



Alergias Alimentares na Infância

Food Allergies in Childhood

Ana Rita Neves Teixeira

Orientada por: Dr. Sara Simões Pereira Rodrigues

Co-orientada por: Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade

Monografia

Porto, 2010

Agradecimentos

A todos aqueles que me acompanharam ao longo destes quatro anos de estudo, que nos Açores, no Porto e no Brasil constituíram verdadeiros momentos de aprendizagem e de amizade inesquecíveis.

À orientadora da FCNAUP, Professora Doutora Sara Rodrigues, pela atenção e disponibilidade constante em todo o estágio.

Ao meu co-orientador da Universidade Federal de Santa Catarina Professor Doutor Erasmo Trindade pela confiança, amizade, dedicação, competência e orientação prestadas.

À Dr^a Alice, médica alergologista do Hospital da Força Aérea, pela amizade e carinho ao longo de todos estes anos como sua utente bem como pela revisão final desta monografia.

À família um especial e eterno agradecimento.

Índice

Agradecimentos	ii
Índice	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Resumo	v
Summary	vi
1. Introdução	1
2. Nomenclatura	3
3. Epidemiologia	5
4. Fisiopatologia	6
4.1 Patogenia	6
4.2 Manifestações Clínicas	8
5. Alergénios Alimentares	11
6. Diagnóstico	16
7. Prevenção	21
8. Tratamento	31
8.1 Novas abordagens no Tratamento de Alergia Alimentar	32
8.2 Alergia à Proteína do Leite de Vaca	28
9. Análise Crítica e Conclusão	35
10. Referencias Bibliográficas	38
Anexos	43

Lista de Abreviaturas

EAACI: *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*

NPS: *Nomenclature Position Statement*

WAO: *World Allergy Organization*

OMS : Organização Mundial de Saúde

ESPGHAN: *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

EUA: Estados Unidos da América

AA: Alergia Alimentar

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca

LV: Leite de Vaca

LM: Leite Materno

TO: Tolerância Oral

IgE: Imunoglobulina E

IgA: Imunoglobulina A

FDA: *Food and Drug Administration*

DA: Doença Alérgica

SPT. *Skin Prick Tests*

RAST: *Radioallergosorbent Test*

Resumo

A maioria dos indivíduos usufrui de grande diversidade de alimentos sem problemas. No entanto, para uma pequena percentagem de indivíduos, determinados alimentos podem causar reacções adversas. As alergias alimentares têm aumentado significativamente na última década, principalmente em crianças. A alergia alimentar é a denominação utilizada para as reacções adversas aos alimentos que envolvem mecanismos imunológicos que podem ser mediados por IgE, por células ou por ambas.

As manifestações clínicas podem variar de urticária leve a reacções sistémicas com morte por anafilaxia. Nas crianças, os alimentos mais comuns de alergia são o leite, a soja, o ovo, o trigo e o amendoim, sendo a alergia ao leite de vaca a mais comum nas crianças e a do amendoim a mais persistente, todas elas relativas aos Estados Unidos da América.

Uma vez que o tratamento da alergia alimentar engloba a restrição completa do alimento alergénico, um diagnóstico correcto é imprescindível não só para direccionar o tratamento, mas também para evitar a restrição alimentar desnecessária, que, se prolongada, pode afectar negativamente o estado nutricional da criança comprometendo o seu crescimento. Deste modo, o acompanhamento do paciente por parte do médico e/ou do nutricionista é imprescindível no controlo evolutivo da reacção de hipersensibilidade alimentar da criança de forma a determinar o momento ideal de reintrodução do alimento excluído uma vez que grande parte das crianças vai adquirir tolerância ao alimento *a priori* alergénico.

Como as doenças alérgicas resultam da interacção genética com os factores ambientais e alimentares e, dado que até ao momento a intervenção na herança genética não é acessível, as estratégias de prevenção restringem-se aos factores ambientais e alimentares. Relativamente à alimentação, a prevenção da alergia alimentar poderá compreender a intervenção ao nível da dieta materna na gravidez e na lactação; do aleitamento materno; do uso de fórmulas de substituição hidrolisadas; da introdução da alimentação complementar e de alterações no padrão alimentar da criança.

Embora a intervenção alimentar na prevenção e no tratamento da alergia alimentar sejam assuntos emergentes, para consolidar tal intervenção mais estudos necessitam de ser realizados neste sentido.

Palavras-Chave: alergia alimentar, infância, alimentação, alergénios alimentares

Summary

Most people enjoy a wide variety of foods without any problems. However, for a small percentage of individuals, certain foods can cause adverse reactions. Food allergies have increased significantly over the last decade, especially in children. A food allergy is called for adverse reactions to foods that involve immunological mechanisms that may be mediated by IgE-mediated, cells mediated or both. It can be responsible of a variety of symptoms which can range from mild urticaria to systemic reactions to death by anaphylaxis. In children, the most common food allergen sources are milk, soy, egg, wheat and peanuts. Cow's

milk allergy is the most common in children and peanut's allergy is the most persistent. Since the treatment for food allergy includes the complete restriction of food allergen, a correct diagnosis is essential not only to direct treatment, but also to avoid unnecessary dietary restrictions, and when for a long time could affect children's nutritional status compromising their growth. Thus, the management of the patient by the physician and/or nutritionist is essential in the development of food hypersensitivity reaction of the child to determine the perfect time to reintroduce the food excluded since most children will acquire tolerance allergenic food in advance. Allergic diseases result from genetic interaction with environmental factors and diet and as the intervention in the genetic inheritance is not possible nowadays, preventive strategies are restricted to environmental and dietary factors. At dietary level, prevention of food allergy may include intervention at the level of maternal diet during pregnancy and lactation, breastfeeding, use of hydrolysed formulas, the introduction of complementary foods and changes in eating patterns of the child. Although the dietary intervention in the prevention and treatment of food allergy are emerging issues in order to consolidate such intervention require further studies be conducted to that effect.

Keys-words: food allergy, childhood, food, food allergens

1. Introdução

O aleitamento materno proporciona uma nutrição completa para o lactente oferecendo, além de outros benefícios, protecção contra determinadas doenças. Contudo, quando o leite materno já não é suficiente para satisfazer as necessidades nutricionais do lactente, torna-se imprescindível a introdução gradual de alimentos complementares na alimentação da criança, isto é, alimentos sólidos e outros líquidos além do leite materno ou fórmula infantil ⁽¹⁾.

A maioria dos indivíduos usufrui de grande diversidade de alimentos sem problemas. No entanto, para uma pequena percentagem de indivíduos, determinados alimentos podem causar reacções adversas que vão desde uma erupção cutânea ligeira a uma resposta alérgica sistémica severa ou até mesmo fatal ⁽²⁾.

A alergia é uma reacção de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos sendo mediada por anticorpos ou por células. Na grande maioria dos casos, os anticorpos responsáveis pela reacção alérgica, pertencem ao isotipo de imunoglobulina E (IgE) ⁽³⁾, como é exemplo a alergia ao ovo, ao leite de vaca, amendoim, frutos secos, trigo, soja, peixe e marisco ⁽⁴⁾, sendo estes os alimentos mais comuns alergizantes nos Estados Unidos da América (EUA) ⁽⁵⁾. Assim, por alergia alimentar (AA) entende-se uma resposta imune exacerbada a proteínas alimentares ^(4, 5), absorvidas através da mucosa intestinal permeável ⁽⁵⁾. Com uma prevalência de 20 a 30% na população dos países desenvolvidos, as doenças alérgicas são actualmente reconhecidas como uma epidemia a nível mundial. No grupo das doenças alérgicas, que incluem a asma, rinite, dermatite atópica, encontra-se a alergia alimentar ⁽⁶⁾.

A alergia alimentar afecta cerca de 2 a 8% das crianças e menos de 2% dos adultos nos países ocidentais, e tal como outras doenças alérgicas, parece estar a aumentar ⁽⁵⁾. Nos EUA definem 6% como a percentagem total de crianças afectadas com AA ^(7, 8) e de adultos entre 3 a 4% ⁽⁷⁾

O desenvolvimento deste fenómeno decorre da interacção entre factores genéticos, ambientais e alimentares ^(6, 9, 10), sendo o primeiro, imutável até ao momento. Quanto aos restantes factores, destacam-se o desmame precoce, a dieta materna durante a gestação, a idade de introdução da alimentação complementar, exposição a alergénios intradomiciliares e tipo de parto. ^(9, 10)

Com o intuito de resolver este flagelo em ascensão a nível mundial, torna-se pertinente e fundamental o conhecimento em alergias alimentares na infância entre nutricionistas e os demais profissionais de saúde quanto às características clínicas, à epidemiologia e ao tratamento da respectiva doença alérgica, procurando estar informado sobre os novos estudos desenvolvidos ⁽¹¹⁾.

Este trabalho pretende abordar conhecimentos teóricos e práticos sobre alimentação e nutrição em crianças com AA e resumir os mais recentes estudos desenvolvidos neste âmbito. Para tal foi efectuada uma pesquisa bibliográfica nas bases PubMed, Scopus e SciElo.org através das expressões de pesquisa 'food allergy', 'food allergy children', 'food allergy treatment', 'food allergens', 'oral tolerance', 'infant formula', 'clinical tolerance', 'food intolerance', 'cross reactivity', 'peanut allergy', 'cow's milk allergy in children', 'wheat allergy', 'egg allergy', 'soy allergy', 'soy formula', 'infant formula' e 'breastfeeding duration', para artigos publicados desde o ano 1999 até Junho de 2010. Realizaram-se ainda consultas nas páginas electrónicas de organismos e

entidades oficiais e em instituições de referência na área – OMS (Organização Mundial de Saúde), FDA (*Food and Drug Administration*), WAO (*World Allergy Organization*), ADA (*American Dietetic Association*), AAP (*American Academy of Pediatrics*), EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*), EUFIC (*The European Food Information Council*) e ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*).

2. Nomenclatura

Em imunologia, o termo *alergia* nem sempre correspondeu à mesma condição, pelo que a nomenclatura sempre foi variável e pouco unânime. De modo a assegurar uma abordagem segura, uniforme e rigorosa entre os profissionais de saúde, a padronização da nomenclatura foi proposta pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) em 2001 e, actualizada em 2003 pelo *Nomenclature Review Committee* da *World Allergy Organization* (WAO) ⁽³⁾.

A reacção alimentar adversa é um termo amplo que representa qualquer resposta clínica anormal associada à ingestão de um alimento ou aditivo alimentar e pode ser classificada como intolerância alimentar ou alergia alimentar consoante o mecanismo fisiopatológico da reacção ⁽¹²⁾. As reacções adversas aos alimentos englobam reacções metabólicas, tóxicas, psicológicas e farmacológicas. As reacções farmacológicas afectam até 20% da população e são causadas por aditivos alimentares e/ou substâncias químicas naturais presentes no alimento ⁽⁴⁾.

A alergia alimentar é a denominação utilizada para as reacções adversas aos alimentos que envolvem mecanismos imunológicos, resultando

na grande variabilidade de manifestações clínicas ⁽¹²⁾. O mecanismo imunológico envolvido corresponde a uma resposta imune exacerbada a proteínas alimentares ^(4, 5), absorvidas através da mucosa intestinal permeável ⁽⁵⁾. Contudo, a maioria das reações adversas não são de natureza alérgica, e estão associadas à intolerância alimentar ⁽⁵⁾.

A intolerância alimentar é uma resposta fisiológica adversa a um alimento que pode decorrer das propriedades intrínsecas do alimento (componente farmacológica, contaminante tóxico) ou das características do hospedeiro (isto é, distúrbios metabólicos e psicológicos) ⁽⁵⁾. Os efeitos da intolerância alimentar nem sempre podem ser reproduzidos e dependem muitas vezes da dose ⁽⁵⁾.

A intolerância alimentar representa a maioria das reações adversas aos alimentos ⁽⁸⁾. Na verdade, as manifestações clínicas decorrentes da intolerância alimentar são muitas vezes confundidas com as da alergia alimentar ⁽¹²⁾.

Entende-se por atopia, a tendência pessoal ou familiar para se ficar sensibilizado a alergénios comuns, isto é, produzir IgE em resposta a uma exposição a alergénios, geralmente proteínas ⁽³⁾.

Os alergénios alimentares, motivadores da alergia alimentar, são na sua maior parte representados por glicoproteínas hidrossolúveis com peso molecular entre 10 e 70 kDa, termoestáveis e resistentes à acção de ácidos e proteases, capazes de estimular uma resposta imunológica humoral (IgE) ou celular ⁽⁸⁾.

Para melhor compreender a origem da alergia alimentar, será conveniente introduzir e esclarecer o conceito de tolerância oral. Por tolerância

oral entende-se a supressão da resposta imune celular ou humoral específica ao antigénio, através da exposição oral previamente realizada. A esta resposta de auto-tolerância surge a prevenção de reacções de hipersensibilidade a proteínas alimentares e antigénios bacterianos presentes na flora microbiana da mucosa. Deste modo, a origem da hipersensibilidade alimentar estará provavelmente relacionada com a falta de indução ou falha nos mecanismos de tolerância oral ⁽¹³⁾.

3. Epidemiologia

Como já foi referido, a alergia alimentar é mais comum em crianças do que em adultos, sendo nos países ocidentais a prevalência maior em recém-nascidos e crianças (2 a 8%), diminuindo ligeiramente com a idade ⁽⁵⁾. Na Austrália, aproximadamente 6% das crianças até aos 5 anos possui uma alergia alimentar em comparação com 1 a 2% dos adultos ⁽⁴⁾ enquanto nos EUA 6% das crianças possui AA e dos adultos cerca 3 a 4%. ⁽⁷⁾.

De acordo com o *Center for Disease Control* (CDC), nos EUA, entre 1997-2007 registou-se um aumento de 18% nas alergias alimentares em crianças, com aproximadamente 3,9% afectadas ⁽¹⁴⁾. As crianças com alergia alimentar são 2 a 4 vezes mais propensas a outras condições relacionadas, como asma e outras alergias, em comparação com crianças sem alergia alimentar, aliás 4 a 8% das crianças com asma possuem alergia alimentar ⁽¹⁵⁾.

Relativamente ao sexo, rapazes e raparigas são igualmente afectados na enfermidade de alergia alimentar ⁽¹⁶⁾. Quanto à cultura e ao tipo de população, a reacção de hipersensibilidade alimentar é variável, assim as crianças hispânicas possuem índices mais baixos de alergia alimentar

comparativamente a crianças caucasianas não-hispânicas ou crianças negras não-hispânica ^(5, 16). No que diz respeito a Portugal, actualmente não existem dados disponíveis sobre a sua epidemiologia. Contudo, um estudo português realizado na população pediátrica seguida na consulta de imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia identificou uma prevalência da AA de 8,5% na faixa etária dos 0 aos 18 anos sendo o ovo, leite, peixe e crustáceos os principais alergénios ⁽¹⁷⁾. Na população geral pediátrica prevê-se que estes valores sejam inferiores aos obtidos no estudo ⁽¹⁷⁾,

A proteína do leite de vaca é o alergénio etiológico alimentar mais frequente nos grupos etários até aos 2 anos ⁽¹⁸⁾, afectando cerca de 2 a 3% das crianças no primeiro ano de vida ⁽¹⁹⁾. Cerca de 50% dos pacientes com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) desenvolvem frequentemente alergias a outros alimentos, e cerca de 80% para aeroalergénios ⁽⁸⁾, como é o caso do pólen⁽²⁰⁾. De todos os pacientes com APLV, 10% pode apresentar sensibilidade à carne bovina, mas apenas 0,1 a 1% desenvolvem alergia a este alimento, nomeadamente à albumina sérica bovina ⁽²¹⁾. Contudo, a reactividade clínica não é tão alta e depende do grau de alteração da proteína antigénica sujeita aos diversos métodos de cocção e processamento alimentar ⁽⁸⁾.

4. Fisiopatologia

4.1. Patogenia

A alergia alimentar representa uma resposta anormal do sistema imunitário da mucosa intestinal aos antigénios alimentares. Ao contrário do sistema imunitário sistémico, que se depara com quantidades relativamente

pequenas de antigénios, o sistema imunitário da mucosa gastrointestinal encontra diariamente uma enorme quantidade de antigénios suprimindo a sua reactividade imune tornando-os inofensivos ⁽¹²⁾. No entanto, a imaturidade da barreira intestinal dos recém-nascidos e lactentes favorece a sensibilização desta resposta imune tornando o epitélio mais susceptível à penetração dos diferentes antigénios e por isso mais vulnerável à sensibilização alérgica ⁽²²⁾. Além disso, nesta fase da vida há um défice fisiológico de imunoglobulina A (IgA), cuja função principal é proteger o organismo dos agentes patogénicos presentes nas mucosas, o que favorece a penetração de alergénios e, conseqüentemente, desenvolvimento de alergia alimentar ⁽²³⁾.

Outros mecanismos, como a tolerância oral, exercem um papel importante na imunidade da mucosa intestinal ⁽²³⁾. A tolerância oral depende de uma intacta e imunologicamente activa barreira gastrointestinal que contribui para a menor imunogenicidade dos antigénios. Além disso, a imunidade inata e a adquirida fornecem uma activa barreira contra os antigénios ⁽⁵⁾.

A apresentação do antigénio na mucosa do tracto gastrointestinal ocorre pela captação do antigénio pelas células M (*microfold*), ocorrendo em seguida a captação deste antigénio pelas células dendríticas que os apresentam às células T *helper naive* (Th0) presentes nos tecidos linfóides associados ao intestino. Na dependência da alergenicidade do antigénio e das células presentes no local da apresentação, as células Th0 diferenciam-se em diferentes tipos de linfócitos T, classificados pelo perfil de interleucinas (IL) que produzem. Assim, linfócitos Th1 produzem interferão gama (INF γ), IL-2, o factor de necrose tumoral α (TNF- α) e os linfócitos Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.^(22, 24) As células dendríticas também activam células T reguladoras (Treg)

resultando no desenvolvimento de tolerância oral ⁽²⁵⁾. Para este facto também contribuem as células B e as células T-*helper* (Th1 e Th2) ⁽⁵⁾. (Anexo A)

O desenvolvimento de tolerância oral depende de factores relacionados ao indivíduo (idade, predisposição genética e função gastrointestinal), ao alergénio (propriedades ou estrutura e dose) e ambiente (nutrição/hábitos alimentares, vias de exposição, infecções/exposição à flora microbiana). Uma alteração em qualquer um destes factores pode desencadear uma alergia alimentar ⁽¹⁴⁾.

4.2 Manifestações Clínicas

Como já foi referido, as manifestações clínicas decorrentes da intolerância alimentar são muitas vezes confundidas com as da alergia alimentar ⁽¹²⁾. Aliás, os pacientes tendem a suspeitar mais frequentemente de uma alergia alimentar do que na realidade é confirmado no diagnóstico ⁽⁵⁾.

A alergia alimentar corresponde a reacções imunológicas que, de acordo com o mecanismo imunológico envolvido, podem ser mediadas por IgE, mediadas por células ou reacções mistas (mediadas por IgE e células) ⁽²⁵⁾.

As respostas de hipersensibilidade alimentar mediadas por IgE são as mais comuns na infância ^(25, 26) e resultam da falta de indução ou falha nos mecanismos de tolerância oral no trato gastrointestinal, que ocorre nas crianças predispostas geneticamente ⁽²⁵⁾. Ambos os mecanismos envolvem a produção de anticorpos específicos da classe IgE, que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos ^(12, 14). Em contactos posteriores com o alergénio, a ligação deste ao anticorpo IgE que se ligou aos mastócitos e basófilos, irá promover a libertação de mediadores como a histamina, prostaglandinas e

leucotrienos, sendo os responsáveis pelas manifestações clínicas ^(12, 14, 27), que ocorrem imediatamente após a ingestão do alimento e podem manifestar-se como erupção cutânea aguda em redor da boca, rubor e edema da face ⁽⁴⁾.

Nas reacções mais severas mediadas por anticorpos IgE, as manifestações clínicas podem ainda evoluir para urticária, angioedema ^(4, 12), dificuldades respiratórias, vômitos e/ou anafilaxia ⁽⁴⁾. A rinite, a asma e a anafilaxia podem ser induzidas pelo exercício físico dependente de um alimento pelo que também integram a lista dos eventuais sinais/sintomas inerentes a este tipo de reacção ⁽¹⁴⁾. A AA pode ainda manifestar-se com eczema crónico quando a relação entre o alimento e os sinais/sintomas provocados ainda não está totalmente esclarecida ⁽⁴⁾.

É importante referir que a alergia alimentar é uma das causas mais comuns de anafilaxia que apesar de rara pode ser fatal ⁽²⁸⁾. A anafilaxia é uma reacção sistémica, provocada por uma reacção de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos IgE que pode ocorrer nos primeiros minutos até algumas horas após a ingestão do alimento responsável ⁽²⁸⁾. Nesta condição, além das manifestações clínicas habituais numa reacção mediada por anticorpos IgE, o paciente pode apresentar anormalidades cardiocirculatórias entre as quais hipotensão arterial, arritmias cardíacas e choque ⁽²⁸⁾.

As proteínas alimentares podem também ser responsáveis por mecanismos imunológicos não mediadas por IgE⁽⁴⁾. Assim, as reacções mediadas por células e, conseqüentemente, não tão imediatas, representam a minoria das reacções imunológicas aos alimentos e ocorrem na ausência de anticorpos IgE. Estas reacções devem-se normalmente a uma inflamação aguda ou crónica no trato gastrointestinal, onde eosinófilos e linfócitos T

parecem desempenhar um importante papel ⁽⁵⁾. As manifestações clínicas mais comuns nas reacções mediadas por células são a proctite e a enterocolite ⁽²⁷⁾, sendo que nesta última os sintomas podem ocorrer após várias horas e até dias depois da ingestão alimentar ⁽⁵⁾. Contudo, outros sintomas podem estar envolvidos neste tipo de reacção, nomeadamente, dermatite de contacto, dermatite herpetiforme, síndrome de Heiner e doença celíaca ⁽¹⁴⁾. Outros autores, além da doença celíaca e da enterocolite, incluem apenas a colite eosinofílica e a gastroenterite eosinofílica ⁽⁴⁾.

Em relação às reacções mistas, estas incluem os mecanismos mediados por anticorpos IgE e por células com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias ⁽¹²⁾. Nas reacções mistas, as manifestações clínicas mais comuns são a enterite eosinofílica, esofagite eosinofílica ⁽¹⁴⁾ e a dermatite atópica ^(12, 14). A asma também pode estar envolvida neste tipo de reacção ⁽¹²⁾.

As manifestações clínicas da AA surgem, geralmente, no primeiro ano de vida decrescendo após o terceiro ⁽⁸⁾, sendo as manifestações gastrointestinais e as cutâneas as mais comuns nas crianças ⁽²⁸⁾. (Anexo B)

Em suma, os sintomas mais comuns nas alergias alimentares, incluem alterações gastrointestinais, cutâneas, respiratórias e, em alguns casos, choque anafilático.

5. Alergénios Alimentares

Segundo o tipo de indução da reacção alérgica ao alimento, os alergénios podem ser classificados como alergénios de classe I e alergénios de classe II ⁽⁸⁾.

Os alergénios de classe I correspondem a glicoproteínas estáveis ao calor, resistentes ao meio ácido e à proteólise. Estes induzem sensibilização alérgica via trato gastrointestinal podendo causar reacções sistémicas. Esta classe de alergénios é mais comum nas crianças do que nos adultos e diz respeito a alergénios alimentares como a proteína do leite de vaca, o ovo de galinha, o amendoim, o peixe e o marisco ⁽⁸⁾.

Os alergénios de classe II compreendem as proteínas inaladas pela via respiratória como é o caso do pólen com reactividade cruzada com epítomos homólogos de alergénios alimentares derivados de plantas, nomeadamente, frutas e vegetais crus ⁽⁸⁾. Contudo, existem estudos recentes a contrariar esta hipótese mostrando que a alergia ao pólen de árvores ciprestes não estava associado a alergia a alimentos de origem vegetal (pêssego, maçã, tomate e cereja) ⁽²⁹⁾. As reacções cruzadas ocorrem quando duas proteínas compartilham parte de uma sequência de aminoácidos que contêm um determinado epítomo alergénico ⁽³⁰⁾ produzindo a manifestação clínica da respectiva reacção alérgica.

Ao contrário dos alergénios de classe I, os alergénios de classe II são instáveis ao calor e tendem a provocar reacções semelhantes aos sintomas da síndrome de alergia oral ⁽⁸⁾ definidos como os sintomas de alergia mediada por IgE localizados na mucosa oral que envolvem: edema vascular dos lábios, língua, palato e faringe, às vezes acompanhado por prurido do ouvido e sensação de aperto na garganta ⁽³¹⁾.

Além do leite de vaca como o alimento mais comum responsável pela alergia alimentar em crianças, desenvolvido num capítulo mais adiante, outros alimentos constituem esta lista, é o caso do ovo de galinha, do trigo e da soja,

aos quais 85% das crianças adquire tolerância até aos 5 anos de idade ⁽³²⁾. O contrário sucede com a alergia ao amendoim, nozes e marisco, os quais não são geralmente superados ⁽³²⁾. Outro estudo nos EUA refere que os alimentos alergénios mais comuns são o leite (2,5%), o ovo (1,3%), o amendoim (0,8%), os frutos secos (0,2%), o peixe (0,1%) e o marisco (0,1%) com uma prevalência global de 6% ⁽⁸⁾.

- **Amendoim**

A prevalência da alergia ao amendoim em crianças duplicou na última década, no entanto, desconhece-se a razão deste aumento, provavelmente estará relacionado à maior sensibilização do público a esta alergia ⁽³³⁾ ou ainda a divergências metodológicas entre os estudos ⁽³⁴⁾.

A alergia ao amendoim, considerada como uma alergia persistente, pode ser superada apenas em cerca de 20% das crianças em idade escolar, embora a recorrência da alergia do amendoim também tenha sido descrita ⁽¹⁴⁾. A *American Academy of Pediatrics* (AAP) aprovou a introdução tardia do amendoim, após os 3 anos de idade para crianças com elevada predisposição de alergia, com história de ambos os pais ou um dos pais e irmãos, bem como evitar a ingestão de amendoins por parte da mãe durante a gestação e a amamentação ⁽³³⁾ ao contrário da ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) que não recomenda a restrição alimentar na dieta materna da qual resultava uma menor produção de leite materno ⁽³⁵⁾.

As principais proteínas alergénicas do amendoim (vicilina, conglutina, glicinina) ⁽⁸⁾ são homólogas de outras proteínas alimentares,

nomeadamente a de frutos secos, como é relatado entre 23 a 50% dos pacientes com alergia ao amendoim. A reactividade cruzada entre o amendoim e a soja é rara assim como o amendoim e outros legumes ⁽³⁶⁾.

- **Ovo de galinha**

A alergia ao ovo de galinha é muito comum na infância, com uma taxa de prevalência de 1,5% na América do Norte ⁽¹⁴⁾. Quase todas as reacções de hipersensibilidade são mediadas por anticorpos IgE sendo desenvolvida tolerância por volta dos cinco anos de idade. Se a criança durante a infância permanecer alérgica ao ovo terá um risco aumentado de se tornar sensibilizada a aeroalergénios ⁽⁸⁾.

Tanto a clara como a gema possuem alergénios clinicamente relevantes, contudo é na clara que se encontra a fracção alérgica mais comum sendo a sua composição proteica composta por ovomucina, ovalbumina, ovotransferina, lisozima, albumina e ovomucóide, sendo esta última fracção a mais alérgica da clara ^(8, 36).

Tal como a alergia ao leite, as reacções ao ovo podem variar de urticária leve a reacções sistémicas com morte por anafilaxia ^(8, 36). Os ovos são amplamente utilizados em quase todos os produtos de pastelaria, sendo em alguns casos o ingrediente oculto em molhos para saladas, pastas, *chantilly*, massas e outras preparações. Muitos pacientes com alergia ao ovo são capazes de ingeri-lo se cozinhado ⁽⁸⁾ ainda que isto não se verifique em todos os casos, uma vez que o calor e a acção enzimática embora diminuam a sua alergenicidade (ovomucóide e ovalbumina) não afectam a lisozima ^(8, 36). Estes fenómenos e o desenvolvimento de tolerância podem ser explicados pela

natureza da resposta antigénica do indivíduo aos alérgenos específicos do ovo⁽⁸⁾.

A vacina contra a gripe em pacientes alérgicos ao ovo é controversa não sendo recomendada em pacientes com história de antecedentes de anafilaxia devido ao risco de reacção adversa com uma vacina proveniente de culturas com embriões de galinha que contém alérgenos como ovomucóide e ovoalbumina⁽³⁶⁾. Outros estudos defendem a administração relativamente segura da vacina contra a gripe nestes pacientes quando seguidos por um protocolo específico sob a supervisão de médicos experientes⁽³⁷⁾ ou quando os pacientes alérgicos ao ovo não possuem história de anafilaxia⁽³⁸⁾. Há ainda quem preconize a administração da vacina contra a gripe em crianças com alergia ao ovo desde que repartida em duas doses na qual cada uma não ultrapasse mais de 1,2 mcg de proteína de ovo por mL⁽³⁹⁾.

Mesmo assim, por ser um assunto controverso não justifica o incumprimento do plano/calendário de vacinação.

Quando à vacina MMR (*Measles, Mumps and Rubella*, contra o sarampo, caxumba e rubéola)⁽⁴⁰⁾, equivalente em Portugal à vacina VASPR (Vacina anti sarampo, parotidite e rubéola) administrada em primeira dose aos 15 meses de idade⁽⁴¹⁾, cultivada em fibroblastos de embriões de galinha, pode conter pequenas quantidades de ovo, contudo esta vacina não é contra-indicada em crianças alérgicas ao ovo^(8, 40) até porque o risco do aparecimento destas três patologias é muito maior do que o risco de uma possível reacção alérgica⁽³⁹⁾.

- **Soja**

A alergia à soja é bastante comum em crianças e lactentes, porém normalmente é transitória sendo que a maioria adquire TO até primeira infância (3 anos). A taxa de prevalência na América do Norte é estimada em cerca de 0,3 a 0,4%. As manifestações variam de reações imediatas como urticária a reações de hipersensibilidade não mediadas por anticorpos IgE, como a dermatite atópica e sintomas gastrointestinais.

Muitos óleos vegetais derivam da soja, contudo o óleo de soja pode ser ingerido com segurança por pacientes com alergia à soja, idem para a lecitina de soja, subproduto da soja bastante utilizado na indústria alimentar como emulsificante ⁽⁸⁾, isto justifica-se pelo processo de refinação de óleos vegetais que remove quase na totalidade as proteínas responsáveis pelas reação alérgica ⁽⁴²⁾. No entanto, é incerto se as proteínas remanescentes podem provocar reação alérgica em pacientes atópicos ⁽⁴²⁾.

- **Trigo**

O trigo é um dos cereais mais cultivados, processados e consumidos pelo homem e está associado tanto a intolerâncias, nomeadamente a doença celíaca, como a alergias ⁽⁴³⁾.

Em crianças é comum a alergia ao trigo por reações de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE. As respostas incluem a alergia ao trigo induzido pelo exercício físico, que raramente é superada, e reações de hipersensibilidade mediadas por células como dermatite atópica, manifestações gastrointestinais, e doença celíaca. A maioria das crianças com reações mediadas por IgE ao trigo geralmente supera no final da infância ⁽⁸⁾.

Diversas proteínas alérgicas foram associadas a diversas manifestações clínicas. Apesar da elevada reactividade cruzada entre os grãos de cereais, cerca de 20%, os pacientes alérgicos ao trigo podem tolerar outros cereais, além de que as manifestações clínicas decorrentes da reactividade cruzada não são consideradas como clinicamente importantes ⁽⁸⁾.

6. Diagnóstico

Os pacientes tendem a suspeitar com mais frequência de uma alergia alimentar do que é na realidade encontrado no diagnóstico ⁽⁵⁾.

A história clínica do paciente desempenha um papel fundamental na avaliação do diagnóstico das reacções adversas aos alimentos ao ajudar a determinar se é ou não alergia alimentar e a direccionar qual o teste de diagnóstico mais indicado ⁽⁴⁴⁾. A história clínica depende muito da recordação dos sintomas pelo paciente e, no caso das crianças, da observação e percepção dos pais. Além da história clínica, a habilidade e sensibilidade do profissional de saúde é importante na avaliação do diagnóstico das reacções adversas aos alimentos, evitando confundir as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar daquelas relacionadas a outras condições ⁽⁴⁴⁾.

No geral, a história clínica do paciente é mais útil na presença de reacção mediada por IgE na qual os sintomas ocorrem logo após a ingestão do alimento e pelo número de órgãos afectados ⁽⁵⁾.

Obter uma história clínica exacta é o elemento chave no diagnóstico da alergia alimentar. A natureza dos sintomas, a relação entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o tempo de ingestão alimentar bem como a relação entre

os diferentes alimentos ingeridos e os sintomas registados são úteis e cruciais no estabelecimento do diagnóstico ⁽⁸⁾.

A anamnese alimentar realizada pelo nutricionista poderá ser enviesada pela universalidade cultural e alimentar do indivíduo, onde muitas vezes o alergénio alimentar se insere numa matriz alimentar de difícil isolamento podendo ainda conter aditivos que distorçam o diagnóstico. Deste modo, com base nas informações obtidas pela anamnese alimentar, poderá ser necessária a realização de análises bioquímicas, auxiliando-se muitas vezes de exames complementares para confirmação e/ou esclarecimento do diagnóstico.

O diagnóstico da AA pode ser realizado *in vivo*, pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (SPT- *skin prick tests*), ou *in vitro*, pela dosagem de anticorpos IgE específicos no sangue (RAST-*radioallergosorbent test*) ⁽⁴⁵⁾. Ambos os métodos de diagnóstico podem oferecer informações sobre a probabilidade de uma eventual dessensibilização à alergia ao longo do tempo ⁽⁸⁾. Outras hipóteses de diagnóstico compreendem os marcadores serológicos (a quantificação de histamina liberada por basófilos, a determinação dos níveis de anticorpos séricos IgG e IgG4 específicos, etc.) ⁽⁵⁾, os testes de provocação oral com regime alimentar prévio de exclusão ao(s) alimento(s) causador(es) de alergia com introdução posterior do mesmo e as provas específicas ⁽⁴⁵⁾. O diagnóstico de reacções de hipersensibilidade não mediada por anticorpos IgE carece de testes credíveis ⁽⁴⁾.

Os testes cutâneos (SPT- *skin prick tests*) avaliam a sensibilização do indivíduo ao alergénio depositado na pele do antebraço, que, após picada com uma lanceta, penetra na derme. Estes testes, simples e rápidos, podem ser realizados no próprio consultório médico que deve ter em conta a possibilidade

de desencadear reacções sistémicas ⁽⁴⁶⁾. A utilização de extractos padrão confere a estes testes valores preditivos positivos no máximo de 60%, mas raramente são negativos em reacções mediadas por anticorpos IgE (valor preditivo negativo de até 95%) ^(14, 27, 45). Os testes são considerados positivos quando ocorre formação de pápula com pelo menos 3 mm de diâmetro, sendo necessário comparar esta reacção com a do controle positivo (solução de histamina) e ausência de pápula no controle negativo (excipiente da solução). Não há restrição de idade para a realização do teste, contudo, deve-se ter em consideração que crianças menores de seis meses de idade, podem não ter sido expostas a vários alimentos, com possibilidade de testes positivos apenas para aqueles a que já foram expostas anteriormente ⁽⁴⁷⁾.

Outro tipo de teste cutâneo utilizado é o *prick prick* que em vez de utilizar extractos padronizados utiliza frutos frescos e vegetais, fazendo *prick* no alimento com uma lanceta e em seguida na pele do paciente. Este teste é geralmente mais sensível e reprodutível do que quando se usam extractos comercializados ⁽⁴⁸⁾.

A dosagem de anticorpos IgE específicos no sangue (*RAST-radioallergosorbent test*) consiste na recolha de uma amostra de sangue do indivíduo utilizada para testar a presença de anticorpos específicos para determinado alimento. Embora mais caro e menos sensível do que os testes cutâneos, este teste é particularmente útil em pacientes com eczema ou outras doenças de pele cujo diagnóstico se torna difícil com o teste cutâneo e para confirmação do diagnóstico em indivíduos com história de reacção anafilática ^(45, 49).

A necessidade de mais estudos é fulcral para definir o nível mínimo de diagnóstico por dosagem de anticorpos IgE específicos e testes cutâneos em crianças menores de 2 anos de idade com suspeita de alergia alimentar ⁽⁴⁷⁾.

Considerado como o único método fidedigno para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar, o teste de provocação oral consiste na oferta de alimentos e/ou placebo em doses crescentes em intervalos regulares, sob supervisão médica para evitar a ocorrência de possíveis reacções adversas graves ⁽⁵⁰⁾. De acordo com o conhecimento do paciente (ou da família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida, o teste é classificado em aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico sabe o que está a ser administrado) ou duplo cego e controlado por placebo, na qual nenhuma das partes tem conhecimento do que foi ingerido ⁽⁵¹⁾. Contudo, apesar de estabelecido como modelo para o diagnóstico das alergias alimentares, este teste apresenta as suas limitações na prática clínica diária pelos custos envolvidos, tempo e pela possibilidade de reacções graves, aconselhando-se por isso a realização do teste em ambiente hospitalar com condições que possibilitem socorro imediato ⁽⁵¹⁾. Estes testes são úteis em diversas situações, entre as quais: existência da possibilidade de diversos alimentos serem considerados suspeitos (testes específicos para IgE são positivos); na presença de história clínica de anafilaxia quando o alimento suspeito não apresenta positividade quanto à presença de anticorpos IgE específicos, ⁽⁵¹⁾ o que nos remete para a possibilidade de uma reacção anafilactóide não medida por IgE clinicamente semelhante à anafilaxia; na reintrodução na dieta dos alimentos que não provocaram reacção e, por fim,

nos casos em que os testes laboratoriais foram de pequeno auxílio no diagnóstico da AA ⁽⁵¹⁾.

Os pacientes que apresentam sinais ou sintomas típicos de reacções mistas ou não mediadas por anticorpos IgE, geralmente, realizam o diagnóstico pelo teste de provocação oral com regime alimentar de exclusão periódica ao(s) alimento(s) causador(es) de alergia ⁽⁴⁵⁾.

Por fim, as provas específicas consistem na avaliação funcional e morfológica do tubo digestivo como um importante método para avaliar a sua integridade e a sua função ⁽⁵²⁾. Embora não disponível no mercado, a determinação dos epítomos dos anticorpos IgE específicos para o alergénio pode melhorar o diagnóstico uma vez que cada perfil de epítomo ligado pode reflectir diferenças na ligação ao alergénio transmitindo características de uma alergia leve transitória ou de uma alergia severa persistente ⁽¹⁴⁾.

Contudo, nenhum dos testes anteriormente descritos utilizados de forma isolada é definitivo para o diagnóstico ou exclusão de diagnóstico de alergia alimentar ⁽⁵³⁾.

A confirmação exacta do diagnóstico de alergia alimentar, tanto em reacções de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE como não mediada por anticorpos IgE, requer a eliminação total dos sintomas após a exclusão na dieta do(s) alimento(s) suspeito(s) ^(4, 5, 14, 27). O primeiro passo é seguir a dieta habitual de 10 a 14 dias mantendo um registo do que se come e qual a reacção ocorrida sendo os alimentos suspeitos de causar a reacção excluídos da dieta ⁽⁵¹⁾.

Neste contexto, o diagnóstico correcto na alergia alimentar é crucial não só para direccionar o tratamento ⁽⁴⁹⁾, mas também para evitar a restrição

alimentar desnecessária, que, se prolongada, pode afectar negativamente o estado nutricional da criança comprometendo o seu crescimento ⁽⁵³⁾. Outros factores que poderão afectar o estado nutricional da criança envolvem a ingestão alimentar insuficiente do ponto de vista qualitativo e quantitativo; mal absorção intestinal; perda de substâncias que aumentem a necessidade de nutrientes (por exemplo, perda de sangue oculto nas fezes ou de proteínas na enteropatia) e o eventual estado inflamatório que aumenta as necessidade energéticas da criança ⁽¹⁸⁾.

7. Prevenção

Como as doenças alérgicas resultam da interacção genética com os factores ambientais e alimentares e, uma vez que até ao momento a intervenção na herança genética não é acessível, as estratégias de prevenção restringem-se aos factores ambientais e alimentares. Estas acções podem ser realizadas em vários períodos da vida, inclusivé durante a gravidez ^(8, 54), ainda que existam controvérsias a este nível ^(14, 55) como será elucidado adiante.

A intervenção do nutricionista tem um papel importante na aplicação das medidas de prevenção, estas podem ser divididas em: prevenção primária, quando a intervenção é realizada na fase anterior ou durante a exposição aos alergénios (prevenção da sensibilização); prevenção secundária, entre a sensibilização e o desenvolvimento dos sintomas alérgicos; e prevenção terciária, que se refere ao tratamento das doenças alérgicas após sua instalação ⁽⁵⁴⁾.

As estratégias de prevenção da AA devem considerar: a) definição das crianças de risco; b) efectividade da intervenção; c) intervenções aceitáveis; d) redução dos efeitos adversos; e e) avaliação do custo-efectividade ⁽⁵⁶⁾.

Como as medidas de prevenção primária requerem motivação, esforço, e recursos financeiros, a maioria dos estudos têm como população-alvo os recém-nascidos de alto risco de alergia para maximizar o seu benefício. A prevenção primária dirigida para grupos de risco é de fundamental importância, já que pode interferir no desenvolvimento da doença ⁽⁵⁴⁾. Contudo, é pouco provável que o acto de evitar um alergénio alimentar tenha algum papel prático na prevenção primária da AA já que a sensibilização alérgica pode ocorrer *in utero* a partir da transmissão materna dos alergénios (trigo, leite e ovos) ⁽⁵⁷⁾.

Por grupo de risco entende-se as crianças que apresentam no mínimo um parente de primeiro grau (pais ou irmãos) com doença alérgica comprovada (asma, rinoconjuntivite, dermatite atópica ou AA) ^(35, 58). A prevalência de AA em crianças nascidas em famílias com história de atopia em um ou ambos os pais é cerca de quatro vezes mais elevada do que a prevalência na população sem estes antecedentes ⁽⁵⁹⁾. Outro estudo relata que a existência de história familiar de atopia está associada a um aumento do risco de desenvolver alergia em 50 a 80%, enquanto as crianças sem antecedentes familiares têm um risco consideravelmente menor em 20%. Este risco parece ser superior se ambos os pais forem atópicos (60-80%) e se a mãe for afectada em vez do pai ⁽⁶⁰⁾.

Com isto, a história familiar de atopia e, mais importante ainda, de AA possui valor preponderante na determinação do grupo de risco para AA. Definido o grupo ao qual as medidas preventivas serão aplicadas, destacam-se

aquelas mais recentes e passíveis de aplicação ao grupo de risco (prevenção secundária).

- **Dieta Materna na Gravidez e na Lactação**

Vários estudos têm analisado o papel da dieta materna na prevenção de AA em crianças, ao avaliar a restrição alimentar durante a gravidez e a lactação. Actualmente, não há provas suficientes sobre a restrição alimentar na gravidez e na lactação como forma de prevenir a doença atópica embora haja evidências que na lactação a dermatite atópica possa ser reduzida ⁽¹⁴⁾.

Na gravidez, no que se refere à suplementação de óleo de peixe, rico em ácidos gordos poliinsaturados ómega-3, alguns estudos revelam benefícios sobre o desenvolvimento de alergia nas crianças, com o efeito protector dos ácidos gordos polinsaturados ómega-3 e o aumento do risco com a elevada ingestão de ácidos gordos pollinsaturados omega-6 ⁽⁵⁴⁾.

- **Aleitamento Materno**

O leite materno é a nutrição ideal para o lactente, no entanto, na ausência total ou parcial do leite materno, deve-se utilizar a fórmula infantil ⁽³⁵⁾.

Actualmente, a OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo até aos 6 meses de idade, momento em que se deve introduzir alimentação complementar segura e adequada nutricionalmente, mantendo-se o aleitamento até pelo menos aos 2 anos ⁽⁶¹⁾. A *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda o aleitamento materno exclusivo no mínimo por 6 meses e total por um ano ⁽³⁵⁾. O comité da *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) defende que o

aleitamento materno por seis meses é o objectivo desejável. Em crianças exclusiva ou parcialmente amamentadas, a alimentação complementar não deveria ser introduzida antes de 17 semanas ou após 26 semanas de vida ⁽³⁵⁾. A *American Dietetic Association* (ADA) defende que o aleitamento materno exclusivo confere uma óptima protecção nutricional nos primeiros 6 meses de vida e que o aleitamento materno com alimentação complementar dos 6 até os 12 meses de idade é o padrão alimentar ideal para as crianças desta faixa etária ⁽⁶²⁾.

O aleitamento materno é uma importante estratégia de saúde pública, auxiliando nos custos em relação às despesas com a saúde e melhorando a morbidade de crianças, por exemplo, na redução de infecções gastrointestinais e da otite média aguda. Contudo, não há evidências de que amamentar afecte a mortalidade infantil nos países industrializados ⁽³⁵⁾.

Deste modo, destaca-se o papel do LM como indutor de TO, quando o alimento alergénico é introduzido de forma complementar, em pequenas quantidades, durante um período crítico da vida. Um novo conceito de desenvolvimento de tolerância para a AA defende a presença de período crítico, “janela crítica” para o desenvolvimento de TO ⁽⁶³⁾. Este conceito inclui a possibilidade de que um alimento introduzido na alimentação do lactente entre os 4 e os 6 meses de vida, concomitantemente ao desenvolvimento de uma flora microbiana intestinal saudável, poderia induzir uma resposta tolerogénica enquanto na presença de leite materno. Ressalta-se que a concepção de janela crítica para tolerância não se restringe apenas à AA, relacionando-se também a doenças com componentes auto-imunes, como diabetes e doença celíaca ⁽⁶³⁾. Nesta sequência de ideias, a fragilidade dos primeiros mecanismos

de tolerância imunológica com a preocupação crescente de adiar a introdução dos alimentos complementares depois dos 6 meses de vida pode aumentar, em vez de diminuir, o risco de doenças imunológicas ⁽⁶³⁾.

O LM é um alimento imunologicamente complexo. Alguns dos seus constituintes, tais como a Ig A secretora, as citocinas (TGF- β , CD14 solúvel), os ácidos gordos polinsaturados (ómega 3) e as poliaminas (espermina e espermidina) têm um efeito protector no desenvolvimento de alergia. Com a promoção da colonização intestinal com lactobacilos e bifidobactérias o LM estimula a resposta Th1 que confere protecção contra as alergias ⁽⁶⁰⁾. Recentemente foram divulgados vários benefícios tardios do LM, entre eles a protecção contra o desenvolvimento de doenças crónicas, tais como a doença celíaca ⁽⁶⁴⁾. No entanto, os resultados diferem entre autores. Outros constituintes do LM, como a IL-4, a IL-5 e a IL-13 são importantes na produção de IgE e estão presentes em maiores concentrações no LM de mães atópicas, aumentando assim o risco de atopia. Também por ter uma relação ómega 6/ómega 3 mais elevada e maiores níveis de proteínas cationicas eosinofílicas pode condicionar a um aumento do risco de alergia. No LM podem ainda ser detectados vários alergénios alimentares provenientes do ovo, trigo, amendoins, β -lactoglobulina, caseína e δ -globulina, permanecendo incerto se estes causam sensibilização ou tolerância e o que determina a evolução para um ou outro caso ⁽⁶⁰⁾.

Deste modo, são necessários mais estudos que determinem o efeito concreto do LM no desenvolvimento da doença alérgica. Apesar da *American Academy of Pediatrics* e da *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* recomendarem o aleitamento materno como parte do

programa de prevenção alérgica, não está definitivamente provado que este previna a sensibilização a alérgenos ⁽⁶⁰⁾. No entanto, por todas as suas vantagens (nutritivas, imunológicas, económicas e psicológicas) o aleitamento materno exclusivo deve ser mantido inalteravelmente até aos 6 meses de vida além do ganho inestimável que é o fortalecimento do vínculo mãe-filho ⁽³⁵⁾.

O mesmo se aplica em crianças de risco para doenças alérgicas, onde os benefícios do aleitamento materno parecem ser limitados, principalmente na protecção contra problemas respiratórios. Seja qual for o efeito, as mulheres com história familiar de alergia devem amamentar os seus bebés, como todos os outros, em exclusivo até aos seis meses ⁽³⁵⁾.

- **Uso de Fórmulas Hidrolisadas**

Na ausência total ou parcial do leite materno, deve-se utilizar a fórmula infantil. Nas crianças de risco, o uso de fórmulas hidrolisadas apresenta benefícios na prevenção da doença atópica, em especial na dermatite atópica, em comparação às fórmulas à base de proteínas intactas de leite de vaca ⁽⁵⁵⁾.

As fórmulas hidrolisadas são preparações em que as proteínas sofreram hidrólise com o objectivo de reduzir a alergenicidade dos seus componentes. Existem vários processos de hidrólise, entre eles o calor, aquecimento até 80°C que destrói a conformação da molécula mas a estrutura permanece intacta, e a clivagem enzimática, que destrói tanto a conformação como a estrutura, sendo considerada mais eficaz que o aquecimento. Assim, dependendo do grau de aquecimento e hidrólise enzimática existem fórmulas parcial ou extensamente hidrolisadas. O grau desta hidrólise depende também do objectivo terapêutico ser a prevenção ou o tratamento ⁽⁶⁵⁾.

Com potencial efeito preventivo para APLV são admitidas as fórmulas parcialmente hidrolisadas. Estas contêm pequenas quantidades de peptídeos menores e uma quantidade significativa de peptídeos com peso entre 3000 e 10000 Da, que podem ser potencialmente alergénicos sendo a sua indicação restringida à prevenção primária da APLV em pacientes de risco ⁽⁵⁵⁾.

Nas crianças de risco com a impossibilidade de aleitamento materno, recomenda-se para prevenção primária as fórmulas extensamente hidrolisadas pelo facto destas fórmulas apresentarem alergenicidade muito reduzida, evitando uma resposta imune ⁽⁵⁵⁾. As formulas extensamente hidrolisadas, com peso molecular menor que 3000 Da, preenchem o critério de fórmulas hipoalergénicas destinadas ao tratamento da APLV, toleradas por cerca de 90% dos pacientes com alergia a este alimento ⁽⁵⁵⁾.

Não há estudos que evidenciem a utilização de fórmulas hidrolisadas para a prevenção de alergia em relação ao aleitamento materno exclusivo. Mesmo em recém-nascidos de alto risco, incapazes de ser amamentados na totalidade, não há evidências de que a alimentação por fórmula hidrolisada a longo prazo seja mais eficaz do que o aleitamento materno na redução do risco da DA ⁽⁶⁶⁾. O que se sabe é que diferentes hidrolisados podem exercer diferentes efeitos na prevenção das doenças atópicas ⁽⁵⁵⁾.

Quanto ao uso de fórmulas à base de aminoácidos para a prevenção de alergia, não existem estudos que avaliem esse efeito ⁽⁵⁵⁾. Estas fórmulas são preparadas a partir da síntese de aminoácidos livres e geralmente são bem toleradas pelas crianças, mesmo aquelas que são alérgicas às fórmulas extensamente hidrolisadas ⁽⁶⁷⁾.

Quanto à fórmula de soja é unânime que esta não deve ser recomendada para a prevenção da AA em crianças de risco ^(55, 68). Contudo novos estudos devem ser desenvolvidos para determinar o papel das fórmulas de soja na prevenção de alergia nas crianças de risco impossibilitadas de serem amamentadas ⁽⁶⁹⁾.

Para crianças sem risco evidente de AA não é claro o uso de fórmulas hidrolisadas na prevenção da AA ⁽⁶⁶⁾.

- **Introdução da Alimentação Complementar**

A introdução precoce da alimentação complementar em crianças insere numerosos antígenos alimentares que, na presença de imaturidade da mucosa gastrointestinal, pode estimular a produção de IgE e outras respostas imunes em crianças geneticamente predispostas ⁽⁵⁾.

Em relação à introdução da alimentação complementar na prevenção da doença atópica esta deve ocorrer de forma tardia, evitando alimentos sólidos durante os 4 a 6 primeiros meses de vida da criança ⁽¹⁴⁾. A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) e a *American Pediatric Association* (APA) estabelecem idêntica recomendação, tanto em crianças amamentadas como naquelas que usam fórmulas à base de leite de vaca, sendo que o leite de vaca inteiro deve ser introduzido apenas aos 12 meses de idade ⁽³⁵⁾.

Para crianças de risco de atopia, o atraso na introdução de alimentos alergênicos deve-se fazer da seguinte forma: o ovo introduzir após 2 anos de idade, frutos secos, amendoim e peixe apenas após os 3 anos de idade ⁽⁵⁵⁾. Contudo, existem estudos controversos neste sentido relatando idades

diferentes na introdução de alimentos sólidos e a sua relação no desenvolvimento da doença atópica infantil ⁽⁵⁵⁾. Aliás, recentemente, um estudo demonstrou que a introdução precoce de alimentos potencialmente alergénicos pode diminuir o risco de desenvolver alergias alimentares comparativamente à sua introdução tardia que pode aumentar o risco de desenvolver alergia ⁽⁷⁰⁾. Daqui se destaca a importância do desenvolvimento futuro de novos estudos que possam definir uma cronologia exacta para a introdução de alimentos potencialmente alergénicos.

- **Alimentação da Criança**

Outra estratégia de prevenção primária está associada à flora microbiana intestinal ao possuir um papel preponderante no desenvolvimento de tolerância oral aos alimentos principalmente em idades precoces, quando a barreira gastrointestinal e o sistema imunitário não estão completamente desenvolvidos. Exemplo disso são os probióticos que já mostraram poder aumentar os níveis plasmáticos de IL-10 e IgA total em crianças com predisposição alérgica ⁽⁷¹⁾. Contudo, em virtude da grande heterogeneidade entre os estudos, não há evidência suficiente para a recomendação do uso de probióticos na prevenção das doenças atópicas ⁽⁷²⁾.

Em relação a modificações na alimentação da criança, como a adição de antioxidantes ou o uso de ómega 3 e ómega 6, até ao momento não há dados suficientes para adopção destas medidas ⁽⁷³⁾.

Em 2008, um estudo português encontrou uma associação inversa entre a ingestão de nozes e a sibilância nos pulmões e asma nas crianças ⁽⁷⁴⁾ contrariamente a um estudo espanhol que, recentemente, não comprovou o

efeito protector da dieta mediterrânica na prevalência de asma em crianças ⁽⁷⁵⁾. Assim, e porque Portugal é um país produtor de todos os “ingredientes” da dieta mediterrânica, sugere-se a realização de novos estudos para comprovar a sua relação na prevenção da alergia alimentar na infância.

- **Outros factores descritos**

Quanto ao tipo de parto ^(9, 10), sabe-se que o parto por cesariana foi associado a um aumento do risco de desenvolver rinite alérgica em crianças com história familiar de asma ou alergia, uma vez que o parto por cesariana privava o recém-nascido de exposição à microflora maternal vaginal e fecal ⁽⁷⁶⁾.

Recentemente, um estudo mostrou que também a estação do ano na qual as crianças nascem pode influenciar a sua sensibilidade a alergénios alimentares ⁽⁷⁷⁾. Neste estudo constatou-se que as crianças nascidas no Outono são mais propensas de sofrer de AA, nomeadamente a leite e ovos, uma vez que a 11^o semana de gestação se desenrolou na Primavera onde os níveis de pólen no ar são superiores às restantes estações do ano produzindo assim níveis aumentados de IgE específicas ⁽⁷⁷⁾.

8. Tratamento

O tratamento da AA, também designado por prevenção terciária, engloba alguns pontos fundamentais, que devem ser seguidos para adequado tratamento da condição de doença da criança:

- Esclarecimento de dúvidas à criança, à família e à escola sobre a doença e os riscos, já que auxilia na adesão ao tratamento. Deve ser enfatizada a evolução da doença, que depende do tipo de alimento envolvido;
- Exclusão do alimento desencadeante de alergia na alimentação da criança;
- Orientação à criança e/ou aos seus educadores quanto a um plano de tratamento para casos de emergência;
- Nos pacientes com história de anafilaxia, proceder à orientação sobre o uso de adrenalina ⁽⁷⁸⁾, sendo esta a primeira escolha no tratamento da anafilaxia ⁽⁴⁸⁾. Não há nenhuma contra-indicação do uso de adrenalina no tratamento de reacções alérgicas graves ou anafilaxia ^(8, 48);
- Conhecimento dos termos sinónimos ao alimento excluído;
- Orientação sobre a leitura de rótulos de produtos industrializados;
- Na realização de refeições fora de casa, os pacientes e os familiares devem ser orientados quanto à importância de questionar os responsáveis pela preparação dos alimentos os ingredientes utilizados, e forma de preparação/confecção;
- Assegurar o crescimento e desenvolvimento adequado da criança considerando o conteúdo nutricional fornecido pelo alimento excluído ⁽⁷⁸⁾. Crianças não orientadas de forma adequada poderão apresentar risco nutricional por falta de substituições do mesmo valor nutricional ⁽⁷⁹⁾.

8.1 Novas abordagens no tratamento da AA

Se, por um lado, determinado alimento é responsável por uma alergia alimentar, por outro, o mesmo alimento modificado pode constituir uma intervenção relevante no tratamento da alergia alimentar.

Existem duas abordagens básicas para o tratamento da alergia alimentar através da nutrição: reduzir a alergenicidade das matérias-primas dos produtos alimentares, por processos físicos, químicos ou genéticos, o que já acontece na produção de fórmulas lácteas hipoalergénicas; ou interferindo na imunidade do paciente através da ingestão de determinados componentes alimentares pretendendo-se obter uma reacção não-alérgica, exemplo disso é a utilização de probióticos como aditivo alimentar em certos produtos lácteos fermentados, pelos seus efeitos benéficos sobre a homeostase intestinal e função imunológica ⁽⁶⁾.

Ainda que a intervenção alimentar para a prevenção e tratamento da alergia alimentar seja um assunto emergente, para consolidar tal intervenção mais estudos necessitam de ser realizados neste sentido ⁽⁶⁾. No entanto, o conceito de tolerância oral e os avanços na caracterização de alergénios alimentares têm permitido que várias estratégias terapêuticas possam ser desenvolvidas como possíveis tratamentos e/ou cura para a alergia alimentar ⁽²⁷⁾.

8.2 Alergia à proteína do LV

Como a APLV é a alergia mais comum nas crianças merece especial destaque no presente trabalho ⁽¹⁸⁾. Tratar-se-á como exemplo o tratamento alimentar da exclusão de LV e a terapêutica de substituição alimentar.

A APLV compreende reacções mediadas por IgE como reacções não mediadas por IgE ⁽⁷⁾. Esta afecta cerca de 2-3% das crianças no primeiro ano de vida ⁽¹⁹⁾ sendo que 85% delas desenvolve tolerância entre os três e os cinco anos ⁽⁸⁾. O leite de vaca é normalmente o veículo alimentar que introduz o

primeiro antigénio alimentar na alimentação da criança o que poderá justificar a prevalência elevada da APLV ^(19, 80).

Os principais alergénios do leite de vaca são as caseínas e a β -lactoglobulina, embora também tenham sido relatadas alergias a outras proteínas do leite de vaca, como a imunoglobulina e a albumina bovina ⁽⁸¹⁾.

Tal como o tratamento de outras AA, o tratamento da APLV baseia-se na eliminação completa do leite de vaca e dos seus derivados da alimentação ⁽⁷⁾. Ora, tal conduta exige cuidados, especialmente na faixa etária pediátrica, uma vez que a concentração de cálcio presente nestes alimentos é difícil de atingir com a ingestão de outros alimentos. O leite de vaca e os seus derivados são as principais fontes alimentares de cálcio tanto pela quantidade como qualidade (biodisponibilidade). Assim, de forma a satisfazer a ingestão diária recomendada de cálcio, a sua suplementação pode ser ponderada ⁽⁸²⁾.

Em Itália, para crianças em aleitamento materno com idade inferior a 6 meses recomenda-se a progressão do leite materno com dieta de exclusão do leite de vaca por parte da mãe caso as manifestações clínicas do lactente sejam moderados a graves. Para sintomas leves, a exclusão do leite de vaca na alimentação da mãe não é recomendada ⁽⁸²⁾.

Para crianças com idade inferior a 6 meses na impossibilidade de aleitamento materno, sugere-se o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas ^(7, 19) e o acompanhamento do paciente por parte do médico e/ou do nutricionista de forma a avaliar a sua evolução para determinar o momento ideal de reintrodução do leite de vaca ⁽⁷⁾.

Nesta idade, inferior a 6 meses, não é indicado qualquer tipo de leite proveniente de outro mamífero devido ao risco de reacção cruzada e

inadequação nutricional ⁽⁷⁾. A fórmula à base de soja também não é recomendada pelo risco de sensibilização que pode alcançar em cerca de 10% dos pacientes com mecanismo imunológico mediado por IgE e 60% daqueles não mediados por IgE ⁽⁷⁾. Além disso, a composição nutricional da soja é inadequada para satisfazer as necessidades nutricionais nesta faixa etária ^(7, 55) embora a *Food and Drug Administration* (FDA) aprove o uso destas fórmulas como seguras ⁽⁸³⁾.

Para crianças com idade superior a 6 meses, as recomendações são as mesmas, ou seja, o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas porém, nos casos de alergia mediada por IgE, as fórmulas à base de soja poderão ser utilizadas como primeira escolha em crianças com mais de 6 meses com reacções imediatas de alimentos e, para aqueles com sintomas gastrointestinais e dermatite atópica ⁽⁶⁸⁾. Ainda que seja um assunto controverso o dos possíveis efeitos estrogénicos das isoflavonas contidas na fórmula de soja ^(69, 84), há quem defenda o seu uso como favorável para o crescimento normal da criança assim como do seu desenvolvimento ósseo ⁽⁸⁴⁾. Novos estudos serão necessários para esclarecer os efeitos das fórmulas de soja nas crianças, tanto os efeitos adversos como os benéficos.

Independente da idade, para situações de risco nutricional e/ou antecedentes de anafilaxia as fórmulas extensamente hidrolisadas podem ser substituídas pelas fórmulas à base de aminoácidos também designadas por fórmulas elementares, no tratamento da APLV. ⁽⁶⁸⁾.

9. Análise Crítica e Conclusão

A prevalência das doenças alérgicas tem vindo a aumentar progressivamente nas últimas décadas, alcançando actualmente proporções epidémicas ⁽¹⁴⁾. Entre estas doenças alérgicas, destaca-se a alergia alimentar cuja consequência pode ser ligeira ou, até mesmo, fatal.

A alergia alimentar preocupa não apenas muitas crianças e pais, mas também todos os profissionais de saúde. Os custos financeiros e sociais relacionados a esta condição está a aumentar, contudo têm vindo a ser desenvolvidos estudos que procuram soluções possíveis para facilitar o tratamento destes pacientes ⁽⁵³⁾.

Actualmente, quanto à prevalência da AA em crianças e adultos, os dados referem-se na sua maioria aos EUA ou países ocidentais não disponibilizando informação relativa a outros países ^(5, 7, 8). A patogenia por ser multifactorial ^(6, 9, 10) pressupõe a existência de mais estudos que evidenciem a sua relação concreta com a AA. As manifestações clínicas relatadas entre autores parecem pouco concordantes na qual cada uma delas está pouco clara quanto ao tipo de mecanismo imunológico que envolve ^(4, 14). Quanto ao diagnóstico da AA, apesar de existirem diversos métodos válidos e empregados em meio clínico, é unânime que quanto mais precoce for o diagnóstico mais eficaz é o tratamento ^(44, 45, 49, 50). Em relação à prevenção da AA, não existem evidências sobre a prevenção de doenças alérgicas com a utilização de fórmulas hidrolisadas em relação ao aleitamento materno ⁽⁶⁶⁾. Mesmo em recém-nascidos de alto risco, incapazes de ser amamentados na totalidade, não há evidências de que a fórmula hidrolisada a longo prazo seja mais eficaz que o aleitamento materno na redução do risco da doença alérgica

⁽⁶⁶⁾. Contudo, nestas crianças, na ausência total ou parcial de LM é consensual o uso de fórmulas hidrolisadas para a prevenção da doença. A dieta materna na gravidez/lactação é igualmente controversa existindo recomendações divergentes neste âmbito. Relativamente à introdução alimentar diversificada, não há uma cronologia obrigatória que auxilie as mães de crianças de risco no momento de iniciar a alimentação complementar na criança, devendo existir um guia alimentar com este objectivo, assim como na alimentação da criança não existem recomendações alimentares que ajudem a melhorar a função imunológica bem como diminuir a reacção alérgica desencadeada pela criança. Por fim, no tratamento da AA é inquestionável a restrição completa do alimento alergénico como forma de eliminação total dos sintomas associados.

Para concluir, considerando algumas das inconsistências e convicções encontradas ao longo desta monografia, mais estudos serão necessários para estabelecer recomendações eficazes na prevenção, tratamento e até definição da sintomatologia clínica da doença alérgica.

10. Referências Bibliográficas

1. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(1):99-110.
2. Council EFI. food allergy and food intolerance. 2006. <http://www.eufic.org/article/pt/saude-e-estilo-de-vida/alerqia-e-intolerancias-alimentares/expid/10/>.
3. Johansson S, Bieber T, Dahl R, Friedmann P, Bobby Q, Lanier B, Lockey R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5):832-6.
4. Hodge L, Swain A, Faulkner-Hogg K. Food allergy and intolerance. *Aust Fam Physician.* 2009; 38(9):705-7.
5. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int.* 2009; 58(4):457-66.
6. Zuercher AW, Fritsche R, Corthesy B, Mercenier A. Food products and allergy development, prevention and treatment. *Curr Opin Biotechnol.* 2006; 17(2):198-203.
7. Benhamou AH, Schappi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139(21-22):300-7.
8. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34(2):217-30.
9. Dioun A, Harris S, Hibberd P. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol.* 2003; 14(4):307-11.
10. Schuller DE. Risk factors for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(6):433-8.
11. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19(2):188-95.
12. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5):805-19; quiz 20.
13. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6):1344-50.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S116-25.
15. Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J.* 2009; 18(4):258-65.
16. Branum AM, LS. Food Allergy Among U.S. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations. *National Center for Health Statistics Data Brief.* 2008(10):1-8.
17. Almeida M, Prates S, Pargana E, Arêde C, Godinho N, Tavares C, et al. Alergia Alimentar em Crianças numa consulta de imunoalergologia. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia.* 1999; 7(3):167-71.
18. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010; 10:25.
19. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010; 38(1):8-12.

20. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban Air Pollution and Climate Change as Environmental Risk Factors of Respiratory Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(2):95-102.
21. Fiocchi A RP, Bouygue GR, Martelli A. Beef Allergy in adults and children. *Allergy*. 2005; 60(1):126-8.
22. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1029:9-15.
23. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(1):7-20.
24. Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H, Millington OR, Chirido F. Oral tolerance: overview and historical perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1029:1-8.
25. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(1):3-12; quiz 13.
26. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24(6 Suppl):582S-91S.
27. Wang J, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009; 1(1):19-29.
28. Lopez F, Brasil A. *Nutrição e Dietética em Clínica Pediátrica*. São Paulo: Atheneu; 2003.
29. Panzani R, Ariano R, Mistrello G. Cypress pollen does not cross-react to plant-derived foods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010; 42(3):125-6.
30. Ivanciuc O, Schein CH, Garcia T, Oezguen N, Negi SS, Braun W. Structural analysis of linear and conformational epitopes of allergens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009; 54(3 Suppl):S11-9.
31. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009; 58(4):485-91.
32. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(5):1146-50.
33. Green TD, LaBelle VS, Steele PH, Kim EH, Lee LA, Mankad VS, et al. Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1304-10.
34. Ben-Shoshan M, Kagan R, Alizadehfar R, Joseph L, Turnbull E, Pierre YS, et al. Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4):783-8.
35. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(1):112-25.
36. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(3):244-50.
37. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110(6):834-40.
38. Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics*. 2010; 125(5):e1024-30.
39. Piquer-Gibert M, Plaza-Martin A, Martorell-Aragones A, Ferre-Ybarz L, Echeverria-Zudaire L, Bone-Calvo J, et al. Recommendations for administering the triple viral vaccine and antiinfluenza vaccine in patients with egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35(5):209-12.

40. Fina Aviles F, Campins Marti M, Martinez Gomez X, Rodrigo Pendas JA, Lushchenkova O, Pimos Tella L, et al. [MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit]. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(4):362-7.
41. Saúde Md. Portal da Saúde. 2008. Plano Nacional de Vacinação. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/vacinacao/vacinas.htm>.
42. Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food Chem Toxicol*. 2000; 38(4):385-93.
43. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(11):1712-26.
44. Kurowski K, Boxer RW. Food allergies: detection and management. *Am Fam Physician*. 2008; 77(12):1678-86.
45. Crespo JF, James JM, Rodriguez J. Diagnosis and therapy of food allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2004; 48(5):347-55.
46. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83(2):132-6.
47. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15(5):435-41.
48. Falcao H, Cunha L. Protocolo de estudo de reacções alérgicas a alimentos numa consulta de alergia alimentar num hospital pediátrico. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2003(XI):117-20.
49. Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(3):261-6.
50. Sicherer S. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999; 10(4):226-34.
51. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(3):582-6.
52. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49(1):73-96, vi.
53. Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(5):584-9.
54. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(1):3-14; quiz 15.
55. 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*. 2008; 121(1):183-91.
56. Chapman J, Bernstein I, Lee R. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(3 Suppl 2):S1-68.
57. Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, Bohle B, Kisst H, Urbanek R, et al. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused in vitro. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(11):1546-51.
58. Muiche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(39):625-31.

59. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95(6):1179-90.
60. Ferreira M, Coelho R, Trindade JC. Prevenção Primária da Doença Alérgica. *Acta Med Port.* 2007; 20:215-19.
61. Fewtrell MS, Morgan JB, Duggan C, Gunnlaugsson G, Hibberd PL, Lucas A, et al. Optimal duration of exclusive breastfeeding: what is the evidence to support current recommendations? *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(2):635S-38S.
62. James DC, Lessen R. Position of the American Dietetic Association: promoting and supporting breastfeeding. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109(11):1926-42.
63. Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19(5):375-80.
64. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(5):914-21.
65. nutrition co. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000; 106(2 Pt 1):346-9.
66. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003664.
67. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101(5):453-9; quiz 59-61, 81.
68. Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, Davidson G, Day A, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust.* 2008; 188(2):109-12.
69. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003741.
70. Koplín JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 126(4):807-13.
71. Miraglia Del Giudice M, Leonardi S, Maiello N, Brunese FP. Food Allergy and Probiotics in Childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2010
72. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(6):794-800.
73. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2009; 64(6):840-8.
74. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy.* 2008; 63(7):917-23.
75. Gonzalez Barcala FJ, Pertega S, Bamonde L, Garnelo L, Perez Castro T, Sampedro M, et al. Mediterranean diet and asthma in Spanish schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 21(7):1021-7.
76. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(2):274-9.

77. Pyrhonen K, Laara E, Hiltunen L, Kaila M, Hugg T, Nayha S. Season of the first trimester of pregnancy predicts sensitisation to food allergens in childhood: a population-based cohort study from Finland. *J Epidemiol Community Health*.
78. Venter C, Meyer R. Session 1: Allergic disease: The challenges of managing food hypersensitivity. *Proc Nutr Soc*. 2009; 69(1):11-24.
79. Kirby M, Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(5):1085-103.
80. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92(10):902-8.
81. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem*. 2009; 395(1):47-56.
82. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 2010; 36(1):5.
83. Bhatia J, Greer F, Nutrition AAoPCo. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008; 121(5)
84. Badger TM, Gilchrist JM, Pivik RT, Andres A, Shankar K, Chen JR, et al. The health implications of soy infant formula. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(5):1668S-72S.

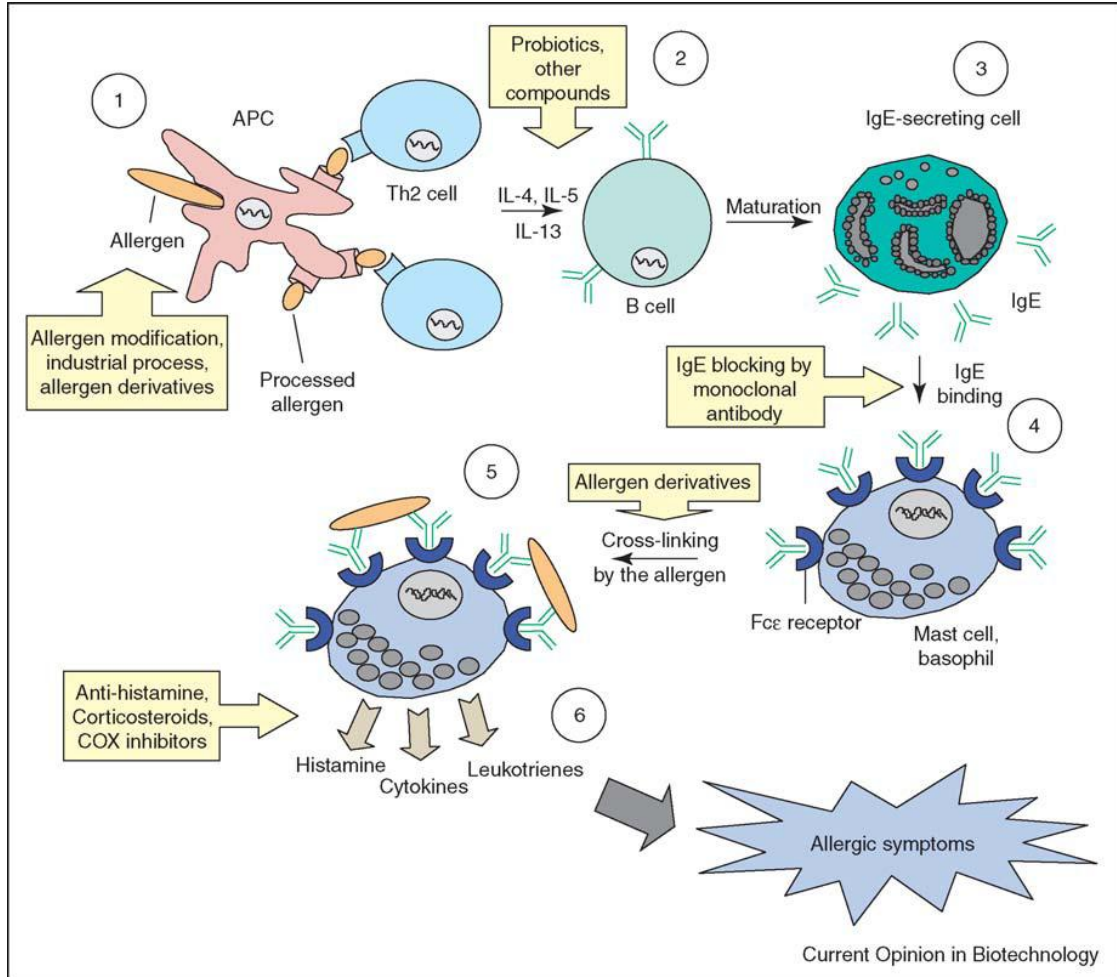
Anexos

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A – Esquema dos mecanismos imunológicos envolvidos nas reacções alérgicas

Anexo B - Esquema dos principais mecanismos da Alergia e respectivas manifestações clínicas

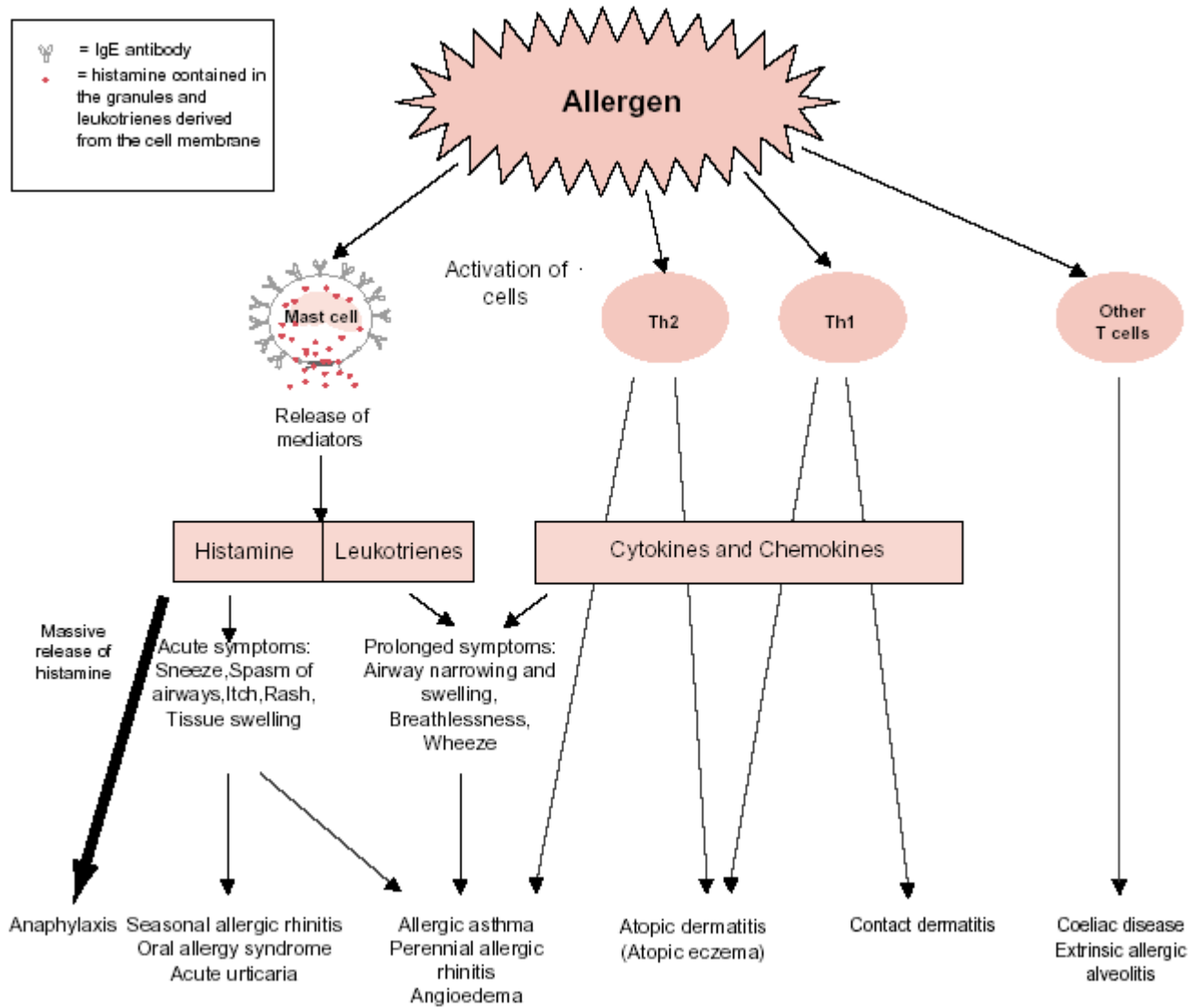
Anexo A



Zuercher AW, Fritsche R, Corthesy B, Mercenier A. Food products and allergy development, prevention and treatment. *Curr Opin Biotechnol.* 2006; 17(2):198-203

Esquema dos mecanismos imunológicos envolvidos nas reacções alérgicas.

Anexo B



<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200607/ldselect/ldsctech/166/16605.htm>

Esquema dos principais mecanismos da Alergia e respectivas manifestações clínicas