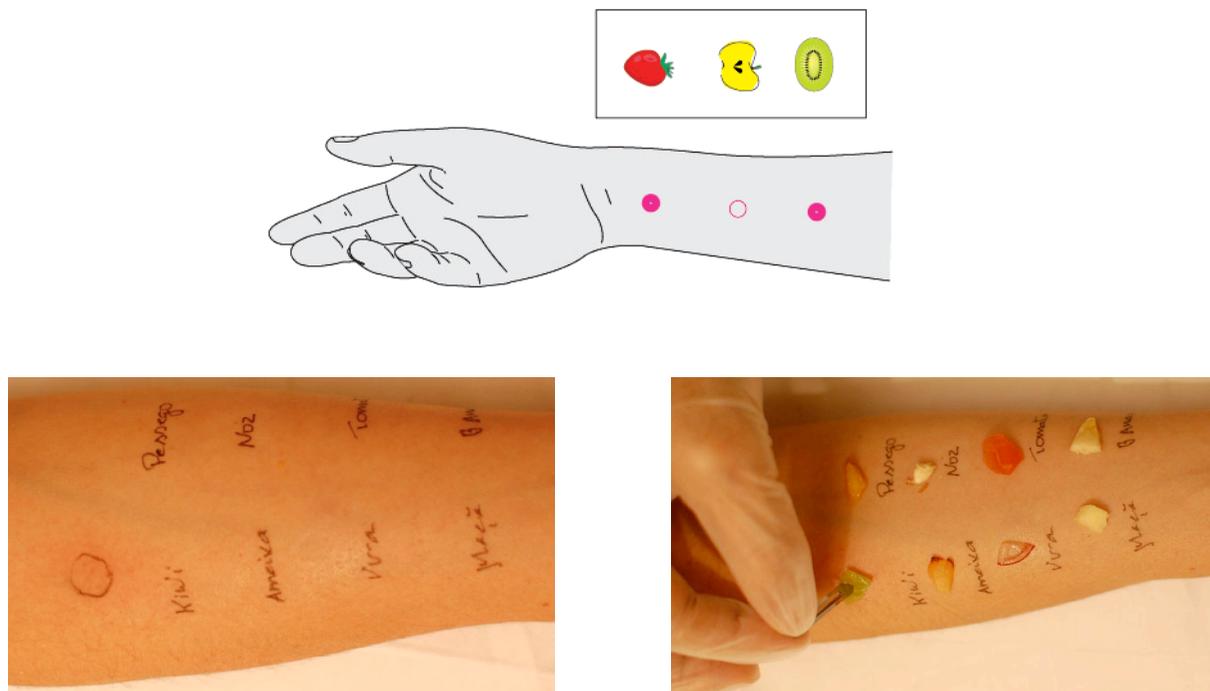


Figura 3.3 - Esquema e fotografias de *Prick-Prick* a alimentos

De acordo com alguns estudos, a realização de testes cutâneos com alimentos em natureza, permite aumentar ligeiramente o número de indivíduos alérgicos detetados comparativamente ao uso isolado do teste com alergénios comerciais.

Uma limitação a ter em consideração, na realização e interpretação dos testes cutâneos de alergia por picada, é a suscetibilidade de serem influenciados pela toma concomitante de fármacos como antihistamínicos, antidepressivos e imunomoduladores. Na impossibilidade de suspender temporariamente estes fármacos, o médico que realiza o estudo deve ser informado no sentido de tomar a decisão adequada a cada doente. Lesões cutâneas extensas e graves são igualmente impeditivas da realização de SPT.

TESTE CUTÂNEO DE CONTACTO (PATCH TEST)

O teste cutâneo de contacto (**Patch Test** - PT) de atopia não é atualmente indicado em rotina. Contudo, quando a história clínica e os testes laboratoriais do soro sugerem uma resposta imunológica não mediada por IgE (mediada por células), têm utilidade para confirmar o diagnóstico de reação alérgica alimentar.

Na realidade podem ocorrer reações clínicas em 10 a 25% dos casos apesar de uma IgE específica (sIgE) para alimentos ser indetetável no soro. Estas percentagens, podem ser significativamente maiores em recém-nascidos. Com efeito, ao contrário do que acontece com o SPT, no *Patch test* a positividade em crianças com menos de dois anos é maior que em crianças mais velhas, sublinhando a necessidade de introdução de novas ferramentas na rotina do diagnóstico clínico [6].

Vários estudos, avaliaram a utilidade do PT para situações em que os sintomas aparecem tardiamente após a ingestão de alimentos, tais como eczema atópico, EoE e a enterocolite induzida por proteínas alimentares.

O PT (Figura 3.4) não envolve a utilização de material perfurante, mas sim de placas adesivas hipalérgicas contendo discos de papel de filtro ou de alumínio com diâmetros de 8 a 12mm onde as substâncias potencialmente alergisantes são inseridas para posteriormente serem colocadas em contacto com a pele das costas do doente.

Na ausência de alergénios standardizados e/ou na necessidade de aplicação de *patch* de produtos próprios do doente a aplicação é direta, ou após mistura com vaselina purificada. As placas adesivas preparadas são aplicadas diretamente sobre a pele da região dorso-lombar durante um período de 48h, evitando-se zonas articulares de modo a minimizar o desconforto no doente e a manutenção da estabilidade do PT. Em seguida, removem-se as fitas adesivas e avaliam-se as modificações da pele nessa altura, e de novo 24h mais tarde. Em alguns casos, pode haver necessidade de realizar uma leitura adicional dos resultados às 72 ou 96 horas (3 a 4 dias). São valorizados como positivos os testes que desencadeiem uma reação de eritema, pápula, vesículas ou bolhas, sendo a intensidade da reação determinada por esta sequência.

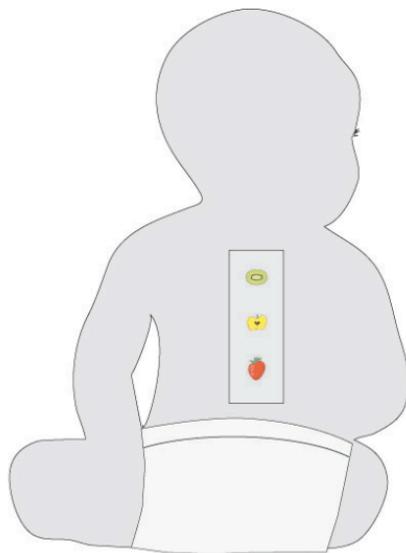


Figura 3.4 – Aplicação e leitura de *Patch Test* com Alimentos

O PT parece promissor. No entanto, atualmente a escassez de reagentes, métodos de aplicação e de interpretações padronizadas têm constituído uma limitação ao seu uso mais alargado. Em França, um *patch* alimentar, pronto a usar foi recentemente comercializado, abrindo o caminho para uma padronização desta técnica de diagnóstico [7, 8].

PROVAS DE PROVOCAÇÃO ALIMENTAR E DIETAS DE EVICÇÃO

O estudo de provocação alimentar, duplamente cego controlado com placebo, constitui a forma mais fiável de reconhecimento da hipersensibilidade a um alimento, mas tem riscos e por isso só deve ser realizado em clínicas ou hospitais com um corpo clínico experiente e com equipamentos adequados ao tratamento de anafilaxia.

As **provas de provocação alimentar, abertas** ou por **ocultação** sejam **simples** ou **duplas**, consistem na administração do alimento suspeito com aumentos graduais (Figura 3.5), sendo obrigatória a supervisão contínua por um médico especialista e com conhecimento profundo em alergia alimentar. A dose com que se inicia a prova, depende da reatividade cutânea ao alimento no SPT.

Nas provas abertas o doente tem conhecimento do alimento que lhe vai ser fornecido enquanto nas de ocultação, apenas o médico (simples) ou nem o médico nem o doente (dupla) têm conhecimento desse facto. É imperativa uma avaliação médica permanente de forma a permitir uma monitorização precoce de todas as reações que possam surgir. No caso de surgirem sintomas característicos, a ingestão é de imediato interrompida sendo o doente tratado de forma adequada. Nesse caso a prova é considerada positiva, permitindo fazer o diagnóstico.

Figura 3.5 - Provas de provocação alimentar aberta, com aumento gradual



As provas de provocação alimentar terão de ter consentimento do doente, consciente de que a ingestão irá provavelmente desencadear os sintomas. O conhecimento deste risco gera frequentemente situações de angústia, que terão obrigatoriamente de ser valorizadas pelo médico. A cumplicidade/confiança entre médico-doente é, nestes casos, determinante. Outro aspeto importante, reside na **manipulação do alimento**. A introdução de cozedura simples para modificação da composição proteica dos alimentos pode ser insuficiente para tornar o alimento aceitável ao paladar do doente. A associação de outros elementos que permitam ultrapassar essa limitação tem de ser criteriosa de forma a que estes não coloquem em causa a fiabilidade da prova. A intensidade/tempo de cozedura é também uma variável que tem de ser controlada nas provas de provocação.

As **provas de provocação alimentar por ocultação** são mais difíceis. Por vezes é necessária a colaboração de nutricionistas para promoverem uma preparação que impeça o doente de reconhecer o alimento, mas, também nesta situação, sem colocar em causa a fiabilidade da prova. Em alguns casos, por exemplo com frutos de casca rígida é possível com a colaboração de serviços farmacêuticos, preparar cápsulas com alimento no seu interior, para provocação. A ingestão da cápsula impossibilita a identificação do alimento mas tem naturalmente outras desvantagens. Primeiro, porque não é possível adaptar a sua utilização a todos os alimentos, e depois porque é sonogado o contacto com a mucosa oral e não mimetiza a libertação natural do alimento no tubo digestivo.

Os níveis de sIgE determinados no sangue, nomeadamente para alimentos como o ovo ou o amendoim, podem também correlacionar-se com as manifestações clínicas, permitindo que a realização de provas de provocação, mesmo que necessárias, possam ser realizadas em maiores condições de segurança. De facto existem valores de sIgE acima dos quais existe um risco aumentado para a ocorrência de reação sistémica grave. Infelizmente, para outros alimentos como por exemplo o trigo e a soja, ainda não foi possível obter valores de IgE preditivos da probabilidade de reação clínica. O aperfeiçoamento desta e de outras metodologias de diagnóstico *in vitro* que serão analisadas mais à frente neste capítulo, tem por objetivo aumentar a capacidade diagnóstica e minimizar os riscos. A identificação de IgE específica para os constituintes moleculares presentes nas diversas fontes alergénicas tem também fornecido informação importante sobre o risco de reações clínicas de gravidade variável associada à ingestão de alguns alimentos. É provável que o aprofundar desse conhecimento, permita a curto prazo uma maior sensibilidade e especificidade de diagnóstico, associado a uma previsibilidade mais clara do risco clínico suscetível de dispensar a realização de provas de provocação específica.

Existem casos particulares em que os sintomas de alergia alimentar só surgem na presença de fatores coadjuvantes, conforme referido no capítulo de etiopatogenia e clínica. Nestas situações devem realizar-se **provas de provocação de exercício físico**, após ingestão de uma dose conhecida de alimento suspeito. Tal como nas provas de provocação em condições basais, a ocorrência das manifestações clínicas características, confirma o diagnóstico e a prova é de imediato interrompida sendo o doente tratado para reversão dos sintomas.

Outra estratégia que pode auxiliar no diagnóstico de alergia alimentar é o recurso a **dieta de eliminação de alimentos** com registo diário de sintomas. Esta requer a completa evicção de alimentos suspeitos ou grupos de alimentos para um dado período de tempo (geralmente 1 a 2 semanas), enquanto se monitoriza o comportamento dos sintomas associados. O sucesso deste método é muito limitado, pela variabilidade na adesão à dieta e pelo potencial enviesamento na interpretação de resultados por parte dos doentes e do médico. Além disso, requer que o doente mantenha um registo cronológico de todos os alimentos consumidos e de qualquer sintoma adverso associado. Apesar de haver a possibilidade de se estabelecerem correlações entre a ingestão de alimentos e a ocorrência de reações adversas, estas não são habitualmente diagnósticas particularmente quando os sintomas são retardados.

O diagnóstico de reações adversas a aditivos, é também efetuado com recurso a provas de provocação oral através da ingestão de doses crescentes do aditivo que se pretende estudar. Estão disponíveis no mercado diversas formulações comerciais. Não se trata de uma verdadeira alergia alimentar mas o procedimento e os condicionalismos são sobreponíveis aos referidos para a alergia alimentar [9, 10].

IMUNOGLOBULINA-E ESPECÍFICA

Embora, as provas de provocação oral duplamente cega controlada com placebo, constituam ainda o *gold standard* para o diagnóstico definitivo de alergia alimentar, os avanços tecnológicos aumentam o valor dos testes laboratoriais. No estudo da alergia alimentar mediada pela IgE, o exame laboratorial de rotina continua a ser a determinação de IgE específica ao alergénio suspeito.

A determinação do **valor total de IgE no soro**, pode dar uma indicação genérica sobre a provável presença de alergia e pode ser avaliada utilizando um Kit comercial (Coat-A-conde® Total IgE IRMA, DPC®, CA, EUA) com base num ensaio imuno-radiométrico (Immuno Radio-Metric Assay - IRMA) de fase sólida. Embora menos sensível e mais dispendioso do que o SPT, a determinação no soro de IgE específica pode também ser utilizada no diagnóstico de alergia alimentar, particularmente se o SPT não pode ser executado ou não está disponível. Existe para numerosos alimentos, evidência clínica de concordância entre estes dois testes de diagnóstico, embora diferenças na metodologia utilizada coloquem dificuldades em tirar conclusões mais abrangentes nessa comparação [11].

Um desafio constante dos meios auxiliares de diagnóstico na alergia alimentar, consiste na capacidade de distinguir alergia de sensibilização. Igualmente importante, é conseguir prever a gravidade da reação clínica e, finalmente, discriminar as situações transitórias das situações de persistência [10].

O RAST (Radioallergosorbent Test; Phadia/Thermo Fisher Scientific) é aplicado na determinação de **níveis de IgE específica** a alimentos em amostras de sangue. O RAST e outros métodos semiquantitativos semelhantes, têm sido substituídos por métodos mais quantitativos, tais como o teste imunoenzimático fluorescente (CAP-system). Existem presentemente no mercado extratos totais de alergénios

de vários grupos alimentares. Por sistematização os alimentos são enquadráveis no grupo de frutos; vegetais; sementes, leguminosas e frutos de casca rígida; ovos; leite e derivados; carnes; condimentos e especiarias; e ainda peixes, mariscos e moluscos. No Quadro 3.2 estão discriminados alguns exemplos de alimentos que provocam reações alérgicas alimentares em Portugal, não obstante os principais responsáveis serem as proteínas do leite, do ovo e de alguns cereais, principalmente durante a primeira infância. Há ainda a possibilidade de se proceder à determinação de IgE específica a aditivos como por exemplo alfarroba ou gomas e ainda a alimentos como cacau, café, mel, malte e outros que não se enquadram nos agrupamentos clássicos descritos.

Existem igualmente no mercado *kits* com grupos de alergénios alimentares. Habitualmente estão agrupados alimentos com elevada prevalência de sensibilização ou alimentos similares do ponto de vista molecular. A título de exemplo, refira-se a possibilidade de identificar num único teste de IgE específica um grupo de cereais constituído por arroz, centeio, cevada e trigo ou por exemplo uma mistura constituída por alergénios muito sensibilizantes como leite, clara de ovo, bacalhau, trigo, amendoim e soja. Estes testes, constituídos por múltiplos alergénios são habitualmente indicados em *screening* de doentes alérgicos; contudo o facto das quantidades de cada alergénio disponível serem reduzidas é, frequentemente sugerido como um fator favorecedor da ocorrência de falsos negativos.

Quadro 3.2 - Principais alergénios alimentares disponíveis no mercado para IgE específica

Frutos frescos	Vegetais	Sementes e outros	Peixe e outros	Condimentos e especiarias
banana	aipo	amêndoa	amêijoa	açafrão
cereja	abóbora	amendoim	atum	baunilha
figo	batata	castanha	bacalhau	canela
kiwi	cebola	ervilha	camarão	caril
laranja	courgette	noz	lula	orégão
maçã	cenoura	milho	caranguejo	coentro
manga	couve	feijão	cavala	louro
melão	espinafre	pistacho	mexilhão	pimenta
pêssego	pepino	sésamo	pescada	salsa
uva	tomate	soja	sardinha	tomilho

Níveis sanguíneos detetáveis de sIgE podem indicar **alergia** quando associados a uma reatividade clínica, ou apenas **sensibilização** se o doente tolera os alimentos. O valor de sIgE a determinado alimento num doente alérgico pode também fornecer alguma informação quanto ao **risco relativo** da intensidade da reação a esse alimento. Por exemplo, um valor de 2,5 kU/l de sIgE ao amendoim pode estar associado a um risco de reação anafilática grave ou pode apenas indicar sensibilização. No entanto, a probabilidade de reação clínica aumenta com uma concentração crescente de sIgE. Valores de *cutoff* de sIgE preditivos de reatividade clínica estão disponíveis para alguns alimentos (Quadro 3.3).

Quadro 3.3 - IgE específica no soro em crianças (kU/L)
com valor preditivo de reação clínica > 95% (Cap System)

Alimento	IgE específica
Leite	>15 Todas as idades >5 Se idade inferior a 2 anos
Ovo	>7 Todas as idades >2 Se idade inferior a 2 anos
Amendoim	>15

Valores associados a uma elevada probabilidade de alergia clínica (por exemplo > 95%) são muitas vezes referidos como valores de diagnóstico, embora para muitos alimentos não seja ainda possível estabelecer a relação entre os valores de sIgE e a ocorrência de resposta clínica, nem da sua gravidade.

Valores baixos de sIgE no sangue podem estar associados a uma possibilidade aumentada de resolução da alergia. Isto é, para alguns alimentos permite determinar a probabilidade da alergia ser transitória (tipo 1) ou permanente (tipo 2). A variedade observada entre diferentes alimentos e diferentes populações, reduziu o entusiasmo com que se analisaram há alguns anos as relações estabelecidas entre sIgE /clínica e reorientaram a investigação para avaliações mais reprodutíveis na área da alergia alimentar. Apesar destas limitações conhecidas constituem ainda elementos válidos na orientação do doente alérgico.

De igual modo a análise de dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos disponíveis, tem permitido reconhecer **taxas de risco de reatividade cruzada** para vários alimentos ou seja afirmar perante um doente alérgico a determinado alimento a probabilidade de reagir a alimentos filogeneticamente semelhantes (Quadro 3.4) [10].

Quadro 3.4 - Reatividade cruzada clínica entre alimentos

Alimentos	Alimentos semelhantes	Percentagem
Amendoim	Maioria das leguminosas	5%
Um fruto de casca rígida	Outros frutos de casca rígida	35%
Um peixe	Outros peixes	50%
Um crustáceo	Outros crustáceos	50%
Um cereal	Outros grãos de cereais	20%
Leite de vaca	Leite de cabra/ ovelha	> 90%
	Carne de vaca	10%
	Leite de égua	5%

Tendo em vista a exatidão no diagnóstico, prognóstico e perspectiva de resolução, a investigação tem vindo mais recentemente, a direcionar-se para a identificação dos principais componentes alergénicos específicos dos alimentos.

Perfis específicos de epitopo podem desempenhar um papel importante nesta matéria, já que as sIgE podem ligar-se aos epitopos conformacionais, ou seja, áreas de um alergénio com um arranjo espacial de aminoácidos próximos entre si. Sendo mais instáveis estes epitopos são também responsáveis por formas de alergia mais leves e transitórias. Noutros casos, a sIgE pode ligar-se a epitopos lineares que são mais estáveis, favorecendo uma alergia mais grave e persistente.

O reconhecimento de componentes alergénicos moleculares presentes numa fonte alergénica a que o doente reage produzindo sIgE, permite por isso, uma maior especificidade de diagnóstico, um melhor conhecimento sobre reatividade cruzada e um melhor enquadramento prognóstico.

As frações alergénicas, constituintes dos alimentos estudados reconhecidas por sIgE num doente, são suscetíveis de ser enquadradas em grupos de alergénios mais alargados, com características comuns associáveis pela semelhança de composição e funcionalidade. Tal como referido anteriormente podem considerar-se basicamente os seguintes grupos: proteínas de transporte de lípidos (nsLTPs), proteínas homologas da Bet v 1 (PR-10), profilinas (Quadro 3.5), proteínas de armazenamento das sementes (Quadro 3.6), proteínas ligantes de Ca⁺ como as polcalcinas, as tropomiosinas (Quadro 3.7), parvalbuminas e albuminas do soro e os determinantes reativos carbohidratados (CCDs).

Quadro 3.5 - Alergénios moleculares presentes em alimentos

Alimento	nsLTP	Pr 10	Profilinas
Maçã	Mal d 3	Mal d 1	Mal d 4
Aipo	Api g 2	Api g 1	Api g 4
Cereja	Pru av 3	Pru av 1	Pru av 4
Pêra	Pyr c 3	Pyr c 1	Pyr c 4
Damasco	Pru ar 3	Pru ar 1	Pru ar 4
Cenoura	Dau c 3	Dau c 1	Dau c 4
Avelã	Cor a 8	Cor a 1	Cor a 2
Amendoim	Ara h 9	Ara h 8	Ara h 5
Pêssego	Pru p 3	Pru p 1	Pru p 4
Amêndoa	Pru du 3	Pru du 1	Pru du 4
Noz	Jug r 3	Jug r 1	Jug r 4

Quadro 3.6 - Proteínas de armazenamento em frutos de casca rígida, leguminosas e outras sementes

Fonte	Albumina 2S	Globulinas 7S	Globulinas 11S
Castanha de caju	Ana o 3	Ana o 1	Ana o 2
Pistáchio	Pis v 1	Pis v 3	Pis v 2
Avelã	Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9
Amêndoa	Pru du 25 Albumina		Pru du 26
Noz	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 3
Sésamo	Ses i 1 Ses i 2	Ses i 3	Ses i 7 Ses i 6
Mostarda	Sin a 1		Sin a 2
Amendoim	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 1	Ara h 3 Ara h 4
Soja	Gly m 25 Albumina	Gly m 5 Gly m Conglycin	Gly m 6 Gly m Glycinin
Tremoço		Lupa n 1	Lupa n- α conglutin

Quadro 3.7 - Tropomiosina em fontes alergénicas animais

Fontes	Alergénios/Tropomiosinas
Camarão	Pen a I, Pen i I, Pen o I, Met e I
Lagosta	Hom a I, Pan s I
Caranguejo	Cha f I
Parasitas	Ani s 3, Asc s 3
Barata	Blag g 7, Per a 7, Per f 7
Ácaros	Der p 10, Der f 10, Blo t 10, Lep d 10, Tyr p 10
Polvo	Oct v I
Caracol	Hel as I
Ostra	Cra g I
Lula	Tod p I
Mexilhão	Per v I

A presença de IgE específica para PR 10 e profilinas, como a Pru p 1 e Pru p 4 associa-se com maior frequência ao OAS, enquanto a IgE específica para Pru p 3, uma LTP associa-se mais frequentemente a reações sistémicas [12].

Podem-se distinguir diferentes tipos de doentes no que respeita ao número de LTPs reconhecidos pela IgE. Por um lado, temos os que reconhecem apenas LTPs da família *Rosaceae*, frequentemente apenas da subfamília *Prunoideae* ou mesmo só de pêssegos. No outro extremo, encontramos muitos doentes cuja IgE reconhece uma ampla gama de LTPs, nem todos com significado clínico apesar de numerosos resultados positivos em testes de diagnóstico. No entanto, os doentes nesta categoria relatam sintomas clínicos em relação a muitos alimentos que não sejam pêssego, entre os quais os mais comuns são noz e outros frutos de casca rígida. Estes doentes, podem também reconhecer LTPs de pólenes. Doentes sensibilizados a múltiplas LTPs têm reações que são muitas vezes graves com um maior número de alimentos e, com muita frequência, o número de alimentos envolvidos aumenta progressivamente. O risco futuro sobre os alimentos a que são sensíveis, estes doentes, mas que ainda toleram, é previsível com base na similaridade de sequências nas LTPs, uma vez que em doentes com alergia ao pêssego a alergia concomitante a noz é muito mais frequente do que a alergia a pêra. A percentagem de semelhança entre as sequências de LTP é de 80% entre pêssego e pêra e 18% entre pêssego e da noz. Consequentemente, estes doentes constituem um grupo de alto risco que é difícil de gerir [12, 13].

Demonstrou-se em alguns trabalhos, a inexistência de diferenças significativas em níveis de IgE anti Pru p 1 e anti Pru p 3 em doentes com OAS em comparação com doentes com sintomas sistémicos. Num estudo realizado em crianças com alergias a pêssego, a presença de IgE específica para Pru p 3 não estava associada a sintomas sistémicos, nem se correlacionavam com a severidade das reações [12].

Existem também alérgenos moleculares que ao contrário dos referidos são específicos de um alimento. A determinação de sIgE por exemplo ao ovomucóide, não fornece qualquer informação adicional sobre reatividade cruzada, uma vez que se trata de um alérgeno específico de ovo (Quadro 3.8). Contudo, constitui um resultado laboratorial de extremo valor pela sua contribuição para o prognóstico e risco de persistência.

Quadro 3.8 - Alérgenos do ovo

	Gal d 1	Ovomucóide
Ovo	Gal d 2	Ovalbumina
	Gal d 3	Ovotransferrina
	Gal d 4	Lisozima C
	Gal d 5	α -livetina (β, γ)

A importância da IgE específica a frações do leite de vaca no diagnóstico de APLV depende muito dos valores de *cutoff* escolhidos, embora o facto de adicionar essa informação ao estudo do extrato total permita aumentar a sensibilidade diagnóstica a APLV para quase 100%. Isoladamente, a beta-lactoglobulina é considerada a fração mais sensível e a caseína, a mais específica (Quadro 3.9) [14].

Quadro 3.9 - Alergénios do leite de vaca

Leite	Bos d 8	Caseína
	Bos d 4	α -lactoalbumina
	Bos d 5	β -lactoglobulina
	Bos d 6	Albumina sérica bovina
	Bos d 7	Imunoglobulinas bovinas
	Bos d lactoferrina	Lactoferrina

Os inibidores de α -amilase/tripsina, a gliadina, as quitinases e as tiol-proteases, entre outros também podem ser doseados por métodos laboratoriais de forma a consolidar dados clínicos.

É atualmente possível solicitar IgE específica a componentes moleculares do aipo, amendoim, avelã, bacalhau, camarão, carpa, kiwi, leite de vaca, ovo de galinha, pêsego, soja e trigo. É também possível avaliar à IgE específica de pólenes de árvores e de ervas bem como de ácaros, faneros, látex e de fungos, muitas vezes fundamental para compreender os mecanismos de sensibilização, de reatividade cruzada e de reatividade múltipla. Presentemente o número de alergénios moleculares disponíveis para diagnóstico de doença alérgica na prática clínica não chega a uma centena tendo apenas um terço origem em fontes alimentares. A recente disponibilidade de um **slgE microarray** (Isac Phadia/Thermo Fisher Scientific), permitindo a deteção de slgE para um lote de 112 alimentos/aeroalérgenos, pode melhorar consideravelmente o diagnóstico baseado na identificação de componentes, embora seja ainda necessário desenvolver investigação em torno desta área.

A utilização de um painel apropriado de alergénios purificados, naturais ou recombinantes, permitiu que as técnicas tradicionais de diagnóstico para detetar IgE com base na utilização de extratos integrais fossem aperfeiçoadas no que se refere à reprodutibilidade, sensibilidade e estabilidade, especialmente no caso de alimentos de origem vegetal com baixo teor proteico e que possuem atividade enzimática capaz de degradar alergénios.

ATIVACÃO DOS BASÓFILOS POR ESTIMULAÇÃO COM ALERGÉNIOS

Nos doentes com hipersensibilidade a alimentos a necessidade de identificar alternativas de diagnóstico seguras é de grande importância, podendo-se adicionalmente recorrer a outros testes *in vitro* para fazer o diagnóstico final.

Os testes de ativação celular, estudos dinâmicos *in vitro* não são habitualmente efetuados como exames de rotina, continuando pela grande maioria dos clínicos a ser encarados, como exames de segunda linha. Contudo, poderão apresentar a vantagem de permitirem avaliar o mecanismo fisiopatológico subjacente.

O **teste de ativação dos basófilos** (TAB) no estudo de reações de hipersensibilidade a alimentos, é uma importante ferramenta para o diagnóstico, desde que respeitados determinados pormenores

de realização técnica para obtenção de sensibilidades e especificidades ótimas. Os basófilos quando ativados libertam vários mediadores, como a histamina e os sulfidileucotrienos (por exemplo o leucotrieno C4 - LTC₄), mas também aumentam a expressão de determinados marcadores, como o CD63, que podem ser detetados por citometria de fluxo. Alguns TAB baseiam-se na libertação de mediadores, como a histamina e o LTC₄, outros baseiam-se na observação microscópica direta da desgranulação dos basófilos, outros ainda na avaliação da expressão por citometria de fluxo de marcadores de ativação, como o CD63 e de marcadores de basófilos como o CCR3 (Figura 3.6).

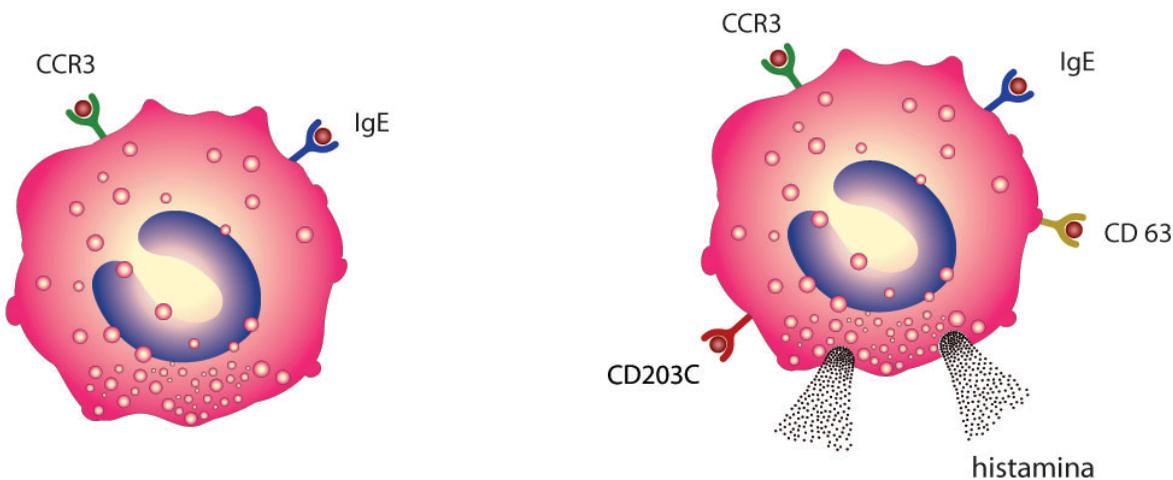


Figura 3.6 – Marcadores de ativação e mediadores utilizados no teste de ativação de basófilos

Atualmente dispomos de métodos laboratoriais, que associam num só teste, de forma rápida e segura, a identificação de vários destes marcadores, mesmo em situações em que a reação alérgica tem intervenção do basófilo mas não é mediada por IgE.

O recetor da eotaxina CCR3, expressa-se constitucionalmente nos basófilos, deteta-se pela marcação com um monoclonal e facilita muito a identificação de basófilos, evitando a contaminação com monócitos, fator-chave na seleção e separação de uma população celular pequena, como a de basófilos.

O CD63 é uma glicoproteína de 53 kDa presente nos grânulos citoplasmáticos dos basófilos em particular, dos eosinófilos e embora com menor expressão também nos linfócitos (CD3). Expressa-se em quantidades elevadas nos basófilos ativados, quando estes desgranulam, em resultado da fusão entre a membrana plasmática e os grânulos. É, considerado o marcador de ativação dos basófilos mais estudado na deteção de alergia.

A literatura tem reforçado a necessidade de avaliar os resultados, após respeitados vários *itens*:

- Número total de basófilos avaliados, que deverá ser superior a 150.
- Percentagem de basófilos ativados: no controlo negativo (não estimulado), a percentagem de basófilos ativados deverá ser <5%. É desejável que se obtenha um controlo negativo o mais baixo possível.
- *cutoff* positivo > 5% de ativação de basófilos.

Ainda assim, o TAB é um método de diagnóstico de hipersensibilidade que apresenta várias questões metodológicas por definir:

- Resposta individual em que a grande variabilidade da ativação dos basófilos é evidenciada entre os diferentes doentes, bem como o tempo desde a última crise alérgica;
- Tipo de protocolo seguido que pode afetar o estado de ativação celular e padrão de resposta. Esta questão levanta-se pelo facto de existirem protocolos em que é feito previamente um isolamento de células mononucleares, posteriormente a uma estimulação basofílica. Forçosamente, as condições não são exatamente as mesmas da qual resulta uma estimulação em proporções diferentes (alergénio /nº de células).
- Estandarização dos alergénios.

Na alergia alimentar, observa-se frequentemente uma elevada libertação espontânea de histamina, na ausência de expressão de CD63 e de libertação de LTC4. Este facto, apoia o conceito de que esta libertação não depende da ativação dos basófilos mediada por IgE e conseqüente desgranulação. O TAB apresenta assim maior utilidade relativamente ao teste de libertação de histamina, no diagnóstico de alergia alimentar, em doentes com elevada libertação espontânea de histamina.

Em termos práticos, a avaliação dos principais testes de basófilos, expressão e ativação de CD63, sulfidileucotrienos e libertação de histamina revela-se importante e complementar, por se encontrarem situações clínicas que, embora os resultados se possam correlacionar também podem ser completamente dissociados [15, 16, 17, 18].

IMMUNOBLOTTING

Por vezes observam-se doentes que apresentam história evidente de reação a certo tipo de alergénios, mas em que os anticorpos para esses alergénios não são detetados pelos métodos referidos e considerados mais convencionais. Nestes casos, quando a suspeita de sensibilização mediada por IgE é consistente, o *immunoblotting* (ou *Western blotting*) pode ser realizado. As proteínas do alergénio

suspeito são separadas por gel-eletoforese, de acordo com o seu peso molecular e são transferidas para uma membrana (*blotting*). Nesta fase sólida, a incubação com soro dos doentes em análise, permitirá a fixação de IgE às proteínas do extrato em estudo e a sua posterior identificação através da adição de anti-IgE com marcação enzimática ou radioativa. Este método, é moroso e dispendioso, requerendo um bom conhecimento dos pesos moleculares das partículas constituintes de cada alimento. Possibilita a execução de ensaios de inibição e conseqüentemente um estudo funcional de reatividade cruzada [19, 20]. Contudo, o desenvolvimento de alergénios moleculares tem remetido o *immunoblotting* para um uso mais residual.

TESTE DE TRANSFORMAÇÃO LINFOBLÁSTICA

O teste de transformação linfoblástica (TTL) é um método *in-vitro*, simples e não-específico, de avaliar a ativação e a capacidade de proliferação dos linfócitos em cultura de células após estimulação por uma molécula de antigénio, ou por um mitogénio.

A resposta proliferativa de linfócitos para o antigénio *in vitro* ocorre apenas se o doente tiver sido imunizado para determinado antigénio. Alguns indivíduos podem não responder a alguns antigénios, mas a maioria das pessoas irá responder a pelo menos, um dos vários antigénios comuns.

A proliferação de células T antigénio-específica (neste caso com alimentos) é uma técnica importante por permitir avaliar a capacidade funcional dos linfócitos CD4 na resposta a estes estímulos.

A estimulação não-específica, pode fazer-se utilizando os seguintes mitogénios:

- Fitohemaglutinina (PHA) e Concanavalina (Con A): ativação das células T
- Pokeweed (PWM): ativação de células T e células B
- Anticorpo anti-CD3

A quantidade de proliferação é detetada no sexto dia por adição de 3H timidina radioativa (tritiada) durante seis horas, a qual é incorporada no ADN recentemente sintetizado das células em divisão. A quantidade de radioatividade incorporada no ADN em cada poço, é medida num contador de cintilação e é proporcional ao número de células em proliferação, que está dependente do número de linfócitos que foram estimulados por um dado antigénio. Em alternativa, numa leitura por citometria de fluxo, a marcação desta atividade de proliferação dos linfócitos poderá ser feita por marcação com diacetato de carboxifluoresceína (CSDA), um derivado da fluoresceína que é permeável e não fluorescente. Só dentro da célula se torna fluorescente, não afetando a sua viabilidade.

O TTL por marcação com CSDA é útil nos estudos de proliferação sendo mais informativo que o TTL clássico. Permite determinar o fenótipo, o número de gerações das células que se dividem e o número de células em cada geração.

IMUNOGLOBULINA G4 ESPECÍFICA

Com base em estudos da década de 1980, indicativos de que a IgG4 específica (*specific IgG4* - s IgG4) de antigénio poderia induzir libertação de histamina de basófilos, o seu doseamento no sangue tem sido realizado para rastreio de centenas de componentes alimentares em doentes com suspeita de alergia e intolerância alimentar. O doseamento de IgG4 específica a alimentos tipicamente origina vários resultados positivos, o que muitas vezes representa uma resposta imunitária normal aos alimentos. Na verdade, anticorpos IgG4 específicos não são preditivos de alergia alimentar, e diretrizes nacionais e internacionais não recomendam o teste de IgG4 aos alimentos, na avaliação de alergia. Por outro lado, os dados dos ensaios de imunoterapia emergentes sugerem que a IgG4 é uma classe de imunoglobulina que pode desempenhar um papel protetor, servindo como anticorpos de bloqueio no desenvolvimento de tolerância. Porque o equilíbrio entre a produção de IgE e de IgG4 específicas, pode afetar o desenvolvimento de alergia clínica ou de tolerância, a determinação da razão de IgE/IgG4 específica pode ser mais útil do que a quantidade absoluta de IgG4 para avaliar o estado de sensibilização alimentar. Por exemplo, a medição das proporções específicas IgE/IgG4 à ovalbumina e/ou ovomucóide, bem como a caseína e lactoglobulina, pode revelar-se útil na ocorrência de tolerância e desenvolvimento de alergia em estudos de investigação com ovo e leite [2, 15].

BIÓPSIAS DIGESTIVAS

Vários testes e procedimentos podem ser necessários para diagnosticar e avaliar uma possível alergia envolvendo o tubo digestivo. A realização de uma endoscopia digestiva alta com biópsias dirigidas é obrigatória para confirmar uma suspeita de diagnóstico de esofagite eosinofílica. Do ponto de vista anatomopatológico uma ou mais amostras de biópsias devem mostrar uma inflamação eosinofílica predominante. Com algumas exceções, 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação, são considerados um limiar mínimo obrigatório para o diagnóstico de EoE. Quando a doença está confinada ao esófago, outras causas de eosinofilia esofágica devem ser excluídas, nomeadamente o esófago eosinofílico secundário ao uso de inibidor da bomba de protões. Alterações eosinofílicas como as gastroenterites eosinofílicas são claramente menos definidas, podendo variar o local ou locais em que a inflamação é mais acentuada, bem como o grau de inflamação eosinofílica. Clinicamente podem mimetizar o síndrome do cólon irritável.

REFERÊNCIAS

- [1] Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(Suppl 1):S7.
- [2] Dupont C. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Diagnosis. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(suppl 1):8-18.
- [3] Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000 Nov;30(11):1540-6.
- [4] Hill JH, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Oct;15(5):435-41.
- [5] Hill DJ, Hosking CS, REYES-BENITO LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy.* 2001 Jul;31(7):1031-5.
- [6] Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 May;17(3): 213-7.
- [7] Christophe D. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Diagnosis. *Ann Nutr Metab.* 2011;59 Suppl 1:8-18.
- [8] Kalach N, Soulaïnes P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1321-6.
- [9] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):805-19.
- [10] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2 Suppl 2):S116-125. Igual à 202
- [11] Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(18):1848-56.
- [12] Novembre E, Mori F, Contestabile S, Rossi ME, Pucci N. Correlation of anti-Pru p 3 IgE levels with severity of peach allergy reactions in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Apr;108(4):271-4
- [13] García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-70.
- [14] Garcia-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jan;107(1):185-90.
- [15] Sanz ML, Blázquez AB, García BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;11:204-9
- [16] Carrapatoso I, Cadinha S, Sanz M L. Aplicação do teste de ativação dos basófilos no estudo de reações de hipersensibilidade a alimentos e fármacos. *Rev Port Imunoalergol.* 2005;13(2):153-164.
- [17] Poulsen LK, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Aalberse RC, Stapel S, Kleine-Tebbe J. EAACI Position paper on biological allergy tests. *Allergy draft of 13-4-2004:pp. 1-20.*
- [18] De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, et al. Diagnostic Tests Based on Human Basophils: More Potentials and Perspectives Than Pitfalls. II. Technical Issues. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(3):143-55.
- [19] Carrapatoso I, Faria E, Rodrigues F, Todo Bom A, Loureiro C, Chieira C. Padrões clínicos de hipersensibilidade a frutos. Estudos in vivo e in vitro. *Rev Port Imunoalergologia.* 2006; 14(2): 127- 40.
- [20] Carrapatoso I, Rodrigues F, Galdes L, Faria E, Todo-Bom Ana, Loureiro Carlos, Chieira C. Padrões clínicos e laboratoriais na hipersensibilidade ao camarão e reatividade cruzada com *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16 (5): 449-66.

TERAPÊUTICAS E QUALIDADE DE VIDA

Capítulo IV

Isabel Carrapatoso

TERAPÊUTICAS ATUAIS

TRATAMENTO DO EPISÓDIO AGUDO E PREVENÇÃO

Fundamentalmente, o tratamento da alergia alimentar continua a ser o tratamento do episódio agudo e a prevenção da ocorrência de novos episódios. O médico especialista deverá, para além de efetuar o diagnóstico de alergia alimentar, ensinar ao doente como atuar de forma imediata, em caso de reação, particularmente nas alergias mais graves, e educá-lo no sentido de prevenir a ocorrência de novas reações.

Para o **tratamento do episódio agudo**, o doente é ensinado a transportar sempre consigo medicamentos como anti-histamínicos, broncodilatadores e corticosteroides. Se existe risco de anafilaxia são prescritos dois dispositivos de adrenalina para autoadministração. A medicação de urgência é acompanhada de identificação do doente e da sua alergia alimentar, bem como de um plano de emergência escrito, escalonado para administração dos diversos medicamentos, em função da gravidade dos sintomas apresentados. É importante que os primeiros sintomas de uma reação alérgica sejam prontamente reconhecidos, para que o tratamento se inicie sem demora [1]. Os casos de morte, decorrentes de anafilaxias alimentares, associaram-se ao atraso na administração da medicação, particularmente de adrenalina [2, 3].

Para além dos familiares, todos aqueles que contactam diariamente com o doente com alergia alimentar grave devem ter conhecimento da sua alergia, devendo estar familiarizados com o plano de emergência. É importante facultar informação específica quanto ao reconhecimento dos sinais e sintomas de alergia e particularmente quanto à administração de adrenalina injetável. Este ensino deverá ser facultado na escola, no local de trabalho ou outros locais que o doente frequente [4, 5].

A **evicção do alimento** implicado, é um processo complexo, exigindo a implementação de diversas estratégias no plano pessoal, familiar e social. A educação envolve não só o doente e seus familiares como também os conviventes e, num plano mais lato, os diversos intervenientes na preparação dos alimentos. Os responsáveis da indústria alimentar, os distribuidores, os profissionais da restauração são também elementos fundamentais se pretendermos que o controlo da evicção seja efetuado de forma adequada. É por isso necessário que as organizações governamentais se preocupem com a alergia alimentar, considerando-a como uma prioridade quando se estabelecem as normas de educação para a saúde.

A Comunidade Europeia publicou diretrizes para a correta rotulagem dos alimentos processados, sendo atualmente obrigatório mencionar a eventual presença de todos os alimentos identificados como os de maior risco de provocarem choque anafilático [6]. Constituem alimentos desta lista, de indicação obrigatória, independentemente da quantidade, leite de vaca, ovo, trigo, peixe, marisco, frutos de casca rígida e outros menos frequentemente envolvidos em reações alérgicas graves. Contudo, mesmo que efetuada corretamente, a rotulagem pode apresentar alguns problemas de ordem prática. Assim, o

diminuto tamanho dos caracteres pode dificultar a leitura do etiquetado. Por outro lado, se a nomenclatura utilizada é demasiadamente técnica, o doente poderá não ser capaz de reconhecer determinados ingredientes que contenham alergénios alimentares, em produtos insuspeitos. Para o mesmo alimento, por exemplo o leite, podem existir diversos ingredientes: caseína, caseínatos, hidrolizado de caseína, lactoalbumina, lactoglobulina, lactose, etc. A informação disponível nos rótulos refere habitualmente “pode conter vestígios de...”. Desta forma a indústria salvaguarda a possibilidade de uma contaminação cruzada inadvertida com alergénios, durante todo o processo de fabrico e empacotamento. A oferta de produtos “livre de...” é tão limitada que pode chegar a afetar a alimentação do doente altamente alérgico, particularmente se apresenta alergia a múltiplos alimentos. São escassos os fabricantes que oferecem total segurança.

Mesmo que a refeição seja preparada com alimentos isentos dos alergénios em causa, desde a matéria-prima até ao prato do doente, existe toda uma cadeia de acontecimentos que colocam risco de contaminação cruzada. As refeições confeccionadas fora de casa são as que representam maior perigo. Nos doentes altamente alérgicos poderá ocorrer uma reação grave, se um utensílio de cozinha usado na preparação da refeição tiver previamente tocado num alimento de risco. A própria confeção, pela cozedura simultânea de diversos alimentos ou reutilização dos mesmos óleos de fritura poderá representar um fator de risco adicional.

Nalguns casos não basta eliminar apenas um alimento da dieta, já que a existência de reatividade cruzada com significado clínico, implica muitas vezes, a eliminação de um grupo completo de alimentos. Um exemplo bem conhecido é o da alergia ao pêssego e a outros frutos da família das rosáceas, associada a proteínas do tipo LTP [7]. Estas proteínas representam proteínas de defesa das plantas e, por isso, podem encontrar-se em muitos outros vegetais para além dos frutos da família das Rosáceas [8]. Torna-se, por isso, muitas vezes quase impossível fazer uma dieta completamente isenta da ingestão deste tipo de proteínas, o que acarreta um potencial risco constante de reações graves que poderão mesmo ser fatais.

O exercício físico após a ingestão de determinados alergénios e a toma concomitante de fármacos como anti-inflamatórios não esteroides, bloqueadores beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram também identificados como cofatores, potenciadores de reações alérgicas, após a ingestão alimentar [9].

Em casos extremos, para além de eliminar o alimento da dieta poderá também ser necessário eliminá-lo do ambiente do doente. Não só a ingestão mas também a inalação e o contacto poderão desencadear a ocorrência de manifestações graves. Foram descritas reações anafiláticas fatais após a inalação de alergénios de amendoim e o contacto cutâneo com alergénios de marisco [10, 11].

Por tudo o que foi exposto é fácil compreender que, apesar de todos os cuidados, existe sempre a possibilidade de uma reação acidental, eventualmente com risco de vida, o que tem motivado investigação intensa, particularmente na última década, na procura de novas terapêuticas da alergia alimentar. A necessidade de tratamentos que protejam de forma eficaz os doentes, em caso de exposições

acidentais, e/ou acelerem a aquisição de tolerância alimentar tem estado na base da investigação destas novas terapêuticas.

IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM ALIMENTOS

As vacinas para a alergia, também conhecidas por **imunoterapia (IT) específica**, constituem uma forma de dessensibilizar o organismo para que passe a reagir menos intensamente a determinados alérgenos. Durante a imunoterapia são administradas quantidades pequenas e gradualmente crescentes da substância responsável pela clínica. Deste modo, pretende-se estimular o sistema imunitário de forma progressiva, obtendo uma redução dos sintomas alérgicos bem como, uma situação de proteção relativa que persiste após a suspensão do tratamento. O tratamento completo demora habitualmente mais de três anos.

Nem todas as formas de alergia têm indicação para imunoterapia e a experiência com imunoterapia a alimentos é reduzida comparativamente à já obtida para aeroalérgenos. Na alergia alimentar está também preconizada uma terapêutica de indução de tolerância que é obtida através da exposição a doses crescentes do alérgeno. Neste modelo a proteção adquirida pode cessar com a interrupção da terapia. Antes de serem administradas vacinas para a alergia, o doente deve realizar testes para identificar os alérgenos responsáveis, sendo muitas vezes necessário, na alergia alimentar, proceder a Prova de provocação oral (PPO) antes de iniciar o tratamento. A avaliação da eficácia deverá idealmente ser objetivada também através dos resultados de provas de provocação oral, duplamente cegas, controladas com placebo (DBPCFC), resultados de SPT e doseamentos de IgE e IgG específicas ao alimento, no final do tratamento. Estes pressupostos são essenciais na medida em que só desta forma poderá ser avaliada a eficácia desejada com este tipo de tratamentos.

A imunoterapia pode ser administrada por via subcutânea. No início do tratamento as injeções são aumentadas gradualmente em cada administração (fase de indução) até ser atingida a dose máxima, ou seja de manutenção.

As vacinas para administração sublingual constituem uma alternativa à forma injetável. Estas vacinas são habitualmente administradas diariamente ou em dias alternados, podendo ser deglutidas ou expelidas depois de permanecer 2 a 3 minutos em contacto com a mucosa da boca na região sublingual.

A reações adversas a vacinas são pouco frequentes, não têm habitualmente gravidade e em geral não exigem tratamento ou resolvem-se com recurso a medicação antihistaminica. Mais raramente podem surgir reações sistémicas de maior gravidade principalmente com as formas injetáveis. O doente deve informar o médico se notar qualquer reação de alergia depois de uma vacina.

A IT constitui a única estratégia de tratamento capaz de modificar a evolução da história natural da doença alérgica. Esta forma terapêutica modifica a resposta imunológica ao alérgeno sensibilizante, reduzindo a ativação dos mastócitos e basófilos, aumentando a produção de IgG4 e diminuindo a sín-

tese de IgE específicas ao alergénio e, promovendo a ação de células Treg e a comutação do fenótipo Th2 para Th1.

Na alergia alimentar a sua aplicação tem sido mais limitada à investigação clínica, não constituindo ainda uma terapêutica de rotina.

Subcutânea

O primeiro relato de aplicação de **imunoterapia subcutânea** (*subcutaneous immunotherapy* - SCIT) na alergia alimentar remonta a 1930. Freeman descreveu um caso de sucesso de imunoterapia subcutânea em esquema de indução rápida (*rush*) numa criança com **alergia ao peixe** [12]. Só após um hiato de muitos anos, já na década de 90, novos estudos em alérgicos a amendoim vieram reforçar o conceito de que a SCIT poderia constituir uma opção terapêutica eficaz na alergia alimentar, apesar de apresentar importantes limitações em termos de segurança [13, 14]. Num estudo DBPC de Oppenheimer et al. administrou-se SCIT com **extrato de amendoim** em esquema *rush* a 11 doentes com história de reação sistémica, PPO e testes cutâneos positivos [13]. No momento em que este estudo teve de ser interrompido por erro na administração de extrato, 4 doentes do grupo ativo e 4 do grupo placebo tinham alcançado a fase de manutenção. Apesar de todas as limitações, os dados preliminares deste estudo apontaram para a eficácia da SCIT com extrato de amendoim, em doentes com história de anafilaxia, sendo sublinhado que o risco potencial de reações graves, eventualmente fatais, durante a SCIT a amendoim implicava a realização deste tipo de estudos, em centros especializados, com disponibilidade de **unidade de cuidados intensivos**. Cinco anos mais tarde, Nelson et al. publicaram resultados envolvendo 12 doentes com SCIT a extrato de amendoim, em esquema *rush*, sendo a duração do tratamento delineada para 1 ano, com administração de 1 dose mensal na fase de manutenção. A eficácia foi avaliada através dos resultados de DBPCFC, de SPT e doseamentos de IgE e IgG específicas a amendoim. Em 5 dos 6 doentes do grupo ativo foram necessários reajustes sucessivos, com redução de doses, pela elevada taxa de **reações sistémicas**. A redução da dose de manutenção foi acompanhada de perda do aumento do limiar de tolerância na PPO, conseguido no final da fase de indução. Globalmente, o estudo demonstrou que é possível aumentar o limiar de tolerância à ingestão de amendoim em doentes com história de anafilaxia, através de SCIT com extrato de amendoim. No entanto, as elevadas taxas de reação sistémica tornam esta forma de tratamento inaceitável. Os autores concluíram ser fundamental desenvolver um extrato modificado de amendoim que, produzindo o efeito imunológico desejável, ofereça maior segurança para aplicação clínica desta modalidade terapêutica.

As principais características dos estudos mencionados apresentam-se no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Imunoterapia Subcutânea

Autor/ Referência	Freeman [12]	Oppenheimer J et al. [13]	Nelson HS et al. [14]
Alimento	Peixe	Amendoim	Amendoim
Objetivos	Avaliação da eficácia e segurança de SCIT a peixe	Eficácia e segurança de SCIT a extrato aquoso de amendoim	Eficácia e segurança de SCIT a extrato de amendoim
Métodos (População e desenho do estudo)	Caso clínico 1 criança, 7 A Sexo Masculino Anafilaxia Esquema rush Bacalhau (Manutenção com ingestão de óleo de fígado)	11 doentes randomizados [14-46 A] Estudo DBPC Esquema rush Avaliação: 3 doentes SCIT 1 doente placebo	12 doentes incluídos [18-56 A] 6 doentes SCIT 6 doentes placebo Esquema rush Avaliação de DBPCFC/SPT/ slgG e slgE: Prévio, ao 1ºM e 12 M
Resultados	Tolerância Redução da reatividade cutânea	Taxa de RS 13,3% (ligeiras a moderadas) 3 doentes SCIT. 67-100% redução score de sintomas na DBPCFC Redução marcada da reatividade cutânea ao extrato de amendoim no SPT	6 doentes SCIT atingiram dose de manutenção DBPCFC: melhores resultados no aumento do limiar ao fim de 1 M de tratamento relativamente ao final do estudo (3/6 redução dose) Aos 12 M: SPT: sem alteração slgE: sem alteração slgG: ↑ no grupo ativo
Conclusões		SCIT eficaz com aumento limiar tolerância numa alergia alimentar potencial letal Importante taxa de RS Terapêutica considerada de investigação a realizar apenas em unidades de pesquisa com disponibilidade imediata de UCI	SCIT permitiu globalmente aumento do limiar tolerância à ingestão de amendoim Elevadas taxas de RS na maioria dos doentes (na indução-23% e na manutenção - 39%) Na maioria das reações foi administrada adrenalina
Comentários	1ª descrição de SCIT na alergia alimentar	Estudo terminado por erro na administração de dose de manutenção a doente do grupo placebo que conduziu a anafilaxia fatal	Necessidade de desenvolver um extrato modificado de amendoim que produzindo efeito imunológico desejável ofereça maior segurança

SCIT- Imunoterapia subcutânea; A- anos, M - mês, DBPC- duplamente cego controlado pelo placebo; RS- reações sistêmicas; SPT- Teste cutâneo por picada DBPCF- Provação oral duplamente cega controlado com placebo, UCI- unidade de cuidados intensivos; slgG- IgG específica, slgE- IgE específica.

Sub-lingual

Em 2003 foi publicado o relato de um caso em que a utilização de **imunoterapia sublingual** (*sublingual immunotherapy* - SLIT) a **kiwi**, numa doente com anafilaxia grave a doses vestigiais do fruto, demonstrou eficácia e segurança. A doente atingiu uma dose de manutenção diária correspondente a 1 cm³ de kiwi fresco ou congelado [15]. Ao fim de 5 anos em tratamento de manutenção a doente suspendeu-o durante

4 meses. Na reavaliação, então efetuada, os autores constataram que o efeito protetor contra os episódios de anafilaxia persistiu após terminado o tratamento, com aumento do limiar de resposta na PPO e diminuição da sensibilidade avaliada nos testes cutâneos e nos doseamentos de sIgE [16]. A doente apresentava critérios serológicos de persistência do estado de tolerância, apesar da interrupção do tratamento.

A eficácia e segurança de SLIT a **leite de vaca** foram avaliadas num estudo publicado, em 2006, por De Boissieu e Dupont [17], realizado em 8 crianças com mais de 6 anos e, por isso, com maior probabilidade de persistência de alergia. Todas as crianças incluídas apresentaram reação imediata grave na prova de provocação que precedeu o estudo. O leite administrado, por via sublingual até 1 ml/dia, era posteriormente expelido. Nas 6 crianças que concluíram o estudo que durou 6 meses, o limiar médio de tolerância pré tratamento foi de 39 ml (variando entre 4 e 106 ml) aumentando no final para 143 ml (entre 44 a mais de 200 ml), tendo 4 crianças vindo a iniciar uma dieta normal em leite e derivados. As restantes 2 crianças aumentaram o limiar de tolerância respetivamente de 8 para 93 ml e 14 para 44 ml. O tratamento foi globalmente bem tolerado. No Quadro 4.2 resumem-se as principais características dos estudos envolvendo SLIT a kiwi e leite de vaca.

Quadro 4.2 - Imunoterapia sublingual a alimentos

Autor/ Referência	Mempel M et al. [15]	Kerzl R et al. [16]	De Boissieu D, Dupont C [17]
Alimento	Kiwi	Kiwi	Leite de vaca (LV)
Objetivos	Eficácia e segurança de SLIT (extrato de polpa de kiwi)	Eficácia e segurança de SLIT (extrato de polpa de kiwi)	Eficácia e segurança de SLIT a LV (SL-expelido)
Métodos (População e desenho do estudo)	Caso clínico anafilaxia grave repetida Sexo feminino, 29 A Esquema <i>rush</i> Dose máxima 1 ml extrato não diluído Manutenção 1 cm ³ kiwi /dia (extrato mantido 1 minuto SL antes engolir)	Idem Avaliação aos 5 anos, 4 meses após suspensão de SLIT por amigdalectomia	8 crianças (> 6A) Estudo piloto, não controlado Dose inicial: 0,1 ml (2S) Incrementos de 0,1 ml cada 2 S até 1 ml/dia Avaliação 6 M: OFC/DBPCFC início e fim sIgE caseína: 6 crianças avaliadas (5 OFC, 1 DBPCFC sintomas subjetivos)
Resultados	No início da manutenção: ↑ limiar de tolerância ↓ SPT ↓ sIgE ↓ sIgG4	↓ SPT OFC: ↑ tolerância 1 cm ³ kiwi ↓ sIgE ↑ sIgG4	OFC/DBPCFC 6 crianças ↑ limiar de tolerância (3 toleraram 200 ml e 1 tolerou 200 ml aos 9 M) sIgE caseína: ↑ 1 Criança; ↓ 5
Conclusões	Tratamento eficaz e seguro	Tratamento eficaz e seguro Critérios serológicas de tolerância	SLIT a LV demonstrou eficácia em crianças maiores de 6 anos, com maior risco de persistência
Comentários	Ingestão de quantidades significativas sem sintomas (referência a episódio prévio com ingestão oculta)	Persistência de estado de tolerância apesar de interrupção de tratamento A doente reiniciou tratamento de manutenção	Aquisição de tolerância parece depender de mecanismos que contrabalançam o efeito despoletado pela IgE

SL- sublingual; SLIT- imunoterapia sublingual; A- anos, M- meses, S- semanas, ↑ aumento; ↓ diminuição; SPT- Teste cutâneo por picada, sIgG- IgG específica, sIgE – IgE específica OFC- prova provocação oral aberta; DBPCF- Provocação oral duplamente cega controlado com placebo; DBPC- Duplamente cego controlado com placebo.

Estudos com **SLIT a avelã, pêssego e amendoim** quantificaram **alergénios major presentes nos extratos destes alimentos**. As principais características destes estudos encontram-se resumidas no Quadro 4.3.

Quadro 4.3 - Imunoterapia sublingual a alimentos com quantificação de alergénios moleculares *major*

Autor/Referência	Enrique E et al. [18]	Enrique E et al. [19]	Fernández-Rivas M et al. [20]	Kim EH et al. [21]
Extrato	Avelã Quantificado para Cor a 1 (188,2 µg) Cor a 8 (121,9 µg) SL-expelido	Idem	Pêssego Quantificado para Pru p 3 Dose aproximada de 1/2 Cor a 8 [18] SL-engolido	Amendoim Quantificado para Ara h 2 (cerca 6% do extrato) SL-engolido
Objetivos	Eficácia e segurança de SLIT a extrato de avelã	Idem	Eficácia e segurança de SLIT a extrato de pêssego	Eficácia, segurança e alterações imunológicas na SLIT a amendoim
Métodos (População e desenho do estudo)	23 adultos [19-53A] 12 SLIT; 11 placebo Estudo randomizado DBPC Duração: Indução 4 dias (<i>rush</i>) Manutenção: diária 3 M Avaliação 3 M: DBPCFC a avelã slgG4 e slgE a avelã, IL-10	Avaliação 12 M: 7 SLIT permaneceram no estudo	Adultos [18-65A] 37 SLIT; 19 placebo Estudo randomizado DBPC Indução <i>rush</i> - 5 d até 50µg 1ª S manutenção - 10 µg/d 6M- 10 µg/d alternados 3xx/5 Avaliação 6 M - Eficácia e alterações imunológicas: DBPCFC a pêssego, SPT, slgG4 e slgE a Pru p 3 - Tolerância: efeitos adversos	18 crianças: [1-11A] DBPC, 11 SLIT, 7 placebo Indução: 6 M Manutenção: 6 M (2000µg/d) Avaliação 12 M: DBPCFC aos 6 e 12 M Alterações imunológicas Reações adversas
Resultados no grupo tratado	DBPCFC: ↑ significativo limiar de tolerância; 50% toleraram dose máxima (20 g ± 15-20 avelãs) ↑ slgG4 e ↑ IL-10: com significado estatístico RS 0,2% (indução) Reações locais 7,4%	DBPCFC: ↑ adicional significativo limiar de tolerância; 70% toleraram dose máxima, 1 doente perdeu tolerância ↓ slgE	Doentes Avaliados: 33 SLIT (29,1±6,1 A) 32 atingiram manutenção DBPCFC: ↑ limiar de tolerância (9 xx para RL e 3 xx para RS) 99% reações adversas foram RL RS- 13,5% (s/ diferença c/ placebo) RL- 90% (95% orais) ↓ significativo SPT Pru p 3 ↑ slgE e slgG4 a Pru p 3	DBPCFC: limiar para o amendoim 20 x maior no grupo ativo ↓ SPT, ↓ ativação basófilos ↑ slgG4 e ↓ IL-5; Sem alteração entre grupos: IL-13, Treg; IL-10; IFN-g Reações adversas: 11,5% ativo vs 8,6% placebo
Conclusões	Tratamento eficaz e seguro nos doentes com sintomas locais ou sistémicos Muito boa tolerância	O benefício com a duração do tratamento Persiste mesmo em caso de interrupção	Eficaz e segura nos doentes com sintomas locais e/ou sistémicos Boa tolerância	Dessensibilização clínica e imunológica com segurança aos 12M de tratamento Proteção contra reações acidentais

SL- sublingual, Cor a 1- proteína de avelã pertencente à família PR10, Cor a 8- proteína de avelã pertencente à família LTPs, Pru p 3- alergénio major do pêssego pertencente à família LTPs ; SLIT- Imunoterapia sublingual; A- anos, M- meses, S- semanas, d- dias, xx- vezes; DBPC- Duplamente cego controlado com placebo; DBPCFC- Provocação oral duplamente cega controlado com placebo; SPT- Teste cutâneo por picada; slgG4 - IgG4 específica; slgE - IgE específica; RL- reações locais; RS- reações sistémicas; ↑ aumento; ↓ diminuição.

Enrique et al. avaliaram a **imunoterapia sublingual com extrato de avelã quantificado para os alergénios major Cor a 1 e Cor a 8**, em 23 adultos com história de manifestações locais ou

sistêmicas. Neste estudo DBPCFC, em que o **extrato** foi **expelido**, verificou-se aumento significativo do limiar de tolerância a avelã no grupo de doentes tratados [18]. O aumento da dose tolerada aumentava a proteção contra reações acidentais, sendo as reações adversas raras. A melhoria clínica foi acompanhada de aumento significativo nos valores de IgG4 específica (sIgG4) a avelã e de IL-10. Em 7 doentes o estudo foi prolongado [19] por 4 a 12 meses sendo todos avaliados ao fim dos 12 meses. Não ocorreram reações graves. Globalmente, observou-se um aumento adicional significativo do limiar de tolerância a avelã, tendo 70% dos doentes tolerado a dose máxima na prova de provocação. Os valores de sIgG4 a avelã e de IL-10 sofreram um aumento adicional e também a sIgE diminuiu de forma estatisticamente significativa. Foi curioso verificar que a eficácia da terapêutica aumentou com a duração do tratamento, persistindo mesmo em caso de interrupção. As alterações imunitárias encontradas sugeriram um provável efeito preferencial de regulação imunitária dependente das células Tregs produtoras de IL-10.

No estudo de Fernández-Rivas et al. em adultos, com **SLIT a extrato de pêssego foi quantificada a Pru p 3**, LTP do pêssego [20], numa dose que correspondia a cerca de metade da dose de Cor a 8, LTP da avelã, usada no estudo anterior [18]. Contudo, o **extrato de pêssego**, administrado por via sublingual, era **deglutido** e não expelido. Após 6 meses de SLIT a pêssego, verificou-se um aumento significativo do limiar de tolerância para o grupo tratado. Não foram observados efeitos adversos graves mas a frequência de reações locais foi elevada. A terapêutica revelou-se eficaz e segura nos doentes com sintomas locais e/ou sistêmicos, com demonstração de diminuição da reatividade clínica. Relativamente às alterações imunitárias apenas foram observadas diferenças nos resultados dos testes cutâneos e determinações de sIgG4 para Pru p 3. Comparando os estudos de SLIT a avelã com SLIT a pêssego é curioso verificar que a **frequência de reações locais na SLIT a avelã foi muito menor**, apesar da dose de LTP ser superior e administrada diariamente. Questões por resolver relacionam-se sobretudo com o modo de administração, dose ideal de manutenção e duração do tratamento.

Num estudo mais recente, avaliaram-se crianças com alergia ao **amendoim** [21], submetidas a DBPC com SLIT durante 1 ano em que o **alergénio major Ara h 2 foi quantificado**, correspondendo a 6% do conteúdo proteico do extrato total de amendoim. O extrato foi deglutido. Aos 12 meses os doentes tratados tiveram um aumento significativo do limiar de resposta à prova de provocação oral, tendo tolerado uma dose cumulativa média de 1710 mg de amendoim (equivalente a 6-7 amendoins). Para o grupo placebo, a dose cumulativa média tolerada foi de 85 mg (menos que 1 amendoim). Este nível de dessensibilização tem implicações clínicas, na medida em que já permite **proteção contra ingestões acidentais**. Os dados imunológicos demonstraram uma diminuição da ativação dos mastócitos e basófilos, diminuição da sIgE e aumento da sIgG4 ao amendoim, paralelamente à diminuição da produção de IL-5. O estudo demonstrou uma dessensibilização clínica segura, aos 12 meses de tratamento e, alterações da resposta imunitária, sugestivas de progressão no sentido da tolerância. Contudo, não foi avaliado o efeito a longo prazo da dessensibilização, após terminada a SLIT a amendoim.

Oral/ Indução de tolerância oral a alimentos

A 1ª referência de uma tentativa de dessensibilização a alimentos por via oral surge na literatura em 1908 [22]. É fundamental estabelecer a diferença entre uma dessensibilização e a verdadeira aquisição de tolerância. Na dessensibilização, embora se verifique o aumento do limiar de tolerância ao alimento, para que este efeito se mantenha é necessária a ingestão regular do alergénio. Após aquisição de tolerância, a capacidade de ingerir o alimento sem sintomas mantém-se, mesmo após períodos prolongados de evicção. Do ponto de vista imunológico, para além da diminuição da ativação dos mastócitos e basófilos, do aumento da IgG4 específica e diminuição da IgE específica ao alergénio, a aquisição de tolerância pressupõe a indução de alterações imunológicas a longo prazo, com envolvimento de células Treg, comutação do fenótipo Th2 para Th1 e possivelmente anergia em fases mais tardias [23].

Existem múltiplos estudos publicados sobre **imunoterapia oral a alimentos** (*oral immunotherapy* - OIT). Não existe um protocolo uniformizado. Contudo, todos incluem genericamente um período de **indução**, seguido de uma fase de **manutenção**. No período de indução os aumentos podem efetuar-se de forma mais rápida, em intervalos variáveis aproximadamente entre 30 a 60 minutos, de forma intermédia com incrementos diários ou de forma mais lenta com incrementos semanais. Nos primeiros estudos publicados, os incrementos eram efetuados de forma mais lenta [24]. Mais recentemente têm sido publicados estudos que utilizam preferencialmente uma fase de indução mais rápida [25]. A indução com sucesso é seguida de uma fase de manutenção, em que a dose máxima tolerada é administrada de forma regular. O efeito terapêutico é avaliado através de prova de provocação, em momentos específicos projetados no decurso do protocolo de tratamento. Tratando-se de estudos de investigação, o tipo preferencial de **prova de provocação oral** a utilizar é a **duplamente cega controlada pelo placebo** [25]. Paralelamente à **eficácia**, a **segurança** do tratamento é também investigada através do registo de ocorrência de eventuais **reações locais e/ou sistémicas**. A avaliação de uma possível **aquisição de tolerância** poderá ser testada após um **período mínimo de restrição do alimento**, entre 4 a 12 semanas, seguido de prova de provocação oral controlada. No decurso de OIT, **diferentes padrões de resposta** poderão ser observados. Os doentes em que o tratamento tem que ser interrompido por efeitos adversos graves e/ou não tolerados são considerados **não respondedores**. Se a dose de manutenção atingida é inferior à inicialmente programada os doentes são **parciais respondedores**. **Doentes dessensibilizados** atingem a dose de manutenção pretendida, mas necessitam de uma administração regular. Apenas adquirem **tolerância**, os doentes que são capazes de ingerir o alimento sem sintomas, após períodos prolongados de evicção [26].

No Quadro 4.4 estão indicados dois estudos em que foi tentada a **indução de tolerância oral a múltiplos alimentos**. Patriarca et al. publicaram, em 2003, um estudo que envolvia a dessensibilização a alimentos frequentemente envolvidos, na alergia alimentar em crianças e adultos. O protocolo consistiu na administração de doses crescentes dos diferentes alimentos que foram inicialmente diluídos em água [27]. A taxa de sucesso foi de 83,3% com 45 dessensibilizações orais efetuadas em 47 doentes. Em 9 doentes ocorreram reações adversas graves que impossibilitaram a continuação do tratamento. Os efeitos

adversos relatados foram urticária, vômitos, diarreia e dor abdominal que ocorreram em 51% dos doentes. Ao fim de 18 meses, observou-se diminuição da sIgE e aumento da sIgG4 ao respetivo alimento, tendo-se obtido resultados negativos nos SPT em 78% dos doentes. Um outro estudo, publicado em 2007, avaliou a eficácia e segurança da dessensibilização em crianças com alergia alimentar a **leite de vaca** ou a **ovo** [28]. As crianças eram submetidas a uma avaliação inicial do limiar de tolerância, sendo incluídas no grupo que efetuava o tratamento de dessensibilização, ou no grupo controlo, que se mantinha em dieta de evicção. Ao fim de 6 meses em tratamento de dessensibilização obtiveram-se taxas de sucesso para o leite de vaca de 89% e para o ovo de 69%. Verificou-se um aumento considerável no limiar de tolerância, para o respetivo alimento, no grupo tratado. Este limiar não sofreu alteração no grupo controlo. Nas crianças do grupo tratado que desenvolveram tolerância observou-se uma diminuição significativa da sIgE e da reatividade cutânea no SPT ao leite ou ao ovo. Neste estudo pode ter sido introduzido um viés pelo facto de terem sido incluídas apenas as crianças que toleravam inicialmente 60 ml de leite de vaca ou 965 mg de clara de ovo crua. Tratando-se de crianças pequenas, e já com alguma tolerância ao alimento, este protocolo poderá ter apenas acelerado uma tolerância que já estava em processo de aquisição.

Quadro 4.4 - Indução de tolerância oral a múltiplos alimentos

Autor/Referência	Patriarca G et al. [27]	Morisset M et al. [28]
Alimentos	Leite (N=29) Ovo (N =15) Peixe (N =11) Laranja (N =2) Outros alimentos vegetais (N =6)	Leite (N=57) Ovo (N =84)
Objetivos	Eficácia e segurança de dessensibilização oral a alérgenos alimentares comuns	Eficácia e segurança de dessensibilização oral a leite de vaca ou ovo
Métodos População e desenho do estudo)	63 crianças e adultos [3-55A] Estudo controlado 47 Grupo ativo (54 dessensibilizações) 16 Controlo (dieta eliminação) Duração: Indução: 4-6 M Manutenção: diária 12 M Avaliação 18 M: sIgE e sIgG4 alimento SPT	141 crianças Média idades: leite- 2,2 A; ovo- 3,5 A Estudo randomizado. Incluídas se na PPO inicial toleravam: 60 ml de leite ou 965 mg de ovo Grupo ativo: dessensibilização Grupo controlo: dieta eliminação Avaliação 6 M: PPO- Limiar de tolerância sIgE e SPT a leite ou ovo
Resultados no grupo tratado	45 em 54 dessensibilizações com sucesso (83,3%) - ↓ sIgE alimento - ↑ sIgG4 alimento - SPT negativou aos 18 M (78%) Reações adversas: 51%, em 9 doentes reações graves (16,7% não respondedores)	Taxa de sucesso: leite- 89%; ovo- 69% Aumento do limiar de tolerância no grupo tratado e sem alteração no grupo controlo Nas crianças do grupo tratado que desenvolveram tolerância - ↓ Significativa sIgE ao leite ou ovo - ↓ Significativa reatividade SPT ao leite ou ovo
Conclusões	Dessensibilização eficaz e segura, na maioria dos doentes, com alterações imunitárias sugestivas de indução de tolerância	Dessensibilização eficaz e segura A dessensibilização oral poderá facilitar a aquisição de tolerância

N- número de doentes incluídos, A- anos, M- meses, ↑ aumento; ↓ diminuição, sIgG4- IgG4 específica; sIgE - IgE específica, SPT- Teste cutâneo por picada, PPO- prova de provocação oral.

Modelos de protocolos em que foi avaliada a indução de tolerância oral ao **leite de vaca** são resumidos no Quadro 4.5.

Quadro 4.5 - Indução de tolerância oral a leite de vaca

Autor/ Referência	Skripak JM et al. [29]	Longo G et al. [31]
Objetivos	Eficácia e segurança de imunoterapia oral a leite de vaca	Eficácia e segurança de OIT a leite de vaca em crianças com manifestações sistêmicas graves
Métodos (População e desenho do estudo)	N=19, [6-17A] Estudo randomizado DBPC 12 grupo ativo; 7 grupo placebo Duração Indução: 1º dia <i>rush</i> - 0,4 mg a 50 mg 8 S: incrementos semanais até 500 mg Manutenção: diária 3- 4 M Avaliação DBPCFC , slgE, slgG, slgG4, SPT Reações adversas	N=60, [5-17A] Estudo randomizado 30 grupo ativo ;30 grupo controlo (dieta eliminação) Duração Indução: 10 dias <i>rush</i> - inicialmente diluído, leite puro a partir do 7º dia, aumento até cerca de 50 ml Incrementos de 1 ml em dias alternados até 150 ml Início de dieta com produtos lácteos
Resultados no grupo tratado	DBPCFC: ↑ significativo limiar de tolerância (40mg para 5140 mg) - ↑ significativo de slgG e slgG4 Reações adversas: 35% a maioria locais (vs 1% no grupo placebo)	11 (37%) Toleraram > 150 ml de leite 16 (53%) Toleraram [5-150 ml] 3 (10%) Descontinuaram por reações adversas graves 17 Relataram reações adversas no domicílio com necessidade de tratamento
Conclusões	OIT eficaz com perfil de segurança aceitável	OIT eficaz numa percentagem significativa de doentes com alergia alimentar grave

N- número de doentes, A- anos, M- meses, S- semanas, DBPCFC- provocação oral duplamente cega controlada com placebo, slgE- IgE específica, slgG- IgG específica, slgG4- IgG4 específica, SPT- Teste cutâneo por picada, ↑ aumento; ↓ diminuição, OIT- imunoterapia oral.

Em 2008, Skripak et al. efetuaram o primeiro estudo de **imunoterapia oral (OIT) duplamente cego controlado com placebo**, já que nos estudos prévios o grupo tratado foi habitualmente comparado com um grupo em dieta de evicção. Ao fim de 4 meses observou-se um aumento do limiar médio de tolerância de 40 mg para 5140 mg apenas no grupo tratado. Os efeitos adversos foram significativamente mais elevados no grupo ativo [29]. Os autores prosseguiram o estudo nos doentes que conseguiram tolerar uma dose superior a 2540 mg de leite para avaliar a segurança na administração continuada de leite e eventuais parâmetros indicadores de evolução para a aquisição de tolerância. Globalmente, concluíram que se verificou uma tendência para a continuação de aumento do limiar de tolerância apesar de não ser claro que a tolerância se mantenha sem administração regular. Os níveis de slgE específica e a reatividade no SPT ao leite de vaca diminuíram e os níveis de slgG4 continuaram a aumentar. As reações adversas foram comuns e muito imprevisíveis, com algumas reações sistêmicas ocorrendo para doses previamente toleradas, muitas vezes associadas ao exercício ou infeções virais [30].

O primeiro estudo realizado em crianças com história de **anafilaxia às proteínas do leite de vaca** foi efetuado por Longo et al. em 2008. As 60 crianças incluídas apresentavam idades compreendidas

entre os 5 e os 17 anos e níveis muito elevados de sIgE ao leite apresentando, por isso, menor probabilidade de aquisição espontânea de tolerância. Este estudo foi randomizado e o grupo controlo incluiu 30 crianças que se mantiveram em dieta de eliminação. A OIT compreendeu uma fase de indução inicial de 10 dias em esquema *rush*, realizada em regime de internamento, seguida de uma indução mais lenta, no domicílio com incrementos de 1 ml em dias alternados. Quando se atingia uma dose diária de 150 ml de leite, os doentes iniciavam a introdução na dieta de produtos lácteos tais como iogurte e queijo. Ao fim de 1 ano, 11 das 30 crianças do grupo ativo toleraram pelo menos 150 ml de leite. A dessensibilização parcial foi conseguida em 16 crianças que conseguiam ingerir uma dose variável entre 5 e 150 ml, sendo o tratamento interrompido em 3 crianças, por reações adversas graves. Nenhuma das crianças do grupo controlo conseguiu tolerar uma dose superior a 5 ml na DBPCFC realizada no final do estudo. A frequência de reações adversas foi elevada no grupo tratado, tendo sido necessária a administração de adrenalina a 4 doentes durante a fase de indução e em 2 doentes já na fase de manutenção. No grupo controlo 6 doentes apresentaram manifestações ligeiras em reações acidentais [31].

A eficácia da imunoterapia oral foi também demonstrada em estudos utilizando extratos de **ovo e amendoim** [32, 33, 34].

Os diversos estudos publicados revelam as percentagens aproximadas dos diferentes padrões de resposta à OIT com alimentos. Aproximadamente 10 a 20% dos doentes são não respondedores, sendo necessário suspender o tratamento por reações adversas significativas, durante a fase de indução. Cerca de 10 a 20% dos doentes não atingem a dose de manutenção pretendida, comportando-se como parciais respondedores. Dos doentes que se conseguem dessensibilizar com êxito, cerca de 10 a 20% não atingem a tolerância. Nestes doentes a PPO realizada após uma segunda dieta de eliminação, efetuada durante 4 a 12 semanas é positiva, sendo necessária a manutenção regular da ingestão do alimento para a manutenção da tolerância. Permanece por determinar se os doentes **parcialmente dessensibilizados** conseguem atingir a tolerância se a OIT for efetuada durante um período mais longo [35].

As taxas de sucesso da OIT tendem a ser mais elevadas nos estudos realizados em crianças mais pequenas e com reações menos graves.

Dietas com alimentos extensamente aquecidos

Publicações recentes têm evidenciado a existência de um fenótipo menos grave de alergia alimentar ao **leite de vaca** ou **ovo** com tolerância a formas **extensamente aquecidas** do alimento [36, 37]. Este fenótipo ocorre em cerca de 80% das crianças e relaciona-se com a sensibilização a epitopos conformacionais destruídos pela ação de temperaturas elevadas. Foram efetuados estudos prospetivos em crianças com este fenótipo que consistiram na realização de dietas controladas, com quantidades limitadas dos alimentos extensamente aquecidos, após confirmação da tolerância por PPO. Ao fim de 3 a 6 meses, observou-se uma tendência para a **aceleração da aquisição de tolerância** no grupo

tratado, comparativamente ao grupo das crianças que se mantiveram em dieta de evicção. Paralelamente, ocorreu diminuição da sensibilidade cutânea nos testes por picada ao alimento, aumento da sIgG4 para frações como caseína, ovalbumina e ovomucóide e tendência para a diminuição de sIgE [38, 39]. A dieta com alimentos extensamente aquecidos poderá constituir uma forma de abordagem terapêutica alternativa mais segura à OIT, particularmente no **fenótipo de alergia transitória**.

Epicutânea

Um estudo piloto publicado em 2010 utilizou a **via epicutânea** como alternativa para administração do alérgeno [40]. Este estudo em que foram randomizadas 18 crianças com alergia às proteínas do leite de vaca e idade compreendida entre os 10 meses e os 7,7 anos consistiu na aplicação epicutânea de leite em pó desnatado ou glicose, como placebo. As crianças apresentavam uma história de sintomas sistêmicos relacionados com a ingestão de leite de vaca. A prova de provocação oral realizada no início do estudo permitiu a confirmação da alergia e determinação do limiar. O estudo durou 3 meses e consistiu em 3 aplicações por semana, em pele intacta, de 1 mg alérgeno ou placebo, durante 48 horas. Esta aplicação era efetuada através de um dispositivo próprio que permite a **disseminação do alérgeno às células imunitárias da camada córnea**, mas sem difusão sistêmica do alérgeno intacto [41]. No grupo tratado observou-se uma tendência para o aumento do limiar de tolerância de um valor basal médio de 1,8 ml para 23,6 ml na prova de provocação oral ao leite, não se verificando alterações no grupo placebo. Os níveis de sIgE, nos 2 grupos, não apresentaram alterações significativas entre o início e o fim do estudo. Esta terapêutica foi globalmente bem tolerada, sendo os efeitos adversos mais frequentemente relatados o prurido e eczema, no local de aplicação. Não ocorreram reações sistêmicas graves. Curioso foi verificar que a imunoterapia epicutânea sobre pele intacta não conduziu a sensibilização. Contudo, não foi possível a demonstração de uma evidente eficácia clínica, provavelmente pelo curto período terapêutico. Trata-se de uma via de administração promissora mas que necessita de investigação adicional, com períodos de tratamento mais longos que permitam uma adequada avaliação em termos de eficácia.

IMUNOTERAPIA COM PÓLENES NAS SÍNDROMES DE ALERGIA ORAL

O conceito de imunoterapia cruzada foi avaliado, no tratamento das **síndromes de reatividade cruzada pólenes-alergia alimentos vegetais** (PFAS), manifestados sob a forma de **síndrome de alergia oral** (OAS). Vários estudos demonstraram benefício variável na melhoria dos sintomas orais e na diminuição da reatividade cutânea a certos alimentos de origem vegetal, em doentes tratados com imunoterapia subcutânea ou sublingual a pólenes. No quadro 4.6 encontram-se resumidas as principais

características de alguns destes estudos. Globalmente, os efeitos benéficos nos síndromes de reatividade cruzada pólenes-alergia alimentos vegetais foram predominantemente relatados em adultos, monossensibilizados a pólen de bétula e tratados com imunoterapia em altas doses. Este efeito benéfico não é surpreendente já que, as manifestações de alergia alimentar se devem a alergénios de reatividade cruzada. Será, por isso, mais estranho que nalguns estudos a resolução da alergia respiratória não se tenha acompanhado de uma melhoria da alergia alimentar associada. Alguns dados parecem sugerir que a quantidade administrada do alergénio envolvido na reatividade cruzada, particularmente em fase de manutenção, será o fator determinante nos resultados. As respostas imunitárias das células T aos alergénios alimentares *major* pertencentes ao grupo das proteínas PR10, tais como Mal d 1, Cor a 1 e Dau c 1, são parcialmente Bet v 1 independentes. Parece que, nalguns doentes, a melhoria dos sintomas alimentares implica a administração do alergénio de reatividade cruzada, em doses superiores às necessárias para produzir melhoria dos sintomas respiratórios. Consequentemente, nalguns doentes uma imunoterapia que inclua **alergénios alimentares major recombinantes** representará uma estratégia terapêutica mais adequada ao tratamento das manifestações de alergia alimentar, particularmente se pretendemos um efeito mais duradouro [42, 43, 44, 45].

TERAPÊUTICA ANTI-IMUNOGLOBULINA E

A **terapêutica anti-IgE** consiste na administração de anticorpo anti-IgE por via subcutânea, diminuindo a IgE livre circulante e evitando que a IgE interaja com os seus recetores de alta e baixa afinidade que se encontram na superfície de células inflamatórias tais como mastócitos, basófilos, eosinófilos, células dendríticas e linfócitos B. Esta terapêutica imunomoduladora permite a redução da resposta inflamatória, atuando a diversos níveis no bloqueio da reação alérgica, diminuindo a libertação de mediadores e a própria apresentação antigénica.

Em 2003 foi publicado um estudo randomizado envolvendo 84 doentes com alergia ao amendoim tratados com diferentes doses de anticorpo anti-IgE (150 mg/300 mg/450 mg). Os doentes, com idade compreendida entre 12 e os 60 anos e, com hipersensibilidade imediata ao amendoim, apresentavam níveis de IgE total entre 30 a 1000 IU/ml. Ao fim de 4 meses de tratamento observou-se uma importante redução nos sintomas de alergia alimentar. No grupo tratado com a dose mais elevada verificou-se aumento estatisticamente significativo do limiar de tolerância na DBPCFC. Assim, o limiar médio de tolerância ao amendoim aumentou de 178 mg para 2805 mg, nos doentes tratados com uma dose mensal de 450 mg de **talizumab**. Neste grupo observou-se uma importante diminuição do risco de reação acidental. O limiar de sensibilidade aumentou aproximadamente de cerca de meio amendoim para nove amendoins, na prova de provocação realizada 2 a 4 semanas após a última dose de anti-IgE administrada. No entanto, 24% dos doentes não apresentaram resposta a este tratamento [46]. Um estudo

mais recente, utilizando um diferente anticorpo monoclonal IgG1 anti-IgE humanizado, o **omalizumab**, avaliou, também, o efeito protetor na prevenção de reações acidentais em alérgicos ao amendoim. Este estudo DBPC, incluiu doentes com idade superior a 6 anos e consistiu na administração subcutânea de omalizumab numa dose mensal de 0,016 mg/Kg/IgE. O estudo demonstrou-se promissor embora tenha sido terminado precocemente, por razões de segurança, devido a ocorrência de reações graves, em 2 doentes, logo na PPO para avaliação inicial do limiar de tolerância ao amendoim. No total dos 14 doentes que completaram o período terapêutico de 20 a 22 semanas, seguido de DBPCFC, observou-se um aumento marcado do limiar de tolerância ao amendoim no grupo tratado, comparativamente ao grupo placebo. O omalizumab foi bem tolerado em todos os doentes [47].

Quadro 4.6 - Efeitos da imunoterapia com pólenes nos síndromes de alergia oral a alimentos vegetais

Autor/ Referência	Bolhaar ST et al. [42]	Bucher X et al. [43]	Alonso R et al. [44]	Kinaciyan T et al. [45]
Tipo de Imunoterapia/ Extrato	SCIT/ Bétula	SCIT Pólen árvores (+ bétula)	SCIT/ Plátano	SLIT/ Bétula
Métodos (População e desenho do estudo)	25 adultos alérgicos a bétula e maçã (média 35,6 A) 13 SCIT; 12 tratamento sintomático Prospetivo 1 A Estudo randomizado DBPC Avaliação de DBPCFC, slgG4 e slgE: a bétula, maçã, Bet v 1 e Mal d 1 SPT a bétula, maçã (PP) Bet v 1 Mal d 1, Tregs	27 doentes [17-48 A] alérgicos a bétula e com OAS a maçã ou avelã 15 SCIT; 12 placebo Prospetivo 1 A Avaliação de SPT a bétula, maçã, avelã, PP a maçã e avelã slgG, slgG4 e slgE: a Bet v 1, maçã e avelã	16 adultos [18-60 A] com RC e/ou AB a plátano e alergia a vegetais (avelã/noz/alface/ pêssego/cereja) Todos SCIT/ Plátano 5 não terminaram estudo Prospetivo 1 A Avaliação de OFC, SPT a plátano e alimentos implicados slgG4 e slgE a plátano e alimentos implicados	20 adultos [21-47 A] RC a bétula e OAS maçã. Todos SLIT a bétula 5 não terminaram estudo Prospetivo 1 A Avaliação de DBPCFC e OFC a maçã, PN com pólen bétula slgG4 e slgE a/ Bet v 1 / Mal d 1
Resultados no grupo tratado	9/13 melhoria significativa ↓ SPT a bétula, Bet v 1, Mal d 1 e maçã (PP) ↑ slgG4 a bétula, Bet v1, maçã e Mal d 1 Sem alterações das Tregs	13/15 (87%) ↑ do limiar de tolerância a maçã ou avelã ↑ slgG4 a Bet v 1, sem aumento slgG4 a maçã	↑ do limiar de tolerância ao alimento (6/11-54,5% toleraram dose máxima) ↓ da slgE e ↑ da slgG4 a plátano ↓ da slgE e ↑ da slgG4 aos alimentos implicados	9/15 doentes com melhoria na PN a bétula sem alteração no DBPCFC e OFC a maçã Nestes ↑ de slgG4 e slgE a Bet v 1 ↑ de slgG4 e slgE a Mal d 1
Conclusões	Efeito benéfico da IT a bétula na alergia alimentar a maçã	IT com extratos contendo pólen de bétula melhora OAS a maçã ou avelã	IT a pólen de plátano com efeito benéfico na alergia alimentar, com manifestações clínicas diversas	SLIT com bétula pode não ter efeito benéfico na alergia alimentar a maçã
Comentários	Os alérgicos recombinantes demonstraram grande utilidade na avaliação da resposta humoral	O efeito da IT a pólenes no tratamento de OAS permanece ainda limitado	Os doentes incluídos apresentavam manifestações de alergia alimentar desde OAS a anafilaxia	SLIT a pólenes pode não beneficiar a resposta imune a alérgicos alimentares relacionados

A-Anos, RA- rinite alérgica, PFAS- síndrome de reatividade cruzada pólenes-alimentos vegetais, OAS- síndrome de alergia oral, OFC- prova provocação oral aberta, SPT- testes cutâneos, PP- teste *prick-prick*, Tregs- células T reguladoras, RC- rinoconjuntivite, AB- asma brônquica, PN- provocação nasal, ↑ aumento, ↓ diminuição.

Atendendo à eficácia demonstrada nos estudos de **imunoterapia oral** e à possibilidade de aumento do limiar de tolerância ao alimento com a **terapêutica anti-IgE**, foram iniciados estudos que pretendem avaliar a **complementaridade** das duas terapêuticas. A terapêutica com omalizumab foi testada em combinação com OIT ao leite de vaca com o objetivo de diminuir os efeitos adversos imediatos, aumentando a possibilidade de indução de tolerância nos doentes mais graves. Num estudo piloto, envolvendo 11 crianças, com idades entre os 7 e os 17 anos, demonstrou-se segurança e eficácia do pré-tratamento com omalizumab que permitiu a rápida dessensibilização oral na maioria dos doentes [48]. Após tratamento com omalizumab durante 9 semanas as crianças eram submetidas a dessensibilização ao leite em esquema *rush* no primeiro dia e posteriormente a incrementos semanais até atingirem a dose de manutenção de 2000 mg. Atingida a dose de manutenção à 16ª semana terminavam a terapêutica com omalizumab e mantinham a administração diária de 2000 mg durante 8 semanas. Em 9 crianças foi possível atingir a dose de manutenção programada. Uma criança foi excluída no início da OIT por cólicas abdominais e a outra criança só conseguiu alcançar uma dose de manutenção de 1200 mg. No final do estudo 9 crianças toleraram uma dose de 7250 mg, equivalente a 220ml de leite, na DBPCFC e iniciaram dieta livre. De notar que todas as crianças apresentavam história de reação imediata após ingestão de leite de vaca e níveis elevados de IgE específica. Apesar do reduzido tamanho da amostra e ausência de grupo placebo este estudo revelou-se promissor na dessensibilização mais rápida e segura. O tratamento prévio com omalizumab poderá revelar-se eficaz como adjuvante à OIT na alergia a outros alimentos. Estão em curso estudos DBPCFC envolvendo um maior número de doentes com alergia às proteínas do leite de vaca e idade compreendida entre os 7 e os 35 anos e em doentes com alergia ao amendoim e idade superior a 7 anos [49].

A terapêutica anti-IgE, quer em monoterapia quer como adjuvante na OIT, poderá revelar-se no futuro como uma opção indicada para o tratamento das formas mais graves de alergia alimentar. Contudo, além de apresentar um elevado custo requer administração frequente, em ambiente hospitalar e, por um período de tempo ainda não determinado.

FORMULAÇÃO TERAPÊUTICA À BASE DE PLANTAS CHINESAS

Recentemente foi desenvolvido no Jaffe Food Allergy Institute do Mount Sinai School of Medicine, em Nova Iorque, uma formulação à base de ervas chinesas que demonstrou ter um potente efeito protetor nas alergias a amendoim, ovo e peixe, em modelos animais. Os investigadores desenvolveram esta fórmula baseada em receitas usadas pela Medicina tradicional chinesa, no tratamento de doenças alérgicas. Nos estudos iniciais, foi curioso verificar que o efeito de bloqueio da reação anafilática em ratinhos com alergia ao amendoim, tratados com estas ervas, foi associado a uma comutação na resposta Th2 para Th1, tal como na imunoterapia convencional. Paralelamente, observou-se uma diminuição da expressão de recetores de alta afinidade para a IgE à superfície de mastócitos e basófilos e

redução marcada da IgE específica, após apenas algumas semanas de tratamento [50]. Esta formulação terapêutica designada por FAHF-2 (*Food Allergy Herbal Formula 2*) teve aprovação pela FDA para investigação humana e estão em curso ensaios clínicos avaliando a sua eficácia e segurança no tratamento de alergias a diversos alimentos [51].

A FAHF-2, pelo seu amplo efeito imunomodulador, poderá apresentar, também, potencial para o tratamento das formas moderadas a graves de eczema atópico associadas a alergia alimentar.

TERAPÊUTICA NAS FORMAS MISTAS E NÃO IMUNOGLOBULINA E MEDIADAS

Tal como nas formas IgE mediadas, o pilar principal do tratamento das formas não mediadas pela IgE é a evicção do alimento causador dos sintomas. Nestes casos, como as manifestações ocorrem de forma tardia, a identificação do agente causal é ainda mais dificultada. O diagnóstico está também mais limitado sendo, frequentemente, necessário recorrer a testes menos usuais, tais como endoscopias digestivas, biópsias e testes de contacto. Além disso, as PPO são também mais difíceis de interpretar, já que a reatividade clínica, a um determinado alimento, pode demorar alguns dias até se manifestar. Frequentemente, as formas não mediadas pela IgE dependem de mais do que um alimento. Várias terapêuticas têm sido usadas no tratamento destas hipersensibilidades de tipo IV, destacando-se as dietas de eliminação, as fórmulas terapêuticas à base de aminoácidos, os anti-histamínicos orais e a corticoterapia oral ou tópica. Os antileucotrienos têm demonstrado eficácia limitada, particularmente no tratamento das esofagites e gastroenterites eosinofílicas, com benefício clínico não acompanhado de melhoria histológica. Mais recentemente, a eficácia clínica da utilização dos anticorpos monoclonais anti-IL5 e anti-IgE tem sido investigada, respetivamente, nas esofagites e gastroenterites eosinofílicas [52].

Entre as formas mistas, a entidade mais estudada tem sido a esofagite eosinofílica (EoE), pelo seu crescente reconhecimento e descrição como entidade nosológica, particularmente desde a publicação de um consenso em 2007. Desde então, o número de publicações sobre a EoE duplicou e, em 2011, é publicado um novo consenso destacando-a como doença imunológica crónica, mediada por antigénios, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofágica e, histologicamente, por inflamação predominantemente eosinofílica [53]. A prevalência de sensibilização a alérgenos, nomeadamente alérgenos alimentares em crianças, é elevada. Opções terapêuticas comprovadas incluem a dieta de eliminação, corticosteroides tópicos e, nas fases mais avançadas da doença, dilatações esofágicas por via endoscópica. Recentemente, foi descrito um novo fenótipo de doença que reage à terapêutica com inibidores da bomba de protões. Estes fármacos são também eficazes como terapêutica adjuvante no refluxo gastroesofágico que pode surgir associado à EoE. Os corticosteroides sistémicos são habitualmente utilizados nas fases de agudização que cursam com disfagia grave e acentuada perda de peso. Tratamentos mais prolongados deverão ser efetuados com corticosteroides tópicos, tais como fluticasona deglutida ou solução oral de budesonida, a última ainda não disponível no mercado português. Alguns

estudos mais recentes demonstraram melhoria clínica e histológica em doentes com EoE tratados com anticorpo humanizado anti-IL5, o mepolizumab. Apesar de promissora é uma terapêutica ainda em investigação [53].

PERSPETIVAS FUTURAS

IMUNOTERAPIA COM ALERGÉNIOS RECOMBINANTES DE ALIMENTOS

Nos últimos anos temos assistido a um avanço notável no conhecimento dos principais alergénios envolvidos na alergia a alimentos. Do ponto de vista bioquímico e funcional os progressos na caracterização dos alergénios têm sido encorajadores. Já é atualmente possível a caracterização, a nível molecular, de diversos alergénios *major* marcadores de reatividade clínica e/ou de persistência de alergia. Inclusivamente, é também possível, mediante utilização de tecnologia recombinante de ADN, produzir cópias de alergénios naturais que têm sido utilizadas como meios para o diagnóstico de alergia alimentar por componentes.

Atualmente está em desenvolvimento um projeto que pretende produzir vacinas para imunoterapia subcutânea com alergénios recombinantes de alimentos. O projeto FAST (*Food Allergy Specific Immunotherapy*) financiado pela comunidade europeia, utiliza como modelos as alergias graves e persistentes a frutos e a peixes, mediadas por alergénios *major* pertencendo respetivamente ao grupo das proteínas LTPs e parvalbuminas [54]. Versões hipoalergénicas da LTP do pêsego – Pru p 3- e da parvalbumina de carpa -Cyp c 1- serão produzidas mediante tecnologia recombinante de ADN. Os epitopos B destas moléculas serão modificados tendo em vista uma menor alergenicidade mas os epitopos T são mantidos para que a imunogenicidade não seja alterada. Após uma fase pré-clínica de desenvolvimento das vacinas hipoalergénicas, serão realizados ensaios clínicos, de fase I e II, em doentes alérgicos que se projetam estar concluídos em 2015.

CONCLUSÕES

Diversos estudos realizados demonstraram que a imunoterapia específica com alimentos nas formas subcutânea, sublingual e oral constituiu uma opção terapêutica promissora com capacidade de alterar o curso natural da alergia alimentar. A maioria dos tratamentos foi realizada com extratos de alimentos ou o próprio alimento. Contudo, o equilíbrio entre a eficácia e a segurança varia para as diversas formas de administração. As reações sistémicas são muito frequentes para as vias subcutânea e oral, sendo a forma sublingual a melhor tolerada.

Diversos protocolos de dessensibilização a alimentos têm sido publicados. Globalmente, todos concluem que se atinge, numa percentagem importante de doentes, uma maior tolerância ao alimento após efetuar o protocolo de indução. Nas crianças mais pequenas poderemos questionar se a indução de tolerância alterou verdadeiramente a evolução da doença ou se terá sido apenas um processo acelerador da indução desta mesma tolerância. Nos adolescentes, particularmente aqueles que apresentam níveis de IgE específica muito elevados, a indução de tolerância é mais problemática. Foram também maiores as dificuldades encontradas pelos diversos investigadores quando tentaram induzir nestes casos a tolerância. Nalguns casos ela foi conseguida com o recurso a tratamento adjuvante prévio e, durante as fases iniciais de indução, com anticorpo monoclonal anti-IgE.

Como se compreende tem que existir um grande envolvimento do doente, familiares e conviventes na participação neste tipo de tratamento, já que o risco eminente de reação pressupõe a rápida e eficaz atuação de emergência. Um contacto telefónico com a equipa médica responsável terá que ser disponibilizado por 24 horas.

Todos estes tratamentos foram desenvolvidos em centros especializados e deverão continuar a sê-lo não constituindo ainda, tratamentos de rotina.

Questões por resolver relacionam-se, fundamentalmente, com a segurança, pela possibilidade de ocorrência de reações sistémicas, com doses previamente toleradas, especialmente relacionadas com o exercício ou infeções virais.

O desenvolvimento de extratos hipoalergénicos para ITSC, num futuro próximo, revela-se promissor na medida em que a redução da alergenicidade poderá permitir o tratamento dos doentes com formas mais graves de alergia alimentar e que se comportam habitualmente como não respondedores na OIT. Para além de terapêuticas específicas de alérgénio, estão em curso estudos de investigação utilizando terapêuticas imunomoduladoras não específicas, particularmente a utilização do anticorpo omalizumab e da formulação FAHF-2.

As possibilidades terapêuticas na alergia alimentar são encorajadoras, tornando-se fundamental a continuação de estudos controlados, multicêntricos, envolvendo um grande número de doentes. É essencial a caracterização dos diferentes fenótipos de alergia alimentar que permitam a análise crítica dos resultados das diversas terapêuticas disponíveis, para que em cada doente seja possível optar pelo tratamento mais indicado ao seu caso específico.

QUALIDADE DE VIDA

A alergia alimentar é uma doença com um considerável impacto psicológico e socioeconómico. Conviver com alergia alimentar condiciona, intrinsecamente, a qualidade de vida. Podemos afirmar que todo o quotidiano do doente com uma alergia alimentar grave está limitado, em casa, na escola, na prática de exercício físico, na atividade laboral ou em período de férias. Globalmente, toda a família

acaba por ter algum grau de restrição, particularmente no campo social, pela dificuldade em participar, por exemplo, em celebrações, refeições em restaurantes, viagens ao estrangeiro.

Para alimentos como o leite que apresenta uma distribuição ubiqüitária, existindo como ingrediente comum em muitos alimentos processados, compreende-se quão difícil é efetuar uma dieta restritiva. Foi estimado que durante um período de dieta restritiva em leite e produtos lácteos de 5 anos a probabilidade de ocorrência de uma reação acidental num indivíduo com alergia é de 75% [2, 3].

Nas crianças em período de desenvolvimento, a evicção da dieta de alimentos essenciais poderá acarretar uma nutrição com carências, se os alimentos responsáveis pela alergia não forem substituídos por outros com qualidade nutricional semelhante. Nos casos de alergia simultânea a diversos alimentos esta tarefa está ainda mais dificultada. É fundamental a colaboração de um nutricionista na avaliação do estado nutricional do doente e na elaboração de dietas personalizadas. Encontrar um equilíbrio nutricional pode ser um desafio, particularmente nas alergias múltiplas, dado que as fontes de proteínas são também fontes de alérgenos. Na nossa dieta, os alimentos que constituem as fontes mais comuns de proteínas são o leite e derivados, ovo, peixe e carne. Os doentes com alergia a cereais podem ter dificuldade em ingerir quantidade suficiente de carboidratos, uma importante fonte de energia. Quando um grupo de alimentos é eliminado, pode existir um maior risco de déficit de nutrientes, nomeadamente aminoácidos essenciais, vitaminas ou minerais. As dietas substitutivas devem ser iniciadas quando se recomenda a dieta de eliminação. O seguimento do doente também é fundamental para assegurarmos que as fontes de alimentos alternativos recomendadas foram aceites e incorporadas na dieta, prevenindo os défices nutricionais. Uma anamnese sistematizada permitirá detetar sinais de desnutrição e sinais de carências específicas.

Para além da dieta de eliminação o doente deve também estar alerta quanto a possíveis cofatores potenciadores de reações alérgicas, o que limita muitas vezes a prática de exercício físico, a toma concomitante de medicamentos ou a ingestão de bebidas alcoólicas [9].

Nas alergias alimentares mais graves, com risco de anafilaxia por reação acidental, o doente deve transportar sempre consigo a medicação de emergência que lhe foi prescrita. Esta atitude obviamente confere-lhe maior segurança, no seu relacionamento social, desde que seja encarada com a naturalidade exigida para que não surjam sentimentos de estigmatização. Numa personalidade mais tímida, o medo permanente de uma ingestão inadvertida e o receio de investigar essa possibilidade, por exemplo num restaurante, poderá facilitar o isolamento, prejudicando a sociabilização. Em casos específicos um apoio psicológico mais diferenciado poderá estar indicado. Por outro lado a dependência de uma medicação de emergência, particularmente da adrenalina para autoadministração, poderá conduzir a situações de angústia, no doente e familiares mais próximos, se não for possível a sua reposição imediata quando se utilizou ou passou de validade.

Estudos realizados em diversos países da Europa, nos EUA e na China, aplicando questionários de qualidade de vida, validados para alergia alimentar, têm demonstrado o impacto negativo na saúde associado ao diagnóstico de alergia alimentar. Estes estudos foram validados para os diversos

grupos etários, avaliando separadamente particularidades mais específicas nas crianças, adolescentes e adultos.

Globalmente, os inquéritos aplicados diretamente a crianças ou aos seus pais/cuidadores demonstraram uma qualidade de vida mais afetada nos casos de alergia a três ou mais alimentos. Quando se consideram alimentos específicos a qualidade de vida está mais prejudicada nas alergias ao leite, ovo, trigo e amendoim. O recurso ao serviço de urgência, por manifestação mais grave de alergia alimentar, no ano que precedeu o inquérito, foi também uma condição apontada como limitativa da qualidade de vida [55]. Para além dos fatores mencionados, nos inquéritos realizados aos adolescentes é, muitas vezes, evidenciada a adoção de atitudes de defesa e estratégicas de autoadaptação, motivadas por experiências negativas que modificaram o seu estilo de vida [56, 57]. Nesta faixa etária a limitação da convivência social é um dos fatores com impacto mais negativo na qualidade de vida [58]. No seu conjunto foi demonstrado, em todos os grupos etários, que a qualidade de vida está mais afetada quando há história de anafilaxia, alergias alimentares múltiplas e alergias graves a alimentos comuns na dieta [55].

Os inquéritos de qualidade de vida, validados para patologia alérgica, como a alergia alimentar, são instrumentos que permitem medir com confiança o impacto da alergia alimentar no bem-estar físico e psicológico do doente e conviventes [59]. É também possível avaliar, em todas as faixas etárias, de que forma os tratamentos modificaram a doença não só no plano físico mas também psicossocial. No futuro é fundamental que estes inquéritos sejam aplicados no decurso dos ensaios com novas terapêuticas, como uma forma adicional de avaliação do seu impacto na saúde do doente.

Os médicos, os familiares e conviventes e os educadores têm um papel essencial na divulgação de toda a informação que permita melhorar a qualidade de vida do doente com alergia alimentar. Os meios de comunicação social são um veículo importante de divulgação dessa informação. O impacto desta doença na saúde tem uma tal dimensão que obriga ao envolvimento das instituições governamentais na tomada de medidas urgentes que protejam o doente com alergia alimentar. Toda a sociedade civil deve estar familiarizada com a doença para que cada indivíduo possa, em cada momento, atuar da forma mais adequada perante uma situação de alergia alimentar. A constituição de associações de doentes e familiares de doentes com partilha de receios, experiências e aprendizagem conjunta de estratégias de adaptação saudáveis é também fundamental.

Por tudo o que foi exposto constatamos que são inúmeros os problemas de ordem nutricional, emocional e social com que o alérgico a alimentos se depara no seu dia a dia. Se considerarmos ainda, que os custos são mais elevados com a alimentação de um doente alérgico e que não existe nenhum tipo de ajuda económica específica para os alérgicos a alimentos, compreendemos que há ainda um longo caminho a percorrer tendo em vista a melhoria da qualidade de vida do doente com alergia alimentar.

REFERÊNCIAS

- [1] 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 Feb;117(2):391-7.
- [2] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(6):380-4.
- [3] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):191-3.
- [4] Clark S, Camargo CA Jr. Emergency management of food allergy: systems perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;5(3):293-8.
- [5] Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen KC, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010 Jun; 65(6):681-9.
- [6] Diretiva 2007/68/CE da Comissão, de 27 de novembro de 2007, que altera o anexo III A da Diretiva 2000/13/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita a determinados ingredientes alimentares. JO L 310 de 28.11.2007, p. 11-14 (PT).
- [7] Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Sellés FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar;103(3 Pt 1):514-9.
- [8] Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, van Ree R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy*. 2002 Oct;57(10):900-6.
- [9] Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(2):351-62; discussion 362-3.
- [10] Rayman RB. Peanut allergy in-flight. *Aviat Space Environ Med*. 2002 May;73(5): 501-2.
- [11] Steensma DP. The kiss of death: a severe allergic reaction to a shellfish induced by a good-night kiss. *Mayo Clin Proc*. 2003 Feb;78(2): 221-2.
- [12] Freeman J. "Rush" inoculation. *Lancet*. 1930 Apr 5;215(5562):744-7.
- [13] Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Aug;90(2):256-62.
- [14] Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jun;99(6 pt 1):744-51.
- [15] Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jun;111(6):1406-9.
- [16] Kerzl R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;119(2):507-8.
- [17] De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1238-9.
- [18] Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):1073-9.
- [19] Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar;100(3): 283-4.
- [20] Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009 Jun;64(6):876-83.
- [21] Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):640-6.e1.
- [22] Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908 Mar 7;171(4410):716.
- [23] Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res*. 2011 Apr;49(1-3):216-26.
- [24] Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy*. 2006 Jul; 61(7):808-11.
- [25] Scurlock AM, Jones SM. An update on immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;10(6):587-93.
- [26] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance

- induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1261-9.
- [27] Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb;17(3):459-65.
- [28] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;39(1):12-9.
- [29] Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Dec;122(6):1154-60.
- [30] Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Wesley Burks A, Wood RA. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):610-2.
- [31] Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2):343-7.
- [32] Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;119(1):199-205.
- [33] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulls M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):292-300.
- [34] Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):83-91.
- [35] Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):558-73.
- [36] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):342-7.
- [37] Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):977-83.
- [38] Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked-milk accelerates resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):125-31.
- [39] Leonard A, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, Nowak-Wegrzyn A. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):473-80.
- [40] Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoué-Morrillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1165-7.
- [41] Soury D, Barratt G, Ah-Leung S, Legrand P, Chacun H, Ponchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready-to-use atopy patch test. *Pharm Res*. 2005 Sep;22(9):1530-6.
- [42] Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Buijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004 May;34(5):761-9.
- [43] Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy*. 2004 Dec;59(12):1272-6.
- [44] Alonso R, Enrique E, Pineda F, Basagaña M, San Miguel-Moncín MM, et al. An Observational Study on Outgrowing Food Allergy during Non-Birch Pollen-Specific, Subcutaneous Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(3):185-9.
- [45] Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, James N, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):937-43.
- [46] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):986-93.
- [47] Sampson HA, C Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, Wong DA. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May;127(5):1309-10.

- [48] Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1622-4.
- [49] Nadeau KC, Kohli A, Lyengar S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Feb;32(1):111-33.
- [50] Xiu-Min L, Brown L. Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):297-306.
- [51] Patil SP, Wang J, Song Y, Noone S, Yang N, Wallenstein S, et al. Clinical safety of FAHF-2, and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: extended phase I study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec;128(6):1259-65.
- [52] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
- [53] Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20.
- [54] Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, Neubauer A, Asturias J, Blom L, et al. FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy*. 2012 Mar 9;2(1):5.
- [55] Lieberman JA, Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:236-42.
- [56] MacKenzie H, Roberts G, Van Laar D, Dean T. Teenagers' experiences of living with food hypersensitivity: A qualitative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:595-602.
- [57] Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1440-5.
- [58] Resnick ES, Pieretti MM, Maloney J et al. Development of a questionnaire to measure quality of life in adolescents with food allergy: the FAQL-teen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:364-8.
- [59] Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, Gerth van Wijk R, La Grutta S, Lombardi C, Maurer M, Mota-Pinto A, Ridolo E, Senna GE, Terreehorst I, Todo Bom A, Bousquet J, Zuberbier T, Braido F. Recommendations for assessing Patient-Reported outcomes including Health Related Quality of Life in clinical trials on allergy. A GA2LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2010;65(3):290-5.

CASOS CLÍNICOS

Isabel Carrapatoso
Ana Todo Bom

CASO CLÍNICO I

Doente do sexo masculino com 10 anos de idade que inicia aos 2 anos manifestações recorrentes de eritema peribucal, *rash* cutâneo, edema da faringe e úvula, angioedema labial e palpebral e urticária crónica. As manifestações mucocutâneas acompanhavam-se frequentemente de queixas digestivas, principalmente dor abdominal e alterações do trânsito intestinal com dejeções mais frequentes. A clínica foi associada à ingestão de alimentos confeccionados com ovo cru.

Nessa altura iniciou também clínica de asma intermitente.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia-prick aeroalergénios

Dermatophagoides pteronyssinus (Dp) 6 mm

Dermatophagoides farinae (Df) 7 mm

IgE total – 59 UI/ml

IgE específica a alimentos-clara classe 2 (3.23 KU/L), gema classe 1 (0.48 KU/L); ovoalbumina 7, 3 KU/L e ovomucóide 5,2 KU/L.

IgE específica a aeroalergénios- Dp e Df classe 2 (4.3 e 2,7 KU/L)

Testes cutâneos de alergia-*prick* e *prick-prick* a alimentos

Clara de ovo 5mm 7mm

Gema de ovo 3mm 4mm

(respetivamente nos dois testes realizados)

O doente manteve a evicção de ingestão de ovo. Aos 4 anos, após ingestão inadvertida de alimento contendo ovo não cozinhado, desencadeou sintomas mucocutâneos exuberantes. Aos 10 anos, a diminuição dos valores de IgE específica e da reatividade dos testes cutâneos para as proteínas de clara e gema de ovo foi interpretada como uma provável evolução para tolerância.

Realizou prova de provocação específica que foi negativa para o ovo cozinhado e cru. Foi confirmada a tolerância total ao ovo e cumpre uma dieta sem restrições.

- **Início de alergia ao ovo aos 2 anos com evolução para tolerância na adolescência**

CASO CLÍNICO 2

Doente do sexo feminino com 15 anos de idade que, no primeiro ano de vida, desencadeia edema da língua e da glote com a ingestão de ovo cozinhado. A alergia as proteínas do ovo foi confirmada por doseamento de IgE específica que foi positiva para o extrato de gema e de clara.

Desde essa data faz evicção total de ovo. Não ocorreram reações acidentais. Não cumpriu calendário vacinal correto por receio de reação a vacinas contendo vestígios de ovo.

Recorreu à consulta de especialidade já adolescente, por queixas recentes de rinoconjuntivite alérgica e para obter informação sobre a atitude a tomar relativamente a vacinas.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia-*prick* aeroalergénios

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Dp)	3 mm
<i>Gramineas</i>	7 mm
Oliveira	6 mm
Plantago	5 mm
<i>Cladosporium</i>	3 mm

Testes cutâneos de alergia-*prick* e *prick-prick* (PP) alimentos

Clara de ovo	3 mm
Clara cozida	7 mm (PP)
Clara crua	12 mm (PP)
Gema de ovo	0 mm
Gema cozida	2 mm (PP)
Gema crua	7mm (PP)

IgE total – 153 UI/mlI

IgE específica a aeroalergénios – gramíneas classe 6 (89,9 KU/L), plantago classe 4 (17,7 KU/L), aveleira classe 3 (13,4 KU/L), oliveira classe 4 (20,8 KU/L), gato classe 3 (5,17 KU/L), Dp classe 3 (7,47 KU/L).

IgE específica a alimentos- ovo classe 2 (0,94 KU/L), clara classe 2 (0,92 KU/L), gema classe 0; ovo-albumina classe 2 (1,04 KU/L); ovomucóide classe 0 (índice de bom prognóstico).

Foi informado de que não havia contraindicação para cumprir o calendário vacinal, embora as vacinas devessem ser administradas em unidade hospitalar. Iniciou terapêutica direcionada para a sua alergia a inalantes com manifestações respiratórias e oculares.

Dois anos mais tarde repetiu a avaliação de valores de IgE específica que foram as seguintes: Ovo classe 1 (0,59 KU/L); clara classe 1 (0,59 KU/L), gema classe 0; ovoalbumina classe 1 (0,6 KU/L); ovomucóide classe 0.

Realizou prova de provocação oral específica com ingestão de 1 ovo cozido no 1º dia. No 2º dia ingeriu gema crua e posteriormente dose cumulativa total correspondente a uma clara crua.

No 1º dia a prova foi bem tolerada. No segundo dia apresentou aos 10 minutos um prurido na orofaríngeo e nos lábios com ingestão da 1ª dose de clara, que teve resolução espontânea aos 20 minutos. Cumpre uma dieta sem restrições.

- **Alergia ao ovo com evolução para tolerância provavelmente na adolescência mas fez restrição total até aos 18 anos.**

CASO CLÍNICO 3

Doente do sexo feminino, 43 anos, técnica de saúde, com eczema atópico no primeiro ano de vida. Ainda durante a infância, idade escolar, foi-lhe diagnosticada asma e rinite alérgicas a ácaros.

Inicia, aos 20 anos de idade, manifestações clínicas de urticária de contacto ao marisco envolvendo a face e mãos. Cerca de 5 anos mais tarde passou a ter manifestações de urticária, angioedema e dispneia sibilante com a exposição a vapores de cozedura de crustáceos e moluscos. Aos 30 anos tem um choque anafilático após ingestão de arroz de marisco e passado 3 anos novo episódio de anafilaxia com ingestão de prato de bacalhau. Iniciou de imediato evicção de peixes e marisco.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia-prick aeroalergénios

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Dp)	16 mm
<i>Dermatophagoides farinae</i> (Df)	16 mm
Barata	6 mm
Gato	12 mm
Gramineas	10 mm
Oliveira	6 mm
Parietaria	7 mm

Testes cutâneos de alergia-*prick* com extratos comerciais de alimentos

Camarão	15 mm
Caranguejo	11 mm
Lula	15 mm
Gamba	7 mm
Ameijoa	5 mm

Testes a bacalhau e outros peixes da sua dieta foram negativos.

IgE específica a aeroalergénios – Dp classe 5 (70,1 KU/L), Df classe 4 (42,2 KU/L), IgE específica alimentos- camarão classe 3 (20,3 KU/L), tropomiosina (3.78 KU/L).

Foram realizados ensaios de inibição, por *immunoblotting*, sendo comprovada a existência de síndrome de reatividade cruzada ácaros-marisco.

Foi autorizada a cumprir dieta menos restritiva que podia incluir peixe. Foi aconselhada dieta de evicção a crustáceos e moluscos e recomendado que fosse prestada atenção a alergénios ocultos suscetíveis de ingestão acidental. De notar que a reação ao prato de bacalhau resultou da ingestão de molho preparado com água de cozer marisco. Manteve indicação de evicção do contacto cutâneo-mucoso com mariscos e seus vapores de cozedura. É obrigatória a prescrição e ensino de utilização do Kit de auto-administração de adrenalina e insistir para o transporte obrigatório deste Kit em todas as atividades da doente.

- **Dieta demasiado restritiva em contexto de síndrome de reatividade cruzada ácaros-marisco, sendo a tropomiosina o alergénio responsável.**

CASO CLÍNICO 4

Doente do sexo masculino, de 50 anos de idade que refere nos últimos 5 anos episódios recorrentes de prurido cutâneo, urticária generalizada e angioedema da face, após a ingestão de pão de diferentes cereais, habitualmente durante a marcha. Iniciou medicação regular com anti-histamínico H1 com estabilidade das queixas. O último episódio que surgiu durante exercício, após a ingestão de pão de trigo, teve maior gravidade com manifestações mucocutâneas, dispneia e síncope.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia por *prick* negativos para extratos comerciais de farinhas.

Testes cutâneos de alergia *prick-prick* alimentos

Trigo	8 mm
Centeio	10 mm
Milho	4 mm
Mistura de cereais	9 mm

A IgE específica ao trigo classe 2 (0,90 KU/l), centeio classe 3KU/l (4,20) e anti- ω -5-gliadina classe 3KU/l (9,70)

Deixa de ingerir pão; mantém marcha após o jantar. Ausência de sintomas quando realiza exercício após ingestão de outros alimentos

- **Anafilaxia ao trigo induzida pelo exercício. Testes com extratos comerciais pouco informativos. Alergénio implicado: IgE anti- ω -5-gliadina (rTri a 19).**

CASO CLÍNICO 5

Doente do sexo feminino, 45 anos de idade com rinoconjuntivite desde os 20 anos, após o contacto com luvas de látex e síndrome oral alérgico, após a ingestão de banana, kiwi e manga desde os 30 de idade. A doente tinha também uma história de oito cirurgias desde os 24 anos. Desencadeou um episódio anafilático sistémico 5 minutos após a ingestão de mandioca.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

Testes cutâneos de alergia-*prick*

Látex	18 mm
Mandioca	4 mm
Castanha	3 mm
kiwi	3 mm
Banana	6 mm

A IgE específica no soro foi positiva para o látex classe 3 (4,98 kU/L), kiwi classe1 (0,4 kU/L), banana classe 2 (0,9 KU/L), Hev b-5 - 0.5 ISU; Hev b 6- 3.7 ISU

Para estudar a presença de reação cruzada de IgE no soro da doente foi realizado um estudo de inibição por *immunoblotting* em SDS-PAGE utilizando mandioca em fase sólida e extracto de banana e de látex como inibidores. Os extratos de banana e látex usados como inibidores provocaram a inibição total da ligação de IgE à proteína 31kDa da mandioca. Quando o extracto de banana foi utilizado na fase sólida e o de látex como inibidor obteve-se a inibição total da ligação da IgE do doente ao extrato de banana.

- **Observou-se um síndrome de reacção cruzada entre mandioca e banana-látex, tendo o látex sido provavelmente o sensibilizante primário.**

CASO CLÍNICO 6

Doente do sexo masculino com história de asma com início no primeiro ano de vida e rinite na idade escolar. Assintomático e sem medicação desde os 15 anos. Aos 17 anos episódio de disfagia súbita com necessidade de endoscopia digestiva alta para resolução de impactação alimentar.

O estudo realizado para esclarecimento diagnóstico revelou:

No estudo endoscópico o esófago apresentava esboço de estrias ao exame macroscópico. O estudo histológico das biopsias realizadas no esófago proximal e distal revelou infiltrado eosinofílico com contagens superiores a 15 eosinófilos em campo de grande ampliação.

Testes cutâneos de alergia-*prick* aeroalergénios

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Dp)	9 mm
<i>Dermatophagoides farinae</i> (Df)	5 mm
<i>Alternaria alternata</i>	9 mm

Os testes cutâneos de alergia-*prick* a uma bateria extensa de alergénios alimentares foram negativos IgE específica a aeroalergénios – Dp classe 6 (>100 KU/L), Df classe 5 (77,1 KU/L), *Alternaria alternata* classe 4 (30,4 KU/L).

IgE -1100 UI/ml

Resolução clínica com a toma de fluticasona deglutida e inibidor da bomba de prótons. Recomendadas medidas de controlo ambiental com redução da humidade favorecedora da proliferação de ácaros e fungos.

- **Síndrome de esofagite eosinofílica, com imunopatologia de mediação celular e humoral, em adulto jovem com antecedentes de atopia e sensibilização a aeroalergénios.**

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Leonor Salguinho a colaboração prestada a todo o trabalho de secretariado inerente à concretização desta obra.

(Página deixada propositadamente em branco)

I
IMPRESSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS
U

