



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA MARGARIDA SOUSA XAVIER

Alergias alimentares - prevenção em idade pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. SÓNIA LEMOS

PROFESSORA DOUTORA CÁRMEN BENTO

ABRIL 2019

Alergias Alimentares: Prevenção em idade pediátrica

Artigo de revisão

Rita Margarida Sousa Xavier
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
(rita.xavier@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área Científica: Pediatria

Orientação: Dra. Sónia Cristina Gaspar de Lemos, assistente hospitalar graduada do Departamento Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Co-orientação: Professora Doutora Maria del Carmen Bento Teixeira, professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, abril de 2019

Índice

Índice	1
Lista de abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Materiais e métodos.....	7
Resultados	8
Diversificação alimentar nos anos 90	8
A alteração de paradigma	8
Fatores de risco de alergia alimentar.....	11
Dieta materna durante a gestação e amamentação.....	14
Prevenção da APLV	15
Prevenção da alergia ao amendoim.....	17
Prevenção da alergia ao ovo.....	19
Prevenção da alergia aos cereais	21
Outros alimentos	22
Recomendações.....	23
Conclusão	25
Agradecimentos.....	27
Referências	28

Lista de abreviaturas

AAP – *American Academy of Pediatrics*

APLV – *Alergia às proteínas de leite de vaca*

BEAT Study – *Beating Egg Allergy Trial Study*

EAT Study – *Enquiring About Tolerance Study*

FEH – *Fórmula extensamente hidrolisada*

FEH-C – *Fórmula extensamente hidrolisada de caseína*

FEH-S – *Fórmula extensamente hidrolisada de proteína do soro*

FH – *Fórmula hidrolisada*

FI – *Fórmula de leite infantil*

FLV – *Fórmula de leite adaptada de vaca*

FPH – *Fórmula parcialmente hidrolisada*

GINI– *German Infant Nutritional Intervention*

HEAP Study – *Hen's Egg Allergy Prevention Study*

LEAP Study – *Learning Early About Peanut Study*

NIAID – *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

PETIT Study – *Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake Study*

PLV – *Proteínas do Leite de Vaca*

STAR Study – *Solids Timing for Allergy Reduction Study*

STEP Study – *Starting Time of Egg Protein Study*

Resumo

A alergia alimentar IgE mediada afeta cerca de 5% das crianças e 3-4% dos adultos¹, com um aumento destes valores verificado nos últimos anos, pelo que a sua prevenção primária se tornou num importante objetivo a nível da saúde pública.

As recomendações anteriores, de evicção de alimentos alergénicos como o amendoim, ovo, proteínas do leite de vaca, peixe, marisco, soja, trigo e frutos de casca rija foram substituídas à medida que novos estudos foram surgindo, evidenciando que a promoção da exposição precoce dos lactentes a este tipo de alimentos diminui o risco de desenvolvimento de alergia alimentar. Enquanto *guidelines* antigas promoviam o atraso na introdução de alimentos potencialmente alergénicos (nomeadamente a evicção de alimentos sólidos até aos 6 meses, do ovo até aos 2 anos e frutos secos até aos 3 anos aliado a amamentação até, pelo menos, aos 12 meses)⁴, é, hoje, cientificamente aceite que a introdução entre os 4 e os 6 meses de vida, particularmente de amendoim e ovo, atua como medida preventiva em lactentes de risco.

Outras variáveis como o *timing* de introdução de outros alimentos (abordado no EAT *study*), alimentação materna durante a gestação e amamentação, tipo de aleitamento e suplementos, bem como fatores de risco genéticos e ambientais, são igualmente importantes e influenciadores, sendo também eles abordados com ênfase naquilo que são as recomendações atuais.

Apesar da alteração de paradigma inegável, a “janela ótima” de exposição a determinados alimentos passíveis de causar alergia com frequência considerável permanece por determinar, pelo que mais estudos devem ser realizados por forma a atenuar esta que é uma problemática premente e em crescendo no Mundo atual.

Considerando a magnitude das alterações relativamente às recomendações quanto à introdução de alimentos potencialmente alergénicos inserida na diversificação alimentar de crianças de risco, este trabalho visa, essencialmente, resumir as principais diferenças entre as indicações preventivas mais antigas e as mais recentes. Com isso, pretende-se rever vários estudos realizados nesse âmbito acerca de vários alimentos num único documento que reúna as recomendações mais recentes relativamente à idade ideal de introdução de determinados alimentos para prevenir, e conseqüentemente diminuir a prevalência da alergia alimentar.

Palavras-Chave: “Alergia alimentar”, “Prevenção”, “Pediatria”, “Diversificação alimentar”.

Abstract

Food allergy affects about 5% of children and 3-4% of adults, with an increase in these figures in recent years. Bearing that in mind, its primary prevention has become an important public health goal.

Previous recommendations regarding the delay of the introduction of food allergens such as peanut, egg, cow's milk proteins, fish, shellfish, soy, wheat and sesame has been replaced as new studies started suggesting that promoting an early exposure to these ingredients may be associated with a decrease in the risk of developing food allergy. While the first guidelines on the subject suggested the avoidance of allergens (solid foods should not be introduced before 6 months, egg before the age of 2 and tree nuts before 3, maintaining breastfeeding at least until 12 months of age)⁴, it's is, today, scientifically assumed that introducing food allergens between 4 and 6 months of age, particularly peanut and egg, may perform a preventive effect in high risk infants.

Other aspects as the timing of introduction of different foods (subject of the EAT Study), mother's nutrition during pregnancy and breastfeeding, lactation and supplements, and even genetic and environmental risk factors are also topics of discussion and important subjects referred on actual recommendations.

Although the undeniable change in the paradigm, the "optimal window" for exposure to certain foods that may cause an allergic reaction stills undetermined. Knowing that, more studies must be conducted in order to attenuate this worldwide issue in constant aggravation.

Given the magnitude of the changes on the recommendations regarding the introduction of potentially allergenic foods inserted in the food diversification of at-risk children, this work essentially aims to summarize the main differences between the oldest and most recent preventive indications. With that, it's intended to review several studies carried out in this field on various foods in a single document, which meets the most recent recommendations regarding the ideal age of introduction of certain foods in order to prevent and consequently decrease the prevalence of food allergy.

Keywords: "Food allergy", "Prevention", "Pediatrics", "Food introduction".

Introdução

Estima-se que cerca de 5% das crianças e 3-4% dos adultos tenham alergias alimentares¹, tornando este um problema premente de investigação em termos de prevenção. Entre os alimentos implicados, aqueles que mais causam reação são as proteínas presentes no leite de vaca, soja, trigo, ovo, amendoim, peixe, marisco e sésamo.²

A necessidade de prevenir esta condição, atuando num momento prévio ao desenvolvimento da reação alérgica é imperiosa, visando encontrar respostas que vão além da evicção dos alimentos potenciadores³, dado que esta se associa a repercussões graves perante exposições acidentais, défices nutricionais, impacto no crescimento e até na qualidade de vida.

Enquanto estudos da década de 90 promoviam o atraso na introdução de alimentos potencialmente alergénicos (nomeadamente a evicção de alimentos sólidos até aos 6 meses, do ovo até aos 2 anos e frutos de casca rija até aos 3 anos, aliado a amamentação até, pelo menos, aos 12 meses)⁴ um estudo prospetivo realizado em 2006 veio alterar o paradigma, provando um aumento do risco de alergia ao trigo em crianças cuja primeira exposição a ele acontece após os 6 meses de vida⁵, começando a surgir a noção de que o aumento drástico da prevalência desta condição nas últimas décadas se pode, em parte, dever ao contributo das recomendações anteriores.

A *guideline* de 2003 da *American Academy of Pediatrics* recomendava, em crianças com risco de atopia, a evicção do leite de vaca até aos 12 meses, do ovo até aos 24 meses, do amendoim, frutos de casca rija e peixe até aos 36 meses, baseando-se em estudos que avaliavam o risco de doença atópica e eczema conforme a diversificação alimentar.⁴ Contudo, a revalidação deste documento, publicada em 2008, altera definitivamente este modelo preventivo, afirmando que a introdução tardia dos alimentos potencialmente alergénicos se associa a um maior risco de atopia aos 2 anos de idade.⁶

No entanto, e apesar da múltipla evidência que sustenta o pouco benefício, ou até mesmo prejuízo, da introdução tardia deste tipo de alimentos, a “janela temporal ótima” para estabelecimento do primeiro contacto e início do consumo gradual continua a não ser exata, assumindo-se agora que estes alimentos alergénicos sejam introduzidos a partir dos 4 meses de vida, altura em que a permeabilidade intestinal está definida, e a colonização gastrointestinal estabelecida.⁷

Considerando a magnitude das alterações relativamente às recomendações quanto à introdução de alimentos potencialmente alergénicos inserida na diversificação alimentar de crianças de risco, este trabalho visa, essencialmente, sumarizar as principais diferenças entre as indicações preventivas mais antigas e as mais recentes. Com isso, pretende-se rever vários estudos realizados nesse âmbito acerca de vários alimentos num único documento que

reúna as recomendações mais recentes relativamente à idade ideal de introdução de determinados alimentos para prevenir, e conseqüentemente diminuir a prevalência da alergia alimentar.

Materiais e métodos

Os métodos utilizados no trabalho seguiram o modelo utilizado para as revisões narrativas. Foram selecionados trabalhos de diversas tipologias, sem restrição, incluindo artigos científicos originais com base em ensaios clínicos, revisões narrativas e sistemáticas, relacionados com a alergia alimentar, priorizando-se aqueles que se relacionam com a sua prevenção.

A pesquisa foi iniciada em agosto de 2018, estendendo-se até outubro de 2018 na plataforma PubMedTM e utilizando a chave ["Food Hypersensitivity/prevention and control"[Majr]] AND "Child"[Mesh] bem como ["hydrolyzed milk" OR "hypoallergenic formula"] AND ["allergy" OR "food allergy"] AND ["primary prevention" OR "dietary intervention"]. Alguns artigos foram incorporados à *posteriori* por serem referenciados noutros trabalhos de interesse, tendo aí recorrido ao *Google Scholar*TM.

Tratando-se de um trabalho que visa entender a evolução temporal ao nível das medidas de prevenção face ao desenvolvimento de alergia alimentar associada à diversificação alimentar, não foi feita qualquer limitação relativamente ao ano de publicação.

Durante a seleção dos artigos foram excluídos artigos em duplicado e artigos cujo foco principal se relaciona com a doença atópica na idade pediátrica, sem associação com a alimentação. Excluíram-se ainda os artigos que não faziam referência à perspetiva prática da prevenção de alergia, não fornecendo recomendações relativas ao momento de introdução de determinados alimentos ou ao possível papel influenciador de fatores concomitantes.

Resultados

Diversificação alimentar nos anos 90

Um estudo realizado em 1990, acompanhando a evolução de 1265 crianças tendo em conta a diversidade alimentar aos 4 meses de vida e os riscos de eczema crónico ou recorrente aos 10 anos, evidenciou que a introdução precoce de alimentos sólidos se associava a maior risco de eczema (crianças expostas a quatro ou mais tipos diferentes de alimentos sólidos apresentavam um risco de eczema 2,35 vezes maior do que aquelas que não fizeram essa introdução precoce).⁵

A *guideline* de 2000 da *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomendava, em crianças com risco de atopia, a evicção do leite de vaca até aos 12 meses, do ovo até aos 24 meses, do amendoim, dos frutos de casca rija e do peixe até aos 36 meses, baseando-se em estudos que avaliavam o risco de doença atópica conforme a diversificação alimentar. Num estudo abrangendo 135 crianças, em que 65 foram expostas a aleitamento exclusivo durante os primeiros 6 meses de vida e outras 70 foram sendo expostas a alimentos alergénicos a partir dos 3 meses, concluiu-se que o risco de atopia no primeiro grupo foi significativamente inferior ao obtido no segundo grupo (27% *versus* 40%).⁴

A alteração de paradigma

Desde o ano 2000, altura em que a AAP publicou a primeira norma de recomendações relativa à prevenção de alergias alimentares em contexto de diversificação alimentar, vários foram os estudos que foram surgindo acerca do tema. Inicialmente, a investigação apoiava aquilo que fora sugerido como recomendação internacional, no entanto, ao longo dos anos, tornou-se um tópico suscetível de vários ajustes, motivados pela perceção de um aumento de incidência e prevalência desta condição apesar do cumprimento das medidas entendidas como preventivas.⁸ De facto, logo em 2006, surgiu o primeiro estudo que pôs em causa aquilo que até então era entendido como correto enquanto medida preventiva de segurança, evidenciando um aumento da prevalência de alergia ao trigo em crianças a ele expostas após os 6 meses, comparativamente àquelas em que o primeiro contacto foi feito entre os 4 e os 6 meses.⁵

A revalidação das recomendações da AAP publicada em 2008 afirma a alteração do modelo preventivo, afirmando que a introdução tardia dos alimentos potencialmente alergénicos se associava a um maior risco de atopia aos 2 anos de idade.⁶

Contudo, e apesar da múltipla evidência que sustenta o pouco benefício, ou até mesmo prejuízo, da introdução tardia deste tipo de alimentos, a “janela temporal ótima” para estabelecimento do primeiro contacto e início do consumo gradual continua a não ser exata,

assumindo-se agora que estes alimentos alergénicos sejam introduzidos a partir dos 4 meses de vida, altura em que a permeabilidade intestinal está definida, e a colonização gastrointestinal estabelecida.⁸ Mais se questiona se essa mesma “janela” não apresenta variabilidade face ao alimento em questão.⁹

Muitos estudos fazem ainda referência à “hipótese de dupla exposição a alergénios”, segundo a qual a exposição gastrointestinal ao alimento desempenha um papel protetor face ao desenvolvimento de alergia a esse mesmo alimento. No entanto, a exposição cutânea é fator de sensibilização¹⁰ (principalmente em crianças com dermatite atópica), bem como a presença de uma mutação com perda de função no gene que codifica a filagrina (proteína da barreira cutânea).¹¹ Sumariamente, a evicção de determinado alimento (como o ovo ou o amendoim) pode até potenciar o risco de desenvolvimento de alergia se a criança continuar exposta ao alergénio ambiental e for percutaneamente sensibilizada.¹²

Esta premissa é de certa forma corroborada pelos resultados do *KOALA Cohort Study*¹³ realizado em Amesterdão em 2008, que indica que o atraso na introdução de proteínas de leite de vaca (incluindo fórmulas hipoalergénicas, leite e iogurtes) se associa a um maior risco de eczema e o adiamento da exposição (a outro tipo de alimentos) se associa a maior risco de doença atópica (neste caso eczema e/ou dermatite atópica) aos 2 anos de idade.¹³ No mesmo ano, o Comité de Nutrição e a Secção de Alergia e Imunologia da AAP assumiram que, cientificamente, não havia evidência suficiente para suportar a recomendação de atraso na introdução de alimentos potencialmente alergénicos⁸. A partir daí, o paradigma alterou-se por completo, passando a encarar-se a introdução precoce deste tipo de alimentos como forma de prevenir o desenvolvimento de reações alérgicas, por contacto precoce gradual e consequente desenvolvimento de tolerância progressiva. Por outras palavras, a exposição oral precoce confere tanto tolerância clínica como imunológica, atuando como medida preventiva precoce face à problemática atual e em constante acentuação de gravidade que é o desenvolvimento de alergia alimentar.¹⁵

Não obstante as recomendações atuais quanto ao *timing* de introdução, convém sempre ter em atenção aquelas que dizem respeito à forma de o fazer, uma vez que o facto de a introdução tardia de alimentos alergénicos se associar a um risco superior de alergia alimentar pode, em parte, estar relacionado com a tendência de, sendo a criança mais velha, introduzir quantidades maiores e de forma abrupta¹³ (quando o recomendado atualmente é a introdução isolada, precoce, entre os 4 e os 6 meses de vida, em pequenas quantidades e de forma gradual).

A tabela I traduz a evolução temporal desse mesmo paradigma, fazendo referência cronológica a alguns estudos realizados, com ênfase nas conclusões obtidas face à idade ideal de introdução de determinado tipo de alimentos.

Tabela I – Evolução cronológica de estudos realizados no âmbito do desenvolvimento de alergias alimentares em contexto de diversificação alimentar e consequente alteração do paradigma relativo a medidas preventivas.

Ano	Instituição	Conclusões
2000	<i>American Academy of Pediatrics</i> ¹⁴	Recomenda evitar a introdução de leite de vaca até aos 12 meses, ovo até aos 24 meses, amendoim, frutos de casca rija e peixe até aos 36 meses.
2006	<i>American College of Allergy, Asthma and Immunology</i> ¹⁵	Concorda no atraso na introdução de alimentos potencialmente alergénicos em crianças de risco.
2006	<i>Division of allergy and clinical immunology, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado</i> ⁵	Aumento do risco de alergia ao trigo em crianças a ele expostas após os 6 meses de vida.
2006	<i>Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba</i> ¹⁶	Demonstra que não há um risco acrescido de atopia em prematuros e recém-nascidos de baixo peso, provando que a imaturidade do trato digestivo e do sistema imunológico não são fatores causais da reação alérgica.
2008	King's college, London ¹⁷	A prevalência de alergia ao amendoim em crianças judaicas que residem no Reino Unido onde este é introduzido tarde é dez vezes superior à verificada em crianças israelitas em que o amendoim é introduzido mais cedo.
2008	<i>Department of Epidemiology, Care and Public Health Research Institute, Netherlands</i> ¹³	A introdução tardia dos alimentos potencialmente alergénicos associa-se a maior risco de atopia aos 2 anos de idade.
2008	<i>American Academy of Pediatrics</i> ⁶	Deve evitar-se a introdução de alimentos potencialmente alergénicos após os 4 a 6 meses de vida.
2010	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> ¹⁸	A introdução de alimentos sólidos potencialmente alergénicos na alimentação não deve ser feita após os 4 a 6 meses de vida.
2010	<i>Murdoch Childrens Research Institute, Parkville</i> ¹⁹	A introdução do ovo entre os 4 e os 6 meses de vida associa-se a menor prevalência de alergia, em comparação com a introdução após os 6 meses.
2010	<i>The Allergy and Immunology Institute</i> ²⁰	O contacto com PLV nas duas primeiras semanas de vida associa-se a um efeito protetor da APLV IgE mediada, comparativamente à introdução das mesmas na alimentação entre os 4 e os 6 meses de vida (P<0,001).
2012	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> ⁸	Corrobora a função protetora da introdução precoce de alimentos potencialmente alergénicos face a alergias alimentares.
2013	<i>Canadian Pediatric Society / Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology</i> ²¹	O atraso na introdução de alimentos alergénicos não diminui o risco de doença alérgica.
2015	<i>LEAP Study (Learning Early About Peanut)</i> ^{22,23}	A introdução precoce do amendoim na alimentação das crianças reduz o risco de alergia em 80% face à que se verifica quando este alimento é evitado até aos 5 anos de idade. Em crianças com risco de atopia, o amendoim deve ser introduzido entre os 4 e os 11 meses de vida.
2016	<i>EAT Study (Enquiring About Tolerance)</i> ⁹	Concluiu existir um efeito benéfico face ao desenvolvimento de alergia, no grupo exposto a alergénicos antes dos 6 meses.

Fatores de risco de alergia alimentar

Hipótese da higiene

Segundo esta teoria, a falta de contacto precoce na infância com agentes infecciosos e parasitas aumenta a suscetibilidade a doenças alérgicas através da modulação do sistema imunológico. No entanto, a relação específica com a alergia alimentar propriamente dita carece de futura investigação, assim como o potencial benefício no uso de pré-bióticos e probióticos.¹⁰

Hipótese de dupla exposição a alergénios

A conceção anterior de que a sensibilização alérgica aos alimentos se deve à exposição oral aos mesmos e que a melhor forma de prevenir a alergia é evitar o seu consumo, mudou em ambos os aspetos. Atualmente, defende-se que a sensibilização pode ser causada por via cutânea e que a introdução precoce dos alimentos alergénicos na alimentação induz tolerância. Sucintamente, o momento de contacto (oral e cutâneo) e o equilíbrio estabelecido entre ambas as vias determina a presença de alergia ou de tolerância ao alimento.¹⁰

A investigação científica atual sugere que a doença atópica se deve a uma combinação de alterações na barreira cutânea, resposta imunológica anormal e fatores ambientais. Estudos mostram, efetivamente, que a presença de eczema é concomitante, muitas das vezes, com um aumento da permeabilidade cutânea por perda ou alteração da função do gene codificador de uma proteína específica, a filagrina.¹¹ Posto isto, proteínas alimentares conseguem penetrar a barreira fragilizada e, por mecanismos imunológicos, desencadear uma resposta alérgica. Esta hipótese consegue, então, justificar a associação entre eczema grave na infância precoce e posterior desenvolvimento de alergia alimentar.

História Familiar

Consideram-se crianças de alto risco aquelas com antecedentes pessoais de reação alérgica ou pelo menos um familiar em primeiro grau com doença alérgica (alergia alimentar, eczema atópico, dermatite, asma ou rinite alérgica) ativa ou documentada.¹⁰

Vários estudos sugerem um forte componente genético, mostrando um risco 7 vezes superior em crianças com irmão(s) com diagnóstico estabelecido de alergia alimentar.¹⁰

Mutação no gene codificador da filagrina

A filagrina é uma proteína estrutural que integra a composição da epiderme, sendo imprescindível para a correta função da barreira cutânea. A identificação de uma mutação com perda de função no gene que codifica a filagrina foi encontrada em cerca de 50% dos

doentes com dermatite atópica¹¹, presumindo-se um efeito direto deste tipo de mutações no risco de atopia, sendo, portanto, um fator de risco para o desenvolvimento de alergia alimentar se considerarmos a hipótese de dupla exposição (por exposição cutânea ao alergénico e aumento da permeabilidade da barreira protetora).

Idade Gestacional e imaturidade da mucosa intestinal

Considerada tanto a nível físico-químico (seja pelo desenvolvimento incompleto dos constituintes da mucosa gástrica como pela atividade enzimática sub-ótima ou alterações na permeabilidade intestinal) como a nível imunológico, é um fator a ter em conta como possível responsável pelo aumento da prevalência da alergia alimentar em fases precoces da vida.¹ O estudo *“The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children.”*, no entanto, demonstrou que não há um risco acrescido de atopia em prematuros e recém-nascidos de baixo peso, provando que a imaturidade do trato digestivo e do sistema imunológico não são fatores causais da reação alérgica.¹⁶ Concluiu-se que nenhuma idade gestacional ou peso ao nascimento se associava a um risco aumentado dessa condição.

Desta forma, mesmo tendo em consideração a hipótese da dupla exposição como fator de risco, pode inferir-se que a imaturidade do trato gastrointestinal ou da resposta imune não parece alterar o desenvolvimento da patologia alérgica.

Tendo em conta os resultados referidos e não havendo uma diferença significativa do risco de alergia alimentar entre recém-nascidos com idades gestacionais diferentes e, conseqüentemente, permeabilidades gastrointestinais e respostas imunológicas diferentes, começa a questionar-se se o contacto oral precoce com os antigénios não poderá desempenhar um papel indutor de tolerância ao invés de sensibilização.

Género

De acordo com estudos realizados neste âmbito, a prevalência da alergia alimentar no sexo masculino ou feminino varia ao longo da idade. Nas crianças, ela é significativamente mais frequente nos rapazes do que nas raparigas, na adolescência o rácio ronda a igualdade e na idade adulta é 2 vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens.²⁴ Estes resultados sugerem que o género influencia a ocorrência de alergia mas que isso pode estar relacionado com outros fenómenos, nomeadamente com a regulação endócrina.²⁴

Confeção

Além do momento ideal para a introdução, discute-se também a importância da forma como o alimento é confeccionado, aceitando-se que também ela influencia o risco de desenvolvimento de reação.^{1,25} A título de exemplo, está demonstrada uma prevalência maior

de alergia ao amendoim superior nos países em que este é consumido torrado face aqueles onde é geralmente cozido ou frito.¹ Relativamente ao ovo, quando comparada a prevalência de alergia ao ano de idade entre crianças expostas (entre os 4 e os 6 meses de vida) a ovo cozinhado (mexido, cozido, frito ou escalfado) e a ovo inserido na receita de outros produtos (como bolos e biscoitos), a prevalência de reação alérgica ao ovo atingiu valores bastante diferentes.¹⁹ No primeiro grupo (ovo mexido, cozido, frito ou escalfado) 44% desenvolveu alergia comparativamente aos 56% do segundo grupo (ovo inserido na receita de outros produtos).

Para além dos fatores de risco acima mencionados, o NIAID reconhece também que a severidade da reação alérgica pode ser exacerbada pela quantidade ingerida, forma de confeção do alimento, ingestão concomitante de outros alimentos (reação cruzada), idade do paciente, grau de sensibilização e rapidez de absorção (dependente da associação com exercício, da presença de conteúdo gástrico aquando da ingestão e da existência de outras comorbilidades).¹⁸

Dieta materna durante a gestação e amamentação

As publicações mais antigas sugerem que a evicção pela mãe, quer durante a gravidez, quer durante a amamentação, de alimentos alergénicos diminuem o risco de doença atópica em lactentes de alto risco, visto que as substâncias causais são transmitidas através do leite materno.¹⁴ No entanto, com base nas investigações mais recentes neste âmbito, é hoje recomendada uma alimentação sem restrições a todas as lactantes, dado não ser evidente uma relação direta entre a dieta materna e o desenvolvimento de alergia alimentar no lactente.⁶

Esta nova perspetiva foi corroborada por um estudo realizado em 2012²⁶ que concluiu não existir qualquer efeito protetor na evicção de ingestão de alimentos alergénicos pela mãe, tanto durante a gestação como no aleitamento, face ao risco de atopia (nomeadamente de eczema atópico) na descendência durante os primeiros 18 meses de vida, bem como na probabilidade de negatividade de *prick-tests* cutâneos a PLV, amendoim e ovo aos 1, 2 e 7 anos de vida. Mais se acrescenta que a restrição na dieta materna se associa a menor aumento ponderal materno durante a gestação (mas estatisticamente significativo), maior risco de nascimentos pré-termo e menor peso ao nascimento.

A *guideline* da Sociedade Canadiana de Pediatria²¹ publicada em 2013 reforça a importância de a mãe não ser submetida a uma restrição na sua dieta tanto durante a gestação como amamentação, sob risco de malnutrição do lactente, e ainda o papel imunológico do aleitamento materno (devendo este ser mantido durante pelo menos 6 meses) considerando mais importante a duração total do mesmo do que o intervalo de tempo em que foi exclusivo. Caso o aleitamento materno não seja possível, total ou parcialmente, deve ser selecionada uma fórmula alternativa ou suplementar. Das fórmulas hidrolisadas disponíveis, a totalmente hidrolisada baseada em caseína é aquela que se associa a menor risco de dermatite atópica em crianças de risco.²¹

Prevenção da APLV

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é uma das alergias alimentares mais frequentes e tem um caráter potencialmente fatal. Em termos sociais, é importante a distinção entre esta entidade e a intolerância à lactose, muito mais comum mas muito menos problemática. Neste contexto, define-se alergia como uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos²⁷ estimando-se que ocorra em 2% a 5% da população, sendo 60% dos casos mediados por IgE.²⁰

De uma forma geral, estudos recomendam a manutenção do aleitamento materno, se possível, até aos 4-6 meses, pelo menos, sem qualquer tipo de restrição e/ou evicção de alérgenos da dieta materna.²⁷

As *guidelines* internacionais de 1999-2000 recomendavam a utilização de FH em crianças com elevado risco atópico se aleitamento materno impossível ou insuficiente.²⁸ Um estudo prospetivo realizado em 1995 baseou-se em 6209 recém-nascidos de termo, ainda em contexto de internamento pós-parto, para avaliar de que forma (perante hipogalactia materna transitória) a suplementação com FLV se relaciona com a incidência da APLV, comparativamente à suplementação com uma FH.²⁹ Dessas 6209 crianças, 824 não necessitaram de suplementação, tendo mantido aleitamento materno exclusivo; 1789 foram expostas a FLV, 1859 a leite materno pasteurizado e 1737 a uma FH. Avaliados aos 34 meses, verificou-se uma taxa de alergia de 2,1%, 2,4%, 1,7% e 1,5%, respetivamente. O estudo concluiu, portanto, que a suplementação com FLV na maternidade se associa a um maior risco de APLV quando comparada com outros suplementos. Contudo, o aleitamento materno exclusivo não exclui nem diminui significativamente o risco. Mais acrescenta que o risco de APLV, além da suplementação feita, depende ainda da história familiar de atopia.

Um estudo posterior, de 2000, concluiu haver uma diminuição da incidência de alergia quando usadas FH. Com uma amostra de 478 crianças, concluiu uma incidência de 1,3% de alergia nas crianças perante aleitamento materno exclusivo, 0,6% nas expostas a FEH e 4,7% no caso das FPH.³⁰

Em 2005, um estudo veio comprovar o efeito preventivo das FEH (quando combinadas com a evicção de PLV e alimentos sólidos até aos 4 meses em crianças de risco) ao demonstrar uma redução da incidência de APLV aos 5 e aos 7 anos.³¹ No entanto, as FPH devem também ser vistas como alternativas apropriadas em modelos preventivos³² uma vez que apesar de serem menos bem toleradas (causando reações em 33-50% dos indivíduos alérgicos) têm um sabor mais agradável e um custo inferior, havendo estudos que concluem uma efeito semelhante em termos de prevenção.³³

Atualmente, são aprofundados conceitos já previamente introduzidos como as fórmulas baseadas em arroz, soja ou aminoácidos. Sabe-se hoje, que estas podem ser

consideradas na prevenção de APLV, a par das FEH.³⁴ No entanto, são entraves os factos de 10-15% das crianças com APLV também apresentarem reatividade face à soja e do custo elevado das fórmulas baseadas em aminoácidos a deixar reservada para casos particularmente severos.³⁴

Em situações comprovadas de APLV é recomendado o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas (mais eficazes, mas de custo elevado e baixa disponibilidade), não sendo uma recomendação aplicável a outras alergias alimentares.³⁵ Não obstante o papel essencial do aleitamento materno e das fórmulas mais indicadas enquanto suplementação, um estudo vem afirmar que, à semelhança daquilo que é preconizado neste documento face aos alimentos mencionados, também o contacto precoce com FLV se associa a uma diminuição da incidência de APLV-IgE.³⁶

Este permanece um assunto controverso, alvo de debate científico e de mais estudos que permitam o estabelecimento de recomendações mais objetivas e aplicáveis de modo universal na prática clínica (sendo nomeadamente de extrema importância a realização de estudos em crianças sem risco aumentado de atopia e as medidas que devem ser tomadas nesses casos perante situações de hipogalactia materna permanente).

Prevenção da alergia ao amendoim

A alergia ao amendoim é considerada a alergia mais perigosa, sendo a principal responsável por reações de anafilaxia e morte por reação alimentar, impondo uma necessidade suprema de atuação a nível preventivo dadas as fortes implicações económicas, pessoais e psicossociais.¹⁷ Como defendido ao longo de toda a revisão e acerca de vários outros assuntos, o *timing* de introdução não é o único ponto de especial cuidado, devendo também atentar-se na forma de ingestão uma vez que o consumo de amendoim no seu estado puro (sólido) se pode fazer acompanhar de um considerável risco de aspiração.¹⁷

Um estudo comparativo entre crianças judaicas residentes no Reino Unido e crianças judaicas israelitas (residentes no Reino Unido)¹⁷ revelou um risco 10 vezes superior (1,85% *versus* 0,17%) de desenvolver alergia ao amendoim no primeiro grupo, em que este é geralmente introduzido tardiamente e menos frequentemente (aos 9 meses de vida, 69% das crianças israelitas consomem amendoim, enquanto que nas crianças britânicas tal só se verifica em cerca de 10%). O mesmo estudo assume uma diferença igualmente considerável entre a prevalência do mesmo quadro em crianças residentes no Reino Unido e na Ásia ou África. No entanto, nesse caso, justifica-o pelas diferenças genéticas e taxas inferiores de doença atópica nos países subdesenvolvidos, possivelmente relacionadas com a exposição microbiana.

Tendo isto em consideração, concluiu-se que as recomendações prévias da AAP poderiam estar a induzir atitudes alegadamente preventivas que estariam na base do rápido aumento de prevalência desta problemática, levantando-se a necessidade de investigação acerca dos benefícios da introdução precoce de alimentos alergénicos, neste caso em específico do amendoim.

Nesse sentido, desenvolveu-se o estudo LEAP (*Learning Early About Peanut*).²² Como forma de admissão ao estudo, cada uma das 834 crianças de alto risco com idade compreendida entre os 4 e os 11 meses e com eczema grave, alergia ao ovo ou ambas, foi submetida a um *prick-test* (teste de sensibilidade cutânea) e excluíram-se aquelas que apresentavam uma pápula superior ou igual a 5mm perante exposição ao amendoim. Entre os candidatos com pápula inferior a 5mm, criaram-se dois grupos: o primeiro com 542 participantes com *prick-test* negativo, e o segundo com 98 cujo resultado foi positivo e que enveredaram no estudo numa perspetiva de “curar” a reação. Em ambos os grupos, os participantes aprovados foram expostos ao amendoim entre os 4 e os 11 meses de vida ou aconselhados a evitá-lo até aos 5 anos de idade, altura em que se avaliaram os resultados. Os resultados revelaram que no grupo de crianças com teste de sensibilidade negativo (em que se visava a prevenção) aos 5 anos de idade, 13,7% das crianças não expostas ao amendoim desenvolveram alergia a ele, em comparação a apenas 1,9% daquelas expostas

ao amendoim entre os 4 e os 11 meses de vida. No grupo cujo *prick-test* fora positivo, verificou-se que aos 5 anos, 35,3% das crianças não expostas ao amendoim mantinham a sensibilização, comparativamente a 10,6% das que foram expostas a ele entre os 4 e os 11 meses de vida.²³

De forma a avaliar até que ponto as crianças expostas ao amendoim entre os 4 e os 11 meses de vida mantiveram a proteção relativamente à reação alérgica mesmo após longos períodos de não exposição, prolongou-se o estudo permitindo uma avaliação posterior. Dessa necessidade surgiu o *LEAP-On (Persistence of Oral Tolerance to Peanut)*. Este demonstrou que a redução da prevalência de alergia aos 5 anos de vida no grupo exposto ao amendoim entre os 4 e os 11 meses persistiu aos 6 anos de vida, após 12 meses de interrupção no consumo.³⁷

Uma adenda às recomendações relativas à prevenção da alergia ao amendoim no Estados Unidos da América³⁸ publicada em 2017 indica que:

- Crianças com eczema severo, alergia ao ovo ou ambas devem ser expostas ao amendoim entre os 4 e os 6 meses de vida.
- Crianças com eczema moderado a severo devem ser expostas ao amendoim por volta dos 6 meses de vida, de acordo com as preferências familiares e práticas culturais.
- Crianças sem eczema e sem nenhuma alergia alimentar devem ter o amendoim e outros alimentos livremente introduzidos, de acordo com as preferências familiares e as práticas culturais.

Prevenção da alergia ao ovo

A alergia ao ovo é uma das alergias mediadas por IgE mais comum em lactentes e crianças. Quando presente, aumenta o risco de outras condições atópicas, nomeadamente asma e rinite alérgica, bem como de outras alergias alimentares concomitantes, revestindo-se de particular importância na medida em que, coexistindo com eczema, é um preditor importante de manifestações alérgicas a nível respiratório.³⁹

São vários os estudos que fundamentam a vantagem da introdução precoce do ovo na alimentação comparativamente à introdução tardia, embora nem sempre com significado estatisticamente significativo. Entre esses estudos, salientam-se o *HealthNuts cohort study*¹⁹, o *STAR study (Solids Timing for Allergy Reduction)*⁴⁰, o *STEP study (Starting Time of Egg Protein)*⁴¹, o *BEAT study (Beating Egg Allergy Trial)*⁴² e o *PETIT study (Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake)*⁴³. Todos eles demonstram um risco de alergia inferior quando o ovo é introduzido entre os 4 e os 12 meses (variável de acordo com o estudo) comparativamente a grupos placebo. Apenas o *HEAP study (Hen's Egg Allergy Prevention)*⁴⁴ se opõe a estas conclusões, evidenciando um maior risco no grupo exposto precocemente.

Paralelamente a isso, importa ainda referir a disparidade de resultados quando comparada a exposição a ovo cozinhado isoladamente com a exposição a outros alimentos que contenham ovo na sua confeção (como por exemplo, bolos). De acordo com o *HealthNuts Study*¹⁹, a incidência de reação alérgica é menor no primeiro caso (ovo isolado), pelo que devemos assumir que a prevenção desta condição não se prende apenas com a janela ótima de introdução. A Tabela II resume os vários estudos sobre a introdução do ovo e os respetivos resultados. Em todos os eles, é feita uma comparação entre dois grupos: um grupo de participantes expostos ao ovo (numa altura da vida dependente do estudo em questão) e outro não exposto, considerado o grupo *placebo*.

Tabela II – Risco de alergia ao ovo aos 12 meses de vida, perante introdução prévia (grupo ativo) ou posterior (grupo placebo) a essa idade.

Estudo	Método	Resultados
HealthNuts ¹⁹	Introdução do ovo entre os 10 e os 12 meses <i>versus</i> introdução entre os 4-6 meses.	Risco aumentado de alergia no grupo de participantes submetidos ao ovo pela primeira vez entre os 10 e os 12 meses, ou após isso (p=0,02).
STAR ⁴⁰	Crianças com eczema moderado-severo submetidas ao ovo pela primeira vez entre os 4 e os 8 meses de vida.	Aos 12 meses, 33% dos participantes do grupo ativo desenvolveram alergia <i>versus</i> 51% do grupo placebo (p=0,11).
STEP ⁴¹	Crianças submetidas ao ovo pela primeira vez entre os 4 e os 10 meses de vida.	Aos 12 meses, 7% dos participantes do grupo ativo desenvolveram alergia <i>versus</i> 10,3% do grupo placebo (p=0,20).
BEAT ⁴²	Crianças de alto risco (pelo menos um familiar em primeiro grau com doença alérgica) submetidas a clara de ovo pela primeira vez entre os 4 e os 8 meses de vida.	Aos 12 meses, 10,7% dos participantes do grupo ativo desenvolveram alergia <i>versus</i> 20,5% do grupo placebo (p=0,03).
PETIT ⁴³	Crianças com diagnóstico estabelecido de eczema submetidas ao ovo pela primeira vez entre os 6 e os 12 meses de vida, com um aumento de quantidade proteica aos 9 meses.	Aos 12 meses, 9% dos participantes do grupo ativo desenvolveram alergia <i>versus</i> 38% do grupo placebo (p=0,0012).
HEAP ⁴⁴	Crianças submetidas ao ovo pela primeira vez entre os 4 e os 6 meses de vida; reavaliação aos 12 meses.	Aos 12 meses, 5,6% dos participantes do grupo ativo desenvolveram alergia <i>versus</i> 2,6% do grupo placebo (p=0,24).

Entre todos estes estudos, há uma variabilidade considerável entre a população selecionada (alto-risco *versus* população geral) e na forma em que o ovo foi administrado, tornando difícil uma análise comparativa. Para além disso, visto que muitos dos participantes envolvidos nestes estudos eram, à partida, sensíveis ao ovo, coloca-se em questão se avaliam medidas de prevenção primária ou secundária face ao desenvolvimento de alergia pelo que mais estudos neste âmbito se consideram necessários.

Prevenção da alergia aos cereais

Um estudo direcionado para a reação aos cereais⁴⁵ apoia a alteração de paradigma no cerne deste documento, uma vez que conclui que o atraso da sua introdução da alimentação até aos 6 meses de vida não desempenha um papel protetor, podendo até relacionar-se com um aumento do risco, o que pode, de acordo com os autores, ser justificado pelo facto de ser tendencialmente introduzido em maiores quantidades. Com base numa amostra de 1612 crianças, avaliadas sequencialmente aos 3, 6, 9, 15 e 24 meses e anualmente desde aí do ponto de vista dietético e clínico, comprovou que aquelas em que a primeira exposição ao trigo aconteceu após os 6 meses de vida apresentavam, aos 4,7 anos, um risco significativamente superior de desenvolver alergia alimentar: 59% das crianças foram expostas antes dos 6 meses e 0,41% delas desenvolveram alergia; 41% introduziram os cereais após os 6 meses e a reação foi positiva em 1,8%.

Para além de confirmar a viabilidade da alteração das recomendações, este estudo⁴⁵ conclui ainda que a manutenção da tolerância a determinado alimento que já tenha causado qualquer tipo de reação alérgica num indivíduo particular, depende da continuidade da exposição do sistema imune a esse alergénico.

Relativamente ao glúten, especificamente, a evidência científica direcionada para a sua evicção refere-se à celiquia, não havendo estudos que abordem a alergia IgE mediada e apresentem medidas para a sua prevenção. Uma investigação intensiva e direcionada deve ser realizada.

Outros alimentos

O EAT study (*Enquiring About Tolerance*)⁹ baseia-se numa amostra da população geral, sem riscos consideráveis, e submeteu-a a um consumo regular (isto é, várias vezes por semana) de determinados alimentos (ovo, amendoim, peixe, proteínas do leite de vaca, sésamo e trigo). As variáveis foram a idade em que se inicia o consumo: um grupo inicia aos 3 meses (concomitantemente à amamentação) e outro aos seis (mantendo aleitamento materno exclusivo). O objetivo principal foi comparar a prevalência de alergia alimentar aos 3 anos de idade. Os resultados comprovaram que a introdução antes dos 6 meses de vida de vários alergénios alimentares parece viável e não afeta a amamentação. Isto tem, obviamente, implicações importantes na abordagem à prevenção primária das alergias alimentares.

Relativamente ao peixe, não existem estudos que concluam uma idade ideal de introdução capaz de reduzir o risco da alergia alimentar ao peixe. No entanto, é cientificamente defendido que a introdução do peixe na alimentação antes dos 9 meses de vida pode diminuir o risco de eczema atópico. Tal facto é possivelmente explicado pelo alto teor de ómega-3 (que conseqüentemente leva a uma diminuição do rácio ómega-6/ómega-3, frequentemente implicado na patologia alérgica).⁴⁶

Recomendações

As mães devem manter uma dieta normal, sem restrições, durante a gravidez e amamentação. Para todos os recém-nascidos, é recomendado aleitamento materno até aos 4 a 6 meses de vida, pelo menos. Caso o aleitamento materno não seja possível, é recomendada a introdução de fórmulas hidrolisadas, geralmente FEH-C e FPH-S.

As recomendações atuais defendem que a introdução dos alimentos alergénicos não deve ser adiada para além dos 4 a 6 meses e deve haver um intervalo mínimo entre 3 a 5 dias entre dois primeiros contactos diferentes. Só assim é possível avaliar a resposta exata aos componentes, bem como identificar aquele que está, caso seja o caso, a despoletar a reação.⁸

De um modo geral:

- Não restringir a dieta materna durante a gestação e o aleitamento.
- O aleitamento materno deve ser promovido pelo menos 4 meses, e idealmente estendido até aos 6 meses, sendo mais importante a duração total do mesmo do que o intervalo de tempo em que constitui a única fonte de nutrientes.
- O ovo deve ser introduzido a partir dos 4 meses.
- A introdução de outros alimentos deve ser feita entre os 4 e os 6 meses de vida.
- Os cereais devem ser introduzidos antes dos 6 meses de vida.
- O peixe deve ser introduzido antes dos 9 meses de vida.
- Uma vez introduzidos, os alimentos devem ser regularmente ingeridos.²²
- As FEH apresentam um papel preventivo face ao desenvolvimento de APLV. No entanto, FPH são também consideradas alternativas adequadas.
- Perante uma APLV já constatada, a suplementação deve ser feita com FEH-C.

Com base nestas recomendações, é possível esboçar um guia para a diversificação alimentar no primeiro ano de vida:

1) Desde o nascimento até 4 a 6 meses:

Aleitamento materno exclusivo se possível, sem qualquer tipo de restrição e/ou evicção de alergénios da dieta materna. No caso de hipogalactia materna, iniciar suplementação com FLV ou fórmulas extensamente hidrolisadas (se APLV). Perante crianças com elevado risco atópico, optar por FEH-C ou FPH-S.

2) 4 meses:

- Glúten (em qualquer momento entre os 4 e os 12 meses);
- Entre os 4 e os 6 meses, introduzir o amendoim se o risco de atopia da criança for reduzido na forma de manteiga. Caso contrário, fazê-lo apenas aos 6 meses ou em casos extremos até aos 11 meses;

- Iniciar a introdução do ovo, cozida, em pequenas quantidades.

3) 5 meses:

- Cereais (podendo já conter glúten).

4) 7 meses:

- Peixe

5) 12 meses:

- Integração na alimentação da família.

Conclusão

A alergia alimentar é um tópico complexo, que carece ainda de investigação e discussão, maioritariamente naquilo que às medidas de prevenção diz respeito. A sintomatologia amplamente variável e a assunção diagnóstica levam a uma precisão diagnóstica abaixo do pretendido, assumindo-se mesmo que apenas um terço dos casos reportados são efetivamente confirmados.⁴⁷ Devem sempre ser consideradas hipóteses no diagnóstico diferencial as reações adversas relacionadas com distúrbios metabólicos específicos (como a intolerância à lactose), resposta a componentes de determinados fármacos, toxinas ou alterações fisiológicas ou neurológicas.¹

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a “alimentação complementar” é o processo que se inicia quando o aleitamento materno se torna insuficiente para assegurar as necessidades nutricionais das crianças, pelo que outros alimentos e líquidos se tornam precisos.⁷

É cientificamente estabelecido e aceite que a capacidade necessária para um lactente aceitar e deglutir alimentos pastosos em segurança surge entre os 4 e os 6 meses de vida, no entanto, a capacidade de autoalimentação e de ingestão de alimentos semissólidos desenvolve-se mais tarde, durante o primeiro ano de vida.⁷

Atualmente, não existe evidência científica forte o suficiente para continuar a ser recomendado o atraso na introdução de alimentos alergénicos para além dos 4 a 6 meses de vida, na medida em que tal não reduz o risco de desenvolvimento de alergia.²⁵ No entanto, salvaguarda-se a necessidade de essa introdução ser gradual no sentido em que a criança deve ser exposta a um único alimento diferente de cada vez e em pequenas quantidades. Só assim é possível avaliar a resposta individual e a sua amplitude, associando-a inequivocamente ao alergénico introduzido. Alimentos contendo múltiplos alergénicos devem apenas ser introduzidos quando demonstrada tolerância a cada um deles isoladamente.¹⁵

A informação baseada na evidência científica relativa às intervenções nutricionais possivelmente associadas à prevenção primária da doença atópica é, na sua larga maioria, referentes a crianças de alto risco. Desta forma, é indispensável a realização de novos estudos, mais abrangentes, com vista a identificar e atuar diretamente nas mudanças possíveis a nível nutricional visando a alteração no desenvolvimento de patologia alérgica na criança e que a afetará, inevitavelmente, na vida adulta. Importa, contudo, ter presente a noção de que os fatores predisponentes neste contexto não se cingem à dieta, sendo este um problema de etiologia multifatorial igualmente afetado por características genéticas e ambientais.

Tendo isto em consideração, apesar dos muitos esforços já realizados no âmbito da prevenção de alergias alimentares, este permanece um tópico em aberto, afetado por uma

recente alteração completa de paradigma. Mais estudos são considerados necessários, de modo a definir a janela temporal ótima de introdução de alimentos, particularmente daqueles considerados alergénios, como é o caso do amendoim, proteínas presentes no leite de vaca, soja, trigo, ovo, peixe, marisco e sésamo.

Agradecimentos

Mais do que o fim de um ciclo, este documento representa o colmatar de 6 anos de intensidade. Intensidade pessoal, intensidade profissional, aprendizagem, mudança, paixão e sentimento de recompensa. Sempre ouvi que “o difícil era entrar”, talvez em jeito de incentivo vendo o quão forte e imperativo era esse objetivo para mim e o quão difícil estava a ser alcança-lo. Hoje, 6 anos depois, o difícil é sair. Deixar aquela que foi a minha casa, que me viu crescer por me obrigar a tal.

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais. Por me terem permitido realizar este sonho, com todos os esforços que isso implicou. Por me terem apoiado incondicionalmente, encorajado e não me terem deixado desistir. Por acreditarem em mim mesmo quando eu não o fiz. Por me terem visto sair e deixado crescer sozinha, aprendendo com os erros mas nunca deixando de amparar as quedas. Pelo abraço de todos os domingos e de todas as sextas-feiras. Espero que partilhem deste orgulho comigo.

Aos meus amigos, por terem sentido Coimbra e me terem ensinado que “o Sol em Coimbra é diferente do Sol do resto do mundo”. Por sorrirem e chorarem comigo pelas saudades que fomos tendo do que ainda não tinha acabado. Às pessoas com quem vivi e que todos os dias me fizeram sentir em casa. A eles, a gratidão por me fazerem sentir saudade. De todos os bons momentos, de todas as histórias, de todos os “segredos desta cidade”.

Ao Fred, por todos os dias em que me ouviu dizer que não ia correr bem. Por se rir disso e me transmitir a tranquilidade com que as coisas devem ser enfrentadas. Pela paciência diária nos momentos de mais ansiedade e pelos pés no chão e manutenção do foco no que realmente importava de todas as vezes que não conseguia dizer “não”. Por me ajudar a relativizar e, acima de tudo, por todos os domingos em que o sair de casa custava me lembrar com um sorriso que “eram só uns dias”.

À Joana. Que sentiu comigo cada passo da caminhada até ao objetivo de cumprir o sonho e começar esta jornada. É a prova que apesar de tudo parecer aleatório existe sempre um plano, e os dois anos de luta pelo objetivo final o tornaram muito mais saboroso.

À Dra. Sónia Lemos e à Professora Doutora Cármen Bento por desde o primeiro dia me terem recebido com a motivação e as indicações ideais. Pela sugestão de tema e disponibilidade de acompanhamento e sugestões de melhoria constantes. Por me terem ajudado a terminar formalmente este caminho.

A Coimbra, por me ter ensinado tudo. Por ter sido o melhor sítio possível para esta aventura. Por me ensinar o que é a saudade. Porque tudo o que tem valor, tem saudade.

Referências

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *Evol Atopic Dermat 21st Century*. 2017;125(2):355-366. doi:10.1007/978-981-10-5541-6_28
2. Abrams EM, Becker AB. Food introduction and allergy prevention in infants. *Cmaj*. 2015;187(17):1297-1301. doi:10.1503/cmaj.150364
3. Davoodi P, Dolen WK. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study. *Pediatrics*. 2013;132(Supplement):S19-S19. doi:10.1542/peds.2013-2294cc
4. M K. Atopy prevention in childhood : the role of diet. 1994;5:26-28.
5. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early Solid Feeding and Recurrent Childhood Eczema: A 10-Year Longitudinal Study. *Pediatrics*. 1990;86(4):541-546. <http://pediatrics.aappublications.org/content/86/4/541>.
6. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics*. 2007;121(1):183-191. doi:10.1542/peds.2007-3022
7. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-132. doi:10.1097/MPG.0000000000001454
8. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29-36. doi:10.1016/j.jaip.2012.09.003
9. Perkin MR, Logan K, Marrs T, et al. Enquiring about Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1477-1486.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1322
10. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187-1197. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.036
11. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):965-972. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03522.x
12. West C. Introduction of Complementary Foods to Infants. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):47-54. doi:10.1159/000457928
13. Snijders BEP, Thijs C, Ree R van, Brandt PA van den. Age at First Introduction of Cow Milk Products and Other Food Products in Relation to Infant Atopic Manifestations in the First 2 Years of Life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2009;124(Supplement 2):S107.1-S107. doi:10.1542/peds.2009-1870d

14. Zhang Y, Purdy ER. American Academy of Pediatrics (AAP). *Encycl Glob Heal*. 2012;D(2). doi:10.4135/9781412963855.n53
15. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: A consensus document. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2006;97(1):10-21. doi:10.1016/S1081-1206(10)61364-6
16. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1203-1209. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.671
17. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984-991. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.039
18. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report*. Vol 64. Elsevier Ltd; 2011. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.020
19. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):807-813. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.028
20. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):77-82.e1. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.020
21. Chan ES, Cummings C, Atkinson A, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: A joint position statement of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology and the Canadian Paediatric Society. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1-6. doi:10.1186/1710-1492-10-45
22. Rohan AJ. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *MCN Am J Matern Nurs*. 2016;41(4):257. doi:10.1097/NMC.0000000000000253
23. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus Communication on Early Peanut Introduction and Prevention of Peanut Allergy in High-Risk Infants. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):103-106. doi:10.1111/pde.12685
24. Emmett SE, Angus FJ, Fry JS, Lee PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 1999;54(4):380-385. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00768.x
25. Szajewska H. The prevention of food allergy in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(3):346-350. doi:10.1097/MCO.0b013e32835e365f
26. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or

- lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evidence-Based Child Heal.* 2014;9(2):447-483. doi:10.1002/ebch.1972
27. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):141-150. doi:10.1007/s00431-014-2422-3
 28. Detzel P, Spieldenner J, Heil-Ruess M, Navarro V, Berbari J, Iskedjian M. 450 Systematic Review of the Recommendations on the Prevention of Allergic Manifestations in Children. *World Allergy Organ J.* 2012;5(October 2015):S143. doi:10.1097/01.wox.0000412213.14187.17
 29. Saarinen KM, Juntunen-backman K. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow ' s milk allergy : A prospective study of 6209. 1995:457-461.
 30. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed for allergy prevention: A prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):149-161. doi:10.1034/j.1399-3038.2000.00081.x
 31. Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas - when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy.* 2004;59(s78):45-52. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00574.x
 32. T. H, R.A. W. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):810-816. doi:10.1001/archpedi.159.9.810
 33. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: Optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(5):453-459. doi:10.1016/S1081-1206(10)60281-5
 34. Vandenas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients.* 2017;9(7):1-15. doi:10.3390/nu9070731
 35. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):906-920. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.001
 36. Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, Sumazaki R, Hayashi D. The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):481-488.e2. doi:10.1016/j.jaip.2016.01.012
 37. Ópez KAL. Comment on: Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *Arch Alerg e Inmunol Clin.* 2016;47(2):63-64. doi:10.1056/NEJMoa1514209
 38. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum Guidelines for the Prevention of Peanut Allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases–Sponsored Expert Panel. *J Pediatr Nurs.* 2017;32:91-98.

doi:10.1016/j.pedn.2016.12.006

39. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):162-167. doi:10.1034/j.1399-3038.2000.00077.x
40. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):387-392.e1. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.002
41. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1600-1607.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.052
42. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1621-1628.e8. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.035
43. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):276-286. doi:10.1016/S0140-6736(16)31418-0
44. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1591-1599.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.045
45. Poole JA. Timing of Initial Exposure to Cereal Grains and the Risk of Wheat Allergy. *Pediatrics.* 2006;117(6):2175-2182. doi:10.1542/peds.2005-1803
46. Alm B, Åberg N, Erdes L, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child.* 2009;94(1):11-15. doi:10.1136/adc.2008.140418
47. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(5):590-601. doi:10.1111/all.12398