



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA MATOS FERREIRA

Alergia ao peixe em idade pediátrica - uma revisão

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. SÓNIA CRISTINA GASPAR DE LEMOS

PROFESSORA DOUTORA MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA

ABRIL DE 2023

Alergia ao peixe em idade pediátrica – uma revisão

Ana Rita Matos Ferreira

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

(anarita1199@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 Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

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

Coimbra, 3 de abril de 2023

Índice

Lista de abreviaturas	página 4
Resumo	página 5
Abstract	página 7
Introdução	página 9
Materiais e métodos	página 11
Resultados	página 13
1. Epidemiologia e prevalência	página 13
2. Classificação dos peixes	página 14
3. Alergénios.....	página 14
4. Reatividade cruzada.....	página 20
5. Alergenicidade.....	página 21
6. Mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas.....	página 22
7. Diagnóstico	página 23
8. Diagnóstico diferencial	página 27
9. História natural e prognóstico	página 29
10. Tratamento.....	página 30
11. Prevenção	página 32
Conclusão	página 33
Agradecimentos	página 35
Bibliografia	página 36

Lista de abreviaturas

AA – Alergia alimentar

IgE – Imunoglobulina E

FPIES – Síndrome da enterocolite induzida por proteínas/*food protein-induced enterocolitis syndrome*

DBPCFC - Prova de provocação oral duplamente cega controlada por placebo/*double-blind placebo-controlled food challenge*

SPT – Teste cutâneo em picada/*Skin-prick test*

sIgE – IgE específica

PPO – Prova de provocação oral

OMS – Organização Mundial de Saúde

SBPCFC - Prova de provocação oral cega controlada por placebo/*single-blind placebo-controlled food challenge*

CRD – Diagnóstico resolvido por componentes/*component-resolved diagnosis*

BAT – Teste de ativação dos basófilos

AS – *Anisakis simplex*

EAT - *Enquiring About Tolerance*

Resumo

A alergia alimentar (AA) constitui um importante problema de saúde, sobretudo nos países desenvolvidos. Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento do consumo de peixe, que se reflete num aumento dos casos reportados de alergia ao peixe. A prevalência exata desta doença é difícil de determinar, sobretudo pela diversidade de critérios usados no diagnóstico, pela variabilidade de peixes disponíveis e do consumo deste alimento entre regiões geográficas. No entanto, estima-se que possa afetar até 7% das crianças em determinadas regiões do globo, sendo mais frequente em países onde o consumo de peixe é mais elevado.

A alergia ao peixe pode ou não ser mediada pela imunoglobulina E (IgE). Na maior parte dos casos, a resposta imunológica é IgE-mediada e a exposição ao alergénio pode ocorrer através da ingestão, inalação ou contacto da pele com o alergénio em causa. As manifestações clínicas típicas abrangem vários órgãos e sistemas, nomeadamente a pele, com urticária e angioedema, o trato gastrointestinal, com dor abdominal, diarreia e vômitos, e o trato respiratório, com asma e rinite. Os casos mais graves podem conduzir a um choque anafilático. Nas reações não IgE-mediadas, a apresentação clínica mais frequente, associada ao consumo de peixe, é a síndrome de enterocolite induzida por proteínas (*food protein-induced enterocolitis syndrome – FPIES*).

O alergénio *major* do peixe é a parvalbumina. No entanto, já foram identificados outros alergénios, menos frequentes, envolvidos nesta patologia.

O diagnóstico desta entidade baseia-se na colheita de uma história clínica completa e na realização de testes *in vivo* e/ou *in vitro*. O método de eleição é a prova de provocação oral duplamente cega controlada por placebo (*double-blind, placebo-controlled challenge* - DBPCFC). Contudo, por ser um teste mais dispendioso e com riscos associados, a sua aplicação reserva-se a casos específicos.

O único tratamento recomendado para a alergia ao peixe é a evicção deste alimento *ad aeternum*, pelo que estão a ser desenvolvidas novas abordagens terapêuticas, com base na imunomodulação, constituindo um futuro promissor para estes doentes.

Com este trabalho, pretende-se fazer uma revisão da literatura existente no que diz respeito à alergia ao peixe em idade pediátrica, nomeadamente da forma IgE mediada. Serão abordados tópicos como: a epidemiologia e prevalência, os alergénios envolvidos, as manifestações clínicas, os mecanismos fisiopatológicos, a história natural e tratamento.

Palavras-chave

Alergia alimentar IgE-mediada, alergia ao peixe, hipersensibilidade ao peixe, pediatria, parvalbumina.

Abstract

Food allergy is an important health problem, particularly in developed countries. In recent years, there has been an increase in fish consumption, which reflects in a growing number of reported cases of fish allergy. The exact prevalence of this disease is difficult to determine, mainly due to the diversity of criteria used in diagnosis and the variability of fish availability and consumption among different geographic regions. However, it is estimated that it may affect up to 7% of children in certain regions of the world, being more frequent in countries where fish consumption is higher.

Fish allergy can be either mediated or not mediated by immunoglobulin E (IgE). However, in most cases, the immune response is IgE-mediated and exposure to the allergen can occur through ingestion, inhalation, or skin contact with the allergen. The clinical manifestations of fish allergy involve multiple organs and systems, including the skin (hives and angioedema), the gastrointestinal tract (abdominal pain, diarrhea, and vomiting) and the respiratory tract (asthma and rhinitis). Severe cases of fish allergy can lead to anaphylactic shock. On the other hand, non-IgE-mediated reactions associated with fish consumption usually present as food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and are less frequent than IgE-mediated allergy.

The main allergen in fish is parvalbumin. However, other less common allergens have also been identified in this condition.

The diagnosis of fish allergy relies on a detailed medical history and in vivo and/or in vitro tests, with the double-blind, placebo-controlled food challenge being the gold standard method. Nevertheless, due to its high cost and potential risks, its application is reserved for specific cases.

The only recommended treatment for fish allergy is complete avoidance of fish for life. However, promising new therapeutic approaches based on immunomodulation are currently being developed. These treatments offer hope for the future of patients with this condition.

This review article aims to provide an overview of the literature on fish allergy in pediatric patients, with a focus on the IgE-mediated form. Topics such as the prevalence and epidemiology of fish allergy, the specific allergens involved, clinical manifestations, underlying pathophysiological mechanisms, natural history and treatment options available will be addressed.

Keywords

IgE-mediated food allergy, fish allergy, fish hypersensitivity, pediatrics, parvalbumin.

Introdução

A alergia alimentar é uma das quatro manifestações da marcha atópica, juntamente com a rinite alérgica, a asma e o eczema atópico. [1] Trata-se de uma condição potencialmente ameaçadora da vida, com um impacto negativo na qualidade de vida das crianças afetadas e seus cuidadores, quer pela ansiedade que gera, quer pelas restrições alimentares que se impõem. [2]

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da sua prevalência, representando um problema de saúde importante sobretudo nos países desenvolvidos. A nível mundial, calcula-se que afete cerca de 4% das crianças. [1–5]

A AA pode ser definida como uma resposta de hipersensibilidade a um alergénio alimentar específico. Não corresponde a uma entidade única, mas sim a um espectro de condições clinicopatológicas. De acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente, pode ser classificada em: IgE-mediada, não IgE-mediada (mediada por células) e mista, envolvendo ambos os mecanismos. É fundamental distinguir a AA de outros tipos de reações adversas a alimentos, que não envolvem o sistema imunitário. [1–6]

Em teoria, qualquer alimento pode desencadear uma reação alérgica. Contudo, os alimentos envolvidos com maior frequência na alergia alimentar em idade pediátrica pertencem a um grupo restrito e são, essencialmente, os frutos secos, o peixe, o marisco, o ovo, o leite de vaca, o trigo e a soja. Estima-se que estes sejam responsáveis por 90% dos casos de alergia alimentar. [1,3,5,6]

Recentemente, tem-se assistido a um aumento do consumo de peixe, sobretudo devido ao seu elevado valor nutricional. O peixe é visto, tradicionalmente, como uma alternativa saudável à carne e constitui uma fonte de proteína, antioxidantes e, ainda mais relevante, ácidos gordos ómega 3, representando uma mais valia na dieta da criança em crescimento. Ademais, o seu consumo associa-se a vários benefícios para a saúde, por exemplo na prevenção de doenças cardiovasculares e neoplasias e no controlo da glicemia. No entanto, este aumento do consumo traduziu-se num incremento do número de casos reportados de reações adversas ao peixe. [7–12]

De acordo com o mais recente relatório do Observatório Europeu do Mercado dos Produtos da Pesca e da Aquicultura [13], Portugal é o país da União Europeia com maior consumo de peixe. Além disso, um estudo de 2016 concluiu que, na população portuguesa, o peixe é uma das principais causas de alergia alimentar. [14]

Assim, com este trabalho, pretende-se fornecer uma visão geral do conhecimento atual sobre a alergia ao peixe em idade pediátrica. São abordados os alérgenos mais frequentemente envolvidos, bem como vários aspetos relativos à patologia: epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico e história natural. Por último, são discutidos os mais recentes avanços no tratamento e as estratégias mais adequadas na gestão destes doentes.

Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica foi efetuada na plataforma MEDLINE, através do motor de busca *PubMed*. As palavras-chave utilizadas, de acordo com a terminologia *MeSH*, foram as seguintes: “*IgE-mediated fish allergy*”, “*fish allergy in children*”, “*fish allergy in childhood*”, “*fish allergens*”. A chave obtida foi a seguinte: $((\textit{fish allergy children}) \textit{OR} (\textit{fish allergy childhood})) \textit{OR} (\textit{ige-mediated fish allergy}) \textit{OR} (\textit{fish allergens})$.

Encontra-se, abaixo, um diagrama (Fig. 1) que resume a seleção dos artigos.

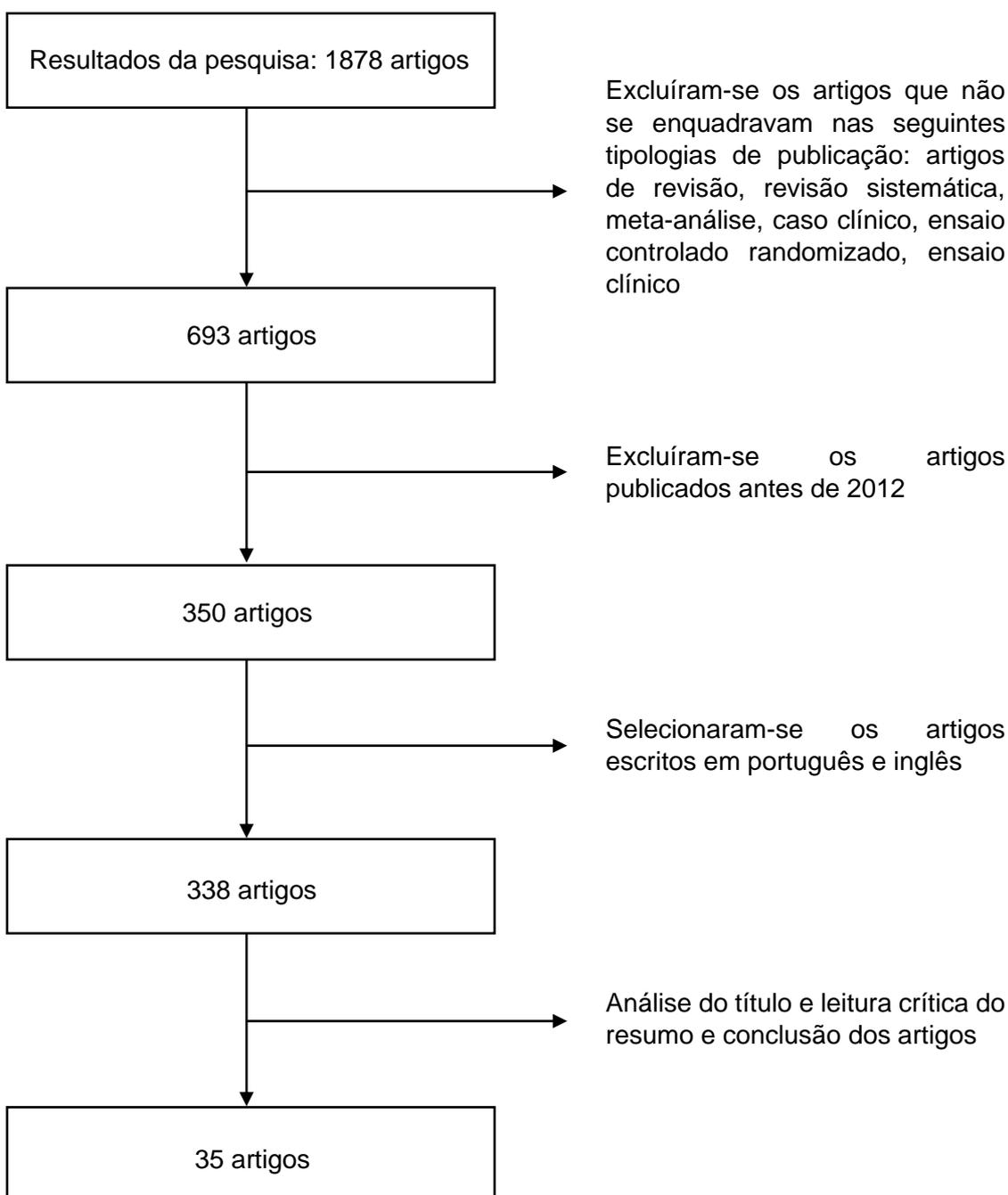


Figura 1 - Algoritmo de seleção dos artigos incluídos na revisão da literatura.

Os critérios de inclusão aplicados foram os seguintes: tipologia de publicação ser revisão, revisão sistemática, meta-análise, caso clínico, ensaio controlado randomizado, ensaio clínico; artigos publicados desde janeiro de 2012 até ao presente, escritos em inglês e português; relevância para o trabalho (determinada pela análise do título e leitura crítica do resumo e conclusão).

Outras publicações, pertinentes para este trabalho, foram identificadas a partir das referências dos artigos selecionados e foram, ainda, incluídas publicações mais antigas, consideradas relevantes para a contextualização histórica da patologia.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada no período decorrido entre janeiro e março de 2023.

Resultados

1. Epidemiologia e prevalência

Apesar da noção de que a frequência da alergia ao peixe tem vindo a aumentar, a sua prevalência exata não é conhecida [12]. Há vários fatores que dificultam a determinação da prevalência exata da alergia ao peixe, nomeadamente: a variação de acordo com a disponibilidade e os padrões de consumo de cada região geográfica, sendo que a prevalência será mais elevada nas áreas onde se verifica maior consumo; o facto de poder ser confundida com reações pseudoalérgicas ou alergia ao marisco; e as diferentes maneiras de reportar a alergia, isto é, auto-reportada, confirmada por teste cutâneo em picada (SPT), confirmada por IgE específicas (sIgE) ou confirmada por prova de provocação oral (PPO) [7,10].

Uma revisão sistemática que incluiu 61 artigos [15] demonstrou que a prevalência da alergia ao peixe varia entre 0 e 7%, dependendo da região geográfica e do método de diagnóstico. A prevalência confirmada por PPO, por sua vez, varia entre 0 e 0.3%.

Em Portugal, os estudos acerca da prevalência de alergia alimentar em idade pediátrica, incluindo da alergia ao peixe, são escassos. Almeida et al. [16], em 1999, avaliaram a prevalência de AA e identificaram os principais alimentos responsáveis numa população de 4879 crianças, observadas ao longo de um período de 12 meses. Concluíram que a prevalência de alergia alimentar na amostra estudada era de 8.5% e que o peixe era o terceiro alergénio mais frequente, sendo responsável por 6.9% dos casos de AA.

Mais recentemente, Jorge et al., 2017 [17] realizaram um estudo com o intuito de determinar a prevalência de alergia alimentar IgE-mediada em crianças, selecionadas aleatoriamente da população da região centro de Portugal. A prevalência estimada de alergia alimentar, correspondente às crianças com história clínica sugestiva e SPT positivo ou sIgE positivas, é de 1.4%. Os alimentos mais frequentemente implicados foram o peixe, o ovo e frutas como morango, kiwi, laranja e pêsego. Salienta-se o facto de, neste estudo, a prevalência de AA auto-reportada, calculada com base no questionário aplicado no início do estudo, ser significativamente superior (7.1%) à prevalência confirmada por SPT ou IgE.

Além disso, o peixe constitui uma das principais causas de anafilaxia na população pediátrica portuguesa [18]. Num estudo recente, que incluiu dados de 533 crianças que apresentaram anafilaxia [19], colhidos ao longo de 10 anos, concluiu-se que a alergia alimentar é a principal causa de choque anafilático na população pediátrica em Portugal. O peixe foi o alimento responsável por 8% dos casos de choque anafilático. Estes dados

corroboram os resultados obtidos num estudo anterior [20], com uma população de 64 crianças que reportaram anafilaxia ao longo de um ano, em que 7% dos casos se associaram ao consumo de peixe.

2. Classificação dos peixes

Os peixes dividem-se em duas classes: Osteichthyes, que correspondem aos peixes ósseos, e Chondrichthyes, que correspondem aos peixes cartilagosos, como os tubarões e as raias [21].

A maior parte dos peixes comestíveis pertence à classe dos Osteichthyes (peixes ósseos), que engloba 45 ordens e mais de 435 famílias.

Apesar da grande diversidade de peixes (já foram descritas mais de 30 000 espécies), aqueles que são consumidos com maior frequência pertencem a um número limitado de ordens, nomeadamente: Clupeiformes, como o arenque e a sardinha; Salmoniformes, como o salmão e a truta; Cypriniformes, como a carpa; Gadiformes, como o bacalhau, a pescada e o badejo; Siluriformes, como o peixe-gato; e Perciformes, como a perca, a cavala e o atum [22].

3. Alergénios

A identificação e caracterização dos alergénios das várias regiões e espécies de peixe facilitam o diagnóstico, o tratamento e a prevenção das reações alérgicas [7,23].

A presença de alergénios já foi descrita em mais de 40 espécies de peixe. Contudo, até à data, menos de 0.5% das espécies foram analisadas a nível molecular, sendo que estas correspondem essencialmente a peixes consumidos na Europa, como a carpa, o bacalhau, a truta, o salmão e o atum [21,24].

Os alergénios do peixe que já foram identificados estão presentes em vários dos seus constituintes, como músculo, pele, osso, ovas, líquido seminal e sangue. A parte mais frequentemente consumida é o músculo [23].

Já foram identificados inúmeros alergénios do peixe. Estes podem ser classificados em alergénios *major* ou *minor*, de acordo com a sua frequência. A parvalbumina, a aldolase A, a enolase β , a tropomiosina e a vitelogenina encontram-se registadas como

alergénios oficiais do peixe e a sua nomenclatura é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) [23].

3.1 Parvalbumina

A parvalbumina é o alergénio *major* do peixe, sendo responsável por mais de 95% das reações alérgicas associadas ao consumo deste alimento [25,26]. Trata-se de uma proteína muscular de baixo peso molecular (9 a 14 kDa), que pertence à família “EF-hand”. Tem uma estrutura muito estável, sendo resistente a altas temperaturas, à digestão enzimática e ao processamento alimentar. É mais abundante no tecido muscular claro e está envolvida essencialmente no equilíbrio iónico celular e no relaxamento muscular [25,27].

Foi identificada pela primeira vez como um alergénio do peixe no bacalhau do Báltico, em 1969, por Aas et al., 1969 [28], tendo sido designada Gad c 1. Desde aí, vários estudos já demonstraram a alergenicidade desta proteína em múltiplos tipos de peixe, tais como a carpa, o salmão, o atum, a cavala e a sardinha [7,26,29].

As parvalbuminas estão presentes em todos os seres vivos vertebrados e, em termos filogenéticos, dividem-se em duas linhagens distintas, a α e a β , com diferentes propriedades bioquímicas. A parvalbumina β está presente sobretudo em peixes ósseos, enquanto a parvalbumina α é expressa sobretudo em peixes cartilagosos [23,25,27,29].

Apesar de serem homólogas, a parvalbumina α parece estar associada a menor alergenicidade, em comparação com a β [30]. Kalic et al., 2019 [27] demonstraram, num grupo de 11 doentes com alergia a peixes ósseos, que a grande maioria era tolerante a raia, um peixe cartilaginoso que apresenta maioritariamente parvalbumina α . Num outro estudo com 34 crianças alérgicas ao peixe, Calderon-Rodriguez et al., 2016 [31] reportaram uma tolerância de 100% ao galhudo-malhado (pequeno tubarão), comprovando-se que apresenta menor alergenicidade. Estes dados são de extrema relevância porque permitem que o peixe faça parte da dieta dos doentes alérgicos. É necessária uma avaliação clínica rigorosa, para determinar que tipos de peixe podem ser ingeridos com segurança. A inclusão de peixes cartilagosos nas rotinas de diagnóstico da alergia ao peixe pode evitar restrições alimentares desnecessárias.

Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Clu h 1	<i>Clupea harengus</i>	12 kDa
Cten i 1	<i>Ctenopharyngodon idella</i>	9 kDa
Cyp c 1	<i>Cyprinus carpio</i>	12 kDa
Gad c 1	<i>Gadus callarias</i>	12 kDa
Gad m 1	<i>Gadus morhua</i>	12 kDa
Lat c 1	<i>Lates calcarifer</i>	11.5 kDa
Lep w 1	<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>	11.5 kDa
Onc m 1	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	12 kDa
Pan h 1	<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>	11 kDa
Ras k 1	<i>Rastrelliger kanagurta</i>	11.3 kDa
Sal s 1	<i>Salmo salar</i>	12 kDa
Sar sa 1	<i>Sardinops sagax</i>	12 kDa
Sco s 1	<i>Scomber scombrus</i>	12 kDa
Seb m 1	<i>Sebastes marinus</i>	11 kDa
Sole s 1	<i>Solea solea</i>	11 - 14 kDa
Thu a 1	<i>Thunnus albacares</i>	11 kDa
Xip g 1	<i>Xiphias gladius</i>	11.5 kDa

Tabela 1 – Parvalbuminas identificadas em diferentes espécies, que se encontram registadas na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

3.2 Colagénio

O colagénio tipo 1 foi identificado como o segundo alergénio do peixe, em 2000, no Japão, por Sakaguchi et al., 2000 [32]. Trata-se de uma proteína estrutural, abundante na pele, espinhas e músculos dos peixes. É utilizado em larga escala em cosméticos e nas indústrias farmacêutica e alimentar, por vezes sob a forma de gelatina de peixe, obtida através da extração e subsequente hidrolisação do colagénio [24,33].

A relevância clínica do colagénio e da gelatina na alergia ao peixe ainda não é totalmente compreendida. Vários estudos têm sugerido que o colagénio e a gelatina do peixe têm uma fraca alergenicidade [34,35]. Contudo, encontram-se descritos casos de choque anafilático após ingestão de gelatina de peixe, presente em suplementos

dietéticos [36] e gomas [37]. Tamura et al., 2018 [38] também reportaram um caso de alergia à enguia (um peixe rico em colagénio), mediada por anticorpos IgE contra o colagénio. Além disso, um estudo de 2016, realizado no Japão [39] demonstrou que 50% dos indivíduos com alergia ao peixe apresentava IgE específica contra o colagénio da cavala, enquanto apenas 44% dos indivíduos apresentava IgE contra a parvalbumina da cavala. Mais recentemente, um estudo realizado em 101 crianças australianas com alergia ao peixe [33] concluiu que 21% da população estava sensibilizada para o colagénio do salmão, atum e robalo. Oito das crianças sensibilizadas para o colagénio não apresentava IgE específicas contra a parvalbumina de algumas espécies de peixes. Foi ainda demonstrada ativação dos basófilos, pela IgE específica contra o colagénio.

Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Lat c 6	<i>Lates calcarifer</i>	130 – 140 kDa
Sal s 6	<i>Salmo salar</i>	130 – 140 kDa

Tabela 2 – Colagénios identificados em diferentes espécies, que se encontram registados na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

3.3 Enolase e aldolase

A aldolase A e a enolase β são consideradas alergénios *minor* do peixe. Ambas as proteínas são abundantes no músculo do peixe e desempenham um importante papel no metabolismo da glicose, uma vez que são enzimas glicolíticas [29].

Foram identificadas como alergénios do peixe, pela primeira vez, no salmão do Pacífico e no sargo, respetivamente [7,25]. Kuehn et al., 2013 [40], demonstraram a presença destas proteínas como alergénios importantes em peixes de consumo frequente, como o atum, salmão e bacalhau. Os autores concluíram que a aldolase A e a enolase β são relevantes no diagnóstico da alergia ao peixe, particularmente quando não se verifica a presença de anticorpos IgE específicos contra a parvalbumina. No mesmo estudo, verificaram também que, tanto a aldolase A como a enolase β , são sensíveis à elevação térmica, visto que uma temperatura superior a 90°C durante 1 a 5 minutos destruiu a sua conformação tridimensional.

Além disso, estas enzimas são ainda reconhecidas como alergénios da carne de galinha: Gal d 9 (enolase β) e Gal d 10 (aldolase A) [11].

.Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Cyp c 2	<i>Cyprinus carpio</i>	47 kDa
Gad m 2	<i>Gadus morhua</i>	47.3 kDa
Pan h 2	<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>	50 kDa
Sal s 2	<i>Salmo salar</i>	47.3 kDa
Thu a 2	<i>Thunnus albacares</i>	50 kDa

Tabela 3 – Enolases β identificadas em diferentes espécies, que se encontram registadas na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Gad m 3	<i>Gadus morhua</i>	40 kDa
Pan h 3	<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>	40 kDa
Sal s 3	<i>Salmo salar</i>	40 kDa
Thu a 3	<i>Thunnus albacares</i>	40 kDa

Tabela 4 – Aldolases A identificadas em diferentes espécies, que se encontram registadas na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

3.4 Tropomiosina

A tropomiosina é uma proteína muscular, considerada um alergénio alimentar *major* dos invertebrados, sobretudo dos crustáceos e moluscos. Em contraste, a tropomiosina dos vertebrados apresenta baixa alergenicidade [11].

Esta proteína foi identificada pela primeira vez como um alergénio do peixe, por Liu et al., 2013 [41] em indivíduos com alergia à tilápia de Moçambique (*Oreochromis mossambicus*). González-Fernández et al., 2016 [42] relataram um caso de um homem de 19 anos de idade, em que se verificou que a presença de IgE contra tropomiosinas de várias espécies estava associada ao aparecimento de sintomas gastrointestinais após a ingestão de diferentes tipos de peixe. Mais recentemente, um estudo [43] que incluiu 77 crianças com alergia ao peixe demonstrou a presença de ligação IgE à tropomiosina do peixe-gato e do salmão.

Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Ore m 4	<i>Oreochromis mossambicus</i>	33 kDa
Pan h 4	<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>	35 kDa
Sal s 4	<i>Salmo salar</i>	37 kDa

Tabela 5 – Tropomiosinas identificadas em diferentes espécies, que se encontram registadas na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

3.5 Vitelogenina

É o principal alergénio presente nas ovas, frequentemente consumidas na forma de caviar. Foi identificada pela primeira vez como um alergénio do peixe no caviar de baleia beluga. Esta proteína é resistente à digestão enzimática, sugerindo que os alergénios com relevância clínica são fragmentos da vitelogenina, nomeadamente a lipovitelina e o componente β [10].

Nomenclatura	Espécie	Peso Molecular
Onc k 5	<i>Oncorhynchus keta</i>	18 kDa

Tabela 6 – Vitelogenina identificada no salmão do Pacífico e que se encontra registada na base de dados da *World Health Organization/International Union of Immunological Societies* (<http://allergen.org/>).

3.6 Outros

Já foram identificados outros potenciais alergénios do peixe, nomeadamente: o aldeído fosfato isomerase, no bacalhau; a triosefosfato isomerase, a frutose bifosfato isomerase e a albumina sérica, no salmão; a creatinina cinase, no atum; e, ainda, o gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase. No entanto, a relevância clínica destes alergénios permanece desconhecida e carece de mais investigação [10,23,44].

4. Reatividade cruzada

Os peixes consumidos a nível mundial pertencem a uma vasta gama de espécies com origem em classes, muitas vezes, distantes do ponto de vista evolutivo. Ainda assim, estima-se que os alérgenos de diferentes espécies de peixes partilhem entre si 50 a 75% de sequências idênticas. Devido a esta semelhança tão elevada, calcula-se que mais de 90% das pessoas com alergia a este alimento apresentem reatividade cruzada para vários tipos de peixe, daí que seja recomendada a evicção de todos os peixes e seus derivados. Além disso, pensa-se que a probabilidade de estes doentes reagirem a parvalbuminas de mais do que uma espécie seja de 50% [11,26,45].

Vários estudos mostraram que esta reatividade cruzada se deve essencialmente à sensibilização para vários epítomos das parvalbuminas, localizados em regiões altamente conservadas, em particular nos sítios de ligação iónica. [26,46]

Já foram caracterizados vários epítomos de parvalbuminas de diferentes espécies de peixe, nomeadamente do bacalhau do Báltico (Gad c 1), da carpa (Cyp c 1), da cavala do Pacífico (Sco j 1), do salmão do Atlântico (Sal s 1), do Bacalhau do Atlântico (Gad m 1) e da perca gigante (Lat c 1) [47].

Apesar de a maioria dos doentes apresentar reatividade cruzada, com alergia a várias espécies de peixes, estão descritos na literatura casos de monossensibilização, em que os doentes são alérgicos a apenas uma espécie de peixe, com boa tolerância para várias outras espécies. Encontram-se descritas situações de monossensibilização a linguado, espadarte, tilápia, atum, para salmão e outros peixes salmonídeos [29]. Mais recentemente, Bragança et al, 2022 [48] descreveram um caso de uma paciente com monossensibilização ao peixe vermelho, provavelmente mediada por uma isoforma da parvalbumina com peso molecular de 11 kDa. Argiz et al, 2019 [49] também reportaram um caso de uma doente com alergia exclusiva ao congro, mediada por uma parvalbumina β , que aparenta comportar-se como um alérgeno seletivo deste peixe, visto que não foi reconhecida nos restantes extratos testados.

As reações cruzadas não se verificam somente entre espécies diferentes de peixe. No entanto, o conhecimento de reatividade cruzada entre o peixe e outros alimentos ainda é limitado.

Até à data, os estudos acerca da reatividade cruzada entre peixe e marisco são escassos [7]. No entanto, ao contrário do que se supunha inicialmente, estas reações parecem ser raras. Peixoto et al., 2018 [50] reportaram um caso em que as

manifestações associadas à ingestão de peixe se deveram a reatividade cruzada entre as tropomiosinas do marisco e do peixe.

Também se encontram descritos casos de reatividade cruzada entre peixe e carne de aves. González-de-Olano et al., 2012 [51] relataram um caso de uma mulher com antecedentes de alergia ao peixe que desenvolveu sensação de aperto torácico e pieira após a ingestão de carne de galinha. A parvalbumina foi identificada como o alergénio responsável e foi comprovada a existência de reatividade cruzada. Kuehn et al., 2016 [52] desenvolveram um estudo em que identificaram três novos alergénios da carne de galinha, da família das parvalbuminas (Gal d 8), enolases (Gal d 9) e aldolases (Gal d 10), envolvidos nas reações cruzadas entre este alimento e o peixe. Barbarroja-Escudero et al., 2019 [53] descreveram um caso de reação cruzada entre peixe, carne de galinha e carne de peru, associada a um novo alergénio com reatividade cruzada – a actina α .

Além disso, está documentado um caso de reatividade cruzada entre peixe e carne de crocodilo, sendo a parvalbumina o alergénio em causa [54] e, ainda, Hilger et al., 2004 [55] descreveram a existência de reatividade cruzada *in vitro* entre a parvalbumina do bacalhau e as parvalbuminas da rã comum (*Rana esculenta*).

5. Alergenicidade

A alergenidade de cada espécie depende fundamentalmente de dois fatores: a alergenidade induzida pelos próprios alergénios, com especial destaque para a parvalbumina, e a quantidade em que estes estão presentes [23].

Em relação ao primeiro fator, foi referido anteriormente que a parvalbumina α parece apresentar menor alergenidade do que a parvalbumina β .

No que diz respeito ao segundo fator, sabe-se que o teor em parvalbumina varia significativamente de peixe para peixe, dependendo da espécie em causa, do padrão de comportamento migratório, do tamanho do espécimen e, ainda, do tipo de tecido muscular em questão. De facto, segundo, Kuehn et al., 2010 [56], os níveis de parvalbumina podem ser até 100 vezes superiores no tecido muscular da carpa, quando comparada com o atum ou a cavala. Num estudo realizado por Kobayashi et al., 2016 [57], verificou-se que o conteúdo de parvalbumina é superior no músculo claro, quando comparado com o músculo escuro. Observou-se, ainda, que mesmo no músculo claro há variabilidade no teor de parvalbumina: os músculos dorsais e a parte rostral dos

músculos apresentem maior quantidade, em comparação com os músculos ventrais e a região caudal, respetivamente. Além disso, percebeu-se que os peixes sedentários têm níveis elevados de parvalbumina, enquanto as espécies migratórias apresentam quantidades inferiores. Por último, concluiu-se que a alergenicidade das várias espécies de peixe é aproximadamente proporcional à quantidade de parvalbumina presente. Contudo, existem algumas exceções, nomeadamente as espécies *Sebastes ruberrimus* e *Beryx splendens*, que apresentam elevado teor de parvalbumina, mas baixa reatividade IgE.

Adicionalmente, sabe-se que os efeitos físicos e químicos dos métodos de processamento alimentar também podem influenciar a alergenicidade dos vários tipos de peixe. devido à degradação ou oligomerização da parvalbumina, o que, por sua vez, pode aumentar ou diminuir o número de epítomos que se ligam à IgE [29].

Nos peixes enlatados, a parvalbumina apresenta menor alergenicidade, o que permite o consumo destes peixes por doentes que não toleram a forma fresca [7]. Bernhisel-Broadbent et al., 1992 [58] lideraram um estudo que incluiu 45 doentes com alergia alimentar, 18 deles alérgicos ao peixe, que realizaram prova de provocação duplamente cega controlada por placebo com atum enlatado. O resultado da DBPCFC foi negativo, inclusive para 2 doentes com alergia ao salmão que foram testados com salmão enlatado. Um estudo mais recente [59], que analisou os efeitos do processamento na alergenicidade de vários peixes processados através da avaliação da ligação IgE no soro de doentes alérgicos, mostrou que nenhum paciente apresentava reatividade IgE in vitro contra a parvalbumina do atum enlatado, corroborando as observações do estudo referido anteriormente [58].

6. Mecanismos fisiopatológicos e manifestações clínicas

A forma mais frequente de alergia ao peixe, e que constitui o principal foco deste trabalho, corresponde à forma IgE mediada, isto é, reações de hipersensibilidade tipo 1, em que os indivíduos afetados desenvolvem anticorpos IgE contra alérgenos específicos dos alimentos [10,60].

A apresentação clínica da alergia ao peixe IgE-mediada é semelhante à de outras alergias alimentares. Na forma IgE-mediada, a reação é imediata, com início geralmente nos primeiros 30 minutos e até 2 horas após a exposição ao peixe. Os sintomas clássicos podem envolver um ou mais sistemas, nomeadamente: a pele, o sistema respiratório, o trato gastrointestinal e o aparelho cardiovascular [23,60].

As manifestações cutâneas incluem eritema, urticária, prurido e angioedema na pálpebra, face e/ou lábios. Os sintomas gastrointestinais mais frequentes são dor abdominal, náuseas, diarreia e vômitos. Em relação ao aparelho respiratório, pode verificar-se broncospasmo, asma e rinite alérgica. A anafilaxia é a forma mais severa de alergia e caracteriza-se por uma reação sistémica, de início rápido e potencialmente ameaçadora da vida [7,10].

A exposição aos alergénios ocorre com maior frequência pelo trato gastrointestinal, após ingestão. Contudo, também pode acontecer através do contacto com a pele ou pela inalação de proteínas sob a forma de aerossóis, geradas durante a cozedura ou no processamento dos alimentos [23,61].

Ambientes ocupacionais como lotas, indústrias da pesca e do processamento alimentar, cozinhas e restaurantes estão associados a importantes níveis de exposição a alergénios do peixe, sobretudo através da inalação de partículas aerossolizadas e do contacto com a pele, resultante do manuseamento direto do peixe. Os sintomas mais frequentes na alergia ocupacional são rinite alérgica, asma e manifestações cutâneas, tais como urticária e dermatite de contacto [62-65].

Num estudo epidemiológico com uma amostra de 594 trabalhadores da indústria do processamento do peixe, Jeebhay et al., 2008 [66] reportaram uma prevalência de sensibilização ao peixe de 7%; 2.6% dos trabalhadores apresentava rinoconjuntivite alérgica ocupacional e 1.8% tinha asma ocupacional.

A parvalbumina também está envolvida na sensibilização ao peixe por inalação, em ambiente ocupacional. Em contraste com a forma alimentar, em que os doentes reconhecem principalmente uma forma monomérica da parvalbumina, os doentes com alergia ocupacional parecem reconhecer isoformas da parvalbumina com peso molecular mais elevado, nomeadamente dímeros e oligómeros [21]. Além disso, Shimojo, 2017 [64] reportaram um caso de alergia ocupacional através do contacto com a pele, em que identificaram a actina- α -3 como o alergénio responsável.

7. Diagnóstico

Em termos práticos, o diagnóstico de alergia alimentar baseia-se na colheita de uma história clínica completa e na realização de testes que confirmem a sensibilização. Estes podem ser *in vivo*, como é o caso dos *skin-prick tests* ou testes cutâneos em picada e

das provas de provocação oral, ou testes *in vitro*, nomeadamente a avaliação das IgE específicas [7].

7.1 História clínica

A colheita de uma história clínica detalhada é crucial para um diagnóstico preciso. É fundamental caracterizar bem o(s) episódio(s) de alergia, questionando acerca do tipo e quantidade de peixe que foi ingerido, o método de preparação do alimento (se cru, cozido, assado, enlatado ou outro), o intervalo de tempo entre a ingestão e o aparecimento dos sintomas, a duração e caracterização dos mesmos (nomeadamente, os sistemas afetados: pele e mucosas, gastrointestinal, respiratório, cardiovascular), tratamento administrado e se há antecedentes de episódios semelhantes e quando ocorreu o último. É, também, necessário averiguar a existência de antecedentes pessoais ou familiares de atopia [2,11,67].

7.2 Testes cutâneos por picada

Os testes cutâneos por picada são frequentemente a primeira linha na suspeita de alergia, por serem rápidos, fáceis de aplicar, pouco dispendiosos e terem um baixo risco associado [7,10,68].

Permitem rastrear reações de hipersensibilidade mediadas por IgE, através da observação da reatividade cutânea a extratos comerciais de alimentos.

Aplica-se uma gota de cada solução contendo os extratos que se pretende testar. Utiliza-se a histamina (1 a 10mg/ml) como controlo positivo e uma solução salina de glicerol a 50% como controlo negativo. Com auxílio de uma lanceta, efetua-se uma picada superficial no local de cada gota, para facilitar a penetração dos alergénios. Após 15 a 20 minutos de espera, faz-se a leitura do teste, avaliando as dimensões do eritema e da pápula. Classifica-se o teste como sendo positivo se surgir uma pápula com diâmetro superior a 3mm [7,67,68].

Apesar de os SPT terem uma elevada sensibilidade, apresentam baixa especificidade e valor preditivo positivo muitas vezes inferior a 50% [7,10].

Um SPT positivo a um alimento, constitui um meio rápido para detetar sensibilização alimentar mediada por IgE sendo-lhe reconhecida uma sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de apenas 50%, não provando por isso, que o alimento é causal [1].

Pelo contrário, um SPT negativo a alimentos, transmite uma maior informação na exclusão de alergia alimentar mediada pela IgE, apresentando um valor preditivo negativo superior a 95%, constituindo, deste modo, um forte indicador de ausência de uma reatividade alérgica mediada por IgE [2]. A sua credibilidade é ainda prejudicada pela variabilidade na constituição dos extratos, verificando-se ausência de padronização dos alergénios incluídos e presença de conservantes [11,67].

Além disso, a disponibilidade de extratos comerciais de peixes é um tanto limitada, quando comparada com a variedade de peixes que são consumidos. Para colmatar esta falha, é possível realizar testes *prick-to-prick*, com alimentos frescos. Com o auxílio de uma lanceta, pica-se o alimento e de seguida a pele do doente, ocorrendo assim a exposição ao alergénio. Uma alternativa consiste em picar o alimento previamente colocado sobre a pele do doente. O restante procedimento, bem como a interpretação dos resultados é semelhante ao descrito para o SPT. Todavia, esta metodologia também apresenta algumas limitações, sobretudo no que diz respeito à variabilidade da fonte alergénica e baixa reprodutibilidade do teste [7,61,67,68].

7.3 IgE específicas

Consiste na identificação da presença de anticorpos IgE contra alergénios específicos. Existem vários sistemas para a quantificação das sIgEs, nomeadamente: HYPEC-288 (Hycor-Agilent), Immunulite (Siemens) e ImmunoCAP (ThermoFisher Phadia). O ImmunoCAP é o mais frequentemente usado e dispõe, atualmente, de 28 extratos de peixe para quantificação das sIgEs.

Para prever a reatividade clínica, é possível definir os pontos de diagnóstico. Por exemplo, na alergia ao peixe, mais especificamente na alergia ao bacalhau, Sampson et al., 2001 [69] determinaram que níveis de IgE superiores a 20kU/L em crianças são fortemente preditivos (confiança superior a 95%) de uma reação positiva. No entanto, são necessários mais estudos para determinar os valores de sIgE que predizem alergia para as espécies de peixe mais consumidas [61].

7.4 Prova de provocação oral

A prova de provocação oral é o método preferencial para o diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, é um teste mais demorado, que exige mais tempo e recursos financeiros e que acarreta um grande risco para os doentes [7,25]. Consiste na

administração, por via oral, de quantidades progressivamente maiores do alergénio suspeito, até se atingir a dose corresponde a uma porção adequada à faixa etária da criança [2]. Existem 3 modalidades:

- Prova de provocação oral aberta: em que quer o doente, quer os membros da equipa médica sabem que alimento está a ser testado.
- Prova de provocação oral cega controlada por placebo (*single-blind placebo-controlled food challenge* – SBPCFC): em que o paciente desconhece o alimento que está a ser testado.
- Prova de provocação duplamente cega controlada por placebo: em que, tanto o doente, como os membros da equipa médica, desconhecem o alimento que está a ser testado. Constitui o método diagnóstico de eleição.

Considera-se que a prova é negativa se não ocorrerem sintomas, após a administração do alimento suspeito na dose correspondente a uma porção adequada à idade da criança.

Uma vez que alguns doentes com alergia ao peixe conseguem tolerar determinadas espécies de peixe, a PPO também é útil para identificar quais as espécies que são seguras para consumo, caso existam, evitando restrições alimentares desnecessárias [61].

7.5 Diagnóstico resolvido por componentes

A baixa especificidade dos SPT e das sIgE, juntamente com o elevado custo e as questões de segurança associadas às PPO, conduziram ao desenvolvimento de um novo teste de diagnóstico, que permitisse ultrapassar estes obstáculos. Deste modo, o diagnóstico resolvido por componentes ou *component-resolved diagnosis* (CRD) quantifica os anticorpos IgE para componentes de alergénios individuais, na forma de proteínas ou péptidos, fornecendo mais detalhes acerca do perfil de sensibilização dos doentes [7,25,67].

A sua utilidade já se encontra bem estabelecida na alergia ao amendoim. Na alergia ao peixe, as parvalbuminas rCyp c 1 e rGad c podem ser quantificadas através do sistema ImmunoCAP (Thermo Fisher Phadia). No entanto, esta metodologia requer um maior volume de soro dos pacientes, uma vez que analisa cada componente dos alergénios individualmente, o que pode limitar a sua aplicação, sobretudo em doentes pediátricos. A utilização de painéis que incluam alergénios *minor* do peixe, tais como as enolases,

aldolases e possivelmente o colagénio, melhoraria o valor diagnóstico deste teste. Em geral, o CRD fornece mais informações acerca da reatividade cruzada e o risco de reações graves, mas não dispensa a necessidade de PPO em muitos doentes [7,67].

7.6 Teste de ativação dos basófilos

O teste de ativação dos basófilos ou *Basophil Activation Test* (BAT) emergiu como uma ferramenta útil no diagnóstico de alergias alimentares, apresentando uma sensibilidade semelhante, mas especificidade superior aos testes de IgE. O objetivo do BAT é fornecer biomarcadores que permitam prever a reatividade clínica e a severidade da reação e, ainda, diminuir a necessidade de recorrer a PPO. Utiliza citometria de fluxo para determinar a expressão de marcadores de ativação na superfície dos basófilos, após a ligação de anticorpos IgE aos seus recetores. Apesar dos seus resultados promissores, o BAT é usado sobretudo em contexto de investigação e ainda não foi implementado na prática clínica, devido ao elevado custo associado e dificuldade técnica na sua execução [7,25].

8. Diagnóstico diferencial

É frequente atribuir-se a designação de alergia a qualquer reação adversa que ocorra após a ingestão de um alimento [44]. Uma vez que as situações inframencionadas são causa de quadros clínicos semelhantes à forma IgE-mediada da alergia ao peixe, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

8.1 Reações não-IgE mediadas

São situações mais raras e resultam de um mecanismo de hipersensibilidade mediado por células, sobretudo linfócitos T, mas também macrófagos, eosinófilos e neutrófilos. Incluem a proctocolite alérgica induzida por proteínas alimentares (*food protein-induced allergic proctocolitis*), a síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares e a esofagite e gastrite eosinofílica [1,68].

O peixe é um dos alimentos mais frequentemente implicados na FPIES, sobretudo em países Mediterrânicos. A apresentação pode ser aguda, a mais frequente, ou crónica. Na forma aguda, as manifestações surgem mais tardiamente que na alergia IgE-mediada, cerca de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento responsável e os sintomas

clássicos incluem vômitos profusos e diarreia, por vezes com muco ou sangue. O diagnóstico é clínico, uma vez que não existem testes laboratoriais que permitam a sua confirmação, e baseia-se na colheita de uma história clínica completa, com particular ênfase nos sintomas e na sua evolução temporal [10,25,70].

8.2 Alergia a *Anisakis simplex*

Anisakis simplex (AS) é um parasita que pode infetar o peixe, particularmente arenque, pescada, solha preta e bacalhau [44]. A ingestão de peixe contaminado com este parasita pode causar dois quadros distintos: anisaquíase alérgica, que surge após a sensibilização de indivíduos suscetíveis na sequência da ingestão de peixe parasitado por larvas de AS, e anisaquíase gastro-alérgica, que combina parasitose pelo AS com uma reação IgE-mediada e resulta da ingestão de larvas vivas. Estas situações são mais frequentes em países onde o hábito de ingerir peixe cru (por exemplo, no Japão) ou mal-cozinhado (como Itália e País Basco) faz parte das tradições gastronómicas [71–73].

As manifestações clínicas surgem entre algumas horas após a ingestão do peixe contaminado e variam desde manifestações alérgicas (como urticária, angioedema e broncospasma) a uma combinação destas com sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos e/ou diarreia), sobretudo na anisaquíase gastro-alérgica [44,71–73].

Deve-se suspeitar do diagnóstico em indivíduos que refiram reações intermitentes a algumas espécies de peixe ou quando os testes, SPT e/ou sIgE, são negativos para múltiplos extratos de peixe. O resultado negativo na PPO com peixe não infestado, juntamente com SPT e/ou sIgE positivas para AS são a favor do diagnóstico [44].

8.3 Intoxicação

A intoxicação por escombróide é a causa mais frequente de intoxicação alimentar por peixe a nível mundial. Resulta da ingestão de peixe contaminado das famílias Scombroidae e Scomberesocidae, tais como: cavala, bonito, albacora e gaiado. Espécies de bactérias, residentes no trato gastrointestinal dos peixes, que possuem a enzima histidina descarboxilase, são capazes de converter a histidina em histamina. O consumo de pescado contaminado, mesmo que cozinhado, pode mimetizar uma reação IgE-mediada. Os sintomas surgem, geralmente, 20 a 30 minutos após a ingestão do

peixe e incluem: rubor facial, urticária, dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, cefaleias e palpitações. O quadro é autolimitado e de curta duração. Deve-se suspeitar do diagnóstico quando vários indivíduos que ingeriram a mesma refeição apresentam sintomas semelhantes. Idealmente, o peixe deve ser conservado a uma temperatura igual ou inferior a 0°C, para evitar a proliferação bacteriana e a ativação da histidina descarboxilase [7,44,74].

9. História natural e prognóstico

A alergia ao peixe surge, habitualmente, entre os 9 e os 12 meses de idade [75]. Os dados existentes acerca da sua evolução natural são escassos. A grande maioria dos autores defende que, ao contrário do que acontece com outros alimentos, como o leite e o ovo, a alergia ao peixe, regra geral, não se resolve com a idade. [9,15,76] De facto, cerca de 80% dos indivíduos afetados mantêm-se alérgicos ao fim de 10 anos após o início dos sintomas. [9]

No entanto, existem alguns casos descritos na literatura de indivíduos que desenvolveram tolerância.

Solensky, 2003 [77] foi o primeiro a reportar um caso de resolução da alergia ao peixe. Um indivíduo do sexo masculino, de 68 anos de idade, com vários episódios de anafilaxia após a ingestão de peixe durante a infância e início da idade adulta, solicitou reavaliação da alergia, uma vez que pretendia reintroduzir o peixe na sua dieta. Foram efetuados SPT, para várias espécies de peixes (salmão, bacalhau, truta, atum e linguado), todas com resultado negativo e uma prova de provocação oral com linguado, também negativa. Oito meses depois desta avaliação, o paciente tinha retomado o consumo regular de atum, salmão e linguado, sem registo de novas reações alérgicas.

Pite et al., 2012 [78] descreveram o caso de um rapaz de 18 anos que apresentou resolução de um quadro alérgico severo e de longa data. A primeira reação alérgica ocorreu aos 10 meses. Aos 14 anos, aceitou tentar a reintrodução do peixe na dieta. Realizou provas de provocação oral para atum, linguado, salmão, pescada e bacalhau, que foram todas negativas. Posteriormente, manteve o consumo de peixe, incluindo pescada, sem registo de novas reações.

Mais recentemente, Okamoto et al., 2021 [79] relataram um caso de um rapaz que desenvolveu tolerância 16 meses após o diagnóstico. Desde o início do quadro que apresentava alergia apenas a duas espécies de peixe. Continuou a ingerir as espécies

que não desencadearam reação nas provas de provocação oral, 3 a 4 vezes por semana. Ao fim de 16 meses, a prova de provocação oral foi negativa para as 2 espécies que tinham desencadeado reação anteriormente.

Adicionalmente, já foram efetuados alguns estudos com grupos de doentes e que concluíram que alguns indivíduos desenvolvem tolerância.

Em Portugal, Costa et al., 2010 [75] desenvolveram um estudo em que acompanharam 9 doentes com alergia ao peixe, com idades compreendidas entre os 6 e os 27 anos. Ao fim de 3 anos de seguimento, verificou-se que 6 dos doentes mantinham alergia ao peixe e que os restantes 3 adquiriram tolerância a alguns peixes: 2 deles adquiriram tolerância ao linguado e ao atum; o outro, apenas ao atum. A tolerância foi confirmada através de provas de provocação oral (PPO).

Recentemente, um estudo prospetivo que acompanhou 58 crianças com alergia ao peixe ao longo de 3 anos [76] concluiu que 22% das crianças apresentava tolerância ao bacalhau no período de seguimento. Verificou-se ainda que um número significativo de adolescentes previamente alérgicos adquiriu tolerância. A percentagem de crianças com tolerância aumenta com a idade, sendo 3.4% na faixa dos 4 a 5 anos e aumentando para 45.6% no período da adolescência.

10. Tratamento

Conforme referido anteriormente, a maioria dos autores defende que a alergia ao peixe persiste na idade adulta, pelo que, de momento, o único tratamento eficaz é a evicção do consumo de peixe e seus derivados. Caso se verifique exposição acidental, é necessário recorrer a tratamento sintomático – anti-histamínicos, corticosteróides ou adrenalina [26].

A educação do paciente e a implementação de estratégias de prevenção são fundamentais para a redução do risco de exposição e reações alérgicas graves. O doente deve ser aconselhado a evitar todo o tipo de peixe. Caso deseje continuar a ingerir peixe, deverá ser submetido a testes, em meio hospitalar, para identificar quais as espécies seguras para o consumo. No domicílio, os utensílios ou recipientes que tenham contactado previamente com peixe não devem ser utilizados na confeção das refeições do doente alérgico. O mesmo se aplica a óleo que tenha sido usado para fritar alimentos que contêm peixe. Fora de casa, deve-se ter especial atenção com alimentos em que o peixe possa estar oculto, nomeadamente rissóis, pastéis, tartes, pratos de

marisco e alguns molhos. Os rótulos de alimentos processados industrialmente e de refeições congeladas devem ser lidos atentamente. No doente alérgico, a sensação de prurido ou edema dos lábios, boca ou garganta podem ser os primeiros sinais de uma reação alérgica, pelo que a refeição deve ser interrompida, para evitar a ingestão de uma maior quantidade do alimento causador da alergia [45].

O conhecimento cada vez mais aprofundado da estrutura molecular da parvalbumina permitiu o desenvolvimento de parvalbuminas recombinantes hipoalergénicas. Tendo em conta que a alergenicidade é determinada por epítomos conformacionais, alterações na conformação permitem criar proteínas sem epítomos de ligação IgE, mas que, ainda assim, geram uma resposta IgG. Isto representa um ponto de partida promissor para o desenvolvimento de vacinas contra a alergia ao peixe [7]. Num estudo efetuado recentemente, em modelos de roedores, verificou-se que os anticorpos resultantes da imunização passiva com uma parvalbumina hipoalergénica foram eficazes na proteção contra reações alérgicas [80].

Além disso, estão descritos alguns casos em que a utilização de imunoterapia oral foi bem-sucedida e os doentes apresentaram resolução do quadro de alergia. D'Amelio et al., 2016 [81] descreveram o caso de uma menina de 6 anos, com antecedentes de várias reações alérgicas perante a exposição a vários tipos de peixe (pescada, linguado, garoupa), em que a imunoterapia oral foi eficaz na indução de tolerância. O protocolo consistiu na administração de doses progressivamente maiores de pescada até se atingir tolerância, seguida de uma fase de manutenção, com a ingestão de uma dose constante de 40g de pescada a cada 2-3 dias, alternando com outros tipos de peixe. No final do protocolo, a doente tolerava a dose de 80g de pescada, 3 vezes por semana, alternada com 50g de outros peixes (atum, tamboril, robalo, linguado ou congro), duas vezes por semana, sem manifestações clínicas. Mais recentemente, Ugajin et al., 2021 [82] reportaram o caso de uma doente alérgica ao peixe com sensibilização para a parvalbumina, que apresentou resolução do quadro após imunoterapia oral com peixe hipoalergénico. Neste caso, o protocolo consistiu na ingestão diária de um filete de peixe, com uma quantidade crescente de parvalbumina. Para diminuir a alergenicidade da parvalbumina, o filete era cozido numa panela de pressão a 100kPa e 120°C durante 1 hora. Ao fim de dois anos de imunoterapia oral, a doente conseguia ingerir 66mg de parvalbumina sem apresentar sintomas.

11. Prevenção

A prevalência crescente da alergia alimentar, sobretudo nos países desenvolvidos, incentivou a procura de estratégias de prevenção primária, com particular foco na altura ideal para a introdução de cada alimento [83,84]. Alguns investigadores sugerem que a exposição precoce aos alergénios alimentares pode ser mais benéfica a longo prazo, enquanto outros argumentam que a introdução tardia destes alimentos é menos perigosa para as crianças. [84,85]

Apenas um estudo randomizado, designado *Enquiring About Tolerance* (EAT) [86], analisou o efeito da introdução precoce de múltiplos alimentos com potencial alergénico, incluindo o peixe. Os autores verificaram que o grupo com exposição precoce (3 meses) apresentava uma prevalência de alergia alimentar inferior, em comparação com o grupo com introdução na idade padrão (6 meses). No entanto, isto não se verificou para o peixe, em que a diferença entre os dois grupos não foi significativa. Um outro estudo, realizado por Jonsson et al., 2017 [87], concluiu que a introdução do peixe na dieta até aos 10 meses estava associada com menor risco de alergia.

Conclusão

O peixe é considerado um dos oito alergénios *major* na infância. A alergia ao peixe em idade pediátrica é uma problemática crescente, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Apesar de não se conhecer o valor exato da prevalência da alergia ao peixe, estima-se que afete até 7% das crianças em todo o mundo. Em Portugal, a informação disponível relativa à prevalência desta patologia na população pediátrica é ainda escassa, pelo que mais estudos devem ser realizados nesse sentido. Salienta-se que o cálculo da prevalência deve ter em atenção o método de diagnóstico utilizado, uma vez que há uma grande discrepância entre os valores obtidos para os diferentes métodos.

As reações IgE-mediadas são a forma mais frequente de alergia ao peixe. As manifestações variam desde sintomas ligeiros a situações potencialmente fatais, como a anafilaxia. A exposição aos alergénios pode ocorrer através do trato gastrointestinal, após ingestão, da pele, por contacto, e do trato respiratório, pela inalação.

A parvalbumina é o alergénio *major* do peixe e calcula-se que seja responsável por cerca de 95% das reações alérgicas a este alimento. Contudo, nos últimos anos, emergiu um número significativo de novos alergénios, alguns dos quais ainda sem relevância clínica compreendida. De momento, estão registados como alergénios oficiais do peixe a aldolase A, a enolase β , a tropomiosina e a vitelogenina.

O diagnóstico da alergia ao peixe baseia-se na colheita de uma história clínica detalhada e na realização de testes *in vivo* (SPT e *prick-to-prick test*) e/ou *in vitro* (sIgE). Em alguns casos específicos, pode ser necessário realizar prova de provocação oral, que continua a ser o método preferencial de diagnóstico. No entanto, estes testes apresentam algumas limitações, pelo que novos métodos estão a ser desenvolvidos, destacando-se o diagnóstico resolvido por componentes.

A evolução natural da alergia ao peixe ainda não está totalmente esclarecida. Apesar de se considerar que permanece ao longo da vida, há uma evidência crescente de que uma porção considerável destas crianças apresenta resolução do quadro de alergia.

Até à data, o único tratamento formalmente recomendado é a evicção de todos os tipos de peixe. Porém, uma vez que alguns doentes conseguem tolerar certos tipos de peixe, a realização de testes que permitam averiguar que espécies são seguras para consumo nestas circunstâncias é de extrema importância. Existem alguns casos descritos de resolução do quadro, após indução de tolerância com imunoterapia oral. Além disso,

coloca-se a possibilidade de, no futuro, ser possível prevenir as reações alérgicas ao peixe, através de vacinas que contêm parvalbumina recombinante hipoalergénica.

Em jeito de conclusão, e tendo em conta que a alergia ao peixe é uma problemática crescente, incentiva-se a realização de mais estudos, no sentido de aprofundar o conhecimento desta patologia, sobretudo no que diz respeito aos alérgenos implicados e à evolução natural da doença. É fundamental aprimorar os métodos de diagnóstico existentes, através da ampliação da gama de extratos disponíveis, abrangendo mais espécies de peixe, bem como da inclusão dos alérgenos identificados mais recentemente nos testes aplicados. Por último, é necessário explorar e desenvolver novas abordagens terapêuticas, que permitam melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Dra. Sónia Lemos e à Professora Doutora Cármen Bento, por me orientarem ao longo deste percurso. Agradeço-lhes pela disponibilidade e amabilidade com que sempre me receberam e por todo o conhecimento partilhado, que contribuiu para a concretização deste trabalho.

Aos meus pais e às minhas irmãs por todo o carinho e pelo apoio incondicional, com que acompanham todos os meus desafios pessoais e profissionais. Obrigada por acreditarem em mim, quando tudo o que faço é duvidar de que sou capaz. Obrigada por me terem permitido sonhar e chegar até aqui.

Aos amigos que fizeram parte desta jornada e sem os quais não teria sido possível chegar ao fim. Agradeço por me mostrarem que a vida não é apenas sobre trabalho e estudo, mas também sobre aproveitar as pequenas coisas e celebrar as conquistas juntos.

Por último, agradeço a todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico e que me inspiraram a ser melhor, por me incentivaram a estudar e a procurar saber sempre mais.

Bibliografia

1. Cosme-Blanco W, Arroyo-Flores E, Ale H. Food allergies. *Pediatr Rev.* 2020;41(8):403–13. doi: 10.1542/pir.2019-0037
2. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children—the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(3):253-269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253
3. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina.* 2020; 56(3):111. doi: 10.3390/medicina56030111.
4. Longo G, Berti I, Burks A, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet.* 2013;382(9905):1656-1664. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60309-8.
5. Devdas J, Mckie C, Fox A, Ratageri V. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr.* 2018;85(5):369-374. doi: 10.1007/s12098-017-2535-6.
6. Spolidoro G, Amara Y, Ali M, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(2):351-368. doi: 10.1111/all.15560.
7. Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L, et al. IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *Medicina.* 2021;57(1):76. doi: 10.3390/medicina57010076
8. Thalayasingam M, Lee B. Fish and Shellfish Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:152-161. doi: 10.1159/000375404.
9. Tsabouri S, Triga M, Makris M, Kalogeromitros D, Church M, Priftis K. Fish and shellfish allergy in children: Review of a persistent food allergy. *Pediatric Allergy Immunol.* 2012 ;23(7):608-15. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01275.x.
10. Kourani E, Corazza F, Michel O, Doyen V. What Do We Know About Fish Allergy at the End of the Decade? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(6):414-421. doi: 10.18176/jiaci.0381.
11. Kalic T, Radauer C, Lopata A, Breiteneder H, Hafner C. Fish Allergy Around the World - Precise Diagnosis to Facilitate Patient Management. *Front Allergy.* 2021;2:732178. doi: 10.3389/falgy.2021.732178.

12. Fernandes T, Costa J, Oliveira M, Mafra I. An overview on fish and shellfish allergens and current methods of detection. *Food Agric Immunol*. 2015;26(6):848–69. doi: 10.1080/09540105.2015.1039497.
13. European Market Observatory for Fisheries and Aquaculture Products. The EU Fish Market [documento online]. Luxemburgo: Publications Office of the European Union, 2021. Disponível em: <https://www.eumofa.eu/pt/the-eu-fish-market-2021-edition-is-now-online>
14. Lozoya-Ibáñez C, Morgado-Nunes S, Rodrigues A, Lobo C, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016;12:36. doi: 10.1186/s13223-016-0139-8.
15. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):264-272. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.015.
16. Almeida M, Prates S, Pargana E, Arêde C, Godinho N, Tavares C, et al. Alergia alimentar em crianças numa consulta de imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol*. 1999;7(3):167-71.
17. Jorge A, Soares E, Sarinho E, Lorente F, Gama J, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:40. doi: 10.1186/s13223-017-0212-y.
18. Fernandes R, Regateiro F, Pereira C, Faria E, Pita J, Todo-Bom A, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: one-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(2):81-88. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.45.
19. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Pereira A, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:1278–1286. doi: 10.1111/pai.13511.
20. Gaspar Â, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(6):197-205.
21. Sharp M, Lopata A. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(1):258-271. doi: 10.1007/s12016-013-8363-1.

22. Stephen J, Sharp M, Ruethers T, Taki A, Campbell D, Lopata A. Allergenicity of bony and cartilaginous fish – molecular and immunological properties. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):300-312. doi: 10.1111/cea.12892.
23. Ruethers T, Taki A, Johnston E, Nugraha R, Le T, Kalic T, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:28-57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.04.008.
24. Matricardi P, Kleine-Tebbe J, Hoffmann H, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
25. Klueber J, Schrama D, Rodrigues P, Dickel H, Kuehn A. Fish Allergy Management: From Component-Resolved Diagnosis to Unmet Diagnostic Needs. *Curr Treat Options Allergy*. 2019;6:322–337. doi: 10.1007/s40521-019-00235-w
26. Mukherjee S, Horka P, Zdenkova K, Cermakova E. Parvalbumin: A Major Fish Allergen and a Forensically Relevant Marker. *Genes (Basel)*. 2023;14(1):223. doi: 10.3390/genes14010223.
27. Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki A, Swoboda I, et al. Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):500-508. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.011.
28. Aas K, Elsayed S. Characterization of a major allergen (cod). Effect of enzymic hydrolysis on the allergenic activity. *J Allergy*. 1969;44(6):333-43. doi: 10.1016/0021-8707(69)90025-2.
29. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol*. 2014;5:179. doi: 10.3389/fimmu.2014.00179.
30. Dijkema D, Emons J, Van de Ven A, Elberink J. Fish Allergy: Fishing for Novel Diagnostic and Therapeutic Options. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):64-71 doi: 10.1007/s12016-020-08806-5.
31. Calderon-Rodriguez S, Pineda F, Perez R, Munoz C. Tolerability to dogfish in children with fish allergy. *Allergol Immunopathol*. 2016;44(2):167-169. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.007.

32. Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T, Irie S, Hori H, Imai A, et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:579–584. doi: 10.1067/mai.2000.108499.
33. Kalic T, Kamath S, Ruethers T, Taki A, Nugraha R, Le T, et al. Collagen-An Important Fish Allergen for Improved Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3084-3092. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.063.
34. Hansen T, Poulsen L, Skov P, Hefle S, Hlywka JJ Taylor S, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled oral challenge study to evaluate the allergenicity of commercial, food-grade fish gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;42(12):2037-44. doi: 10.1016/j.fct.2004.08.008.
35. André F, Cavagna S, André C. Gelatin prepared from tuna skin: a risk factor for fish allergy or sensitization? *Int Arch Allergy Immunol*. 2003 Jan;130(1):17-24. doi: 10.1159/000068370.
36. Fujimoto W, Fukuda M, Yokooji T, Yamamoto T, Tanaka A, Matsuo H. Anaphylaxis provoked by ingestion of hydrolyzed fish collagen probably induced by epicutaneous sensitization. *Allergol Int*. 2016;65(4):474-476.
37. Kuehn A, Hilger C, Hentges F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):708-709. doi:10.1016/j.jaci.2008.12.012.
38. Tamura M, Matsui K, Kobayashi Y, Ogita C, Tsuboi K, Kusakabe M, et al. A case of eel collagen allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):138-140. doi:10.1016/j.alit.2017.04.012.
39. Kobayashi Y, Akiyama H, Hüge J, Kubota H, Chikazawa S, Satoh T, et al. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. *Allergol Int*. 2016;71(5):720-723. doi: 10.1111/all.12836.
40. Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, Codreanu-Morel F, Morisset M, Metz-Favre C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):811-22. doi: 10.1111/cea.12117.
41. Liu R, Holck AL, Yang E, Liu C, Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(3):365-77. doi: 10.1111/cea.12056.

42. González-Fernández J, Veleiro B, Daschner A, Cuéllar C. Are fish tropomyosins allergens? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):74-76.e5. doi: 10.1016/j.anai.2015.09.017.
43. Ruethers T, Taki A, Karnaneedi S, Nie S, Kalic T, Dai D, et al. Expanding the allergen repertoire of salmon and catfish. *Allergy.* 2021;76(5):1443-1453. doi: 10.1111/all.14574.
44. Mourad A, Bahna S. Fish-allergic patients may be able to eat fish. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(3):419-430. doi: 10.1586/1744666X.2015.1009896.
45. Costa C, Prates S, Carrapatoso I. Alergia alimentar: Conceitos, Conselhos e Precauções [ebook]. 2ª edição. BIAL; 2019. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/grupos_trabalho_publicacoes/alergia-alimentar-conceitos-conselhos-e-precaues.pdf
46. Bublin M, Kostadinova M, Fuchs J, Ackerbauer D, Moraes A, Almeida F, et al. A Cross-Reactive Human Single-Chain Antibody for Detection of Major Fish Allergens, Parvalbumins, and Identification of a Major IgE-Binding Epitope. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142625. doi: 10.1371/journal.pone.0142625.
47. Sharp M, Taki A, Ruethers T, Stephen J, Daly N, Lopata A, et al. IgE and IgG4 epitopes revealed on the major fish allergen Lat c 1. *Mol Immunol.* 2021;131:155-163. doi: 10.1016/j.molimm.2020.12.033.
48. Bragança M, Bartolomé B, Coimbra A, Carneiro-Leão L, Amaral L. Fish allergy: Unusual patterns of parvalbumin allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(5):607-609. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.039.
49. Argiz L, Vega F, Castillo M, Pineda F, Blanco C. Selective allergy to conger fish due to parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(5):390-391. doi:10.18176/jiaci.0412.
50. Peixoto S, Monteiro T, Carvalho M, Santos M, Matos C, Bartolomé B, et al. Vertebrate Tropomyosin as an Allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):51-53. doi: 10.18176/jiaci.0206.
51. González-de-Olano D, Bartolomé B, Maroto A, Vivanco F, Pastor-Vargas C. Asthma after chicken consumption due to cross-reactivity between fish and chicken parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):227-8.

52. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, Doyen V, Gomez-André S, Bienvenu F, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy*. 2016;71(12):1772-1781. doi: 10.1111/all.12968.
53. Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C, Rodríguez-Rodríguez M, Cuesta-Herranz J, et al. Actin as a Possible Cross-Reactive Allergen Between Fish and Poultry. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(2):152-154. doi: 10.18176/jiaci.0357.
54. Haroun-Díaz E, Blanca-López N, Torre M, Ruano F, Álvarez M, Horrillo M, et al. Severe anaphylaxis due to crocodile-meat allergy exhibiting wide cross-reactivity with fish allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):669-670. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.015.
55. Hilger C, Thill L, Grigioni F, Lehnert C, Falagiani P, Ferrara A, et al. IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. *Allergy*. 2004;59(6):653-60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00436.x.
56. Kuehn A, Scheuermann T, Hilger C, Hentges F. Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):359-66. doi: 10.1159/000316346.
57. Kobayashi Y, Yang T, Yu C, Ume C, Kubota H, Shimakura K, et al. Quantification of major allergen parvalbumin in 22 species of fish by SDS-PAGE. *Food Chem*. 2016;194:345-353. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.08.037.
58. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson H. Fish hypersensitivity. II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(4 Pt 1):622-629. doi: 10.1016/0091-6749(92)90135-o.
59. Sletten G, Van Do T, Lindvik H, Egaas E, Florvaag E. Effects of industrial processing on the immunogenicity of commonly ingested fish species. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(3):223-236. doi: 10.1159/000242360.
60. Anvari S, Miller J, Yeh C, Davis C. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):244-260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.
61. Davis C, Gupta R, Aktas O, Diaz V, Kamath S, Lopata A. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):37-44. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.019.

62. Lopata A, Jeebhay M. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(3):288-297. doi:10.1007/s11882-013-0347-y.
63. Boulet L, Laberge F. Occupational asthma to fish. *Occup Environ Med.* 2014;71(11):804. doi: 10.1136/oemed-2014-102439.
64. Shimojo N, Yagami A, Nakamura M, Nagai A, Matsunaga K. Occupational fish allergy caused by percutaneous sensitization with α -actinin-3. *Contact Dermatitis.* 2017;76(5):322-323. doi: 10.1111/cod.12753.
65. Jeebhay M, Robins T, Lehrer S, Lopata A. Occupational seafood allergy: a review. *Occup Environ Med.* 2001;58(9):553-62. doi: 10.1136/oem.58.9.553.
66. Jeebhay M, Robins T, Miller M, Bateman E, Smuts M, Baatjies R, et al. Occupational allergy and asthma among salt water fish processing workers. *Am J Ind Med.* 2008;51(12):899-910. doi: 10.1002/ajim.20635.
67. Tong W, Yuen A, Wai C, Leung N, Chu K, Leung P. Diagnosis of fish and shellfish allergies. *J Asthma Allergy.* 2018;11:247-260. doi: 10.2147/JAA.S142476.
68. Bom A, Carrapatoso I, Loureiro C, Pinto A. Alergia alimentar. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2013. Disponível em: <https://ucdigitalis.uc.pt/pombalina/item/53171>
69. Sampson H. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891-896. doi: 10.1067/mai.2001.114708.
70. Vila Sexto L. Latest Insights on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: An Emerging Medical Condition. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):13-23. doi: 10.18176/jiaci.0192.
71. Prester L. Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(3):271-83. doi: 10.1080/07315724.2015.1014120.
72. Pontone M, Giovannini M, Barni S, Mori F, Venturini E, Galli L, et al. IgE-mediated Anisakis allergy in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023;51(1):98–109. doi: 10.15586/aei.v51i1.692.
73. Rama T, Silva D. Anisakis Allergy: Raising Awareness. *Acta Medica Portuguesa.* 2022;35(7-8):578-583. doi: 10.20344/amp.15908.

74. Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):64-9. doi: 10.1007/s12016-015-8467-x.
75. Costa A, Duarte F, Trindade J, Bento M, Santos M. Aquisição de tolerância às proteínas do peixe: Alteração do padrão de sensibilização identificado por immunoblotting. *Rev Port Imunoalergologia*. 2010;18(4):353-371.
76. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G, Freidl R, Linhart B, Zuidmeer L, et al. Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3147-3156. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.007.
77. Solensky R. Resolution of fish allergy: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:411– 412. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61690-0.
78. Pite H, Prates S, Borrego LM, Matos V, Loureiro V, Leiria-Pinto P. Resolution of IgE-mediated fish allergy. *Allergol Immunopathol*. 2012;40(3):195-197. doi: 10.1016/j.aller.2011.03.004.
79. Okamoto M, Takafuji S, Inoue S, Tanaka Y. Fish Allergy Tolerance 16 Months After Diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(5):25-27. doi: 10.15586/aei.v49i5.313
80. Freidl R, Gstoettner A, Baranyi U, Swoboda I, Stolz F, Focke-Tejkl M, et al. Blocking antibodies induced by immunization with a hypoallergenic parvalbumin mutant reduce allergic symptoms in a mouse model of fish allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1897-1905. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.018.
81. D'Amelio C, Gastaminza G, Vega O, Bernad A, Madamba R, Martínez-Aranguren R, et al. Induction of tolerance to different types of fish through desensitization with hake. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):96-99. doi:10.1111/pai.12662
82. Ugajin T, Kobayashi Y, Takayama K, Yokozeki H. A parvalbumin allergy case was successfully treated with oral immunotherapy using hypoallergenic fish. *Allergol Int*. 2021;70(4):509-511. doi: 10.1016/j.alit.2021.03.003.
83. Comberiat P, Costagliola G, D'Elios S, Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):323. doi: 10.3390/medicina55070323.
84. Abrams E, Watson W, Leek T, Atkinson A, Primeau M, Francoeur M, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18:36. doi: 10.1186/s13223-022-00651-2.

85. Djossi S, Khedr A, Neupane B, Proskuriakova E, Jada K, Mostafa J. Food Allergy Prevention: Early Versus Late Introduction of Food Allergens in Children. *Cureus*. 2022;14(1): e21046. doi: 10.7759/cureus.21046
86. Perkin M, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1733-43. doi: 10.1056/NEJMoa1514210.
87. Jonsson K, Barman M, Brekke HK, Hesselmar B, Johansen S, Sandberg A, Wold A. Late introduction of fish and eggs is associated with increased risk of allergy development – results from the FARMFLORA birth cohort. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1393306. doi: 10.1080/16546628.2017.1393306