

# Índice

Resumo:.....	2
Abstract .....	4
Lista de abreviaturas .....	6
1. Materiais e métodos .....	7
2. Introdução .....	8
2.1 Definição de alergia alimentar e a sua dimensão .....	8
3. Desenvolvimento.....	11
3.1 Alergias alimentares em crianças.....	11
3.1.1 Leite de vaca:.....	12
3.1.2 Ovo: .....	15
3.1.3 Amendoim: .....	17
4. Alergias alimentares em adultos .....	18
4.1 Marisco:.....	19
5. Sensibilização versus tolerância .....	21
6. Reatividade cruzada .....	27
6.1 Contextualização .....	27
6.2 Marisco:.....	28
6.3 Amendoim: .....	30
7. Fatores de risco .....	33
7.1 Vitamina D .....	33
7.2 Outros fatores dietéticos:.....	35
8. Anafilaxia .....	37
8.1 Fatores de risco .....	39
9. Discussão e conclusão .....	42
10. Agradecimentos .....	45
11. Bibliografia.....	46

## **Resumo:**

São enormes os desafios que se intrometem na tentativa de compreender a dimensão mundial das alergias alimentares. Contudo, não podem de modo algum abrir caminho para a subvalorização da doença, ou não estivesse em causa algo tão transversal e essencial no quotidiano do Homem, como é a alimentação. A verdade é que para alguns indivíduos, certos alimentos podem desencadear eventos adversos que comportam desde leve reações orais até quadros de anafilaxia, com possíveis desfechos dramáticos.

A prevalência da alergia alimentar afeta mais de 1 a 2% e menos de 10% da população, com maior expressão em crianças e com relevantes indicadores de um aumento no número de indivíduos afetados. A sua aquisição e o tipo de alimentos envolvidos seguem padrões distintos, consoante o período da vida em que ocorre a sensibilização. O processo de sensibilização não implica necessariamente repercussão clínica. Para determinados alimentos, existem indicadores que nos poderão orientar na previsão de persistência ou aquisição de tolerância para a alergia. As características do alergénio, condições clínicas subjacentes e resultados de testes diagnósticos são auxiliares úteis na compreensão do curso esperado para a alergia a determinado alimento.

Acredita-se que as alergias alimentares resultem quer da falha de indução de tolerância quer da perda da tolerância oral a determinado alimento. Caracteristicamente, resultam de um desvio funcional do fenótipo linfocitário Th1 para o fenótipo Th2. As células T que se pensam serem responsáveis por fenómenos de tolerância são denominadas de células Treg, com capacidade de secreção de IL-10 e TGF- $\beta$  e expressão do fator de transcrição Foxp3.

Sobretudo no adulto, a reatividade cruzada contribui significativamente para novas manifestações clínicas e dificulta a abordagem da doença. Em indivíduos com alergia a alguns dos alimentos mais prevalentes nesta faixa etária, como marisco e amendoim, não é infrequente a coexistência de reações motivadas por outros alergénios.

Cada vez mais, se concentram esforços no sentido de individualizar fatores de risco que ajudem não só a compreender a etiopatogenia da alergia alimentar mas igualmente enriquecendo as formas de abordar e manusear a doença, assumindo a vitamina D algum destaque.

Dada a seriedade do choque anafilático como possível manifestação clínica da alergia alimentar, é de maior importância a estruturação de marcadores específicos que identifiquem indivíduos em maior risco. Para além da asma, fator mais consensual, sugere-se a PAF acetilhidrolase como fator independente de risco.

## Abstract

There are tremendous barriers that prevent us from acknowledging food allergies as a global issue. However, it cannot lead us to underestimated the value of this disease, since feeding is an inveterate habit of our daily living. The truth is that for some individuals, certain foods can trigger adverse events, that can vary from mild oral reactions to anaphylaxis with possible dramatic outcomes

The prevalence of food allergies is higher than 1 to 2%, although affecting less than 10% of the world population. It has higher incidence in children and there are important indicators that report an increase in the number of affected individuals. Their acquisition and the type of food involved follow different patterns, depending on the period of life of the sensitization. The sensitization process does not necessarily imply clinical impact. For certain foods, there are some pointers that could guide us in predicting persistence or acquisition of tolerance to allergy. The allergen characteristics, underlying medical conditions and diagnostic test results are useful tools in understanding the expected course to certain food allergies.

It is believed that food allergy result of failure in the induction of tolerance or loss of oral tolerance to some food. Characteristically, they are a consequence of functional deviation of lymphocyte phenotype Th1 to Th2 phenotype. The T cells that era thought to be responsible for the tolerance phenomena are called Treg cells, and present themselves as capable of secrete IL-10 and TGF- $\beta$  and express the transcription factor Foxp3. Mainly in adults, cross-reactivity seriously contributes to new clinical signs and makes the approach and management of the disease a hard task. In individuals with allergies to some of the most prevalent food in this age group, like seafood and peanut, it is not uncommon to observe coexistent reactions motivated by other allergens.

One of the goals of the recent studies is the identification of risk factors that can be helpful in understanding not only the pathogenesis of food allergy, but also new ways to approach and handle the disease. The vitamin D takes a prominent position in this area.

Given the seriousness of anaphylactic shock as a possible clinical manifestation of food allergy, the research of specific markers that can identify individuals at increased risk is imperative. Apart from asthma, widely accepted as a risk factor, PAF acetylhydrolase is also proposed as an independent risk factor for anaphylaxis.

## **Lista de abreviaturas**

**ACAAI** - *American College of Allergy, Asthma and Immunology*

**DBPCFC** - *Double-blind, placebo-controlled food challenge*

**IgA** - *Imunoglobulina A*

**IgE** - *Imunoglobulina E*

**IL** - *Interleucina*

**IPEX** - *Immunodysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-syndrome*

**LTP** - *Lipid Transfer Protein*

**NIAID** - *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

**NKT** - *Natural Killer T cells*

**OFC** - *Oral Food Challenge*

**PAF** - *Fator ativador plaquetar*

**SPT** - *Skin Prick Test*

**Treg** - *Células T reguladoras*

# 1. Materiais e métodos

Para a consecução dos objetivos implícitos neste trabalho de revisão, a abordagem inicial consistiu na consulta de um suporte de tipo *summaries, uptodate*, de forma a compreender a dimensão do tema e perceber para onde conduziam as melhores evidências disponíveis nos diversos estudos. Numa fase posterior, recorri á *Cochrane library* e ao *Pubmed*, da U.S. *National Library of Medicine*, para a pesquisa e consulta de artigos científicos. A pesquisa foi executada entre Outubro de 2014 e Janeiro de 2015, tendo por base artigos desde 2004 (inclusive) até á atualidade, sempre com primazia para os artigos mais recentes. Apenas foram selecionados artigos em inglês e português. Os termos mesh utilizados na pesquisa foram “*food hypersensitivity*”, “*cross reaction*”, “*immune tolerance*”, “*risk factor*”, “*anaphylaxis*”. Foram igualmente utilizados os termos “*adult*” e “*childhood*” e ainda os referidos aos alimentos “*peanut*”, “*seafood*”, “*egg*” e “*milk*”. Ainda que de forma excepcional, foram incluídos alguns estudos considerados relevantes no momento da consulta da bibliografia dos artigos obtidos.

## 2. Introdução

### 2.1 Definição de alergia alimentar e a sua dimensão

As alergias alimentares podem ser sinteticamente compreendidas como uma resposta imunológica adversa a determinado alimento. A sua definição incorpora, a nível imunopatológico, três grandes grupos, nomeadamente as alergias IgE (Imunoglobulina E)-mediadas, alergias não IgE-mediadas e entidades mistas. Esta revisão foca as atenções nas reações alimentares do tipo IgE-mediadas. De acordo com a definição de 2010 do NIAID (US *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) alergia alimentar representa “ *an adverse health effect arising from a specific immune response that occurs reproducibly on exposure to a given food*”.

O seu espectro clínico inclui manifestações sistémicas como a anafilaxia, sendo inclusive a mais frequente das suas etiologias em meio extra hospitalar. Ainda que a anafilaxia fatal nos indivíduos alérgicos seja mais rara que uma morte acidental na população em geral (1), os indivíduos afetados estão necessariamente sujeitos a condicionantes alimentares e sociais com repercussões negativas na sua qualidade de vida. Como tal, a sua subvalorização deve ser combatida e novos esforços fomentados no sentido de descortinar aspetos ainda pouco claros, não só epidemiológicos, mas igualmente no diferente curso da entidade em diferentes grupos etários e novos fatores de riscos que entretanto se evidenciam.

A estimativa da real prevalência da alergia alimentar é de extrema dificuldade como relatam os vários estudos desenvolvidos na área. Uma panóplia de fatores interfere na sua determinação, desde logo a dificuldade do recurso às *Double-blind, placebo-controlled food challenge* (DBPCFC) como exame de eleição para o diagnóstico, mas também condicionantes como a população em estudo, variações geográficas, idade ou exposição alimentar (2).



As DBPCFC, dentro dos testes diagnósticos de provocação oral, são o teste mais específico no diagnóstico de alergias alimentares e de forma fiável permite diferenciar sensibilização de alergia com clínica. O potencial alergénio é administrado em doses com aumentos graduais sempre na supervisão de um médico. Uma vez que se trata de um processo dispendioso, de difícil execução e prolongado, as provas de provocação oral abertas são habitualmente preferidas na prática clínica, e as DBPCFC reservadas para situações de dúvida diagnóstica. Uma prova de provocação oral está indicada quer para diagnóstico, quando o enquadramento clínico com resultados de IG-E específica e *Skin Prick Test* (SPT) não é esclarecedor, quer no acompanhamento para rever a evolução da alergia e possível resolução.

(3) (4)

Uma meta-análise sobre a prevalência de alergias alimentares a leite de vaca, ovo, amendoim, peixe e marisco (5) demonstrou uma oscilação na prevalência, de acordo com taxas de alergia auto reportada, de 3 a 35 %. A alergia a leite de vaca é a que apresenta maior amplitude de valores, entre 1.2% e 17%. Ainda com este método, a prevalência de alergia alimentar está presente em 12% das crianças e 13% dos adultos. Quando se recorre a métodos de avaliação clínica, entre os quais as DBPCFC, a prevalência situa-se nos 3% em ambos os grupos etários.

Um estudo recente conduzido na Turquia em adolescentes, (6) demonstra uma prevalência de alergia alimentar IgE-mediada confirmada de 0.15% face aos 1.3% encontrados com a realização de inquéritos, sendo o amendoim o principal alergénio envolvido. São demais evidentes as disparidades de acordo com o método de diagnóstico usado mas também as particularidades geográficas. Assim, e de acordo com as mais recentes revisões, podemos falar numa prevalência de alergia alimentar afetando mais do que 1 a 2% e menos do que 10 % da população (7).

Apesar da ideia transversal de um aumento da prevalência de alergia alimentar, assim como de outras condições atópicas, ainda poucos estudos a sustentam. A avaliação da dimensão atual da enfermidade foi estudada na Europa sobretudo no que respeita a alergia ao amendoim, com determinação de valores iguais ou sempre mais altos no decorrer dos anos. Também nos EUA algumas publicações, exclusivas ou não da alergia ao amendoim, foram a favor de um aumento na prevalência, ainda que uma grande parte se baseie em inquéritos populacionais e alergia alimentar auto-reportada. Dados fortes apoiando um aumento de alergias alimentares foram obtidos num estudo realizado na China. (8). As limitações associadas à metodologia empregue e variação populacional foram ultrapassadas, e a prevalência em crianças dos 0-24 meses num intervalo de dez anos aumentou significativamente. Para além dos questionários e SPT, de forma esclarecedora as *Oral Food Challenges* (OFCs) comprovaram um aumento de 3.5 para 7.7% (P= 0.17).

Os SPT são um teste de rápida e simples execução. Extratos de alergénios são aplicados na pele juntamente com um controlo positivo e negativo. Alergénios alimentares que provocam uma pápula com um diâmetro pelo menos 3 mm maior que o controlo negativo atestam a positividade do teste. (9). Segundo o ACAAI (*American college of allergy, asthma and immunology*), é estimado que a sensibilidade e especificidade do teste no diagnóstico de alergia alimentar sejam de mais de 90% e aproximadamente de 50%, respetivamente. É consensual que quanto maior a pápula, maior a probabilidade de uma clínica, embora as dimensões da pápula não se relacionem com a gravidade da reação alérgica. Juntamente com os valores de IgE específica, representam os meios convencionais para diagnóstico de alergia alimentar, com importantes valores predicativos positivos de 95% já existentes para determinados alergénios. No entanto, evidenciam-se particularmente na exclusão de alergia IgE mediada através de um teste negativo, conquanto que um teste positivo isoladamente não define um diagnóstico de alergia alimentar. (9) A alergia ao amendoim tem sido a mais explorada no que se refere ao valor

do SPT no seu diagnóstico. Um estudo de uma população com média de idades de 3 anos definiu um valor de *cutoff* de SPT > 8mm como 100% diagnóstico de positividade no prova de provocação oral. (10).

A tentativa de individualização precisa da prevalência em grupos etários abrangentes como crianças e adultos é igualmente um desafio, pois são usados limites muito diferentes nos vários estudos. Uma vez que muitas crianças desenvolvem tolerância com o decorrer dos anos, um menor número de adultos afetados poderia ser expectável. Contudo, e com novos fatores de risco a serem identificados, as novas sensibilizações, de forma direta ou em fenómenos de reatividade-cruzada, não podem ser menosprezadas. Ainda assim, numa revisão recente da epidemiologia das alergias alimentares na Europa (11), a frequência deste tipo de alergia é maior entre crianças do que em adultos, e apresenta valores mais baixos no sul da Europa.

### **3. Desenvolvimento**

#### **3.1 Alergias alimentares em crianças**

A alergia alimentar é mais prevalente na criança, e, ainda que não de forma tão evidente, a sua incidência está a aumentar. Admite-se como vimos uma prevalência inferior a 10% na população geral, no entanto precisamente esse limite é o valor mais recentemente encontrado afetando crianças em idade pré-escolar.(12)

Por outro lado, as alergias alimentares na criança mostram-se cada vez mais difíceis de ultrapassar ou a tolerância que se desenvolve e a caracteriza acontece cada vez mais tarde, como seja no período da adolescência (13). Manifestando-se sobretudo durante a infância, a alergia alimentar parece seguir um padrão com um pico de maior prevalência no primeiro ano de vida, declinando depois dos três anos de idade. (14).

A maioria das alergias está associada às proteínas do leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim e noz, um espectro bem diferente do que se verifica na idade adulta.

Como alimentos com excelente probabilidade de a criança desenvolver tolerância, destaca-se a alergia ao leite, com 50% a desenvolverem tolerância ao leite até aos 5 anos (15) e 97% a adquirir tolerância a leite de vaca até aos 15-17 anos (16). Também a alergia ao ovo se revela com um prognóstico favorável, com a maioria das crianças eventualmente a desenvolver tolerância, ainda que com valores de apenas 12% aos 6 anos e 68% aos 16 anos (17), não obstante que neste estudo se verifique na população altos índices de atopia, que será posteriormente enquadrado.

### 3.1.1 Leite de vaca:

A alergia ao leite de vaca é a mais comum das alergias nas crianças, com uma incidência reportada de 2 a 5%, acometendo entre 2 a 3% da população geral.(15) (18). Na Europa uma revisão sistemática atual coloca-a com uma prevalência ao longo da vida auto reportada de 6%, e com positividade de IgE de 4.7%. (19)

As principais manifestações clínicas envolvem mais frequentemente a pele e o sistema gastrointestinal do que o trato respiratório. De acordo com Santos et al (20), os sintomas cutâneos afetaram 81% das crianças em estudo, com 55% a manifestarem sintomas gastrointestinais. A anafilaxia expressou-se em 3% das crianças.

Sendo o doseamento de IgE específica uma das ferramentas mais utilizadas no diagnóstico de alergia alimentar, a tabela 1 apresenta os valores individualizados por alimento associados a uma probabilidade superior a 95% de desenvolver reação alérgica após a sua ingestão.

Como vimos no estudo de Wood et al (15) , 50% das crianças desenvolve tolerância as 5 anos de idade, no entanto a maioria da literatura ainda refere a alergia a leite de vaca como facilmente ultrapassada e na maioria dos casos até aos 3 anos de idade.

Em trabalhos de Skripak et al(18), o prognóstico da alergia a leite de vaca foi mais sombrio relativamente ao esperado, o que está de acordo com as características da população em estudo, com 49% dos pacientes com asma e 40 % a apresentarem rinite alérgica. Deste modo, reforça-se a ideia de que a coexistência de asma e rinite alérgica se assume como preditor de fraca probabilidade de aquisição de tolerância como aliás defendido noutras publicações (20). Para além disso contraria estudos anteriores de que a alergia a leite de vaca seria improvável de ultrapassar após os anos escolares, com descobertas de que a tolerância pode ser conseguida já em plena adolescência. Os valores de IgE foram um importante preditor de aquisição de tolerância, sendo que os doentes com alergia persistente apresentaram valores mais altos nos primeiros dois anos de vida comparativamente aos que desenvolveram tolerância, mantendo-se essa diferença mesmo após a adolescência.

Noutra perspetiva, Bellini et al (21), alertam que crianças alérgicas menores de 9 meses apresentam valores de SPT com leite fresco muito mais baixos do que crianças mais velhas, sendo ideal separar este grupo etário quando tentamos predizer a evolução da alergia, principalmente no curso de provas provocação oral, que continuam a ser o *gold-standard* no diagnóstico. Num estudo de coorte prospetivo, recentemente foi demonstrado que os fatores de risco associados a persistência da alergia são a reação a menos de 10 ml de leite, a reação alérgica no primeiro mês de vida e uma pápula de grandes dimensões no SPT. Esta induração refere-se ao valor obtido no diagnóstico e não se obtiveram valores específicos de *cut-off*, pelo que será difícil a sua validação como critério a utilizar. Ainda que salientado não poderem predizer persistência, é curiosa a associação encontrada entre sintomas e o curso natural da

doença, com os sintomas do trato gastrointestinal associados a recuperação da alergia e as manifestações respiratórias de mãos dadas com os casos de persistência da mesma. (22)

Na coorte observacional de Wood et al.(15), o eczema atópico moderado a severo como patologia de base foi altamente predicativo de persistência da doença alérgica, indo o estudo mais longe e introduzindo um algoritmo que engloba os níveis de IgE específica, a dimensão da pápula do SPT e a severidade do eczema atópico aplicado a crianças inferiores a 15 meses, e que fornece confiável suporte ao clínico na probabilidade da resolução ou persistência de doença.

No que respeita às proteínas alergénicas, anticorpos IgE específicos para a caseína e a beta-lactoglobulina são marcadores de persistência de alergia ao leite, incluindo leite pós cozedura.(23)

95% Predictive Level		
Allergen	[kU <sub>A</sub> /L]	PPV
Egg	7	98
- Infants ≤ 2 yrs <sup>+</sup>	2	95
Milk	15	95
- Infants ≤ 2 yrs <sup>++</sup>	5	95
Peanut	14	100
Fish	20	100
Tree nuts <sup>+++</sup>	~15	~95
Soybean	30	73
Wheat	26	74

<sup>+</sup> Boyano MT, et al. Clin Exp Allergy 2001; 31(9):1464-9.  
<sup>++</sup> Garcia-Ara C, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(1):185-90  
<sup>+++</sup> Clark AT, Ewan P. Clin Exp Allergy. 2003; 33(8):1041-5  
 PPV = Positive predictive value

Tabela 1- Valores de IgE diagnósticos de determinados alimentos. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):805-19; quiz 20. (24)

### 3.1.2 Ovo:

A alergia ao ovo é então uma das mais presentes na infância, com uma prevalência de 1 a 2% entre crianças e com uma prevalência global ao longo da vida de 2.5%. As manifestações clínicas contemplam angioedema, urticária, distúrbios gastrointestinais ou sibilos e a anafilaxia, que por sua vez é menos comum do que a associada a amendoim ou mesmo ao leite. Reunindo 6 publicações referentes ao tema entre 1990 e 2005, uma revisão australiana afirma o ovo como desencadeante de reação fatal em 7% dos casos, e, em comparação com o amendoim, o número de reações fatais ou reações severas ameaçadoras de vida é nove e sete vezes respectivamente mais alto neste último.(25)

A sensibilização ocorre maioritariamente sem evidência de ingestão prévia do alimento e a presença de eczema atópico é um significativo fator de risco para alergia alimentar como demonstra um estudo em que 67 % das crianças com eczema atópico e sem conhecida ingestão de ovo, apresentaram evidências de sensibilização ao ovo por testes de IgE e OFCs. A aquisição de tolerância é o padrão expectável, desenvolvendo-se entre os três e os quatro anos de idade, estando normalmente ultrapassada aos 5 anos em 2/3 das crianças. (25)

Esta tolerância está intimamente relacionada com o alergénio na base da alergia alimentar, sendo que são os alergénios da clara de ovo os mais vezes implicados, englobando o ovomucoide, ovoalbumina, ovotransferrina e lisozima. A  $\alpha$ -livetina é a proteína da gema mais associada a alergia a ovo. (25)

O alergénio ovomucoide é um dos principais e é moderadamente resistente quer a altas temperaturas quer ao processo de digestão em comparação com os restantes três, pelo que altas concentrações de anticorpos IgE contra este alergénio associam-se a uma menor probabilidade de desenvolver tolerância e são também naturalmente importantes na tentativa de predizer se a criança irá evidenciar alergia ao ovo após cozedura. Na verdade, até 70 % das crianças com alergia ao ovo são capazes de o tolerar quando extensivamente sujeito a altas temperaturas e

crianças que toleram o ovo cozinhado irão ultrapassar a sua alergia de forma mais rápida. (26) Numa primeira instância faria sentido somente ao considerarmos que o alergénio ovomucoide não estaria envolvido na maioria dos casos, no entanto ele é na realidade um dos alergénios maior. Assim o aprofundar dos estudos levou recentemente à conclusão de que a taxa de resolução da alergia é proporcional à frequência de ovo cozinhado ingerido, funcionando como uma abordagem de indução de tolerância. (27) Na população de crianças com um ano de idade com alergia a ovo confirmada, aproximadamente metade adquiriu tolerância aos 2 anos, mas apenas 13% das que igualmente manifestavam alergia ao ovo após cozedura se mostraram tolerantes. Deste modo, a tolerância a ovo pós cozedura aos 12 meses de idade prediz a resolução da alergia ao ovo, e ainda, curiosamente, assim que a criança alérgica ao ovo cozido adquire tolerância ao mesmo, a possibilidade de resolução da sua alergia ao ovo é semelhante a qualquer outra criança desde sempre tolerante ao ovo cozido.

Por outro lado, não será assim de estranhar que ovomucoide seja, juntamente com ovotransferrina, os mais vezes identificados em adultos com reações clínicas positivas. (24). Esta persistência de alergia, segundo o estudo de Savage et al (17) é bem identificada usando como marcador valores de IgE específica iguais ou superiores a 50kU/L.

Para além do indubitável valor das medições de IgE, reações cutâneas e fraca reação em SPT são considerados fatores prognósticos positivos para a tolerância.

Uma nova publicação vem tornar mais fácil o diagnóstico e acompanhamento da doença, ao definir valores de SPT  $\geq 8$  mm e/ou IgE  $\geq 8.36$  KU/I como tendo uma probabilidade de 94% de positividade para provas provocação oral.(28). Contorna assim o por vezes difícil acesso a estes testes, e permite desde logo em primeiras e simples abordagens orientar o doente nas opções dietéticas futuras. (19) (17)



### 3.1.3 Amendoim:

A alergia ao amendoim é uma das mais bem estudadas, muito pelo facto de ser mais prevalente em crianças mas só em cerca de 20% dos casos estas desenvolverem tolerância. (29). A primeira reação ocorre sobretudo entre o primeiro e o segundo ano de vida podendo no entanto desenvolver-se apenas na idade adulta, sendo nestes casos ainda mais difícil a aquisição de tolerância.

Numa recente revisão, a prevalência total de alergia a amendoim ao longo da vida na europa foi de 1.7% considerando positividade no SPT, e de 1.6 % para história e provocação oral positiva, sendo mais comum nos países da europa ocidental.(19)

Os sintomas normalmente ocorrem logo após a primeira ingestão identificada de amendoim, sendo que as reações fatais raramente ocorrem nessa primeira reação ao alergénio, não sendo assim de estranhar que doentes com reações mais severas sejam adolescentes ou crianças(30). A pele é o órgão mais afetado, seguido do sistema respiratório e por fim sintomatologia gastrointestinal.

São atualmente 12 as frações alérgicas descritas para o amendoim, incluídas em 6 superfamílias moleculares. O alergénio Ara h2, da família das proteínas de armazenamento denominadas prolaminas, é um dos mais importantes na medida em que foi identificado como preditor da reatividade clínica ao amendoim. No entanto, a sensibilização exclusiva a Ara h2 (rara), e contrariamente ao que se poderia julgar, apresenta menor gravidade clínica do que a demonstrada por indivíduos poli-sensibilizados. A sensibilização simultânea a proteínas Ara h2 e Ara h1 e/ou Ara h3 figura-se como provável preditor de reações de maior gravidade. A sensibilização isolada para a proteína Ara h8 é um indicador de repercussão clínica ligeira. (31)

(23)

Num estudo conduzido na Austrália com o acompanhamento de crianças menores de 2 anos diagnosticadas com alergia a amendoim, o tamanho da pápula no SPT e o nível de IgE-específica para amendoim prévios aos dois anos de idade foram identificados como fatores independentes indicadores de uma remissão clínica da reação a amendoim. Atesta a publicação que pápulas  $\geq 6$ mm ou valores de IgE  $\geq 3$  KUA/L obtidos antes dos dois anos diminuem para metade a probabilidade de desenvolver tolerância. Ainda, um aumento igual ou superior a 3 mm no SPT entre o primeiro e quarto anos de vida foi um forte preditor de persistência de alergia e o contrário um fator de prognóstico favorável. Condições atópicas concomitantes não se relacionaram de forma evidente com o curso da doença (32). Também na Austrália, o estudo retrospectivo de 778 pacientes demonstrou que quanto mais tardia a primeira reação alérgica, maior o risco de anafilaxia na população em geral, objetivando um aumento de 22.7% no risco de anafilaxia por cada ano se os sintomas se iniciam apenas aos 17 meses de idade. Por outro lado, salienta que a coexistência de asma se associa a um risco aumentado de anafilaxia (33).

Deste modo, o risco está aumentado numa grande parte destes doentes, visto que a asma afeta até 75% dos pacientes alérgicos a amendoim, o mesmo acontecendo com a dermatite atópica. (34)

#### **4. Alergias alimentares em adultos**

A realidade das alergias alimentares no adulto não tem suscitado grande interesse da comunidade científica, sendo poucos os estudos direcionados para o tema. Em 2004, na Alemanha, a prevalência foi estimada em 3.7% em adultos, com base em provas de DBPCFC e OFCs. A faixa etária com maior expressão para alergia IgE comprovada situa-se entre os 20 e os 39 anos (35). No entanto, uma análise mais atual, reunindo alguns estudos, defende que a prevalência da alergia alimentar nos adultos poderá rondar os 5% (2). A sua abordagem segue

obrigatoriamente dois caminhos, por um lado a persistência de reações adquiridas na infância, noutra vertente as reações iniciadas na idade adulta.

Relativamente à primeira, dois dos principais alergénios implicados na infância (- leite de vaca e ovo) são na verdade bastante raros, ainda que a alergia ao ovo seja um pouco mais comum.(16). Contudo é de salientar que estas condições são atualmente superadas de forma mais lenta, desenvolvendo-se tolerância muitas vezes já no período de adolescência. O alimento em que se verificam menores valores de tolerância é o amendoim. Valores ainda atualmente aceites descrevem uma prevalência discriminada no adulto de 0.3% na alergia ao leite de vaca, 0.2% para alergia ao ovo, 0.6% para amendoim, 2.0% para marisco e 0.4% para alergia a peixe.

Nas alergias iniciadas na idade adulta, marisco e peixe, frutos secos e frutos frescos e legumes são os alimentos mais vezes implicados. Apesar de escassa informação sobre o tema, de certa forma a evidência empírica sugere que se tratam de quadros clínicos persistentes e raramente ultrapassados. (3)

#### 4.1 Marisco:

A alergia a marisco tem a sua maior expressão em adultos, e pese embora o aumento de consumo destes alimentos, não são muitos os estudos que desenvolvem o tema. Na verdade, a alergia a marisco posiciona-se como a primeira causa de alergia alimentar no adulto nos EUA (36). O problema adquire maior dimensão quando se verifica que juntamente com o peixe e frutos secos, representando os maiores responsáveis por reações anafiláticas em adolescentes e adultos. Apesar de também mais prevalentes na idade adulta, frutos frescos e vegetais raramente resultam em situações de risco de vida para o doente (16). O tratamento de informação deste tópico na maioria das vezes é feito em paralelo com a alergia a peixe, sendo ambas persistentes e difíceis de ultrapassar, e não raramente concomitantes.

Nos mariscos, camarão, caranguejo e lagosta são, por ordem decrescente, os mais implicados, enquanto salmão, atum e peixe-gato são os peixes mais vezes encontrados mas com maior variabilidade entre populações. Também pela sua maior representatividade na dieta mundial, a alergia a camarão é talvez a mais relevante, estando na base de reações de grande severidade clínica inclusivamente no decurso de contacto cutâneo ou inalação.(37) Crustáceos e moluscos constituem os dois subgrupos na classificação dos mariscos, representando os primeiros 85% das reações.(38). Entre 5162 doentes com mais de 18 anos seguidos em consultas de imunologia nos EUA durante 13 anos, 640 tinham diagnóstico clínico de alergia alimentar, dos quais 159 (24.8%) apresentavam alergia a peixe e marisco, numa prevalência dentro da população em estudo de 3.08%. Entre os 159 doentes, em 59% dos casos a alergia era exclusiva a mariscos. Da população em estudo, a prevalência de alergia a marisco foi de 1.8%, combinada com alergia a peixe de 0.66% e exclusiva a peixe de 0.17%. A prevalência foi ligeiramente mais alta em mulheres e na raça caucasiana. Da população em estudo, a rinite alérgica era a condição alérgica coexistente mais frequente. Dos pacientes alérgicos a marisco, a alergia a crustáceos destaca-se (82.6%) da evidenciada para os moluscos (7.2%), sendo concomitante em 10.1% dos casos. Camarão (72.5%), caranguejo (34.8%) e lagosta (17.4%) foram os alimentos mais implicados. Os sintomas cutâneos foram claramente dominantes (77.7%) seguidos das manifestações respiratórias (50.5%)(39). A prevalência auto reportada baseada em inquéritos num estudo prévio demonstrava valores de prevalência de 5% para alergia a marisco em adultos, com maior expressão no sexo feminino e na raça negra. Manifestações mucocutâneas (- urticária, angioedema) e sintomatologia respiratória (- dispneia, sibilos) foram as mais experimentadas pelos doentes.(40) Os demais estudos de forte evidência centram-se nas crianças, e são unânimes ao apresentarem valores inferiores de prevalência neste grupo etário.

O principal alergénio envolvido na alergia ao marisco é a tropomiosina. No entanto, e até ao momento, já vários alergénios foram identificados, destacando-se a arginina kinase, a miosina de cadeia leve e uma proteína sarcoplasmática ligadora de cálcio.

De forma sucinta, a prevalência de alergia a marisco no adulto mostra-se superior no sexo feminino, com variabilidade de expressão entre etnias, e sobretudo com manifestações mucocutâneas e respiratórias. Sendo persistente na maioria dos casos, não existem novos dados relativamente a indivíduos com maior capacidade de ultrapassar a doença, ainda que tenham sido descritos alguns casos. Abordando também esta revisão a conexão de alergias alimentares e fatores de risco com reações clínicas severas, importa salientar que a ocorrência de anafilaxia parece ser similar tanto para alergias a marisco como para peixe.

## **5. Sensibilização versus tolerância**

Os mecanismos que estão na base das alergias alimentares, assim como das restantes doenças alérgicas, são de extrema complexidade. Acredita-se que as alergias alimentares resultem quer da falha de indução de tolerância quer da perda da tolerância oral a determinado alimento. Por tolerância oral entende-se um estado de ausência de resposta imune patológica local e sistémica induzida por administração oral de um antigénio inócuo, de que são exemplo as proteínas alimentares (41). De forma sucinta, o desenvolvimento de alergia alimentar está associado a uma resposta Th2 (Linfócitos T-helper subtipo 2) inapropriada traduzida num aumento no número de células Th2, associada a um aumento da produção de IgE específica a alergénios de alimentos.(42)

A pele e o intestino são os locais através dos quais pode ocorrer diretamente sensibilização a determinado alimento. Por si só, podem fornecer importante informação acerca do decurso da alergia. Uma hipótese recente defende que uma exposição cutânea precoce a uma

proteína alimentar através de uma barreira cutânea disfuncional conduz a sensibilização alérgica enquanto uma exposição oral precoce a um alérgeno alimentar pode induzir tolerância.

(43) Fruto de células dendríticas com características igualmente muito particulares a nível pulmonar, a tolerância a antígenos pelo trato respiratório está bem documentada.(44)

O intestino, com a sua extensa mucosa, assume um papel central no equilíbrio imunológico do organismo. A sua função imunitária assenta numa resposta de tolerância a proteínas não-patogénicas. Para isso contribuem não só os tecidos linfóides associados mas simultaneamente uma barreira intestinal íntegra, quer por constituir uma barreira física quer pelos fatores que aí são secretados (45). A IgA (Imunoglobulina A) é um importante fator regulador do sistema imune da mucosa, sendo produzida pelos linfócitos B no intestino e estabelecendo ligações com antígenos, prevenindo o seu *uptake*. O seu papel na aquisição de tolerância tem sido cada vez mais reforçado em estudos em murinos, onde quer a sua indução quer a supressão de IgE se perfilam como fortes contribuintes da tolerância adquirida. O mesmo não se observa na tolerância inata, uma vez que os alérgenos alimentares não são reconhecidos como antígenos não se traduzindo por um aumento da imunoglobulina. É sugerido que níveis séricos de IgA reflitam valores locais da imunoglobulina. (46). É assim compreensível que alterações funcionais do enterócito assim como situações de défice de IgA possam facilitar a aquisição de alergia alimentar. Por outro lado, alterações da flora comensal intestinal e da permeabilidade intestinal devem ser igualmente considerados.

A flora intestinal representa, sem dúvida, um estímulo maior para o sistema imune, e a sua maior ou menor diversidade pode potenciar a aquisição de tolerância, através de processos descritos posteriormente como o aumento de produção de IgA ou de Il (interleucina)-10. Diferentes espécies de bactérias podem igualmente favorecer ou contrariar a indução de células Treg (células T reguladoras) que expressam o fator de transcrição Foxp3+. (41).

Por sua vez, a disfunção da barreira intestinal pode permitir um maior transporte e exposição de antígenos alimentares ao sistema imune da mucosa e desencadear uma resposta específica. Numa publicação de 2006 (47), tentando compreender se uma permeabilidade intestinal anormal poderia contribuir para alterar a sensibilização a um alérgeno alimentar, foi demonstrado que esse aumento da permeabilidade intestinal estava presente em todas as crianças com reações adversas a alimentos incluídos no estudo, em comparação com crianças saudáveis. Simultaneamente, foi reportada uma associação significativa entre a gravidade dos sintomas e o aumento da permeabilidade, medida pelo rácio lactulose/manitol na urina. O desenvolvimento de novas alergias na idade adulta ocorridas em pacientes pós-transplante tem sido alvo de recentes estudos e alterações da barreira intestinal são uma das explicações mais aceites para o seu surgimento. A terapêutica imunossupressora, nomeadamente o recurso a tacrolimus, foi associada a um aumento da permeabilidade intestinal dose-dependente. (45). Posto isto, é aceitável que situações mais prevalente como processos infecciosos ou uso de AINES possam ser facilitadores de aquisição de alergia alimentar, ou mesmo estarem envolvidos no atraso da aquisição de tolerância a alergia alimentar. A maior prevalência de alergias alimentares na criança poderá estar assim relacionada, entre outros fatores, com uma imaturidade do trato gastrointestinal.

Em termos de patogénia, as doenças alérgicas resultam de forma geral de um desvio funcional do fenótipo linfocitário Th1 (Linfócitos *T-helper* subtipo 1) para o fenótipo Th2. Estes subgrupos de linfócitos T são responsáveis por diferentes tipos de citocinas, do tipo Th1 e Th2, tendo estas um papel de mensageiro hormonal para a maioria dos efeitos biológicos no sistema imune. As citocinas do tipo Th1 estão associadas a um estado inflamatório promovendo uma resposta a micro-organismos intracelulares, sendo a interferon gama a principal envolvida. As células Th2 estão relacionadas com o arranjo da resposta inflamatória

alérgica e compreendem a Il-4, Il-5, Il-9 e Il-13, estando envolvidas principalmente na ativação eosinofílica e mastocitária (42).

Uma grande variedade de células T está relacionada com a patogenia da alergia alimentar, distribuindo-se por diferentes locais, nomeadamente a nível intra-epitelial, na lâmina própria, nas placas de Peyer ou na própria circulação periférica. A sua função irá depender do seu perfil de citocinas, sendo que no exemplo das placas de Peyer, estudos em murinos demonstraram a secreção de citocinas favorecedoras de tolerância como a Il-10 ou o TGF- $\beta$ , defendendo que uma baixa produção de Il-10 poderá ser favorável ao aparecimento de sintomas de alergia alimentar (48).

As células T que se pensam serem responsáveis por fenómenos de tolerância são denominadas de células Treg, com capacidade de secreção de Il-10 e TGF-beta e expressão do fator de transcrição Foxp3. Para além de permitirem a supressão de células Th2, são também responsáveis por limitar a função dos eosinófilos ou mesmo das células dendríticas. São assim as complexas interações entre as células Treg, as células dendríticas, células NKT (*Natural Killer T cells*) e eosinófilos e basófilos que sustentam o processo de tolerância oral a determinado alérgeno.

As células dendríticas são as principais responsáveis pela apresentação de antígenos a células T no intestino, e assumem uma posição determinante no desenvolvimento de tolerância. Estas células são capazes de induzir a atividade imune das células T através da recaptção, processamento e apresentação dos antígenos a células efetoras, mas simultaneamente podem induzir tolerância pela indução de células T reguladoras. A migração das células dendríticas da lâmina própria do intestino para os nódulos linfóides mesentéricos parece ser a etapa chave do processo.(4) A constitutiva migração das células dendríticas CD103+ requer a presença do recetor CCR7, pelo que a sua deficiência impede o reconhecimento antígeno das células T nos nódulos mesentéricos com inevitável prejuízo na indução de tolerância oral. Outros



importantes papéis reconhecidos às células dendríticas CD130+ são a sua capacidade autônoma de ativar o TGF- $\beta$  assim como uma potente capacidade de gerar Foxp3+, este último como consequência da sua notoriedade na metabolização de retinoides em ácido retinoico. (41) Concomitantemente, as células dendríticas da mucosa contribuem para um estado de tolerância fruto da libertação da citocina Il-10 e induzindo igualmente sua produção pelas células T ativas. A indução seletiva de células T reguladoras pelas células dendríticas contempla ainda mecanismos dependes da co-sinalização pela molécula 4-1BB ou pela enzima indolamina 2,3-deoxygenase. De forma simples, estudos em humanos indicaram que células dendríticas de indivíduos alérgicos seriam menos maduras e menos suscetíveis a estímulos de resposta Th1, tornando-os mais vulneráveis ao enviesamento celular de tipo Th2 provocado pelos alimentos. (49) A indução de resposta Th2 pelas células dendríticas normalmente favorecedoras de tolerância acontece a partir de células T *naïve* através da estimulação da molécula OX40L. (44)

As células Treg incluem células Th3, Tr1 e células CD4+CD25+. Com a produção de Il-10 e TGF- $\beta$  podem igualmente induzir a produção de IgA e regular a IgE específica do alérgeno. O seu contributo na patogenia da alergia alimentar, particularmente no desenvolvimento de tolerância é categoricamente demonstrado através de doentes portadores do Síndrome IPEX (immunodysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-syndrome), cuja etiologia assenta numa mutação do gene Foxp3, expresso pelas células CD4+CD25+. Nestes indivíduos, a alergia alimentar é uma das manifestações da doença. (50). Uma outra publicação, desta feita centrando-se nas células Treg produtores de Il-10, demonstra que um polimorfismo no gene da citocina está associado a um aumento do risco de alergia alimentar em crianças atópicas no Japão.(51) Os eventos que conduzem a uma indução preferencial de células Treg são impulsionados ou retraídos por fatores específicos de determinado tecido, pelo que a via de exposição aos antígenos possa influenciar a maior ou menor capacidade do indivíduo desenvolver tolerância imune.

Vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de enquadrar as alterações funcionais das células Treg com o padrão de evolução das alergias alimentares, nomeadamente tentando decifrar quais as alterações mais marcantes na resolução da alergia, abrindo novos caminhos numa possível indução terapêutica de tolerância em indivíduos alérgicos. Até agora os resultados não são totalmente esclarecedores, não sendo ainda conhecida uma variação de uma população de células T que de forma independente possa explicar a aquisição de tolerância, e assim constituir um acessível alvo para a imunoterapia. Uma interessante publicação, centrando-se na investigação da aquisição de tolerância clínica a proteínas do leite, sugere por exemplo que poderá não existir um defeito funcional nas células Treg CD25+ em indivíduos com alergia, mas que nitidamente um aumento da sua expressão está associado com a tolerância. No seguimento da investigação, conclui que uma maior frequência de células Treg específicas se correlaciona com um fenótipo de baixa repercussão clínica e um prognóstico favorável.(52)

A figura 1 apresenta de forma simples o processo de sensibilização/tolerância a nível gastrointestinal. Ainda não anteriormente referidos, o recetor CX3CR1 é expresso pela população de células dendríticas não migrantes e deste modo com papel limitado na resposta imune. As bactérias *Clostridium* e *B.fragilis* (PSA) são reconhecidas como estímulos capazes de gerar células Treg. (44)

Sucintamente, defeitos relacionados com a regulação da atividade das células T na sua relação com células apresentadoras e outros fatores locais já discutidos estarão na base da perda de tolerância a determinados alérgenos.

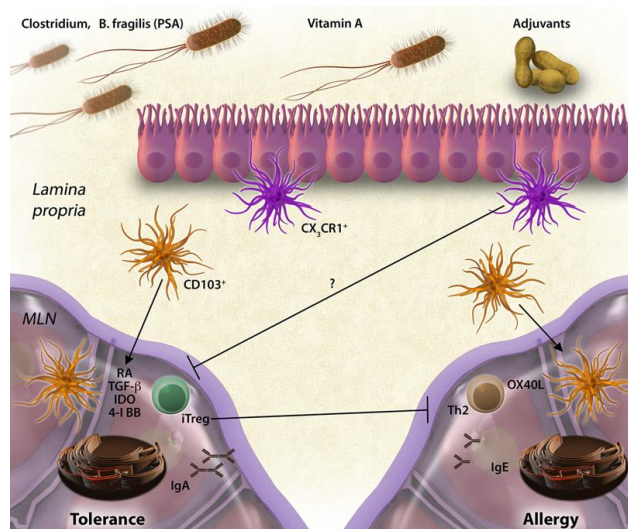


Fig.1 – Sensibilização e tolerância no trato gastrointestinal.

Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? J Allergy Clin Immunol. 2013;131(1):14-22.

## 6. Reatividade cruzada

### 6.1 Contextualização

O espectro da alergia alimentar, sobretudo nos países desenvolvidos, engloba atualmente uma grande parte de indivíduos poli-sensibilizados e com síndromes de reatividade cruzada. Por reatividade cruzada entende-se o fenómeno de reconhecimento, ligação e indução de resposta imune IgE-mediada a moléculas alergénicas homólogas presentes em diferentes espécies (23). Na verdade, esta resposta imune pode ser considerada uma vantagem para o indivíduo na proteção contra fatores extrínsecos, ainda que acarrete efeitos negativos em distúrbios imunes, afetando quer o diagnóstico quer o tratamento das alergias alimentares (53). Torna-se ainda mais difícil para o doente o total domínio da sua condição, e a exposição accidental a determinados alergénios está facilitada.

Sendo que a síndrome está estreitamente ligada não só a alergénios de espécies próximas, mas igualmente a alergénios de diferentes espécies com fragmentos pertencentes a uma mesma família proteica, a abordagem do doente deverá incluir uma exploração molecular do alergénio, com particular atenção para as moléculas capazes de traduzir um quadro clínico de anafilaxia. Deste modo, é possível um plano de ação mais individualizado para cada doente, possibilitando diminuir o risco clínico com a evicção de determinados alimentos que partilham alergénios moleculares homólogos.

## 6.2 Marisco:

Acompanhando o aumento do consumo e o seu destaque na dieta mundial, os relatos de alergia a este alimento têm aumentado e os fenómenos de reatividade cruzada cada vez mais explorados (54). No entanto, o seu impacto clínico continua mal documentado, com as novas descobertas centradas sobretudo a nível imunológico.(38)

A reatividade-cruzada deste grupo alimentar é mais marcada e mais bem conhecida entre diferentes espécies de mariscos, nomeadamente entre crustáceos, ainda que se verifique também entre moluscos e entre ambos, pese embora não tão bem caracterizada. Um estudo realizado num dos locais com maior consumo de marisco (55), relata que um indivíduo sensibilizado a camarão apresenta 78% de probabilidades de exibir um teste de *Prick* positivo para lagosta e 70% para caranguejo. Na verdade a homologia entre sequências de aminoácidos entre as diferentes espécies de crustáceos é elevada, superior a 90%. Também a nível clínico, são relatados sintomas na ingestão de outros crustáceos em indivíduos sensibilizados a camarão. A generalidade da literatura atesta que quando existe alergia a um determinado marisco é comumente afirmado um risco muito mais acrescido de desenvolver alergia a outros mariscos, contudo esse risco não foi ainda quantificado.

Não só muito frequente a alergia entre diferentes espécies de mariscos, a alergia a outros grupos de invertebrados é igualmente comum (56). Na verdade as primeiras abordagens do tema resumiam-se a reatividade cruzada em indivíduos primariamente sensibilizados a aeroalergénios, nomeadamente ácaros, com envolvimento exclusivo do alergénio tropomiosina. O tema hoje ganha outra amplitude, com novos conhecimentos cada vez mais específicos para cada alimento, nomeadamente para alergias a camarão, mas também para novas moléculas alergénicas envolvidas no fenómeno de reatividade cruzada. O estudo recente anteriormente citado (56), por exemplo, assume o envolvimento da ubiquitina e da  $\alpha$ -actina na reatividade cruzada entre mariscos e ácaros, tirando crédito ao doseamento isolado de IgE de tropomiosina de camarão como único teste usado no processo diagnóstico do paciente. Defende igualmente que a sensibilização primária pode ocorrer inicialmente ao marisco, nomeadamente aos crustáceos, e só depois se desenvolver uma reacção alérgica a ácaros. Esta situação é privilegiada em regiões de clima continental seco.

Deste modo percebemos que pacientes com relatos de episódio de reacção alérgica a camarão e que não apresentam positividade diagnóstica para IgE da tropomiosina, não estão, ao contrário do que se poderia pensar no passado, mais protegidos de uma reacção alérgica no futuro nem mesmo de desenvolver posteriormente sensibilização ácaros. Também os percebes, de consumo limitado e também por isso pouco estudados, mas com alguma expressão em Portugal, estão intimamente relacionados com a sensibilização a aeroalergénios, existindo em 100% dos doentes em estudo ainda que numa amostra bastante reduzida (57). Não deverá ser esquecido que os mariscos não serão os únicos a poder comportar um amplo impacto negativo no indivíduo, uma vez que os ácaros têm esse papel sobretudo ancorado à asma e suas dimensões clínicas mas também a possíveis fenómenos de anafilaxia.

Por outro lado, o fenómeno cruzado entre ácaros e marisco não pode também ele ser sobrevalorizado, uma vez que como já referido, na prática clínica se verifica um uso extensivo do SPT e a sua relação com a expressão clínica é pobre.

Assim sendo, continua por esclarecer qual o indivíduo que sensibilizado a ácaros ou mariscos tem uma probabilidade forte de desenvolver reatividade cruzada com repercussão clínica, impossibilitando assim uma padronização de implementação de medidas preventivas de modo a evitar por exemplo reações anafiláticas como manifestações *de novo*.

Está descrita a associação entre a imunoterapia com determinados ácaros e o desenvolvimento de reações alimentares alérgicas a crustáceos e moluscos, sendo talvez o principal fator de risco a ter em conta.

### 6.3 Amendoim:

Em Wood et al (32), o acompanhamento de criança com alergia a amendoim levou inesperadamente à descoberta de altas taxas de alergias alimentares de novo a outros alérgenos, nomeadamente a sementes de sésamo e noz, sugerindo fortemente mecanismos de reatividade cruzada na base das novas sensibilizações.

Entre os frutos de casca rígida, reatividade clínica a mais do que uma espécie de fruto ocorre em cerca de um terço dos pacientes, com a alergia a noz a coexistir com a do amendoim em cerca de 40% dos casos. Numa investigação envolvendo 784 crianças com alergia a amendoim ou outros frutos secos, foi encontrado um aumento da taxa de sensibilização a múltiplos frutos secos com o aumento da idade, com reações reportadas a múltiplos frutos secos de 2% até aos 2 anos de idade e 47% aos 14 anos. São resultados bastante significativos, e apesar de comparadas faixas etárias com grande amplitude entre elas, as óbvias diferenças na diversidade alimentar da dieta de cada grupo foram consideradas. Não obstante, a conclusão do

estudo é perentória, afirmando que todas as crianças com alergia a determinado fruto seco devem evitar todos estes tipos de alimentos desde o início.(58)

Num estudo de 2007, (59), em mais de metade das crianças alérgicas a amendoim foi observada sensibilização ou coexistência de alergia a outros alimentos, nomeadamente alergia a ovo (53%), leite de vaca (20%), e frutos de casca rígida (11%). O estudo refere-se a população pediátrica, onde a alergia a ovo é umas das mais frequentes, no entanto são simultaneamente alergias em relação estreita com condições de atopia, salientando a importância da correta vigilância em pacientes acometidos.

O papel de cada uma das moléculas alergénicas não foi bem individualizado, desconhecendo-se ainda as razões para as co-sensibilizações na maioria dos casos.

O exemplo de um estudo em que se investiga a reatividade cruzada a amendoim em indivíduos sensibilizados a avelã (60), comprova a dificuldade em integrar a convivência das alergias, e abre naturalmente a necessidade de procurar outros fatores potenciadores. Em 161 indivíduos sensibilizados a avelã, 109 estavam igualmente sensibilizados a amendoim, representando 68%. Várias fontes alergénicas foram estudadas, não obstante, a alergia a amendoim não se revelou como resultado primário de reatividade cruzada de IgE a proteínas de armazenamento de avelã. Valores de IgE contra Ara h 2 foram sugeridos como úteis marcadores de sensibilização primária a amendoim.

Principalmente na região do mediterrâneo, uma crescente e frequente associação clínica entre alergia a frutos secos e frutos *Rosaceae* tem sido observada, neste caso tendo como culpado a sensibilização a LTPs (*Lipid Transport Proteins*). Em Romano et al (61), com o uso de proteínas LTP de pêssigo recombinantes como inibidores, foi observado in vitro que produziam uma inibição total da reatividade IgE específica para LTP de amendoim (Ara h 9). O estudo de indivíduos espanhóis e italianos sensibilizados a LTP concluiu que a sensibilização a amendoim é frequente entre estes pacientes, mais ainda, com cerca de 50% a desenvolverem

clínica. É incentivado que seja cuidadosamente avaliada a tolerância a amendoim em indivíduos alérgicos a LTP e com SPT positivo para amendoim.

Fruto da estabilidade das LTPs, um pan-alergénio existente em várias plantas e frutos, amplamente envolvido em reatividade cruzada e frequentemente na base de reações clínicas sistémicas, o controlo dos doentes alérgicos deve ser extremamente apertado e cuidadoso no respeito a possível reatividade com o amendoim e restantes frutos de casca rígida em todos eles. Este controlo é ainda mais difícil quando se verifica que a similaridade de sequências das LTP não prediz o futuro risco de sensibilização ou tolerância, sendo por exemplo mais comum a alergia a noz em indivíduos alérgicos ao pêssigo do que reação alérgica à pera, que no entanto apresenta uma similaridade de 80% nas sequências das LTP, contra os 18% encontrados entre o pêssigo e a noz.(53)

Na maioria dos pacientes alérgicos a LTPs, o principal potenciador da sensibilização é sem dúvida o pêssigo, usualmente o primeiro alimento a produzir sintomas e com níveis mais elevados de IgE. Um estudo preocupado com a forte relação entre alergia a pêssigo, amendoim e avelã, em Espanha, reitera esta situação, com as manifestações clínicas reportadas ao amendoim ou avelã a surgirem sobretudo depois de os indivíduos se tornarem alérgicos ao pêssigo. Curiosamente, nenhum paciente desenvolveu alergia a amendoim sendo previamente alérgico a avelã, mas sim o contrário, acontecendo em 2/3 dos pacientes. A LTP Pru p3 presente no pêssigo foi identificada como o marcador de sensibilização primária após testes de inibição cruzada em pacientes com imunoglobulinas igualmente contra Ara h9 e Cor 8. A LTP Ara h9 foi confirmada como o alergénio major nos indivíduos espanhóis sensibilizados a amendoim. (31) (62)

Assim, e dada a estreita proximidade com Portugal, a alergia a pêssigo como fator de risco para o desenvolvimento de alergia ao amendoim deve levar os clínicos a terem um



acompanhamento apertado da situação, investigando a sensibilização e quadros de alergia para os três alimentos em causa.

Focando nos aeroalergénios, as LTP podem apresentar reatividade cruzada com pólen de artemísia, contudo são os alergénios Ara h8 e Ara h5 do amendoim os maioritariamente envolvidos na associação com o pólen. De facto, a proteína BET v1 do pólen das bétulas frequentemente induz uma resposta IgE com reatividade cruzada com alergénios relacionados, entre eles o Ara h8 presente no amendoim. Estudos efetuados em indivíduos com alergia simultânea a amendoim e pólen de bétula demonstraram relevantes manifestações clínicas em resultado da sensibilização cruzada, assumindo um risco efetivo de desenvolvimento de reações alérgicas graves.(31) Este achado contraria de certa forma a associação descrita anteriormente entre monossensibilização a Ara h8 e clínica ligeira.

Em suma, a alergia a amendoim pode resultar de uma sensibilização primária adquirida via trato respiratório, sobretudo se referente a uma alergia de novo num adolescente ou adulto. A alergia primária a pólen de bétula é a mais comum, e em concordância com o estudo de Mittag et al. (63), em 50 % dos pacientes com alergia a pólen de bétula o início da clínica para o consumo de amendoim ocorreu depois dos 8 anos de idade.

A sensibilização cruzada a múltiplos legumes é igualmente comum entre indivíduos com alergia a amendoim, no entanto com menos de 10 % a manifestarem reações clínicas. O tremço merece especial atenção, contribuindo fortemente para o aumento dos casos reportados de reações graves em pessoas com alergia a amendoim. (64)

## **7. Fatores de risco**

### **7.1 Vitamina D**

Foram já demonstrados os efeitos imunomoduladores associados a esta vitamina, efeitos que, juntamente com as mudanças dietéticas ocorridas nas últimas décadas, incentivaram as

pesquisas que a relacionam com as alergias alimentares. A verdade é que não só a sua deficiência, mas igualmente o seu excesso é hoje reconhecido como estando implicados no aumento de alergias alimentares.(43)

O seu excesso foi demonstrado, por dois estudos analisados na revisão (43), aumentar o risco de alergia alimentar em crianças que receberam suplementação desta vitamina. Numa outra investigação na Alemanha, um aumento do número de casos alérgicos foi coincidente com a introdução de programas de suplementação de vitamina D para prevenção de raquitismo. Mas mais explorado que o seu excesso, a hipótese de o défice ser responsável pelo aumento de alergias apresenta fortes argumentos. Recentemente na Austrália, um país que carece de suplementação por rotina da vitamina, foi clara a associação entre uma medição baixa dos níveis de vitamina D e alergia alimentar comprovada em crianças, bem como uma maior prescrição de tratamento de emergência anafilática em zonas mais distantes do equador e com conseqüente menor exposição solar. Também as taxas de alergia a ovo e amendoim reportada pelos pais são mais elevadas em estados do sul, com menor exposição solar (65). Por sua vez, uma publicação referente a estudo do status de vitamina D neonatal e a alergia amendoim não encontra uma relação linear entre eles, apesar de valores mais altos de 25-hidroxivitamina D relativamente ao grupo de referência se associarem a menor risco de desenvolver alergia a amendoim, descortinando a sua possível contribuição na patogenia da doença (66). Nos EUA, mais uma vez a prescrição de medicação para quadros de anafilaxia segue o padrão anterior de maior prevalência em zonas com menos tempo de exposição solar. (67) Apesar de fatores como o acesso aos cuidados de saúde não parecer desacreditar este gradiente norte-sul, não podemos deixar de referir que a alergia alimentar não é a única causa de anafilaxia podendo estar aqui falsamente implicada.

Mas quais as suas reais implicações na imunopatologia da alergia alimentar? A literatura agrupa a sua influência sobretudo em três grandes dimensões. Por um lado o seu papel na

garantia de uma mucosa intestinal íntegra, noutra campo a sua importância na manutenção de uma tolerância imunológica através da expressão da IL-10 ou os estados de predisposição a sensibilização em casos de déficit vitamínico (68) (65).

Certo é que, apesar de os efeitos imunológicos da vitamina D favorecerem a sua associação com alergias alimentares, ela é atualmente baseada mais em estudos epidemiológicos e através de metodologia indireta. As poucas investigações com recurso a medição dos seus valores séricos estabelecem a sua associação a alergias a ovo e amendoim. O valor sérico ideal e que deverá ser considerado para reduzir o risco de alergia alimentar não foi ainda esclarecido, mas poderá representar sem dúvida um grande avanço uma vez que défices de vitamina são relativamente fáceis de corrigir com políticas de saúde bem direcionadas.

## 7.2 Outros fatores dietéticos:

As descobertas alcançadas relativamente ao papel da vitamina D na alergia alimentar serviram de trampolim para a tentativa da sua associação a outros componentes da dieta.

Até ao momento, antioxidantes e componente lipídica da dieta foram os domínios que concentraram mais atenção, vislumbrando-se ainda possíveis implicações da vitamina A.

A participação do ácido retinoico no processo de regulação imune a nível intestinal foi já vincada, e é atualmente reconhecido o papel da vitamina A no desenvolvimento de imunidade, bem como lhe são atribuídos efeitos anti-inflamatórios. Esta vitamina parece necessária para alcançar tolerância oral, contribuindo para gerar células T reguladoras, através de um mecanismo mediado pelo TGF- $\beta$ . Em contrapartida, existem evidências de que níveis séricos elevados de vitamina A estão associados a um risco aumentado de sensibilização IgE-mediada, possivelmente fruto de um enviesamento Th2 da resposta imunológica das células T. (65) Ainda que não objetivamente direcionado para a alergia alimentar, um estudo com o acompanhamento de 200 crianças desde o nascimento até aos 20 anos de idade identificou uma

relação inversa entre a concentração de retinol em jovens crianças e o desenvolvimento de sintomas alérgicos. Esta relação inversa é mais marcada para medições de retinol aos dois meses e testes SPT positivos aos 5 e 20 anos. (69)

No entanto, uma publicação atual avaliando, entre outros, a contribuição da vitamina A no desenvolvimento de doenças alérgicas na infância, incluindo alergias alimentares, é contundente ao afirmar que não se encontraram associações significativas entre as suas concentrações no plasma e condições alérgicas na criança. Contudo de salientar que não houve um acompanhamento ao longo do tempo como no estudo anteriormente citado.(70) Embora exista escassa informação relacionando diretamente a vitamina A e alergias alimentares, parece pertinente aprofundar esta associação visto a forte presença da vitamina A na aquisição de tolerância.

Relativamente ao componente lipídico da dieta, as primeiras explorações do tema centraram-se na possibilidade do uso de ácidos gordos para prevenir ou alterar o curso de doenças como o eczema ou a asma. A atenção recaiu entretanto sobretudo nos ácidos gordos ómega 3 e ómega 6 e o seu papel nas doenças alérgicas. Estas duas famílias de ácidos gordos essenciais intervêm, ainda que com diferentes contribuições, em processos de modelação da resposta inflamatória ou regulação imune. A evolução dos estudos conduziu a associações entre o aumento dos níveis de ácidos ómega 3 na dieta e diminuição do risco de sensibilização alérgica, ou aos efeitos potenciadores dos ácidos gordos ómega 6 na imunopatologia da doença atópica.(71)

Atualmente existe a hipótese de que uma diminuição do consumo de ácidos gordos ómega 3 e um aumento da ingestão de ácidos gordos ómega 6 na dieta poderá levar a uma maior produção de IgE fruto da intervenção da prostaglandina E2. Na verdade, ácidos ómega 6 conduzem a uma produção deste eicosanoide que pode, através da redução da produção de interferão gama pelos linfócitos T, aumentar a produção de IgE. Mais uma vez parece estar

envolvido um desvio funcional linfocitário Th2. Já os ácidos gordos ômega 3 parecem inibir a síntese de PGE2.(43)

Não obstante, embora no passado se tenha assumido que os ácidos gordos fossem recomendados na prevenção de alergias e mesmo redução de doenças autoimunes, os dados apontam para que seja improvável que a suplementação com ácidos gordos ômega 3 e/ou ômega 6 se associe a uma significativa redução do risco de desenvolver sensibilização ou sequer doença alérgica.(71)

No que concerne à influência de antioxidantes, as recentes hipóteses apontam para que o decréscimo no consumo de fruta fresca e vegetais pode de certa forma estar envolvido na alergia alimentar. O componente vitamínico das dietas, o zinco e os carotenos têm sido os mais estudados e associados a diversas patologias alérgicas. A literatura que os relaciona com a alergia alimentar é breve(24). Todavia, um estudo recente realizado em murinos sensibilizados ao alergénio ovoalbumina, procurou estudar os efeitos provocados por dietas ricas em carotenos, tendo na verdade concluído que uma dieta rica em carotenos pode prevenir o desenvolvimento de alergias alimentares. Os resultados permitiram inferir o papel dos carotenos na inibição da IgE específica da ovoalbumina e de eventos específicos de ativação de células T no sistema imune da mucosa, com diminuição da resposta anafilática induzida pelo alergénio. (72)

## **8. Anafilaxia**

Por anafilaxia entende-se uma reação séria de hipersensibilidade, de início rápido e que pode provocar a morte(73). Trata-se na verdade de uma manifestação sistémica transversal a diferentes entidades alérgicas, no entanto com clínica mais particular para determinada etiologia. A reação alérgica a fármacos, veneno de himenopteros e a alergia alimentar são as

mais vezes implicadas numa reação severa como a anafilaxia, sendo que a alergia alimentar é a mais frequente.

A nível epidemiológico, continuam a ser referidas dificuldades em obter valores de prevalência e incidência, e tal como para a prevalência para a alergia alimentar, alguma literatura defende um aumento das reações anafiláticas nas últimas décadas associada a alergia alimentar(74).Uma revisão realizada na Austrália entre 1997 e 2005 comprova esse aumento, com admissões hospitalares por anafilaxia provocada por alergia alimentar a sofrer um aumento de 350%.No entanto, e mais preponderante que esse aumento, não se observou superiorização do números de mortes por anafilaxia. Dependendo da região, assumem-se taxas de incidência de 7.8 a 49.8 por 10 milhões de pessoas/ano.(75) De forma animadora, e centrando-se nos casos fatais de anafilaxia em indivíduos com alergia alimentar, a incidência situa-se numa taxa de 1.81 por 1 milhão pessoas/ano, com uma interessante comparação de que se revela 100 vezes mais baixa do que a incidência de morte por acidente na população geral, e mesmo 10 vezes inferior à morte acidental na população entre os 0 e os 19 anos.(1).Para além de incluído neste grupo etário a faixa de população com maior prevalência de alergia alimentar, é relevante ter em mente que a causa acidental a par das doenças neoplásicas representam quase a globalidade das mortes em idades jovens. Assim se compreende um pouco porque falamos de uma situação apelidada de rara na maioria da literatura e as dificuldades que isso provoca no seu estudo.

A nível de sintomatologia, o envolvimento cardiovascular mas sobretudo respiratório são os mais implicados nas situações associadas a anafilaxia fatal desencadeada por alimentos, mas fazem igualmente parte do quadro clínico possível, o envolvimento da pele, na verdade o mais comum, e manifestações gastrointestinais. De entre as várias etiologias de anafilaxia, o envolvimento exclusivo do sistema cardiovascular é menos provável nas reações alimentares (75). Como principais mediadores bioquímicos envolvidos na reação anafilática surgem a prostaglandina D2, leucotrienos, o fator de ativação plaquetária (PAF), carboxypeptidase,

triptase e histamina, sistemicamente distribuídos no momento de desgranulação dos mastócitos e basófilos.(76)

No que refere aos alimentos envolvidos, no adulto como já vimos é o marisco o principal visado, enquanto na criança ovo, amendoim e frutos são os que mais vezes despoletam reações de maior gravidade clínica.

As características de determinado alergénio podem predizer as características da expressão clínica da alergia. De forma geral, alergénios estáveis ao calor e resistentes à digestão estão na base de reações alérgicas mais graves, em relação a alergénios com maior labilidade. Ainda, e de forma lógica, em indivíduos poli sensibilizados a diferentes moléculas alergénicas de um determinado alimento, o risco de desenvolverem sintomas de maior agressividade está claramente aumentado (77).

## 8.1 Fatores de risco

Sendo a anafilaxia possivelmente fatal, é fundamental perceber os fatores de risco que poderão estar implicados, e assim facilitar o quotidiano dos indivíduos com alergias alimentares. O fator mais consensual é sem dúvida a asma, referida nas *guidelines* da WAO (*World Allergy Organization*) e da EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical*), mas estão também implicados a idade, doenças cardiovasculares concomitantes e mastocitose.

A asma concentra então a maioria das atenções, o que pode também ser explicado pois o envolvimento do aparelho respiratório é dominante nos quadros de anafilaxia induzida por alimentos. Este facto, por outro lado, faz com que uma história de hiper-reatividade das vias aéreas seja muitas vezes subestimada na presença de estreitamento súbito das vias aéreas como expressão de uma reação alérgica desencadeada por alimentos. (78) São na verdade várias as pontes de ligação entre ambas. Um estudo Sueco afirma isso mesmo, elevando as probabilidades de má interpretação diagnóstica entre episódios de asma fatal e anafilaxia fatal

induzida por alimentos. Em 37 dos casos de asma fatal em idades compreendidas entre os 1 e os 34 anos, 37% foram desencadeados por ingestão de um alérgico alimentar.

A reação anafilática com morte ocorre em 85-96% dos casos em indivíduos com asma. Contudo, o tratamento destes dados tem de ser cuidadoso pois a asma é uma condição que está presente em até 76% de todos os indivíduos com alergia alimentar, e embora a sua ausência possa traduzir uma incidência reduzida de um fenómeno de maior gravidade, o seu valor como critério de risco é fraco. (1)

Sabe-se igualmente que um episódio prévio de reação anafilática constitui também ele um fator de risco para nova reação. Por outro lado ainda não existem marcadores específicos disponíveis que de forma individual sejam capazes de identificar os indivíduos em risco de desenvolver uma reação séria ao alérgico suspeito. São mais comumente utilizados os níveis de IgE, ainda que por exemplo uma publicação recente demonstre, numa rapariga alérgica a proteínas do leite de vaca com baixos níveis de IgE mas com forte reação no SPT, afirmando-o por vezes como teste mais adequado na predição de uma reação anafilática (79). Certo é que provavelmente serão de maior utilidade as avaliações de resposta de IgE específica para certa molécula do alérgico ao invés dos restantes testes onde é usado o a totalidade do extrato alérgico.(77) A verdade é que muitos indivíduos com níveis séricos elevados de IgE e respostas fortemente positivas no SPT específicos para determinados alimentos podem não desenvolver qualquer sintoma com o seu consumo, e, apesar de terem uma probabilidade de reação clínica aumentada, os presentes testes não são capazes de predizer a gravidade de reações sistémicas futuras

Particularizando um pouco, a severidade das reações alimentares ao amendoim foi associada a uma redução da atividade da acetilhidrolase do fator ativador plaquetar. Embora o PAF não seja como vimos um mediador exclusivo de uma reação anafilática, o seu papel na reação sistémica está bem documentada em estudos animais, e foi demonstrado que os seus



níveis séricos estão aumentados e a atividade da acetilhidrolase diminuída em proporção com a severidade do sistema orgânico envolvido, seja em reação anafilática precipitada por alimentos, fármacos ou insetos. Os seus valores foram retrospectivamente estudados na alergia primária ao amendoim em crianças e atestaram uma atividade significativamente reduzida enzimática em pacientes com anafilaxia fatal a amendoim, em comparação com reações ligeiras e grupos de controlo. Foi assim assumido uma relevante correlação inversa entre os níveis da enzima e os níveis do PAF, bem como entre a severidade da reação alérgica e a atividade da enzima acetilhidrolase.

É deste modo sugerido que a deficiência da PAF acetilhidrolase represente um fator de risco independente para reações anafiláticas fatais, abrindo horizontes para o seu doseamento como marcador na estratificação de pacientes com maior risco de reação alérgica anafilática.(76)

Numa outra perspetiva, estudos realizados em murinos têm sugerido uma ativação mais pronunciada da via do complemento em testes com o amendoim como alergénio comparativamente a outros alimentos. No entanto, nenhuma variante genética conhecida da ativação da via do complemento foi implicada na determinação da gravidade de reações sistémicas alérgicas em doentes com alergia ao amendoim.(80)

## 9. Discussão e conclusão

As alergias alimentares são um problema cada vez mais atual, desde logo pelos argumentos que defendem uma evolução crescente da sua prevalência. A convivência com esta doença causa diversas adversidades no dia-a-dia dos doentes, assim como coloca grandes desafios aos clínicos pela heterogeneidade clínica e curso natural relacionados com o alimento implicado.

As DBPCFC são o teste mais específico no diagnóstico de alergias alimentares e de forma credível permitem diferenciar sensibilização de reação alérgica. A prevalência da alergia alimentar na criança chega até aos 10 % na idade pré-escolar, ao passo que a prevalência no adulto pode situar-se nos 5%. Na criança, às proteínas do leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim são os alimentos mais vezes implicados.

A alergia ao leite de vaca é a mais comum na infância, sendo facilmente ultrapassada aos 3 anos. A reação alérgica a menos de 10 ml de leite, manifestações clínicas no 1º mês, asma, rinite alérgica e eczema atópico são preditores de persistência. Relativamente ao ovo, a condição alérgica é ultrapassada aos 5 anos de idade em cerca de dois terços das crianças afetadas. Apresenta uma estreita relação com o eczema atópico, e a tolerância ao ovo cozido pós-cozedura aos 12 meses prediz a resolução da alergia. No que respeita o amendoim, o panorama é distinto, com apenas 20% das crianças a desenvolverem tolerância sendo ainda menos a probabilidade de adquirir tolerância se a alergia surgir de novo na idade adulta. Um valor de SPT  $\geq 6$  mm ou IgE  $\geq 3$  UA/L antes dos 2 anos diminuem em metade a probabilidade de o indivíduo desenvolver tolerância, assim como um aumento igual ou superior a 3mm no SPT entre o 1º e 4º ano de vida tem sido considerado um forte preditor de persistência de alergia. Por outro lado está vincadamente associado a fenómenos de reatividade cruzada, com grande contribuição na alergia adquirida na idade adulta, quer no que respeita a frutos secos como a noz ou avelã, quer alimentos contendo alergénios proteicos do tipo LTP. Juntamente com o ovo

nas crianças, e com o marisco nos adolescentes e adultos, assumem-se como principais alimentos associados a choque anafilático, sendo maior o risco quanto mais tarde ocorrer o episódio inaugural de manifestações clínicas.

No adulto, as alergias podem derivar de persistências alérgicas do passado, como o caso do amendoim, ou resultar de novas aquisições como a exemplificada pelo marisco. A alergia ao marisco é na maioria dos casos difícil de ultrapassar e a alergia a camarão não raras vezes tende a manifestar-se com significativa gravidade. Um indivíduo alérgico a um determinado marisco tem um risco muito acrescido de desenvolver sintomas a outro, sobretudo entre crustáceos. Está descrita uma consistente associação entre aeroalergénios, nomeadamente ácaros, e marisco, podendo inclusive a sensibilização a marisco preceder a alergia a ácaros, sobretudo em países de clima continental seco.

Os fenómenos que suportam os processos de sensibilização ou tolerância estão em grande parte dependentes da regulação das células T. A desregulação imune que sustenta a alergia alimentar baseia-se no desvio funcional do fenótipo linfocitário Th2 com produção de IL4, IL5, IL9 e IL 13 e ativação eosinofílica e mastocitária. O aumento da permeabilidade intestinal bem como modificações da sua flora favorecem a manifestação clínica da doença, enquanto a IgA assume destaque na aquisição de tolerância. Para esta tolerância são cruciais as células Treg que incluem células Th3, Th1 ou células CD4+CD25+, bem como o contributo das células dendríticas, quer no seu processo migratório quer pela expressão autónoma de TGF- $\beta$  e geração de Foxp3.

Ainda pouco clarificados, surgem novos fatores de risco que tentam explicar a maior ou menor incidência de alergia alimentar em diferentes indivíduos. A vitamina D é a que obtém mais evidência, ainda que quer para o excesso quer no défice os seus valores se pareçam associar a maiores taxas de alergia alimentar na população. A relação entre valores presentes no soro para a vitamina e expressão de alergia alimentar tem ganho relevo em estudos referentes

aos alimentos amendoim e ovo, e possivelmente a descoberta de um valor padrão que poderá proteger o indivíduo de desenvolver clínica a um alimento será um avanço notável.

Para a vitamina A, nenhuma associação concreta está vinculada, apesar de lhe serem reconhecidos importantes tarefas na regulação imune ou como componente anti-inflamatório. Anteriormente reconhecidos, o papel dos ácidos gordos no percurso da doença alérgica alimentar está atualmente descredibilizado. Alguma literatura refere um papel protetor dos carotenos na alergia ao ovo.

A alergia alimentar é, efetivamente, a principal causa de anafilaxia, ainda que animadoramente os casos fatais sejam raros, afetando 1.81 por 1000000 indivíduos com alergia alimentar. O número de casos fatais para o amendoim é 9 vezes mais alto do que o observado para o ovo. Um episódio prévio, asma subjacente e défice de PAF acetilhidrolase são fatores de risco válidos favorecedores de episódios anafiláticos.

## **10. Agradecimentos**

Desde logo, agradecer á Professora Doutora Ana Todo Bom, orientadora deste artigo de revisão, pela ajuda e incentivo na sugestão e exploração do tema, e pelo apoio prestado e tempo dispensado na orientação do trabalho.

Um agradecimento á Professora Doutora Anabela Mota Pinto, coorientadora da revisão, pela total disponibilidade no auxílio do projeto.

Um agradecimento á Doutora Helena Donato, diretora do Serviço de Documentação dos CHUC , pela excelente formação que me proporcionou na área “ Publicação Científica”.

Uma palavra de agradecimento para os meus pais, pelo inextinguível apoio que sempre me proporcionam.

## 11. Bibliografia

1. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner PJ, Gore C, Habibi P, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(12):1333-41.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307; quiz 8.
3. 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.
4. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121(3):827-35.
5. 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;120(3):638-46.
6. Kaya A, Erkocoglu M, Civelek E, Cakir B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):456-62.
7. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *Jama*. 2010;303(18):1848-56.
8. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int*. 2010;52(5):820-4.
9. Wang J. Management of the patient with multiple food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):271-7.
10. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(5):435-41.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
12. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):21.

13. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):155-60.
14. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):217-30.
15. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805-12.
16. Yun J, Katelaris CH. Food allergy in adolescents and adults. *Intern Med J.* 2009;39(7):475-8.
17. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413-7.
18. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7.
19. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
20. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1127-34.
21. Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(3):100-5.
22. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 2012;161(3):482-7.e1.
23. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
24. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):805-19; quiz 20.
25. Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Egg allergy: are all childhood food allergies the same? *J Paediatr Child Health.* 2007;43(4):214-8.
26. Turner PJ, Boyle RJ. Food allergy in children: what is new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(3):285-93.

27. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):485-91.
28. Alvaro M, Garcia-Paba MB, Giner MT, Piquer M, Dominguez O, Lozano J, et al. Tolerance to egg proteins in egg-sensitized infants without previous consumption. *Allergy.* 2014;69(10):1350-6.
29. Husain Z, Schwartz RA. Food allergy update: more than a peanut of a problem. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):286-94.
30. Burks AW. Peanut allergy. *Lancet.* 2008;371(9623):1538-46.
31. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivity of peanut allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(4):426.
32. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):731-6.
33. Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Characteristics of childhood peanut allergy in the Australian Capital Territory, 1995 to 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):689-93.
34. Taylor-Black S, Wang J. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):431-7.
35. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy.* 2004;59(3):338-45.
36. Wild LG, Lehrer SB. Fish and shellfish allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):74-9.
37. Gamez C, Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, Lopez R, Aguado E, Lopez E, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy.* 2011;66(10):1375-83.
38. Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Quirce S. Shellfish Allergy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014.
39. Khan F, Orson F, Ogawa Y, Parker C, Davis CM. Adult seafood allergy in the Texas Medical Center: A 13-year experience. *Allergy Rhinol (Providence).* 2011;2(2):e71-7.



40. 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;114(1):159-65.
41. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):232-9.
42. Rachid R, Umetsu DT. Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Semin Immunopathol.* 2012;34(5):689-702.
43. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187-97.
44. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):14-22.
45. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):3-20; quiz 1-2.
46. 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;67(2):201-9.
47. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):732-6.
48. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):958-64.
49. Ruitter B, Shreffler WG. The role of dendritic cells in food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):921-8.
50. Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):744-50; quiz 51-2.
51. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(8):716-21.

52. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):43-52.e7.
53. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-70; quiz 2 p following 70.
54. Lopata AL, O'Hehir RE, Lehrer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(6):850-8.
55. Wu AY, Williams GA. Clinical characteristics and pattern of skin test reactivities in shellfish allergy patients in Hong Kong. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25(4):237-42.
56. Gamez C, Zafra M, Boquete M, Sanz V, Mazzeo C, Ibanez MD, et al. New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(9):1915-25.
57. Marinho S, Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Pires G, Postigo I, et al. Barnacle allergy: allergen characterization and cross-reactivity with mites. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):117-22.
58. Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):507-11.
59. Green TD, LaBelle VS, Steele PH, Kim EH, Lee LA, Mankad VS, et al. Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics.* 2007;120(6):1304-10.
60. Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, Lidholm J, Andersson K, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. *Allergy.* 2014.
61. Romano A, Fernandez-Rivas M, Caringi M, Amato S, Mistrello G, Asero R. Allergy to peanut lipid transfer protein (LTP): frequency and cross-reactivity between peanut and peach LTP. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(4):106-11.
62. Javaloyes G, Goikoetxea MJ, Garcia Nunez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, et al. Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1432-4 e3.

63. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 114. United States 2004. p. 1410-7.
64. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):491-503; quiz 4-5.
65. Zakariaeeabkoo R, Allen KJ, Koplin JJ, Vuillermin P, Greaves RF. Are vitamins A and D important in the development of food allergy and how are they best measured? *Clin Biochem.* 2014;47(9):804-11.
66. Mullins RJ, Clark S, Wiley V, Eyles D, Camargo CA, Jr. Neonatal vitamin D status and childhood peanut allergy: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(5):324-8.
67. Camargo CA, Jr., Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):131-6.
68. Vassallo MF, Camargo CA, Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):217-22.
69. Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, Ranki A. Retinol concentrations after birth are inversely associated with atopic manifestations in children and young adults. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(1):54-61.
70. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Kopka M, Majak P, Jerzynska J, et al. The role of zinc, copper, plasma glutathione peroxidase enzyme, and vitamins in the development of allergic diseases in early childhood: The Polish mother and child cohort study. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):227-32.
71. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(6):840-8.

72. Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S, et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J Agric Food Chem*. 2010;58(12):7180-6.
73. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):587-93.e1-22.
74. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
75. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012;67(5):691-8.
76. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358(1):28-35.
77. Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):222-8.
78. Keet CA, Wood RA. Food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):193-212, vi.
79. Giannetti A, Meglio P, Ricci G. Skin prick test: the only predictive tool of anaphylaxis? A case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(1):49-52.
80. Menikou S, Patel MP, Rose KL, Botto M, Warner JO, Pickering MC, et al. Relationship between complotype and reported severity of systemic allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2012. p. 1398-401.e3.