



Alergia a alfa-gal: uma revisão sistemática

Allergy to alpha-gal: a systematic review

Maurício Domingues Ferreira, MD, PhD¹; Luiz Piaia Neto, MD¹; Rodrigo Gil Ribeiro, MD²

RESUMO

A alergia ao carboidrato galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal) tem sido associada a duas formas distintas de apresentação de anafilaxia: anafilaxia de início imediato durante a primeira exposição ao anticorpo monoclonal cetuximab intravenoso, e anafilaxia de início tardio 3-6 horas após ingestão de carne de mamíferos não-primatas (carne vermelha), em pacientes sensibilizados previamente por picada de carrapatos. Recentemente foi descrito este tipo de anafilaxia que ocorre em pacientes que possuem IgE específica para alfa-gal, um carboidrato que é componente de glicoproteínas e glicolípídeos de mamíferos não primatas. Tais pacientes desenvolvem sintomas tardios como urticária, angioedema, sintomas gastrointestinais e anafilaxia, que podem ser graves e até fatais, após comerem carne vermelha ou vísceras de mamíferos não primatas. Reações mais rápidas, em cerca de 2 horas após a ingestão do alimento, em indivíduos com anticorpos IgE para alfa-gal, foram descritas em pacientes europeus que consumiram rim de porco, e em pacientes que relataram ingestão de álcool concomitantemente à carne vermelha. Cetuximab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 contendo alfa-gal, e reações alérgicas a este anticorpo ocorreram com a primeira administração deste medicamento. O conhecimento das manifestações clínicas desta síndrome tem aumentado, e o número de casos tem crescido nos Estados Unidos e em outros países do mundo, de forma que a alergia a alfa-gal tornou-se mais prontamente compreendida e diagnosticada nos últimos anos.

Descritores: Alergia a alfa-gal, galactose- α -1,3-galactose, carne vermelha, picada de carrapato.

ABSTRACT

Allergy to the carbohydrate galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) has been associated with two different presentations of anaphylaxis: immediate onset anaphylaxis, following the first intravenous exposure to monoclonal antibody cetuximab, and delayed onset anaphylaxis, starting 3-6 hours after the ingestion of meat from non-primate mammals (red meat), in patients previously sensitized by tick bites. Recently, this kind of anaphylaxis has been described in patients who have specific IgE to alpha-gal, a carbohydrate that is a component of non-primate mammalian glycoproteins and glycolipids. These patients develop delayed symptoms, such as urticaria, angioedema, gastrointestinal manifestations, and anaphylaxis, which may be serious or even fatal, after eating red meat or organs from non-primate mammals. Faster reactions, approximately 2 hours after food ingestion, in individuals with IgE to alpha-gal, have been reported in European patients who ingested pork kidney and in patients who reported concomitant consumption of alcohol and red meat. Cetuximab is a humanized IgG1 monoclonal antibody containing alpha-gal, and allergic reactions to this antibody have been reported after the first use of this medication. Knowledge of the clinical manifestations of this syndrome has improved, and the number of cases has grown in the United States and in other countries, improving our understanding of allergy to alpha-gal and allowing it to be more readily diagnosed in recent years.

Keywords: Alpha-gal allergy, galactose- α -1,3-galactose, red meat, tick bite.

¹ Faculdade IPEMED de Ciências Médicas de São Paulo. São Paulo, SP.

² Hospital de Aeronáutica de Canoas, Força Aérea Brasileira, Canoas, RS.

Correspondência para:

Rodrigo Gil Ribeiro
E-mail: rodrigogilribeiro@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em: 14/12/2015,
aceito em: 28/10/2016.

Recentemente foi descrito um tipo de anafilaxia que ocorre em pacientes que possuem imunoglobulina E (IgE) específica para galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal), um carboidrato que se expressa em proteínas de mamíferos não primatas. Tais pacientes desenvolvem sintomas tardios, geralmente graves, após comerem carne vermelha. Curiosamente, reações causadas por cetuximab e ingestão de carne vermelha foram inicialmente relatadas na mesma região, em um grupo de estados do Sudeste dos Estados Unidos da América (EUA), o que levou à sugestão de que uma reatividade cruzada poderia ter se originado localmente, ocorrendo por picada de insetos ou outros parasitas^{1,2}.

Depois da aprovação do cetuximab em 2006, casos de anafilaxia após a primeira utilização desta medicação foram relatados nos EUA. O cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que compete em ligação ao domínio extracelular do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) prevenindo a sua ativação por ligantes endógenos. Tem sido utilizado no tratamento no câncer colorretal metastático e no câncer de cabeça e pescoço recorrente, tanto como primeira linha (associado a derivados da platina) quanto como segunda linha nos casos de falência do tratamento inicial. Investigação de soros pré-tratamento estabeleceram que estes continham IgE contra o oligossacarídeo alfa-gal, presente no cetuximab na cadeia pesada de sua porção Fab. As evidências sugerem fortemente que a principal causa da sensibilização por esses anticorpos IgE é picada do carrapato *Amblyomma americanum* ou de suas larvas³⁻⁵.

Desde que primatas e seres humanos perderam a capacidade de produzir alfa-gal no decurso de sua evolução, esta molécula pode ter efeito imunogênico em seres humanos. Apesar de há muito ser conhecido que humanos podem produzir IgM e IgG anti-alfa-gal em grandes quantidades, a descoberta de IgE específica para alfa-gal em 2008 foi completamente nova. Nas demais espécies, alfa-gal está expressa em glicoproteínas e glicolípidos. Assim, o ser humano pode ser facilmente sensibilizado, mesmo através de uma picada de carrapato. A IgG anti-alfa-gal representa aproximadamente 1% do total de IgG, enquanto que a IgE para alfa-gal é comparativamente rara. Em pacientes que apresentam IgE para alfa-gal, o consumo de carne vermelha e de vísceras de mamíferos não-primatas pode levar ao desenvolvimento de sintomas. Mostrou-se já em 2009 que os anticorpos IgE específicos contra alfa-gal podem provocar anafilaxia não apenas a porções do cetuximab derivadas de mamíferos não primatas (ratos), mas também com o consumo de carne vermelha. Reações ao cetuximab em geral ocorrem nos primeiros 20 minutos da aplicação do medicamento, enquanto que após a ingestão de carne vermelha o início dos sintomas é tardio (3-6 horas após o consumo) e podem manifestar-

se como urticária, angioedema ou anafilaxia. Picadas de carrapatos que são particularmente endêmicos na área onde ocorreram os casos de anafilaxia induzida por cetuximab e também de alergia tardia a carne vermelha, tornaram-se suspeitas de serem o gatilho da sensibilização^{1,6,7}.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A anafilaxia é reação alérgica aguda grave, de início súbito e evolução rápida, potencialmente fatal e que pode ser desencadeada por vários agentes etiológicos. A suspeita clínica, aliada à identificação da etiologia, é ponto fundamental para abordagem segura e adequada dos pacientes durante episódio agudo. Os órgãos-alvo envolvidos incluem pele e mucosas (80% a 90% dos episódios), aparelho respiratório (70% dos episódios), trato gastrointestinal (30% a 40%), sistema cardiovascular (10% a 45%) e sistema nervoso central em 10% a 15% dos episódios (Tabela 1). Contudo, algumas reações ocorrem mais tardiamente. Os episódios de anafilaxia podem ter surgimento rápido e serem unifásicos; ter surgimento tardio (> 30 minutos), ou, ainda, serem bifásicos. As reações bifásicas são mais frequentes na anafilaxia alimentar⁸.

A sensibilização alérgica a alimentos depende de fatores genéticos e dos hábitos alimentares. A maioria dos agentes desencadeantes de anafilaxia é relacionada com o mecanismo de hipersensibilidade imediata mediada por IgE, que culmina com a ativação de mastócitos e basófilos, mas em alguns pacientes, as reações anafiláticas podem ter a participação de mais de um mecanismo simultaneamente⁸. Síndrome de ativação mastocitária, mastocitose, alergia a alfa-gal, e certos medicamentos foram recentemente reconhecidos como causas de anafilaxia que eram previamente rotulados como anafilaxia idiopática⁹.

Os eventos celulares que ocorrem durante a reação anafilática envolvem a ativação de tirosina-quinases e influxo de cálcio em mastócitos e basófilos, resultando na liberação rápida de mediadores pré-formados, como histamina, triptase, carboxipeptidase A3, quimase e proteoglicanos. A seguir, ocorre a ativação de fosfolipase A2, ciclo-oxigenases e lipo-oxigenases, levando à produção de metabólitos do ácido araquidônico, destacando-se os leucotrienos e as prostaglandinas, e síntese de fator ativador de plaquetas (PAF). São sintetizadas e liberadas várias citocinas, incluindo interleucina (IL) 6, IL-33 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que participam da fase tardia da anafilaxia. Esses mediadores são liberados na fase imediata dentro de 10 minutos, e as prostaglandinas são sintetizadas também na fase tardia, ocorrendo nova liberação em 2 a 10 horas após a ativação inicial. Os mediadores levam à contração da musculatura lisa,

aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, secreção de muco, recrutamento de células inflamatórias, modulação da produção de citocinas e alterações na transmissão neuronal. Na anafilaxia, a IL-4 aumenta em três a seis vezes a responsividade das células-alvo à ação de mediadores vasoativos, incluindo a histamina, PAF e leucotrienos cisteínicos⁸.

Segundo Pastorino e cols., a presença de asma está associada aos episódios de maior gravidade, principalmente nas reações provocadas por alergia a alimentos⁸. Idade avançada, presença de doença cardíaca pré-existente, asma, uso concomitante de agentes β -bloqueadores e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina estão associados ao risco de reações mais graves. A presença de anticorpos IgE específicos para determinado alérgeno indica sensibilização, não sendo necessariamente indicativo de participação clínica.

Tradicionalmente a anafilaxia é reconhecida como uma combinação de rápido desenvolvimento de sintomas, que muitas vezes inclui urticária e hipotensão ou sintomas respiratórios. Além disso, quando uma causa específica é identificada, a exposição a esta causa é geralmente observada como tendo ocorrido dentro de minutos a 2 horas antes do início dos sintomas. Entretanto, Maurer e cols. (2015) destacam que, em pacientes sensibilizados, comer carne vermelha ou ingerir leite pode causar urticária generalizada, bem como angioedema, sintomas gastrointestinais, e anafilaxia de início tardio, 3-6 horas após o consumo¹⁰. Devido ao atraso no início dos sintomas da anafilaxia tardia, muitas vezes nem

os pacientes, nem os próprios médicos correlacionam esses sintomas tardios à ingestão de carne.

Clinicamente, a alergia a alfa-gal tem sido associada com duas formas distintas de apresentação: anafilaxia de início imediato durante a primeira exposição ao cetuximab intravenoso, e anafilaxia de início tardio 3-6 horas após ingestão de carne de mamíferos não-primatas (carne bovina, carne de porco, de cordeiro, e de outros mamíferos não primatas, designada neste artigo como carne vermelha), em pacientes sensibilizados previamente por picada de carrapatos. Esta nova forma de anafilaxia tardia é um fenômeno ainda não completamente compreendido¹¹.

Inicialmente, acreditava-se que a alergia a alfa-gal era uma condição clínica presente em adultos. Muitos dos pacientes tinham história de ingerir carne vermelha sem nenhuma reação por muitos anos, até ocorrer a quebra da tolerância e o desenvolvimento de reações tardias à ingestão de carne vermelha. Entretanto, a alergia a alfa-gal foi também identificada em crianças. Soro de crianças foi obtido e analisado por ImmunoCAP para IgE total e IgE específica para alfa-gal, carne bovina, carne de porco, epitélio e caspa de cão e gato, alérgeno Fel d 1, e leite. Quarenta e cinco pacientes pediátricos de um total de 51 foram identificados por terem histórias clínicas compatíveis com anafilaxia tardia ou urticária após ingestão de carne de mamíferos, e anticorpos IgE específicos para alfa-gal. Além disso, a maioria desses pacientes teve uma história de picadas de carrapatos no ano anterior, associadas a prurido intenso persistente¹². Muitas crianças tinham sido diagnosticadas como

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de anafilaxia

<p>Anafilaxia é muito provável se pelo menos um dos critérios abaixo estiver presente:</p> <p>1) Início agudo, com envolvimento cutâneo e/ou mucoso, e pelo menos um dos seguintes achados:</p> <p>a. Comprometimento respiratório (e.g.: dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia)</p> <p>b. Comprometimento cardiocirculatório (e.g.: hipotensão, colapso)</p> <p>2) Dois ou mais dos seguintes achados após exposição (de minutos a horas) a alérgenos prováveis:</p> <p>a. Aparecimento de sintomas cutâneo-mucosos, e.g. urticária, eritema e/ou prurido generalizados, angioedema</p> <p>b. Surgimento de sintomas cardiovasculares</p> <p>c. Sinais de envolvimento do sistema respiratório</p> <p>d. Aparecimento de sintomas gastrointestinais persistentes como cólicas, vômitos e diarreia</p> <p>3) Hipotensão após exposição (de minutos a horas) a um alérgeno ao qual sabidamente o paciente em questão apresenta hiper-reatividade, entendendo-se aqui por hipotensão a queda da pressão sistólica a um nível 30% abaixo de sua linha basal, ou < 90 mmHg para adultos.</p>
--

Obs.: para crianças, pressão arterial sistólica baixa é definida como a abaixo de 70 mmHg entre 1 mês a 1 ano, menos de (70 mmHg+[2x idade]) de 1 a 10 anos, e menos de 90 mmHg de 11 a 17 anos.

Fonte: da Silva EG & Castro FF. Epidemiologia da anafilaxia. Braz J Allergy Immunol. 2014;2(1):21-7.

tendo urticária/anafilaxia idiopáticas, ou tinha sido especificamente cogitado que as reações não haviam sido resultado de uma alergia alimentar; entretanto estes pacientes tinham anticorpos IgE para alfa-gal e, retrospectivamente, uma história compatível com reações tardias à ingestão de carne de mamíferos¹².

O CARBOIDRATO GALACTOSE- α -1,3-GALACTOSE (ALFA-GAL)

A alfa-gal é um oligossacarídeo expresso em glicoproteínas e glicolipídeos de mamíferos não primatas. A produção de IgE específica para alfa-gal tem sido verificada como causa desta forma grave de alergia alimentar pós consumo de carne vermelha. A alfa-gal está também localizada na porção Fab do cetuximab e, portanto, na parte murina da quimera¹¹. Portanto, anticorpos IgE anti-alfa-gal produzidos por alguns indivíduos provocam alergia à carne vermelha e ao anticorpo monoclonal cetuximab.

A maioria dos seres humanos imunocompetentes tem anticorpos IgM e IgG séricos específicos para alfa-gal. Rejeição hiperaguda de órgãos de suínos por primatas é desencadeada pela ligação destes anticorpos naturais xenoreativos ao endotélio. Em casos em que há presença de anticorpos IgE, o implante de biopróteses parece provocar um início relativamente imediato dos sintomas, devido à liberação rápida de antígenos remanescentes, ou seja, alfa-gal no tecido da válvula. Demonstrou-se que os pacientes cujas válvulas foram substituídas por válvulas de outros mamíferos desenvolveram um aumento significativo de anticorpos IgM anti-alfa-gal em comparação com pacientes que receberam válvula mecânica. Está documentado o curso clínico de três pacientes com IgE contra alfa-gal que necessitaram de substituição valvular bovina ou suína. Dois pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade perioperatórias ou em pós-operatório, mas os três estão tolerando a substituição da válvula. Válvulas descelularizadas parecem não ter expressão detectável de alfa-gal, tendo o relato de serem menos imunogênicas e mais duráveis¹³. Epítopos alfa-gal produzidos pelo *Trypanosoma cruzi* interagem com anticorpos anti-alfa-gal e induzem reações inflamatórias autoimunes na doença de Chagas^{11,14}.

Devido à sua abundância, anticorpos anti-gal poderiam ser explorados para uso clínico. Eles podem aumentar a imunogenicidade de vacinas microbianas (por exemplo vacina contra a gripe) que apresentam epítopos alfa-gal, direcionando para captação eficaz por células apresentadoras de antígeno. Vacinas preparadas com antígenos tumorais autólogos podem ser administradas através de injeção intratumoral de glicolipídios alfa-gal inseridos em membranas de células de tumor.

Cicatrização de feridas é conseguida através da aplicação de nanopartículas de alfa-gal, que se ligam a anti-gal, ativam complemento, recrutam e ativam macrófagos que induzem a regeneração do tecido, inclusive miocárdio isquêmico e nervos lesados¹⁴.

Caracterizou-se o perfil proteômico de diferentes preparações de carne bovina e sua reatividade alfa-gal e potencial de alergenidade. Extratos de carne crua, cozida, ou frita foram avaliados para comparação de perfis de proteínas de ligação a IgE, utilizando análise proteômica por immunoblot utilizando soros de pacientes alérgicos a carne vermelha. A presença do epítipo alfa-gal foi verificada utilizando-se o anticorpo anti-alfa-gal e immunoblot para inibição de IgE com alfa-gal. Várias proteínas de ligação a IgE foram detectadas nas diferentes preparações de carne. Sete dos 18 alérgenos identificados usando soros de pacientes alérgicos a carne vermelha foram também reconhecidos pelo anticorpo monoclonal anti-alfa-gal, e quatro deles eram estáveis ao tratamento térmico. Mostrou-se que o epítipo alfa-gal é frequentemente presente em proteínas da carne IgE reativas, reconhecidas por pacientes alérgicos a carne. Assim, a alergenidade de proteínas de carne vermelha é preservada, mesmo após cozimento em diferentes temperaturas¹⁵.

Enquanto outros alérgenos de carboidratos foram identificados, a alfa-gal é o único entre os alérgenos alimentares de carboidratos capaz de provocar anafilaxia¹⁶.

PATOGÊNESE

A literatura suporta a noção de que os epítopos de carboidratos, por si próprios, não contribuem de forma significativa para a indução de reações alérgicas. Eles se ligam fracamente aos anticorpos IgE e foram denominados como carboidratos determinantes de reatividade cruzada inespecífica. Entretanto, em concordância com o aumento na prevalência de alergia alimentar, tem havido relatos crescentes de anafilaxia induzida por epítopos de carboidratos, particularmente alfa-gal, onde picadas de carrapatos têm sido propostas como sendo o sensibilizador primário¹⁷. Respostas imunes típicas para carboidratos são consideradas independentes de células T, ao passo que a produção de anticorpos IgE envolve troca de classe, que requer participação de células T.

Os complexos de carboidrato podem induzir respostas Th2, e estes antígenos podem estimular a produção de anticorpos glicano-específicos. Nos casos em que a exposição antigênica ocorre através da pele, como por picadas de carrapatos, tem sido observada a produção de níveis elevados de anticorpos da classe IgE em alguns indivíduos. Estas observações são relativas

à produção de determinantes de carboidratos com reatividade cruzada (epítipo oligossacarídeo), incluindo a alfa-gal, destacando-se os efeitos biológicos destes antígenos¹⁸.

Em resumo, dois tipos de resposta imunológica para os epítipos alfa-gal podem ser distinguidos: uma típica resposta IgG2, e uma resposta atípica do tipo Th2 conduzindo à produção de IgG1 e IgE, além de IgG2. Estes resultados indicam que a resposta IgE pode ser formada a um antígeno de carboidrato, como a alfa-gal, provavelmente como parte de uma glicoproteína ou glicolípido¹⁹. O estabelecimento do mecanismo da resposta IgE específica para alfa-gal é um aspecto importante a se abordar em investigações futuras.

ALERGIA A ALFA-GAL E PICADAS DE CARRAPATO

A distribuição geográfica da alergia a alfa-gal em estados do sudeste dos Estados Unidos foi o ponto de partida para investigações de rotas de sensibilização além da ingestão de carne vermelha, como por picadas de carrapatos e infecções parasitárias.

A proximidade temporal de picadas de carrapatos e o desenvolvimento de reações alérgicas tardias após a ingestão de carne vermelha foi identificada, e foi demonstrado que picadas de carrapatos induziam IgE para alfa-gal. A posterior ingestão de carne vermelha poderia causar reações tardias graves, incluindo urticária, angioedema, sintomas gastrointestinais, ou anafilaxia. A espécie de carrapato *Amblyoma americanum* é o agente mais importante causador da resposta a alfa-gal nos EUA. Segundo Calamari e cols., na Europa e Austrália casos de anafilaxia tardia relacionados a esta sensibilização foram observados, embora o carrapato responsável seja do gênero *Ixodes*¹.

O carrapato é um artrópode da ordem dos ácaros, classificado nas famílias *Ixodidae* ou *Argasidae* (Tabela 2). Segundo Vieira e cols., carrapatos são artrópodes ectoparasitas da classe *Aracnoidea*, de distribuição mundial, parasitando vertebrados terrestres, anfíbios, répteis, aves e mamíferos²⁰. Podem permanecer fixados à pele do hospedeiro por dias ou semanas, secretando uma saliva que impede a coagulação sanguínea e as reações de defesa do organismo no local de fixação. A saliva possui substâncias vasoativas, que induzem a vasodilatação local, facilitando a ingestão de sangue. Vivem na superfície do corpo de um hospedeiro (animais domésticos, animais silvestres e o homem) e são também hematófagos. Sendo assim, possuem uma grande importância como vetores de agentes patogênicos, como protozoários, bactérias e vírus, entre outros²⁰.

Os machos ixodídeos possuem um escudo dorsal quitinoso, sendo conhecidos como carrapatos duros. Os argasídeos não possuem este escudo quitinoso e

Tabela 2 - Número de espécies conhecidas de carrapatos, segundo as famílias e gêneros da fauna brasileira

Famílias	Gêneros	Nº de espécies
Argasidae	<i>Argas</i>	1
	<i>Ornithodoros</i>	5
	<i>Antricola</i>	1
	<i>Otobius</i>	1
Ixodidae	<i>Ixodes</i>	8
	<i>Amblyomma</i>	33
	<i>Haemaphysalis</i>	3
	<i>Anocentor</i>	1
	<i>Rhipicephalus</i>	1
	<i>Boophilus</i>	1

Fonte: Vieira AML, et al.²⁰.

recebem a denominação de carrapatos moles. Após a fêmea se alimentar, ela deposita seus ovos próximo ao solo e em seguida o ovo passa para o estado de larva e estas sobem na vegetação, esperam a passagem do hospedeiro, transferindo-se para eles. Após se alimentarem do hospedeiro, as larvas sofrem a muda, passando para o estágio de ninfa. Esta última alimenta-se, ficando ingurgitada, sofrendo nova muda e tornando-se adulta²⁰.

Cerca de 90% das espécies de carrapatos parasitam exclusivamente animais silvestres. As demais podem ser encontradas parasitando os animais domésticos e humanos. O gênero *Amblyomma* (família *Ixodidae*), o mais numeroso do Brasil (33 espécies), é o de maior importância médica, já que inclui as principais espécies que parasitam humanos neste país. Dentre elas, destacam-se *Amblyomma cajennense*, *A. aureolatum* e *A. cooperi*, que estão incriminadas na transmissão da febre maculosa para humanos²⁰.

O *Amblyomma cajennense* (Figura 1) também infesta mamíferos domésticos, silvestres e aves. Em sua forma adulta, ele é conhecido como carrapato estrela. A sua forma larval, o micuim, está nos pastos no período de março a julho. Este tipo de micuim pode ficar até 24 meses sem se alimentar, esperando um hospedeiro. No homem causa prurido intenso e inflamação que pode durar além de um mês (Figura 2).

Para os pacientes com anticorpos IgE para alfa-gal, picadas de carrapatos causam reações significativamente pruriginosas no local da picada, que frequentemente são persistentes. Assim, duas questões clinicamente relevantes que podem ajudar na formulação de um



Figura 1 - *Amblyomma cajennense*
Fonte: Vieira AML, et al.²⁰.



Figura 2 - Pessoa atacada por uma alta carga de carrapatos (destaque do antebraço)
Fonte: Vieira AML, et al.²⁰.

diagnóstico são perguntar sobre história de picadas de carrapatos e se o local da picada teve prurido, eritema ou edema persistentes, por 2-3 semanas²¹.

A alergia a alfa-gal pode se manifestar por anafilaxia de início imediato durante primeira exposição ao cetuximab intravenoso. As evidências sugerem fortemente que a principal causa da sensibilização por esses anticorpos IgE é picada do carrapato *Amblyomma americanum* ou suas larvas³⁻⁵.

O primeiro caso relatado na Ásia de anafilaxia tardia a carne vermelha foi induzida por picada de carrapato duro, *Hematophagous ixodidae*, com IgE específica para alfa-gal > 100 kU / L, e presença de anticorpos IgE para múltiplas proteínas de mamíferos não primatas²². No Japão, a incidência de alergia a carne vermelha é aumentada na região de Shimane, assim como a da febre maculosa japonesa transmitida por carrapatos. Investigando-se esta correlação, foi detectado o carboidrato alfa-gal nas proteínas da glândula salivar de

Haemaphysalis longicornis, o vetor da febre maculosa japonesa, por imunoblot utilizando anticorpos anti-alfa-gal. Anticorpos IgE para a proteína da glândula salivar do *H. longicornis* foram detectados no soro de 24 de 30 pacientes com alergia a carne vermelha. Sensibilização para as proteínas de glândulas salivares do carrapato contendo alfa-gal é, possivelmente, uma das principais etiologias da alergia a carne vermelha, desempenhando este carboidrato um papel crucial na sua alergenicidade. Estes resultados indicam ainda que o epítipo alfa-gal está presente não só em *Amblyomma* ou *Ixodes*, mas também em *Haemaphysalis*²³. Foi demonstrada forte correlação entre picadas de carrapatos e respostas de anticorpos IgE para alfa-gal no Sul, Leste e Região Central dos Estados Unidos; também na Europa, Austrália e partes da Ásia.

Utilizando-se cortes de *Ixodes ricinus* foi possível averiguar que tanto um anticorpo monoclonal, quanto um anticorpo policlonal contra alfa-gal coraram o trato gastrointestinal do carrapato. O mesmo padrão foi visto quando realizada coloração com soro de paciente com IgE para alfa-gal. Estes resultados confirmam que o epítipo alfa-gal está presente em *I. ricinus* e demonstra que exposição a alfa-gal ocorre durante picada de carrapato, explicando a relação entre a exposição ao carrapato e sensibilização IgE para alfa-gal, com desenvolvimento subsequente de alergia a carne vermelha²⁴.

Estudos prospectivos sobre anticorpos IgE após picadas de carrapatos mostraram um aumento nos níveis de IgE específica para alfa-gal de 20 vezes ou mais e uma forte correlação entre histórias de picadas de carrapatos e os níveis de IgE. Estes resultados fornecem evidências de que esses anticorpos IgE são comuns em áreas onde o carrapato *Amblyomma americanum* é abundante, e mostraram também uma correlação significativa entre anticorpos IgE para alfa-gal e anticorpos IgE dirigidos contra proteínas derivadas de *A. americanum*. Os resultados fornecem evidências de que picadas de carrapatos são possivelmente a causa de IgE específica para alfa-gal nesta área dos Estados Unidos. Tanto o número de indivíduos tornando-se sensibilizados e o título de anticorpos IgE a alfa-gal mostraram-se impressionantes. Isso denota o exemplo de uma resposta a um ectoparasita, dando origem a uma importante forma de alergia alimentar².

DIAGNÓSTICO E MANEJO

O teste cutâneo para carne de mamíferos em pacientes adultos e pediátricos tem sido um desafio. Muitos pacientes têm apenas pequenas reações (2-5 mm) para estes alérgenos por testes cutâneos, e por isso testes intradérmicos (ID) têm sido utilizados em

adultos e adolescentes para esclarecer os resultados inconclusivos. Em geral tem sido menos frequente a realização do teste ID em crianças, recomendando-se a utilização de testes *in vitro*. Nos Estados Unidos, a prevalência de anticorpos IgE específicos para alfa-gal pode ser tão alta quanto 15% em algumas áreas, coincidindo com a distribuição conhecida do carrapato estrela solitária (*Amblyomma americanum*). É de se notar que, se os pacientes são capazes de evitar picadas de carrapatos subsequentes, este nível tende a diminuir ao longo do tempo. De fato, alguns pacientes adultos com esta forma de alergia têm sido capazes de tolerar a carne de mamíferos novamente depois de evitar picadas adicionais durante 1 a 2 anos¹². Portanto, uma possível exceção para a utilização de testes ID na alergia alimentar mediada por IgE seria em casos de anafilaxia tardia associada à hipersensibilidade à porção alfa-gal dos carboidratos encontrados em carne vermelha. O *prick test* não consegue identificar com segurança o alimento ou alimentos culpados²¹.

Extratos comerciais de carnes para testes de punção e testes ID muitas vezes não são adequados para o diagnóstico de alergia a carne vermelha mediada por alfa-gal, uma vez que a concentração de alfa-gal nestes extratos é baixa. Uma alternativa é realizar o *prick-to-prick* com amostras frescas de carne, ou teste ID com soluções de infusão contendo gelatina⁷.

Devido à baixa sensibilidade do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata com carnes, foi estudada a possibilidade de realizá-los com cetuximab, que carrega o epítipo alfa-gal. *Prick test* e teste ID com cetuximab foram claramente positivos em 2 de 2 pacientes. Como mais um passo diagnóstico, realizou-se teste de ativação de basófilos com cetuximab. Estes testes podem ser uma alternativa mais sensível em pacientes com alergia a carne vermelha²⁵.

O caso de um homem de 54 anos de idade, que foi internado depois de apresentar reação anafilática grave após ingerir carne vermelha, foi relatado. Alergia a alfa-gal foi a suspeita clínica, e posteriormente foram demonstrados níveis muito elevados de IgE específica para alfa-gal. Alergia tardia a carne vermelha representa um desafio diagnóstico para o médico, devendo ser considerada quando não houver uma exposição alérgica óbvia imediatamente antes da reação alérgica²⁶.

Biedermann e cols. descreveram o relato de uma mulher de 66 anos de idade, de Baden-Württemberg, que, entre 2003 e 2006, apresentou episódios repetidos de urticária acompanhada de angioedema e anafilaxia, com variável relação temporal com consumo de carne vermelha⁷. Ela recebeu quatro picadas de carrapatos no período entre 2002 e 2008, mas não mais durante os 5 anos subsequentes. A adesão à recomendação dietética preveniu as reações alérgicas sistêmicas até

2013. ImmunoCAP mostrou IgE específica para alfa-gal de 0,12 kU/L, e para a carne bovina de 0,14 kU/L, com IgE total de 10,4 kU/L. Teste ID foi realizado com extratos de carne bovina, carne de carneiro, leite de vaca, pelo de gato e gelatina farmacêutica, e foram positivos. Alergia à carne de artiodáctilos (*Artiodactyla*) foi diagnosticada. Os artiodáctilos constituem uma ordem de animais mamíferos ungulados com um número par de dedos nas patas, incluindo, por exemplo, vacas, suínos, camelos, ovelhas e cabras. Prevenção da ingestão da carne destes mamíferos, bem como de produtos que contêm gelatina, foi recomendada⁷. Anticorpos IgE específicos para carne de porco, lactoproteína e caspa de gato foram indetectáveis (< 0,1 kU/L). Nenhuma reação foi vista no *prick test* com extratos disponíveis comercialmente para carne de porco, cavalo, cordeiro, e bovina. Testes *prick-to-prick* com amostras frescas de rim de porco, carne de porco, rim bovino e carne bovina apresentaram reação fracamente positiva com rim de porco e reação questionável a rim bovino. O teste ID com gelatina polisuccinato (Gelafundin®) foi negativo; esta contém alfa-gal e pode provocar anafilaxia, através do consumo de doces e medicamentos contendo gelatina de mamíferos^{7,27}.

Calamari e cols. relataram um paciente com história de picadas de carrapatos e sintomatologia sugestiva de alergia a alfa-gal (anafilaxia tardia)¹. O teste *prick-to-prick* foi realizado para carnes frescas (cordeiro, suína e bovina), bem como IgE específica para carne de porco, frango, cordeiro e carne bovina, que resultaram negativos. Complementarmente, *prick-to-prick test* com fígado bovino e rim de porco (órgãos ricos em alfa-gal) foram realizados e resultaram positivos. Finalmente, ImmunoCAP foi usado para medir os anticorpos IgE específicos para alfa-gal no soro, com resultado positivo. Tanto *prick test* quanto o *prick-to-prick* para os alimentos acima podem não ser fortemente positivos^{1,21}.

Maurer e cols. investigaram se o aumento dos níveis de IgE para alfa-gal, devido a picadas de carrapatos, e a ingestão subsequente de carne vermelha ou seus derivados, poderia ser uma causa não reconhecida de urticária crônica espontânea (UCE), em pacientes diagnosticados com UCE moderada a grave¹⁰. Em nenhum deles, incluindo aqueles com níveis mensuráveis de IgE contra alfa-gal, foi associado o desenvolvimento dos sintomas de urticária com a ingestão de carne vermelha. Na população estudada, os resultados indicaram que uma resposta alérgica a alfa-gal é improvável que seja causa de UCE, que fosse tratada como urticária de causa não reconhecida (idiopática)¹⁰.

Procurou-se determinar se anticorpos IgE contra a alfa-gal estão presentes no soro de pacientes com relato de anafilaxia tardia depois de comer carne vermelha, e com menos sintomas ou nenhum episódio quando instituída dieta de restrição. O *prick test*, o teste ID e

a análise de anticorpos IgE *in-vitro* foram realizados para alérgenos intradomiciliares, extradomiciliares e de alimentos comuns. Foram identificados 24 pacientes com anticorpos IgE para alfa-gal. Teste de punctura (*prick test*) com carne vermelha de mamíferos produziu pápula geralmente inferior a 4 mm, enquanto que teste ID ou *prick test* com alimentos frescos (*prick-to-prick*) induziram pápulas maiores e com respostas mais consistentes. Testes com a técnica ImmunoCAP revelaram anticorpos IgE para carne bovina, suína, ovina, leite de vaca, epitélio de gato e cão, mas não para carne de peru, frango ou peixe. Esse padrão de sensibilidade foi explicado por presença de IgE específica para alfa-gal²⁸.

Testes de provocação oral abertos foram realizados com carne de mamíferos em 12 indivíduos com história de reações tardias, assim como em 13 indivíduos controle. Dez dos 12 indivíduos com IgE contra alfa-gal tiveram evidências clínicas de uma reação durante o desafio alimentar, *versus* nenhum dos indivíduos do grupo controle, e as reações ocorreram 3 a 7 horas após a ingestão inicial de carne de mamíferos, variando de urticária até anafilaxia. Os níveis de triptase foram positivos em 3 desafios. Através do teste de ativação de basófilos, pelo aumento da expressão de CD63, buscou-se correlação com o aparecimento de sintomas clínicos. Os resultados apresentados fornecem evidências de uma alergia alimentar mediada por IgE que ocorre várias horas após ingestão do alérgeno. Verificou-se que a ativação de basófilos *in vivo* durante o desafio aberto de alimentos ocorre no mesmo período de tempo em que os sintomas clínicos e, provavelmente, reflete o aspecto do antígeno na corrente sanguínea, sugerindo que há um atraso na entrada de forma relevante dos antígenos na circulação²⁹.

Anticorpos anti-alfa-gal induzidos por carrapatos ectoparasitas podem positivar testes cutâneos e ensaios sorológicos com extrato de gato. A relação entre anticorpos IgE para alfa-gal e asma foi avaliada e comparada com a relação entre asma e anticorpos IgE para Fel d 1 e outros alérgenos proteicos. Os resultados fornecem um modelo de uma resposta IgE específica induzida por ectoparasitas que pode aumentar IgE sérica total, sem criar um risco para a asma, e ainda mais provas de que os principais alérgenos que são causalmente relacionados com a asma são aqueles que são inalados²⁹.

O manejo dos casos de alergia a alfa-gal consiste na orientação de evitar tanto a ingestão de carne vermelha, quanto picadas de carrapatos³⁰. Verificou-se que a restrição de carne de mamíferos pode conduzir à remissão completa dos sintomas. A maioria das crianças e adultos são capazes de continuar a ingerir produtos lácteos, embora alguns pacientes possam ter sintomas com a ingestão de laticínios¹⁵.

Clínicos devem reconhecer que a porção alfa-gal é encontrada no leite de mamíferos, como evidenciado pelos resultados positivos de imunoensaio para leite de vaca e leite de cabra. Portanto, em um paciente com idade superior a 5 anos, que tem uma alergia ao leite de aparente início recente, anticorpos IgE para alfa-gal devem ser considerados como um diagnóstico alternativo a uma alergia às proteínas do leite, uma reatividade cruzada entre carne e leite de vaca, ou mesmo uma reatividade cruzada entre distintas proteínas de mamíferos. Alérgenos de leite de vaca como imunoglobulina bovina (Bos d 7) ou albumina sérica bovina (Bos d 6) poderiam conter glicosilação com alfa-gal, mas estudos que avaliaram esta possibilidade com Bos d 6 sugerem que alfa-gal não está presente na albumina sérica bovina¹². Não é recomendada a remoção de leite ou produtos lácteos da dieta de adultos e crianças com alergia alfa-gal se tiverem anteriormente tolerado esses produtos, a menos que os episódios alérgicos persistam, momento em que pode-se considerar a realização de teste de provocação oral com leite.

Antes de se iniciar o tratamento com certos agentes terapêuticos (como por exemplo cetuximab ou substâncias que contenham gelatina), uma avaliação cuidadosa do risco de anafilaxia, incluindo a análise sorológica de IgE específica para alfa-gal deve ser realizada em qualquer indivíduo que trabalhe, viva, ou em voluntários em área endêmica para carrapatos. O médico deve compreender os sintomas, e realizar avaliação detalhada para diagnosticar reações alérgicas tardias para carne vermelha, quando iniciar o tratamento com cetuximab em pacientes que desenvolveram resposta IgE para alfa-gal. Mais estudos são necessários para compreender a base molecular subjacente às reações tardias^{16,31,32}.

Quando uma pessoa é atacada por carrapatos, estes devem ser removidos em curto espaço de tempo. Quando a exposição a carrapatos é inevitável, recomenda-se o uso de mangas longas, botas e de calça comprida, todos de cor clara para facilitar a visualização dos carrapatos, e, após a utilização, todas as peças de roupas devem ser colocadas em água fervente para a retirada dos mesmos²⁰. O controle deste vetor pode ser feito através da aplicação de acaricidas nas paredes e pisos das instalações, aplicação de banhos carrapaticidas, sendo que este é mais prático para animais domésticos, enquanto que para grandes animais, podem ser usadas as formas de apresentação *pour-on* do carrapaticida em seu dorso, realizando também cuidados com as pastagens.

CONCLUSÕES

O reconhecimento da associação entre alergia a carne de mamíferos não primatas e picadas de

carrapatos estabeleceu uma nova relação de causa e efeito entre uma exposição ambiental e o posterior desenvolvimento de alergia alimentar¹⁶. Nesta condição clínica, o carboidrato alfa-gal é o importante epítipo de ligação da IgE, e a resposta é tardia, com atraso de 3 a 6 horas no início dos sintomas após a ingestão de carne de mamíferos não primatas, não havendo riscos para aves e peixes^{1,16,23}. Os sintomas são frequentemente graves, incluindo episódios de urticária e hipotensão, configurando um quadro de anafilaxia tardia. Estudos revelaram que picadas de carrapatos *Amblyomma* ou *Ixodes* podem ser o gatilho para o desenvolvimento da alergia a carne vermelha.

É importante que médicos considerem este diagnóstico, mesmo na população pediátrica, especialmente se a história é consistente com a síndrome clínica, incluindo sintomas tardios após a ingestão de carne bovina, carne de porco, cordeiro, ou mesmo leite, particularmente quando há história de picada de carrapatos.

Observações importantes incluem o fato de que os pacientes com anticorpos IgE para alfa-gal podem não apresentar reações em todas as ingestões de carne de mamíferos, e que alguns pacientes adultos com esta forma de alergia têm sido capazes de tolerar a carne de mamíferos novamente, depois de evitar picadas adicionais de carrapatos durante 1 a 2 anos. Quando a hipersensibilidade a alfa-gal está presente, carne vermelha de todos os mamíferos não primatas deve ser evitada^{12,21}. É importante considerar que, na história natural da alergia a alfa-gal, a resposta de anticorpos IgE parece diminuir ao longo do tempo, levando à menor frequência de reações, ou reações inconsistentes.

No Brasil ainda há apenas a suspeita clínica deste diagnóstico, porém devemos ficar atentos aos casos suspeitos, principalmente àqueles rotulados como anafilaxia idiopática e lançarmos mão da IgE específica para alfa-gal, se necessário.

De acordo com Kalil e cols., para o diagnóstico de alergia alimentar é necessária a conjunção da história clínica e testes alérgicos que auxiliem o diagnóstico, tendo o cuidado na solicitação e interpretação de testes, para evitarmos restrições alimentares equivocadas, expondo o paciente a riscos nutricionais e piora significativa em sua qualidade de vida. Na alergia a alfa-gal, os testes cutâneos de punção com extratos comerciais são muitas vezes negativos ou fracamente positivos. Nestes casos, pode-se considerar o uso de testes intradérmicos e *prick-to-prick*, que apresentam maior positividade. Testes de provocação oral podem ser usados, entretanto têm utilização limitada, pelo aspecto tardio do desenvolvimento das reações, em 3 a 6 horas. Sempre que for indicada a exclusão de

alimentos, a reintrodução destes deve ser realizada por testes de provocação oral, por especialista treinado, em ambiente equipado e/ou hospitalar. A reintrodução alimentar em domicílio, sem supervisão médica, apresenta riscos e deve ser desencorajada³³.

REFERÊNCIAS

1. Calamari AM, Poppa M, Villalta D, Pravettoni V. Alpha-gal anaphylaxis: the first case report in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(5):161-2.
2. Villalta D, Pantarotto L, Da Re M, Conte M, Sjolander S, Borres MP et al. High prevalence of sIgE to Galactose- α 1,3-galactose in rural pre-Alps area: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(2):377-80.
3. Dequanter D, Shala M, Paulus P, Lothaire P. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. *Cancer Management and Research.* 2010;2:165-8.
4. Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Cassingena A, Venturini F, Funaioli C, Cipani T, et al. Therapeutic implications of resistance to molecular therapies in metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 (Suppl 3):S1-5.
5. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, Commins SP. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):247-60.
6. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int.* 2016;25:55-62.
7. Biedermann T, Fisher J, Yazdi A. Mammalian meat allergy: a diagnostic challenge. *Allergo J Int.* 2015;24(3):81-3.
8. Pastorino AC, Rizzo MCFV, Rubini NPM, Di Gesu GWS, Di Gesu GMS, Rosário Filho NA, et al. Anafilaxia: Diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(1):7-13.
9. Kuhlen JL, Virkud YV. Pathogenesis, newly recognized etiologies, and management of idiopathic anaphylaxis. *Discov Med.* 2015;19(103):137-44.
10. Maurer M, Church MK, Metz M, Starkhammar M, Hamsten C, van Hage M. Galactose- α -1,3-Galactose allergy is not a hitherto unrecognized cause of chronic spontaneous urticaria. *Int Archives Allergy Immunol.* 2015;167:250-2.
11. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Hoyt AE, Commins SP. Delayed anaphylaxis involving IgE to Galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(4):12.
12. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, Oliveira WM, Workman L, James HR, et al. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1545-e1552.
13. Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, Platts-Mills TAE, Commins SP. Porcine or bovine valve replacement in three patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide Galactose-alpha-1,3-Galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):637-8.
14. Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. *Immunology.* 2013;140(1):1-11.
15. Apostolovic D, Tran TA, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy.* 2014;69(10):1308-15.
16. van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(1):3-16.
17. Soh JY, Huang CH, Lee BW. Carbohydrates as food allergens. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(1):17-24.

18. Commins SP. Carbohydrates as allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(1):492.
19. Rispen T, Derksen NI, Commins SP, Platts-Mills TAE, Aalberse RC. IgE production to α -gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. *PLoS One.* 2013;8(2):e55566.
20. Vieira AML, Souza CES, Labruna MB, Mayo RC, Souza SSL, Camargo-Neves VLF. Manual de Vigilância Acarológica. Superintendência de Controle de Endemias. Secretaria de Estado da Saúde (SUCEN, São Paulo); Dez-2002.
21. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food Allergy: a practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin Immunology.* 2014;134(5):1016-25.
22. Wen L, Zhou J, Yin J, Sun JL, Sun Y, Wu K, et al. Anaphylaxis to red meat associated with specific IgE antibodies to Galactose. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(1):92-4.
23. Chinuk Y, Ishiwata K, Yamaji K, Takahashi H, Morita E. Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. *Allergy.* 2016;71(3):421-5.
24. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus: possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* 2013 Apr;68(4):549-52.
25. Michel S, Scherer K, Heijnen IA, Bircher AJ. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat. *Allergy.* 2014;69(3):403-5.
26. Commins SP. Invited commentary: Alpha-Gal Allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(9):61.
27. Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- α (1,3)-galactose (α -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth.* 2014;26(7):574-6.
28. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):426-33.
29. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):108-15.
30. Tripathi A, Commins SP, Heymann PW, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat masquerading as idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):259-65.
31. Saleh H, Embry S, Nauli A, Atyia S, Krishnaswamy G. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution. *Clin Mol Allergy.* 2012;10(1):5.
32. Commins SP, Kelly LA, Rönmark E, James HR, Pochan SL, Peters EJ, et al. Galactose- α -1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(7):723-30.
33. Kalil J, Motta AA, Agondi RC. *Alergia & Imunologia: Aplicação Clínica.* São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 249.