



## Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

*Brazilian Consensus on Food Allergy: 2018 - Part 1 - Etiopathogenesis, clinical features, and diagnosis. Joint position paper of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Association of Allergy and Immunology*

Dirceu Solé<sup>1</sup>, Luciana Rodrigues Silva<sup>2</sup>, Renata Rodrigues Cocco<sup>1</sup>, Cristina Targa Ferreira<sup>3</sup>, Roseli Oselka Sarni<sup>4</sup>, Lucila Camargo Oliveira<sup>1</sup>, Antonio Carlos Pastorino<sup>5</sup>, Virgínia Weffort<sup>6</sup>, Mauro Batista Morais<sup>7</sup>, Bruno Paes Barreto<sup>8</sup>, José Carlison Oliveira<sup>9</sup>, Ana Paula Moschione Castro<sup>5</sup>, Jackeline Motta Franco<sup>10</sup>, Herberto José Chong Neto<sup>11</sup>, Nelson Augusto Rosário<sup>11</sup>, Maria Luisa Oliva Alonso<sup>12</sup>, Emanuel Cavalcanti Sarinho<sup>13</sup>, Ariana Yang<sup>14</sup>, Hércio Maranhão<sup>15</sup>, Mauro Sérgio Toporovski<sup>16</sup>, Matias Epifanio<sup>17</sup>, Neusa Falbo Wandalsen<sup>4</sup>, Norma Motta Rubini<sup>18</sup>

### RESUMO

A alergia alimentar é definida como uma doença consequente a uma resposta imunológica anômala, que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s). Atualmente é considerada um problema de saúde pública, pois a sua prevalência tem aumentado no mundo todo. É um capítulo à parte entre as reações adversas a alimentos, e de acordo com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, essas reações podem ser imunológicas ou não-imunológicas. Em geral, a alergia alimentar inicia precocemente na vida com manifestações clínicas variadas na dependência do mecanismo imunológico envolvido. A anafilaxia é a forma mais grave de alergia alimentar mediada por IgE.

### ABSTRACT

Food allergy is defined as a disease resulting from an anomalous immune response that occurs after ingestion of and/or contact with certain foods. It is currently considered a public health problem because of its increased prevalence worldwide. Food allergy is a major entity among adverse reactions to foods; depending on the pathophysiological mechanisms involved, these reactions may be immunological or non-immunological. In general, food allergy starts early in life with varied clinical manifestations depending on the immune mechanism involved. Anaphylaxis is the most severe form of IgE-mediated food allergy. Recent knowledge has allowed to better characterize food protein-induced enterocolitis syndrome

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal da Bahia, Departamento de Pediatria - Salvador, BA, Brasil.
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Pediatria - Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de Pediatria - Santo André, SP, Brasil.
5. Universidade de São Paulo, Instituto da Criança - São Paulo, SP, Brasil.
6. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Pediatria - Uberaba, MG, Brasil.
7. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
8. Universidade do Estado do Pará, Departamento de Pediatria - Belém, PA, Brasil.
9. Universidade Federal da Bahia, Departamento de Alergia e Imunologia - Salvador, BA, Brasil.
10. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Pediatria - Aracaju, SE, Brasil.
11. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
12. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
13. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil.
14. Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, Disciplina de Imunologia e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
15. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Pediatria - Natal, RN, Brasil.
16. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
17. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Pediatria - Porto Alegre, RS, Brasil.
18. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 23/02/2018, aceito em 28/02/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):7-38.

Conhecimentos recentes permitiram a melhor caracterização da Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), assim como da esofagite eosinofílica. Vários fatores de risco, assim como novos alérgenos alimentares, têm sido identificados nos últimos anos. Tomando-se como ponto de partida o "Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007" foi realizada revisão e atualização dos conceitos apresentados por grupo de alergologistas, gastroenterologistas, nutrólogos e pediatras especializados no tratamento de pacientes com alergia alimentar. Novos conceitos foram apresentados sobretudo pela melhor caracterização. O objetivo desta revisão foi elaborar um documento prático capaz de auxiliar na compreensão dos mecanismos envolvidos na alergia alimentar, assim como dos possíveis fatores de risco associados à sua apresentação, bem como sobre a sua apresentação clínica.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, fatores de risco, anafilaxia, sistema respiratório.

(FPIES), as well as eosinophilic esophagitis. Several risk factors as well as new food allergens have been identified in recent years. Taking the 2007 Brazilian Consensus on Food Allergy as a starting point, the concepts presented were reviewed and updated by a group of allergologists, gastroenterologists, nutrologists and pediatricians specialized in the treatment of patients with food allergy. The objective of this review was to develop a hands-on document capable of helping improve the understanding of the mechanisms involved in food allergy, possible associated risk factors, as well as clinical presentation.

**Keywords:** Food hypersensitivity, risk factors, anaphylaxis, respiratory system.

## Introdução

### Definição

Considerada atualmente um problema de saúde pública, a alergia alimentar é definida como uma doença consequente a uma resposta imunológica anômala, que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s). A alergia alimentar representa um capítulo à parte entre as reações adversas a alimentos. De acordo com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, as reações adversas a alimentos podem ser classificadas em imunológicas ou não-imunológicas.

As reações não-imunológicas dependem principalmente da substância ingerida (p. ex: toxinas bacterianas presentes em alimentos contaminados) ou das propriedades farmacológicas de determinadas substâncias presentes em alimentos (p. ex: cafeína no café, tiramina em queijos maturados)<sup>1</sup>. As reações adversas não imunológicas podem ser desencadeadas também pela fermentação e efeito osmótico de carboidratos ingeridos e não absorvidos. O exemplo clássico é a intolerância por má absorção de lactose. Mais recentemente vem sendo valorizados também outros carboidratos não completamente absorvidos conhecidos pela sigla em inglês "FODMAPs": F = fermentável, O = oligossacarídeos (frutanos, galactooligosacarídeos), D = dissacarídeos (lactose, sacarose), M = monossacarídeos (frutose), e P = polióis (sorbitol)<sup>2</sup>.

As reações imunológicas dependem de susceptibilidade individual e podem ser classificadas segundo o mecanismo imunológico envolvido. "Alergia alimen-

tar" é um termo utilizado para descrever as reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, mediados por anticorpos IgE ou não<sup>3</sup>.

### Classificação

As reações de hipersensibilidade aos alimentos podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido em<sup>1</sup>:

#### Mediadas por IgE

Decorrem de sensibilização a alérgenos alimentares com formação de anticorpos específicos da classe IgE, que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos. Contatos subsequentes com este mesmo alimento e sua ligação a duas moléculas de IgE próximas determinam a liberação de mediadores vasoativos e citocinas Th2, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata. São exemplos de manifestações mais comuns que surgem logo após a exposição ao alimento: reações cutâneas (urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia), respiratórias (broncoespasmo, coriza) e reações sistêmicas (anafilaxia e choque anafilático)<sup>1-4</sup>.

#### Reações mistas (mediadas por IgE e hipersensibilidade celular)

Neste grupo estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE associados à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias. São exemplos clínicos deste gru-

po a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastroenterite eosinofílica, a dermatite atópica e a asma<sup>1-4</sup>.

### Reações não mediadas por IgE

As manifestações não mediadas por IgE não são de apresentação imediata e caracterizam-se basicamente pela hipersensibilidade mediada por células (Tabela 1). Embora pareçam ser mediadas por linfócitos T, há muitos pontos que necessitam ser mais estudados nesse tipo de reações. Aqui estão representados os quadros de proctite, enteropatia induzida por proteína alimentar e enterocolite induzida por proteína alimentar<sup>1-4</sup>.

### Epidemiologia

Os dados sobre a prevalência de alergia alimentar, ao redor do mundo, são conflitantes e variáveis a depender de: idade e características da população avaliada (cultura, hábitos alimentares, clima), mecanismo imunológico envolvido, método de diagnóstico

(autorreferido, questionário escrito, testes cutâneos, determinação de IgE sérica específica ou testes de provocação oral), tipo de alimento, regiões geográficas, entre outros<sup>4,5</sup>. É mais comum em crianças e a sua prevalência parece ter aumentado nas últimas décadas em todo o mundo. Estima-se que a prevalência seja aproximadamente de 6% em menores de três anos, e de 3,5% em adultos<sup>5-8</sup>.

Estudo norte-americano avaliou a prevalência de alergia alimentar na população geral (questionário online) e a observou oscilar entre 1% e abaixo de 10%<sup>9</sup>; estudo posterior, em crianças e baseado no relato de seus pais, apontou ser de 8%<sup>10</sup>.

Estudo populacional realizado a partir de registros médicos eletrônicos integrados do *Partners HealthCare*, em Boston (EUA), avaliou os dados sobre reações adversas a alimentos, entre 2000 e 2013. Foram avaliadas as reações potencialmente mediadas por IgE e anafiláticas entre 27 milhões de pacientes. Identificou-se ser a prevalência de intolerância/alergia a pelo menos um alimento 3,6%<sup>11</sup>.

**Tabela 1**

Manifestações de alergia alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido<sup>1-4</sup>

	Mediada por IgE	Mediada por IgE e célula (misto)	Não mediada por IgE
Pele	Urticária, angioedema, rash eritematoso morbiliforme, rubor	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme Dermatite de contato
Respiratório	Rinoconjuntivite alérgica Broncoespasmo agudo	Asma	Hemossiderose induzida por alimento (Síndrome de Heiner)
Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Espasmo intestinal agudo	Esofagite eosinofílica (EoE) Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIPS) Síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar
Cardiovascular	Tontura e desmaio		
Miscelânea	Cólicas e contrações uterinas Sentimento de "morte iminente"		
Sistêmicas	Anafilaxia Anafilaxia por exercício dependente de alimento		

Os principais alérgenos identificados foram frutos do mar (0,9%), fruta ou vegetal (0,5%), leite e derivados (0,5%), e amendoim (0,5%)<sup>11</sup>.

Na Europa, revisão sistemática seguida por metanálise de estudos sobre alergia alimentar em todas as idades documentou ser a prevalência cumulativa de alergia alimentar variável de acordo com o critério usado para diagnóstico: a autorreferida, 17,3%; prevalência pontual, 5,9%; identificada por teste cutâneo, 2,7%; presença de IgE sérica específica, 10,1%; e a confirmada por teste de provocação oral, 0,9%<sup>12</sup>. As maiores taxas foram observadas entre as crianças<sup>12</sup>. Segundo os alimentos identificados como responsáveis pelas reações (autorreferidos, presença de IgE sérica específica), verificou-se leite de vaca (6,0%), trigo (3,6%), ovo (2,5%), peixe (2,2%), frutos do mar (1,3%), castanhas (1,3%) e amendoim (0,3%). Empregando-se o teste de provocação oral como critério diagnóstico, os índices mudaram substancialmente: leite de vaca (0,6%), castanhas (0,5%), soja (0,3%), ovo (0,2%), amendoim (0,2%), trigo (0,1%), peixe (0,1%) e frutos do mar (0,1%)<sup>13</sup>.

No Brasil, os dados sobre prevalência de alergia alimentar são escassos e limitados a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade. Estudo realizado por gastroenterologistas pediátricos apontou ser a incidência de alergia às proteínas do leite de vaca 2,2%, e a prevalência 5,4% em crianças entre os serviços avaliados<sup>14</sup>.

Silva e colaboradores empregaram protocolo europeu para avaliar a prevalência de alergia alimentar entre adultos brasileiros (18 a 65 anos). Enquanto a taxa de sintomas referidos foi de 10,8% dos pacientes avaliados, o número de diagnósticos médicos de alergia alimentar caiu para 1,0%; leite de vaca e camarão foram os mais apontados<sup>15</sup>. Entre pré-escolares (4 a 59 meses) o mesmo grupo verificou ser a suspeita de 0,61%<sup>16</sup>.

Embora mais de 170 alimentos tenham sido reconhecidos como potencialmente alergênicos, uma pequena parcela entre eles tem sido responsabilizada pela maioria das reações ocorridas, destacando-se que a sensibilização a esses alérgenos comuns é variável segundo a idade dos pacientes e a região geográfica que habitam<sup>6</sup>. Na infância, os alimentos mais responsabilizados pelas alergias alimentares são leite de vaca, ovo, trigo e soja, que em geral são transitórias. Menos de 10% dos casos persistem até a vida adulta<sup>7,8,13</sup>. Entre os adultos, os alimentos mais identificados são amendoim, castanhas, peixe e frutos do mar<sup>7,8,13</sup>.

As reações adversas aos aditivos alimentares são raras (abaixo de 1%)<sup>17</sup>. Os aditivos mais implicados em reações adversas são os sulfitos, o glutamato monossódico, a tartrazina e o vermelho carmin<sup>17</sup>.

### Mecanismos de defesa do trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal (TGI) é o único órgão onde existe uma convivência harmônica entre grande número de micro-organismos e o sistema imunológico além de ter a capacidade de receber diariamente grande quantidade de antígenos alimentares sem que haja um processo inflamatório que cause danos. Essa função do TGI de promover a digestão com a incorporação de nutrientes, água, eletrólitos e ao mesmo tempo manutenção de um equilíbrio imunológico só é conseguida pela presença de mecanismos de defesa bem elaborados<sup>18</sup>.

Durante a vida, são ingeridas grandes quantidades de alimentos com alta carga proteica e, apesar disso, apenas alguns indivíduos desenvolvem alergia alimentar, demonstrando que existem mecanismos de defesa competentes no TGI, que contribuem para o desenvolvimento de tolerância oral. A permeabilidade da barreira intestinal é variável e pode ser afetada ou mesmo promover o desenvolvimento de várias doenças no lactente e no adulto<sup>19,20</sup>. Estes mecanismos de defesa existentes podem ser classificados como inespecíficos e específicos.

Os mecanismos de defesa inespecíficos englobam: a barreira mecânica representada pelo próprio epitélio intestinal e pela junção firme entre suas células epiteliais (promovida por *tight junctions*, desmossomos, entre outros), a flora intestinal, o ácido gástrico, as secreções biliares e pancreáticas e a própria motilidade intestinal<sup>18,20</sup>. Para se manter a integridade da barreira epitelial se faz necessária uma regulação precisa em sua estrutura e função, de modo a promover um balanço entre os mecanismos pró e anti-inflamatórios que ocorrem no TGI<sup>18,20</sup>.

O epitélio intestinal é renovado a cada semana, em decorrência da proliferação, diferenciação e migração das *stem-cell* progenitoras, das criptas em direção ao lúmen, mantendo sua função de barreira. As *stem-cell* intestinais geram 80% de enterócitos com capacidade absorptiva, além de células de Goblet produtoras de muco, células entero-endócrinas e células de Paneth produtoras de peptídeos antimicrobianos. Outra célula epitelial bem diferenciada é conhecida como célula M, que não apresenta camada de muco em sua superfície<sup>21</sup>.

Um elemento importante da defesa inespecífica é representado pelo muco, que recobre as células epiteliais e contém diferentes mucinas. O muco auxilia na formação de uma primeira linha de defesa e facilita a aderência de bactérias através de componentes de sua parede celular, promovendo sua eliminação pela peristalse. No intestino delgado, essa camada de muco é mais fina e penetrável, em comparação com o cólon, permitindo maior absorção de nutrientes. Também tem a função de matriz onde são mantidos os peptídeos antimicrobianos produzidos pelas células de Paneth, facilitando sua difusão através do muco. Uma função adicional das mucinas é ser fonte nutricional para os micro-organismos comensais, podendo regular a microflora intestinal. As principais moléculas produzidas pelas células de Paneth são: alfa-defensina, lisozima C, fosfolipases e lectina tipo-C, que contribuem para a barreira mucosa e na prevenção da invasão microbiana<sup>22</sup>.

Alterações na permeabilidade intestinal e nos mecanismos de barreira podem ser a origem de doenças do TGI envolvendo processos inflamatórios<sup>23</sup>. Entre os mecanismos de defesa específicos encontramos aqueles relacionados à defesa imunológica do TGI, que podem ser encontrados em três níveis, a saber: (1) Barreira epitelial intestinal; (2) Lâmina própria; e (3) Sistema imunológico do trato gastrintestinal (GALT - *Gut-associated lymphoid tissue*). Este último faz parte de um grande sistema de imunidade de mucosas (MALT- *Mucosa-associated lymphoid tissue*), que entra em contato com o meio externo, sendo considerado o maior órgão linfóide do organismo. O GALT, por sua vez, é composto por diferentes tecidos linfóides organizados, que incluem: as placas de Peyer (PP), folículos linfóides isolados (FLI) e linfonodos mesentéricos (LNM)<sup>24</sup>. A quantidade de linfócitos presentes do TGI atinge  $5 \times 10^{10}$ , enquanto a pele contém cerca de  $2 \times 10^{10}$  e o sangue  $10^{10}$ , com cerca de  $6 \times 10^{10}$  de plasmócitos produtores de imunoglobulinas.

Pode-se considerar as funções do sistema imunológico de mucosas levando em conta locais indutores e locais efetores, sendo os indutores aqueles onde a entrada de antígenos pelas superfícies mucosas ativam os linfócitos “virgens” ou *naive* e os de memória, tanto T quanto B, presentes nos tecidos linfóides organizados, como classificados acima. Por outro lado, os sítios efetores são representados pelos linfócitos presentes na lâmina própria e nos que permeiam as células epiteliais<sup>24</sup>.

Na lâmina própria estão localizadas a maioria das células imunológicas: as que já entraram em contato

com antígenos anteriormente (linfócitos T e B de memória), sendo na maioria linfócito do tipo CD4+, mas também estão presentes CD8+, CD4+CD25hi (conhecidos como linfócitos T reguladores - Treg) e outras células imunológicas, como células dendríticas (DC), macrófagos, mastócitos, eosinófilos e células linfóides inatas (ILC).

As PP são estruturas linfóides organizadas, distribuídas no intestino delgado, especialmente no íleo distal e que representam os principais sítios indutores. Consistem de um centro germinativo que contém grande quantidade de linfócitos B, circundados de poucos linfócitos T. Os linfócitos B são direcionados principalmente para a produção de IgA.

Uma particularidade das PP é a presença de células epiteliais especializadas, as chamadas células M. Essas células M não apresentam microvilosidades e camada superficial de muco, o que facilita a captação de antígenos (Ag) particulados, vírus, bactérias ou parasitas intactos. Sua localização e características permitem o contato na região do domo das PP com uma grande quantidade de DC, que interagem com esses Ag e os colocam em contato direto com linfócitos T e B, induzindo a produção de IgA, mediada por TGF- $\beta$  secretado pelos linfócitos T<sup>24</sup>.

Após a apresentação antigênica na mucosa do TGI pela captação do antígeno pelas células M, ocorre a captação destes antígenos pelas DC, que representam as células apresentadoras de antígeno (APC) mais competentes para esta função, embora outras células também possam exercer este papel. Estas APC apresentam estes antígenos às células T *helper naive* (Th0) presentes nos tecidos linfóides associados ao intestino. Na dependência da alergenicidade do Ag 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. Linfócitos Th1 produzem interferon gama (INF $\gamma$ ), IL-2 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e os linfócitos Th2, preferentemente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13<sup>24</sup>. A ativação de outros tipos de linfócitos T, como os Th-17, que produzem citocinas do tipo IL-17 e IL-22, também pode ocorrer e proteger contra infecção por germes extracelulares. A captação de Ag não ocorre apenas através das células M, mas também pela captação direta no lúmen pelos dendritos das DC que se infiltram entre as células epiteliais da mucosa, através das próprias células epiteliais ou células de Goblet, ou mesmo penetrando através de aberturas entre as *tight junction* que interligam as células epiteliais<sup>24</sup>.

As DC também ativam células Treg, resultando no desenvolvimento de tolerância oral<sup>24,25</sup>. As células Treg são linfócitos que controlam ou suprimem a função de outras células, e podem ser naturais ou induzidos periféricamente, em especial no TGI. Várias células Treg CD4<sup>+</sup> foram identificadas (Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>; Tr1; Th3) e são reconhecidas por sua ação supressora sobre outros tipos de linfócitos, seja pela produção de TGF- $\beta$  e IL-10, principais inibidores da resposta Th2 ou pela presença de moléculas inibitórias como CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*). O TGF- $\beta$  é o principal indutor da produção de IgA na mucosa pelos linfócitos B<sup>24,25</sup>.

Os linfócitos intraepiteliais (IEL) são linfócitos T que apresentam a função de manter e proteger a barreira mucosa, além de regular e manter a homeostase intestinal.

A presença de numerosas células linfoides inatas (ILC) também tem sido implicada no mecanismo imunológico de regulação intestinal. Essas células funcionam como os linfócitos T CD4<sup>+</sup> dos diferentes tipos Th-1, Th-2 ou Th-17 na dependência de serem ILC grupo 1, 2 ou 3, respectivamente, e produzem as mesmas IL de cada um dos tipos de linfócitos T<sup>24</sup>.

A produção da IgA secretora pelos linfócitos B, induzidos pela presença de TGF- $\beta$ , representa um dos principais mecanismos de defesa do TGI, referido como exclusão imunológica e com ação sinérgica com outros mecanismos imunológicos. A IgA secretora incorporada ao muco também representa a primeira linha de defesa da barreira mucosa<sup>26,27</sup>, e tem a capacidade de inibir a adesão bacteriana às células epiteliais, neutralizar vírus e toxinas bacterianas, e prevenir a penetração de antígenos alimentares na barreira epitelial.

A lâmina própria do intestino é o maior local de produção de anticorpos do organismo, onde se encontram cerca de 80% de células B ativadas. Embora a IgA seja encontrada no sangue como um monômero, a IgA secretora é formada por duas moléculas ligadas por um peptídeo chamado de “cadeia J”. A IgA secretora, derivada de células B presentes na lâmina própria, é transportada através das células do intestino com a ajuda do componente secretor presente na superfície basal das células epiteliais, que se incorpora ao dímero IgA e favorece a sua resistência à digestão<sup>26,27</sup>.

A falta de IgA secretora pode ser compensada pela presença de IgM secretora e outros mecanismos imunológicos inatos e adquiridos, o que explica porque

grande parcela de pacientes com deficiência de IgA não apresenta infecções/parasitoses recorrentes no TGI. Por outro lado, a importância da IgA secretora na mucosa é demonstrada em pacientes com deficiência de IgA, onde a prevalência de hipersensibilidade a alimentos e aeroalérgenos é mais referida por familiares<sup>27</sup>.

Sugere-se que o sistema imunológico imaturo dos neonatos e lactentes jovens favoreça a sensibilização alérgica. Nesta fase da vida, a barreira intestinal é imatura e mais permeável, tornando o epitélio mais suscetível à penetração dos diferentes antígenos, portanto, mais vulnerável à sensibilização alérgica<sup>18,19</sup>. Além disso, nesta fase da vida há produção diminuída de anticorpos IgA secretores, o que favorece a penetração de alérgenos e conseqüentemente a ocorrência de alergias. A evolução simultânea da imunidade do ser humano com sua microflora estabeleceu interações regulatórias essenciais para a manutenção da saúde, e uma quebra ou alteração da microbiota pode acarretar no aumento das doenças alérgicas e autoimunes<sup>28</sup>.

Outro aspecto fundamental de defesa é representado pelo aleitamento materno nos lactentes jovens, pela similaridade antigênica da espécie e pelos fatores protetores carregados, sejam imunológicos ou não-imunológicos, que contribuem para a manutenção de uma microbiota adequada neste período precoce da vida<sup>29</sup>.

A microbiota comensal também auxilia no desenvolvimento dos tecidos linfoides secundários, como as PP e os folículos linfoides isolados, mantendo a homeostasia hospedeiro-microbiota e evitando doenças inflamatórias em longo prazo<sup>28</sup>.

### **Microbiota e saúde**

O trato digestório do ser humano hospeda trilhões de micro-organismos, sendo a grande maioria no intestino ( $10^{14}$ ), onde estão presentes aproximadamente 4.000 diferentes cepas, que respondem pela microbiota intestinal propriamente dita. A diversidade desta microbiota resulta de um processo de coevolução das comunidades bacterianas e do hospedeiro ao longo do tempo, onde ambas as partes se beneficiam, determinando uma situação mutual de convivência (mutualismo)<sup>29,30</sup>.

Nos últimos anos vêm sendo identificadas bactérias na unidade feto-placentária, líquido amniótico e mecônio, contrapondo-se à clássica teoria de que o feto, incluindo o tubo digestivo e anexos, eram estéreis.

No entanto, ainda é necessário confirmar os mecanismos de colonização durante a gestação, e demonstrar a relevância destes achados microbiológicos<sup>31</sup>.

Neste sentido, a colonização intestinal pré, peri e pós-natal, que se estabiliza nos primeiros anos de vida, é um processo dinâmico e fundamental para o desenvolvimento morfofuncional de diversos sistemas, sobretudo o sistema imunológico, em suas respostas inatas ou adaptativas. Dois fatores fundamentais para a instalação de eubiose são o leite materno e o parto vaginal. As evidências científicas por trás destas afirmações são ratificadas por estudos com animais *germ-free*, que apresentam hipoplasia do sistema imunológico de mucosa, em especial das PP, diminuição da síntese de IgA, diminuição no número de linfócitos (CD4<sup>+</sup>) e modulação imunológica mediada por subpopulações linfocitárias (células T reguladoras, Treg) inapropriada. Esta situação de imunodeficiência, nestes animais *germ-free*, é revertida após o início da colonização intestinal com bactérias que simulam a condição fisiológica<sup>32</sup>.

Embora outros fatores interfiram com a função do sistema imunológico, como por exemplo, a genética do indivíduo, seu estilo de vida (dieta e estresse, amamentação), sua exposição antigênica pregressa (higiene ambiental, uso de antibióticos, tipo de parto), é fato que o estabelecimento de uma microbiota inadequada (disbiose) pode resultar em alterações nos mecanismos reguladores (linfócitos Treg) e culminar em maior susceptibilidade a infecções ou desequilíbrio nos fenômenos de tolerância, induzindo respostas de hipersensibilidade, como as alergias alimentares<sup>33</sup>.

### Resposta imunológica normal a antígenos ingeridos

Em indivíduos saudáveis, a ingestão de alimentos determina um estado de tolerância, que é entendido como um estado ativo de não resposta à ingestão de antígenos alimentares solúveis, mediado por uma resposta do GALT. Na maioria dos indivíduos, os mecanismos de defesa intestinal atuam desde as fases precoces de proteção pela barreira intestinal e na ativação de respostas reguladoras, o que promove a liberação de IL-10 e TGF- $\beta$  que, por sua vez, induzem a produção de IgA com seus efeitos de exclusão imunológica. Em indivíduos suscetíveis, ou na presença de fatores que interferem nos mecanismos de barreira, inespecíficos ou mesmo específicos, ocorre o direcionamento para uma resposta Th2 bem

definida, com produção de IgE, ligação aos mastócitos e basófilos e liberação de mediadores inflamatórios. Após nova exposição ao mesmo antígeno, ocorre a ativação de linfócitos T de memória, que secretam mais IL de perfil Th2, e induzem maior produção de IgE, com todos seus efeitos locais e sistêmicos<sup>34</sup>.

A via intestinal, embora seja a via predominante de sensibilização alérgica, não é a única capaz de induzir alergia alimentar. A pele e o trato respiratório podem também atuar como vias de penetração e sensibilização a antígenos alimentares. Acredita-se que a sensibilização transcutânea ocorra especialmente nos pacientes com dermatite atópica, onde a quebra da barreira cutânea é um mecanismo favorecedor da penetração de alérgenos<sup>35-38</sup>. A sensibilização primária pela via respiratória é rara, e o principal exemplo é a “asma do padeiro”, por sensibilização ao trigo devido à inalação frequente e em grandes quantidades deste alérgeno.

As causas para ocorrência da menor ativação das células Treg em indivíduos alérgicos ainda é desconhecida, e o papel dos demais fatores presentes no intestino sobre o sistema imunológico, como a microflora intestinal, ainda necessitam mais estudos para sua compreensão.

Para o desenvolvimento de alergia alimentar são necessários: substrato genético, dieta com proteínas com alta capacidade alérgica e quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal, quando há incapacidade do desenvolvimento de tolerância oral. Fatores ambientais e epigenéticos também devem ser considerados para explicar a recente “epidemia” de alergia alimentar<sup>39,40</sup>.

### Alérgenos alimentares

Define-se como alérgeno, qualquer substância capaz de estimular uma resposta de hipersensibilidade. Os alérgenos alimentares são na sua maior parte representados por glicoproteínas hidrossolúveis com peso molecular entre 10 e 70 kDa<sup>41</sup>. Podem sofrer modificações conforme o processamento do alimento ou durante a digestão, resultando em aumento ou diminuição da alergenidade. Um epítipo alérgico pode ser de origem conformacional, quando a estrutura terciária da proteína é que suscita a resposta imunológica. Epítopos conformacionais podem perder sua capacidade de ligação ao anticorpo quando submetidos a processos de cocção, hidrólise ou outros procedimentos químicos. Epítopos também podem ser lineares, uma sequência de aminoácidos que se

liga ao anticorpo e, neste cenário, procedimentos químicos simples são incapazes de modificar sua alergenicidade<sup>42</sup>.

Os alérgenos alimentares relacionados a manifestações mais graves de alergia são em geral termoestáveis e resistentes à ação de ácidos e proteases. Há três possibilidades de um alimento se tornar capaz de induzir reações:

- quando o alimento é ingerido ou há contato com a pele ou o trato respiratório;
- quando, pela reatividade cruzada, houve produção de IgE específica e sensibilização antes mesmo do contato com o alimento;
- quando há reatividade cruzada entre um alérgeno inalável (ex. polens, látex) responsável pela sensibilização e produção de IgE e ingestão do alimento<sup>42</sup>.

Embora virtualmente qualquer alimento possa causar alergia, cerca de 80% das manifestações de alergia alimentar ocorrem com a ingestão de leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim, castanhas, peixes e crustáceos. Deve-se destacar, entretanto, que novos alérgenos têm sido descritos, como kiwi e gergelim, e alguns deles bastante regionais, como a mandioca<sup>43</sup>.

O conceito clássico de alérgeno envolve proteínas que suscitam uma resposta de hipersensibilidade; entretanto há, em alergia alimentar, importante exceção que precisa ser destacada: alérgenos compostos por carboidratos. O mecanismo pelo qual estes compostos conseguem estimular a produção de IgE específica ainda não é muito conhecido, mas estima-se que ao conjugar-se com uma proteína do organismo seria capaz de estimular a síntese de IgE específica via receptores presentes na superfície de linfócitos B. Os principais alérgenos compostos por açúcares são:

- *Fucoses ou xiloses*: inespecíficas e se ligam a glucanas presentes em uma série de frutas e invertebrados, mas não em vertebrados. Por serem capazes de suscitarem uma resposta imunológica e estarem presentes em virtualmente todas as plantas, são conhecidas como CCDs (*Cross-reactive carbohydrate determinant*). Quando há suspeita de alergia a muitas plantas e se detecta a IgE específica a este componente, há grande chance de reatividade cruzada sem reatividade clínica efetiva<sup>42</sup>;
- *Alfa-gal* (nome completo: Gal-a1-3Gal-β1-3GlcNAc): trata-se de um açúcar presente na

carne de todos os mamíferos, com exceção dos primatas. A sensibilização ocorre de maneira inusitada, quando o indivíduo entra em contato com o alérgeno através da picada de carrapato. Em indivíduos sensibilizados, a infusão de cetuximabe pode se seguir por manifestações alérgicas imediatas. Sintomas tardios incluindo anafilaxia (3 a 5 horas) podem ocorrer, geralmente após a ingestão de carnes<sup>42</sup>.

Na Tabela 2 estão representados os alimentos mais comumente envolvidos na alergia alimentar, assim como suas principais proteínas. Pacientes com alergia alimentar podem apresentar perfis diferentes de sensibilização, resultando em manifestações diversas.

### **Componentes alergênicos e alérgenos alimentares**

Embora a maior parte das alergias alimentares se restrinja a um pequeno número de possíveis desencadeantes, estes alimentos são muito complexos quando se avalia seu potencial alergênico. Cada um destes alimentos é um conjunto de proteínas que pode, de maneira diferenciada, estimular o sistema imunológico a produzir IgEs específicas e causar reações graves. Até mesmo carboidratos de alguns alimentos têm sido descritos como deflagradores de reações. Esta possibilidade de fracionar o alérgeno e entender alguns de seus componentes como de potencial importância para definição de risco de reação clínica, reatividade cruzada ou mesmo de persistência da alergia, inaugurou uma nova era na alergia, denominada “alergia molecular”<sup>41,45</sup>.

Muito se tem avançado com relação aos principais alérgenos, e a Tabela 3 os nomeia e destaca seus principais componentes.

### **Reatividade cruzada entre alérgenos**

Estudos de biologia molecular documentam que vários alérgenos podem produzir reações cruzadas entre os alimentos. As reações cruzadas ocorrem quando duas proteínas alimentares compartilham parte de uma sequência de aminoácidos que contém um determinado epítipo alergênico. Alguns alérgenos estão amplamente distribuídos entre diversas espécies e são, por esta razão, denominados pan-alérgenos. Tropomiosina do camarão ou profilinas de plantas são exemplos de alérgenos com ampla distribuição, facilitando a reatividade cruzada.



**Tabela 2**

Composição proteica dos alimentos mais comumente responsabilizados pela alergia alimentar<sup>44</sup>

Alimento	
<p><b>Leite de vaca</b></p> <p><i>Caseínas</i>  <math>\alpha</math>s-caseínas: <math>\alpha</math>s1, <math>\alpha</math>s2  <math>\beta</math>-caseínas  <math>\kappa</math>-caseínas  <math>\gamma</math>-caseínas</p> <p><i>Proteínas do soro</i>  <math>\beta</math>-lactoglobulina  <math>\alpha</math>-lactoalbumina                      Proteases e peptonas                      Proteínas do sangue                      Albumina                      Imunoglobulinas</p>	<p><b>Ovo de galinha</b></p> <p><i>Clara</i>                      Albumina                      Ovalbumina                      Ovomucoide                      Ovotransferrina                      Ovomucina                      Lisozima</p> <p><i>Gema</i>                      Grânulo                      Lipovitulina                      Fosvitina                      Lipoproteína de baixa densidade</p> <p><i>Plasma</i>                      Lipoproteína de baixa densidade                      Livetina</p>
<p><b>Peixe</b>                      Parvalbuminas (alérgeno M)</p>	<p><b>Crustáceos</b>                      Tropomiosinas</p>
<p><b>Leguminosas</b>                      Leguminas                      Vicilinas</p>	<p><b>Trigo</b>                      Albumina hidrossolúvel                      Globulinas solúveis                      Prolaminas                      Gliadinas <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\omega</math>                      Glutelinas                      Gluteninas</p>
<p><b>Soja</b>                      Globulinas                      7S: <math>\beta</math>-conglucina  <math>\beta</math>-amilase                      Lipoxigenase                      Lecitina</p> <p>11S: glicinina                      Proteínas do soro                      Hemaglutinina Inibidor de tripsina                      Urease</p>	<p><b>Amendoim</b>                      Albuminas                      Aglutininas                      Glicoproteínas lecitino reativas                      Inibidores de protease                      Inibidores de <math>\alpha</math>-amilase                      Fosfolipases                      Globulinas                      Araquina                      Conaraquina</p>

As principais proteínas causadoras de reatividades cruzadas com alimentos estão resumidas na Tabela 4. Vale ressaltar, entretanto, que reatividade laboratorial pode não se refletir em reatividade clínica. Dois clássicos exemplos são: (a) a positividade da IgE específica para soja em pacientes com alergia a amendoim – ambos são leguminosas, mas a reatividade clínica é bastante reduzida; (b) a reatividade à carne em pacientes com alergia ao leite de vaca, muito menos frequente do que os resultados de teste cutâneo propõe (instabilidade térmica da proteína comum, albumina sérica bovina)<sup>42,45</sup>.

Há, entretanto, algumas situações clínicas de reatividade cruzada que devem ser consideradas:

- o leite de vaca é um dos principais alérgenos alimentares em todo o mundo e pacientes alérgicos a suas proteínas apresentam elevadas taxas de reatividade a leites de outros mamíferos, com destaque para cabra, ovelha e búfala. Os leites de égua e de camela apresentam menor percentual de reação<sup>42,45</sup>;
- pacientes alérgicos a proteínas de ovo de galinha reagem à clara de ovo de outras aves. E quando

alérgicos à gema, podem apresentar reação à carne de frango<sup>42,45</sup>;

- embora pouco frequentes, algumas reações a carnes têm sido descritas envolvendo albumina sérica, um alérgeno menor do leite, também presente em várias carnes de outros mamíferos. Neste cenário, observa-se a alergia a gato e a porco, onde pacientes com reatividade a alguns alérgenos do gato podem reagir à carne de porco, e a possibilidade de reação à carne de vaca em pacientes com alergia às proteínas de leite de vaca. Cerca de 10% apresentam reatividade à realização do teste cutâneo de leitura imediata, com taxas de reatividade clínica bem inferiores<sup>42,45</sup>, já

que a albumina sérica é termolábil, tornando-se menos presente após o cozimento/processamento do alimento;

- com relação ao látex, há uma conhecida reatividade cruzada entre alérgenos do látex e algumas frutas. Estima-se que entre 30% e 50% dos alérgicos ao látex apresentem reatividade clínica a algumas frutas, mas somente 11% dos pacientes que apresentam reações a frutas desenvolverão alergia ao látex. Entretanto, não há estudos recentes que estabeleçam a reatividade clínica entre as frutas deste grupamento. Sabe-se que as frutas mais classicamente relacionadas à síndrome látex-fruta são: banana, abacate, mara-

**Tabela 3**

Principais componentes e suas implicações na alergia alimentar<sup>45</sup>

Alimento	Principais componentes	A presença de IgE específica para este componente pode indicar
Leite	Caseínas (um conjunto de caseínas) Alfa-lactoalbumina Beta-lactoglobulina Albumina sérica bovina	Persistência de alergia  Reação à carne bovina
Ovo: clara	Ovomucoide Ovoalbumina	Maior gravidade e persistência da alergia Risco de reações ao ovo cru ou pouco processado e a algumas vacinas
Ovo: gema	Livetina	Reatividade cruzada entre ovo e carne de galinha
Trigo	ω-5 gliadina	Marcador de reações alérgicas graves e de alergia a trigo induzida por exercício
Amendoim	Ara h 2 Ara h 8	Maior reatividade clínica e maior gravidade Reações mais leves de menor gravidade
Castanhas	Cor a 9	Maior reatividade clínica
Crustáceos	Tropomiosina	Reatividade cruzada com ácaros e baratas
Carnes	Alfa-gal	Anafilaxia tardia com a ingestão de carne
Látex e frutas	Hev b 1 Fator alongador da borracha Hev b 6.01 (proheveína) PR-3 Hev b 6.02* (heveína) Hev b 6.03 fragmento C terminal Hev b 5 proteína ácida Hev b 7 homólogo da patatina Hev b 11 chitinase Hev b 12 LTP (proteína de transferência de lipídeos) Hev b 15 inibidor de protease	Reatividade cruzada a papaia e figo  Reatividade cruzada a abacate banana e avelã Reatividade cruzada a kiwi Reatividade cruzada a batata Reatividade cruzada a banana e abacate Reatividade cruzada a pêssego e outras frutas com caroço Reatividade cruzada a trigo

cujá, papaia e kiwi, mas um número crescente de alimentos tem adentrado esta lista, com destaque à mandioca, um alimento de grande consumo regional. Alguns dos componentes do látex estão especialmente relacionados à reatividade a frutas<sup>42,45</sup>;

- a síndrome pólen-fruta, bastante frequente na Europa, é raramente descrita no Brasil. Mas, é importante saber que a sensibilização ocorre durante a inalação de polens, e que as proteínas presentes nestas plantas podem apresentar reatividade cruzada com algumas frutas, especialmente se esta fruta for ingerida em sua forma crua. As reações ocorrem basicamente de duas maneiras: edema e urticária em mucosa oral, caracterizando a síndrome da alergia oral ou reações sistêmicas. Na primeira situação, o alérgeno é provavelmente sensível ao processo digestivo, e as reações somente ocorrem durante o contato com a mucosa

oral, tratando-se provavelmente de um epítipo conformacional. No caso das reações sistêmicas, os epítipos são resistentes (lineares) e podem causar reações graves, como a anafilaxia<sup>42,45</sup>.

### Aditivos alimentares

Os aditivos alimentares são representados por antioxidantes, flavorizantes, corantes, conservantes ou espessantes. Apesar de serem frequentemente relacionados com reações adversas, os relatos relacionados à alergia que puderam ser confirmados são raros e descritos de maneira isolada. Há uma evidente discrepância entre a prevalência de reações adversas a aditivos que é referida pelo paciente ou seus pais (7%) e a prevalência obtida após a realização de testes de provocação (0,01-0,23%)<sup>46</sup>.

Manifestações como urticária, angioedema, asma ou anafilaxia, consequentes a aditivos alimentares, são extremamente raras, embora possa parecer um

**Tabela 4**  
Principais alérgenos alimentares e risco de reatividade cruzada<sup>42</sup>

Alérgico a	Alimentos com possível reação cruzada	Risco de reatividade clínica	Principal proteína comum
Leguminosas	Amendoim, ervilha, lentilha, feijões variados, soja, tremçoço	5%	Vicilinas, globulinas
Castanhas	Castanha-do-pará (do Brasil), avelã, castanha de caju, pistache, nozes, amêndoas	37%	Prolaminas
Peixe	Peixe-espada, linguado, salmão	50%	Parvalbuminas
Crustáceo	Camarão, caranguejo, siri (Obs.: inalantes - ácaros, barata também podem levar à reação cruzada)	75%	Tropomiosina
Grãos	Centeio, cevada, trigo	20%	Inibidores de protease, alfa-amilases
Leite de vaca	Carne bovina	10%	Albumina sérica bovina
Leite de vaca	Leite de cabra	92%	Caseínas, proteínas do soro
Pólen	Frutas e vegetais crus	55%	Proteases
Látex	Frutas: kiwi, banana, abacate, maracujá, pêssego, tomate, avelã, batata branca, mandioca, pimentão	35%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)
Frutas: kiwi, banana, abacate	Látex	11%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)

pouco mais prevalente entre crianças com atopia (2% a 7%)<sup>47</sup>. Em uma avaliação que incluiu 100 pacientes (14 a 67 anos) com urticária crônica, 43 referiam piora relacionada com o uso de aditivos. Ao serem avaliados por teste de provocação oral unicego com 11 corantes e aditivos alimentares, os autores detectaram apenas 2 pacientes com reação adversa a aditivos alimentares, reiterando a raridade do evento<sup>46</sup>.

Reações a aditivos podem ser consideradas em pacientes com história de sintomas a múltiplos e alimentos mal referidos, ou quando o mesmo alimento provocar reações quando ingerido na forma industrializada, e não na forma “caseira”. Pacientes com manifestações idiopáticas de alergia também merecem investigação quanto aos aditivos, mas outros diagnósticos relacionados à anafilaxia idiopática também devem ser considerados, com destaque à mastocitose. Existem alguns relatos de reações anafiláticas relacionadas a aditivos como os sulfitos, eritritol (adoçante fermentativo presente em cervejas, vinhos, soja, queijos e cogumelo), anato (coloração amarelada em derivados lácteos, pipoca, cereais e sorvete), açafraão e colorau, ou carmim (corante vermelho)<sup>47,48</sup>.

De maneira geral há baixa correlação entre urticária e angioedema e hipersensibilidade a aditivos como glutamato monossódico, nitratos, benzoatos, parabenoicos, sulfitos, butil-hidroxi-anisol (BHA), butil-hidroxi-tolueno (BHT) e tartrazina. Esta última, talvez o aditivo mais conhecido, já esteve associada a episódios agudos de asma em indivíduos sensíveis ao ácido acetil-salicílico. Este conceito foi abandonado devido à completa falta de evidências de que a tartrazina faria reação cruzada com drogas inibidoras da ciclo-oxigenase<sup>47</sup>.

A única maneira de se fazer o diagnóstico da reação aos aditivos é por intermédio do teste de provocação oral. À exceção do vermelho carmim, um corante de origem proteica, não existem métodos laboratoriais, *in vivo* ou *in vitro*, que possam servir como parâmetro.

### Fatores de risco

Pesquisas reconheceram que apenas a exposição aos alérgenos não determina o aumento global na incidência da doença e, assim, a identificação de possíveis fatores de risco pode ajudar a elaborar recomendações preventivas para indivíduos considerados de baixo, médio e alto risco para alergia

alimentar e outras atopias. Uma série de fatores de risco têm sido associados à alergia alimentar, tais como ser lactente do sexo masculino, etnia asiática e africana, comorbidades alérgicas (dermatite atópica), desmame precoce, insuficiência de vitamina D, redução do consumo dietético de ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega 3, redução de consumo de antioxidantes, uso de antiácidos que dificulta a digestão dos alérgenos, obesidade como doença inflamatória, época e via de exposição aos potenciais alérgenos alimentares e outros fatores relacionados à Hipótese da higiene<sup>49,50</sup>.

A predisposição genética, associada a fatores de risco ambientais, culturais e comportamentais, formam a base para o desencadeamento das alergias alimentares em termos de frequência, gravidade e expressão clínica<sup>51</sup>. Apesar de vários fatores de risco para alergia alimentar terem sido identificados, ainda não está claro quais destes fatores são importantes para a elevação da prevalência de alergia alimentar, seja nas formas IgE mediadas como nas não IgE mediadas<sup>52</sup>.

Os fatores de risco, quando estão presentes no início da vida, inclusive na gravidez, são de fundamental importância. O ideal seria a avaliação da predisposição genética, antes ou pelo menos ao nascimento, e a partir da identificação dos vários fatores de risco efetuar a aplicação imediata de métodos preventivos<sup>52</sup>.

Os fatores de risco já identificados, que podem agir na gestante (pré-sensibilizantes) ou atuar diretamente na criança e no adulto, serão detalhados a seguir.

### Herança genética

Estima-se que os fatores genéticos exerçam papel fundamental na expressão da doença alérgica, especialmente nas formas mediadas pela IgE. Embora não haja, no momento, testes genéticos diagnósticos disponíveis para identificar indivíduos com risco de alergia alimentar, a história familiar de atopia ainda é o melhor indicativo de risco para o seu aparecimento. Em estudo com lactentes comprovadamente diagnosticados com alergia alimentar, o risco de alergia alimentar foi aumentado para 40% se um membro da família nuclear apresentasse qualquer doença alérgica, e em 80% quando isto aconteceu em dois familiares próximos<sup>52,53</sup>. Assim, a expressão da herança genética é mais intensa quando há antecedentes bilateralmente (pai e mãe), determinando sintomas mais precoces e frequentes.

Embora haja alguma evidência que implique genes específicos na susceptibilidade a alergias alimentares, os estudos não foram replicados em grande escala. As mutações que acarretam perda de função no gene da filagrina foram associadas à alergia ao amendoim, independente da presença da dermatite atópica, e levantou a possibilidade da pele funcionar como uma via potencial de sensibilização<sup>49</sup>. Na Dinamarca, as mutações do gene da filagrina também foram associadas ao aumento de alergia referida a ovo, leite de vaca, trigo e peixes, bem como à presença de níveis elevados de IgE específicos à proteína do leite de vaca, todavia, ainda é controversa a participação determinante da filagrina na alergia alimentar, especialmente em pacientes com história familiar de doenças alérgicas<sup>54-56</sup>. Os polimorfismos no gene STAT6 foram associados à sensibilização e retardo na tolerância em alergia ao leite de vaca<sup>57</sup>.

Embora pareça muito provável que haja base genética para o desenvolvimento de alergias alimentares, são necessários mais estudos para identificar os *loci* específicos envolvidos, e como ainda não é possível modificá-la, todas as ações devem ser direcionadas ao ambiente, no sentido de estabelecer os fatores de risco e, a partir destes, tentar evitar a sensibilização alérgica.

### **Fatores dietéticos**

#### *Alimentação da gestante e da nutriz*

A alimentação bem balanceada ajuda a modular o perfil imunológico do bebê. O papel da dieta na gestante sobre o desenvolvimento de alergia alimentar ainda permanece controverso. A maioria das sociedades científicas internacionais, consistentemente, orientam todas as mães a consumirem dietas normais, balanceadas e equilibradas sem restrições durante a gestação e a lactação<sup>52,58-60</sup>.

Revisão sistemática e metanálise enfatizou não haver evidências para apoiar uma associação entre o consumo de peixe, vitamina A, vitamina C, vitamina E ou zinco durante a gravidez e alergia alimentar no bebê<sup>61</sup>. O consumo de frutas cítricas associou-se a maiores taxas de sensibilização, mas não de alergia<sup>62</sup>.

O consumo materno de proteínas e de carboidratos em alimentos lácteos não é *per se* fator de risco para alergia alimentar no lactente, com dúvidas nos com história familiar de alergia às proteínas do leite de vaca. Da mesma forma, não há estudos que indiquem

que o consumo de ovo seja fator de risco, inclusive nos casos com familiares alérgicos a este alimento. Assim, a recomendação é que não haja qualquer restrição alimentar durante a gravidez<sup>60</sup>.

Em relação ao consumo de amendoim na gestação, o estudo ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) não mostrou efeito do consumo de amendoim na gestação e lactação e o desenvolvimento de reações clínicas ou imunológicas ao amendoim na criança até os 4 a 6 anos de idade<sup>63</sup>.

Assim, não há evidências consistentes de benefícios quanto à modificação da dieta de gestantes e lactantes visando a prevenção da alergia alimentar e, portanto, todas as mães, independentemente do risco familiar para alergias, deveriam receber dieta balanceada e equilibrada nessas fases. No entanto, ainda há controvérsias na comunidade científica, uma vez que outros estudos indicam que tanto a sensibilização quanto a tolerância imunológica, principalmente ao amendoim, leite de vaca e ovo, pode acontecer através da amamentação<sup>52,63</sup>. Apesar disso, a recomendação atual é de não se prescrever dieta de exclusão durante a gravidez e a lactação<sup>60</sup>.

#### *Privação do aleitamento materno*

O aleitamento materno e o ato de amamentar são de extrema importância na promoção da saúde e na prevenção de doenças em curto e longo prazo, para a nutriz e seu filho. Assim, o aleitamento materno deve ser recomendado de forma exclusiva até o sexto mês e complementado (por meio de alimentação complementar balanceada e equilibrada) até os dois anos ou mais<sup>64</sup>.

O leite materno contém IgA secretora, que funciona como bloqueador de antígenos alimentares e ambientais, bem como vários fatores de amadurecimento da barreira intestinal e fatores imunorreguladores importantes no estabelecimento da microbiota. O leite materno tem papel importante na indução de tolerância oral, quando o alimento alergênico é introduzido de forma complementar, em pequenas quantidades.

O aleitamento materno exclusivo, sem a introdução de leite de vaca, de fórmulas infantis à base de leite de vaca e de alimentos complementares até os seis meses tem sido ressaltado como eficaz na prevenção do aparecimento de sintomas alérgicos. Estudo de revisão de trabalhos que avaliaram o efeito protetor do leite materno entre lactentes com risco familiar de alergia alimentar ao serem amamentados exclusivamente até os quatro meses de vida, de-

monstrou redução na incidência cumulativa de alergia às proteínas do leite de vaca até os 18 meses, e de dermatite atópica até os três anos de idade<sup>43</sup>.

### *Uso de fórmulas lácteas*

Receber fórmulas de leite de vaca, ainda no berçário, pode ser indutor de disbiose intestinal, e fator de risco importante de alergia alimentar. Da mesma forma, em crianças de alto risco, vários estudos avaliaram o uso de fórmulas de soja ou hidrolisados proteicos na redução do risco de alergia às proteínas do leite de vaca. A soja não determinou redução do risco e não é apropriada para utilização em lactentes menores de 6 meses. O emprego de fórmulas hidrolisadas a crianças sem a possibilidade de aleitamento natural e com alto risco de alergia alimentar, com o intuito de reduzir a incidência de alergia às proteínas do leite de vaca e de outras doenças alérgicas acompanhou-se de resultados contraditórios<sup>65-67</sup>.

Há algumas evidências que sugerem que fórmulas de soro do leite de vaca parcialmente hidrolisadas e fórmulas de caseína extensamente hidrolisadas podem diminuir o risco de desenvolver eczema para lactentes com alto risco de doença alérgica<sup>60</sup>. A evidência de um efeito preventivo de fórmulas hidrolisadas sobre rinite alérgica, alergia alimentar e asma é inconsistente e insuficiente<sup>68</sup>.

### *Introdução precoce de alimentos sólidos*

A introdução precoce de leite de vaca, ovo, amendoim, castanhas, peixe e frutos do mar poderia ser fator de risco e induzir o desenvolvimento de alergia alimentar. Contudo, na atualidade a noção é oposta, de que a exclusão por tempo prolongado de alimentos com potencial alergênico pode ser fator de risco porque a indução da tolerância oral poderia ser alcançada por outras rotas de exposição, particularmente através da pele, em especial quando inflamada em pacientes com dermatite atópica. A maior diversidade de alimentos na infância pode ter efeito protetor sobre a sensibilização alimentar, bem como prevenir a alergia alimentar clínica, mais tarde na infância<sup>54,69-71</sup>.

É importante ressaltar que há falta de evidências de benefícios para introduzir alimentos precocemente, visando a prevenção de alergia alimentar<sup>64</sup>. Os estudos disponíveis enfocam a prevenção nas formas de alergia mediadas por IgE, portanto, não se conhece o efeito dessa introdução nas formas não-IgE mediadas<sup>39</sup>. Recomenda-se então manter a norma da OMS, em função dos inúmeros benefícios

para a saúde materna e infantil (em curto e longo prazo): “aleitamento materno exclusivo até o sexto mês e complementado (alimentação complementar saudável, balanceada e equilibrada) até dois anos ou mais”. Há ainda, como demonstrado pelo EAT Study, preocupações a respeito do aumento do risco de FPIES com a introdução precoce de alimentos alergênicos (antes dos três meses)<sup>72</sup>.

A Tabela 5 reúne os principais estudos que avaliaram a introdução precoce de alimentos sobre a evolução da alergia alimentar.

### ***Disbiose intestinal***

Logo após o nascimento, inicia-se a colonização do recém-nascido. Alguns fatores que interferem nesse processo são: parto cesariano, uso materno de antibiótico, condições excessivas de higiene e o uso de fórmula complementar oferecida à criança que pode resultar em disbiose. O leite materno é rico em oligossacarídeos, responsáveis pelo efeito bifidogênico, o que faz com que lactentes em aleitamento materno tenham aumento de bifidobactérias em seu trato gastrointestinal. Já as crianças que recebem fórmulas infantis ou leite de vaca integral desenvolvem uma microbiota intestinal com predomínio de enterobactérias e bacteroides, tornando o sistema imunológico mais vulnerável à quebra de tolerância. Algumas pesquisas sugerem que a alimentação precoce com probióticos poderia reduzir o desenvolvimento de doenças alérgicas, particularmente dermatite atópica, mas outros estudos discordam sobre o papel dos probióticos na infância precoce sobre o desenvolvimento de alergia alimentar ou outras doenças alérgicas<sup>82,83</sup>.

Revisão sistemática avaliou a influência da exposição microbiana sobre o aparecimento de alergia alimentar, incluindo nascimento por parto cesariano, presença de irmãos, atendimento em creches e tratamento com probióticos, e não documentou evidências de qualquer efeito protetor<sup>84</sup>. Várias organizações internacionais de especialistas não recomendam o uso de probióticos e prebióticos para a prevenção primária de doenças alérgicas. Metanálise recente envolvendo o documento da *World Allergy Organization* (WAO) reconhece que as recomendações de ambos, prebióticos e probióticos, é condicional e baseada em recomendações de baixa qualidade de evidência<sup>85</sup>.

### ***Insuficiência de vitamina D***

A insuficiência de vitamina D (abaixo de 15 ng/mL) foi associada a risco aumentado para a sensibilização

**Tabela 5**

Estudos clínicos sobre introdução precoce de alérgenos alimentares e alergia alimentar. Adaptado de Nowak-Węgrzyn A<sup>73</sup>

Nome do estudo; autor/ref. (ano); país; alimento	População-alvo	Desenho do estudo Tamanho amostral	Desfecho primário	Resultados	Reações/ Riscos de introdução precoce
<b>Amendoim</b> <i>Learning Early about Peanut Allergy (LEAP);</i> Du Toit et al. <sup>74</sup> (2015); Reino Unido	Alto risco (crianças com eczema moderado/severo e/ou alergia ao ovo)	Teste aberto, CCR n = 640 (530: PT negativos, 98: PT 1-4 mm). Recrutados 4-11 meses de idade. Consumo de amendoim ou exclusão até os 60 meses idade	Alergia ao amendoim confirmada aos 60 meses de idade por TPO	Alergia ao amendoim consumo vs. exclusão Grupo PT negativo: IT: 13,7 vs. 1,9% (95% IC 3,4-20,3; p < 0,001) Redução relativa no grupo consumo: 86,1% APP: 13,9 vs. 0,4%(p < 0,001) Grupo PT positivo: IT: 35,3 vs. 10,6% (95% IC 4,9-43,3; p = 0,004) Redução relativa no grupo consumo: 70% APP: 34 vs. 0%(p < 0,001)	Sem diferenças significantes nas taxas de hospitalização ou efeitos adversos graves
<i>Persistence of Oral Tolerance to Peanut (LEAP-On);</i> Du Toit et al. <sup>75</sup> (2015); Reino Unido	Alto risco (crianças com eczema moderado/severo e/ou alergia ao ovo). Participantes LEAP	Teste aberto, CCR n = 556 do LEAP. Exclusão do amendoim por 12 meses	Alergia ao amendoim confirmada por TPO após exclusão por 12 meses	Taxa de alergia ao amendoim após 12 meses de exclusão do grupo de exclusão do LEAP vs. grupo consumo: IT: 18,6 vs. 4,8% (p < 0,001) APP: 19,2 vs. 2,1% (p < 0,001)	
<b>Amendoim, ovo, leite de vaca, peixe, gergelim e trigo</b> <i>Enquiring about Tolerance (EAT);</i> Perkin et al. <sup>72</sup> (2016); Reino Unido	População geral (crianças que receberam aleitamento materno exclusivo)	Teste aberto, CCR n = 1.303. Recrutados aos 3 meses de idade. Consumo de 6 alimentos alergênicos vs. aleitamento exclusivo até os 6 meses	Alergia alimentar IgE mediada confirmada por TPO, a quaisquer dos alimentos, aos 3 anos de idade	Alergia alimentar grupo introdução precoce vs. introdução padrão: IT 5,7% vs. 7,1% RR: 0,8 (95% IC 0,51-1,25; p = 0,32) Alergia amendoim: 1,2 vs. 2,5% (p = 0,11) Alergia ovo: 3,7 vs. 5,4% (p = 0,17) APP: 2,4 vs. 7,3% (p = 0,01) RR: 0,33 (95% IC 0,13-0,83; p = 0,01) Alergia amendoim: 0 vs. 2,5% (p = 0,003) Alergia ovo: 1,4 vs. 5,5% (p = 0,009)	Sem casos de anafilaxia com a introdução de alimento, em casa, para o grupo introdução precoce

APP = análise por protocolo, CCR = estudo caso controle randomizado, FAS = *full analysis set*, FPIES = *food protein-induced enterocolitis syndrome*, IT = análise de intenção de tratar, LEAP = *Learning Early about Peanut Allergy*, NNT = número de necessário para tratar, PT = *prick test* cutâneo, RR = risco relativo, TPO = teste de provocação oral, TPODCPC = teste de provocação oral duplo cego placebo controlado.

**Tabela 5**  
Estudos clínicos sobre introdução precoce de alérgenos alimentares e alergia alimentar. Adaptado de Nowak-Węgrzyn A<sup>73</sup> (continuação)

Nome do estudo; autor/ref. (ano); país; alimento	População-alvo	Desenho do estudo Tamanho amostral	Desfecho primário	Resultados	Reações/ Riscos de reintrodução precoce
<b>Ovo</b> <i>HealthNuts</i> ; Koplin et al. <sup>76</sup> (2010); Austrália	População geral	População baseada em estudo transversal n = 2.589. Recrutados aos 11-15 meses de idade	Alergia ao ovo por TPO ou relato dos pais de uma reação precisa/definida a ovo	Alergia ao ovo em crianças introduzidas ao ovo aos 4-6 meses de idade vs. posterior: por idade na época da introdução 7-9 meses: aOR 1,3 (95% IC 0,8-2,1) 10-12 meses: aOR 1,6 (95% IC 1,0-2,6) >12 meses: aOR 3,4 (95% IC 1,8-6,5) (p < 0,001) Alergia ao ovo e tipo de ovo introduzido aos 4-6 meses: cozido vs. assado: OR 0,2 (95% IC 0,06-0,71; p = 0,012)	
<i>Solids Timing for Allergy Research (STAR)</i> ; Palmer et al. <sup>77</sup> (2013); Austrália	Alto risco (crianças com eczema moderado/severo SCORAD ≥ 15)	CCR, placebo n = 86. Recrutados aos 4 meses de idade. Consumo de ovo em pó ou placebo até os 8 meses	Alergia ao ovo IgE de idade mediada aos 12 meses confirmada por TPO e PT positivos	Alergia ao ovo IgE mediada no grupo que consumiu ovo vs. placebo: 33 vs. 51% RR 0,65 (95% IC 0,38-1,11; p = 0,11)	31% das crianças que receberam ovo tiveram uma reação alérgica ao ovo em pó e descontinuaram a ingestão
<i>Starting Time for Egg Protein (STEP)</i> ; Palmer et al. <sup>78</sup> (2016); Austrália	Crianças com mães atópicas, mas sem eczema	CCR, placebo n = 820. Recrutados aos 4-6 meses de idade. Consumo de ovo em pó ou placebo até os 10 meses de idade	Alergia ao ovo IgE mediada aos 12 meses confirmada por TPO e PT positivos	Alergia ao ovo IgE mediada vs. grupo placebo IT: 7,0 vs. 10,3% aRR 0,75 (95% IC 0,48-1,17; p = 0,20) APP: 3,0 vs. 9,9% aRR 0,32 (95% IC 0,16-0,65; p = 0,002)	Não houve reações anafiláticas ao ovo em pó pasteurizado na introdução inicial 3 crianças (2 no grupo ovo) tiveram anafilaxia após a provocação

APP = análise por protocolo, CCR = estudo caso controle randomizado, FAS = *full analysis set*, FPIES = *food protein-induced enterocolitis syndrome*, IT = análise de intenção de tratar, LEAP = *Learning Early about Peanut Allergy*, NNT = número de necessário para tratar, PT = *prick test* cutâneo, RR = risco relativo, TPO = teste de provocação oral, TPODCCP = teste de provocação oral duplo cego placebo controlado.



**Tabela 5**  
Estudos clínicos sobre introdução precoce de alérgenos alimentares e alergia alimentar. Adaptado de Nowak-Węgrzyn A<sup>73</sup> (continuação)

Nome do estudo; autor/ref. (ano); país; alimento	População-alvo	Desenho do estudo Tamanho amostral	Desfecho primário	Resultados	Reações/ Riscos de introdução precoce
<b>Ovo</b> <i>Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP)</i> ; Bellach et al. <sup>79</sup> (2016); Alemanha	População geral (não sensibilizado, IgE específica para ovo < 0,35 KU/L)	CCR, placebo n = 383. Recrutados aos 4-6 meses de idade. Consumo de ovo em pó ou placebo até os 12 meses de idade	Primário: sensibilização ao ovo aos 12 meses. Secundário: alergia a ovo	Sensibilização ao ovo em ativo vs placebo: IT modificada: 5,6 vs. 2,6% (RR 2,20; 95% IC 0,68-7,14; p = 0,24) PP: 4,8 vs. 2,6% (RR 1,84; 95% IC 0,53-6,37; p = 0,35) Alergia ao ovo (desfecho secundário) em ativo vs. placebo IT: 2,1 vs. 0,6% (RR 3,30; 95% IC 0,35-31,32; p = 0,35) APP: 0 vs. 0,7% (p = 1,0)	Reações reportadas ativo vs. placebo 7,1 vs. 0,5% (p = 0,001) TPODCPC positivo em ¾ dos participantes do grupo ativo (1 FPIES)
<i>Beating Egg Allergy Trial (BEAT)</i> ; Wei-Liang Tan et al. <sup>80</sup> (2016); Austrália	Crianças de alto risco, com ao menos um parente em primeiro grau com doença alérgica e PT à clara de ovo < 2 mm	CCR, placebo n = 319. Recrutados aos 4 meses de idade. Consumo de ovo em pó ou placebo até os 8 meses de idade	Sensibilização ao ovo por PT aos 12 meses de idade	Sensibilização ao ovo aos 12 meses de idade grupo que recebeu ovo vs. placebo: FAS: 10,7 vs. 20,5% OR 0,46 (95% IC 0,22-0,95; p = 0,03) Redução relativa do risco: 48% (95% IC 3-72%) NNT: 11 (95% IC 6-122) APP: OR 0,24 (95% IC 0,09-0,61; p = 0,0015) Provável alergia ao ovo em grupo que recebeu ovo vs. placebo: 6,2 vs. 10,5%; p = 0,20	Não houve efeitos adversos graves Reação semelhante a FPIES ocorreu em uma criança do grupo placebo (arroz em pó)
<i>Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake (PETIT)</i> ; Natsume et al. <sup>81</sup> (2016); Japão	Alto risco (crianças com dermatite atópica)	CCR, placebo n = 147. Recrutados aos 4-5 meses de idade. Consumo de ovo em pó ou placebo dos 6 aos 12 meses de idade. Aumento da dose de ovo em pó foi feita em duas etapas	Alergia ao ovo confirmada por TPO aberto aos 12 meses de idade	O estudo foi encerrado antes devido uma grande diferença de grupos na análise interina Alergia ao ovo em grupo que consumiu ovo vs. placebo: Análise primária: 8 vs. 38% Risco diferença: 29,4% (95% IC 15,3-43,4) NNT 3,40 (2,30-6,52) Razão de risco: 0,221 (0,090-0,543; p = 0,0001) APP: 4 vs. 38% Risco diferença 33,7% (95% IC 19,0-48,3) Razão de risco 0,114 (0,028-0,464; p < 0,0001) NNT 2,97 (2,07-5,27) Redução relativa: 89%	Não houve reações agudas após a primeira ingestão teste do veículo em pó Sem diferenças nas reações relatadas em casa

APP = análise por protocolo, CCR = estudo caso controle randomizado, FAS = full analysis set, FPIES = food protein-induced enterocolitis syndrome, IT = análise de intenção de tratar, LEAP = Learning Early about Peanut Allergy, NNT = número de necessário para tratar, PT = prick test cutâneo, RR = risco relativo, TPO = teste de provocação oral, TPODCPC = teste de provocação oral duplo cego placebo controlado.

ao amendoim<sup>63</sup>. A insuficiência de vitamina D como fator de risco para alergia alimentar é mais frequente em países distantes do Equador e com menor radiação ultravioleta<sup>86</sup>, apesar desta associação ser controversa<sup>87</sup>. Estudo duplo cego randômico, ainda em andamento, propôs-se avaliar o papel da suplementação de vitamina D em desfechos relacionados ao sistema imunológico<sup>88</sup>.

### **Fatores comportamentais e culturais**

Estes fatores também estão associados ao risco de alergia alimentar, e podem ser modificáveis. Os filhos de gestantes que fumaram na gravidez apresentam níveis elevados de IgE e eosinofilia no sangue do cordão umbilical, sugerindo que este irritante respiratório pode ser indutor de desvio Th2 e consequentemente, de doença alérgica. Do mesmo modo, o consumo de álcool durante a gestação encontra-se documentado como um fator de risco importante, com elevação da IgE específica para antígenos alimentares e aeroalérgenos. Crianças expostas no início da vida a irmãos mais velhos e animais de estimação em casa podem apresentar menor risco de alergia ao ovo aos 12 meses, em decorrência da estimulação do microbioma, o que pode ter efeito protetor em termos de desenvolvimento de alergia<sup>89</sup>.

### **Comorbidades alérgicas**

Comorbidades alérgicas são fatores de risco para o desenvolvimento de alergia alimentar. Estudos indicam que a alergia alimentar pode predispor à asma, e, da mesma forma, a asma pode predispor à alergia alimentar. Estudo de seguimento de lactentes verificou que a dermatite atópica grave e alergia ao ovo foram fatores de risco para sensibilização ao amendoim<sup>52,59,70</sup>.

### **Microbiota intestinal**

A microbiota intestinal tem íntima relação com os elementos imunológicos subjacentes ao epitélio intestinal e, assim, participa do processo de tolerância imunológica para antígenos alimentares. Inicialmente o efeito ocorre por meio do processamento dos antígenos, reduzindo sua alergenicidade e, posteriormente, melhorando as funções de barreira. A microbiota é capaz de modular a resposta imunológica, com ativação de células linfocitárias intraepiteliais e de linfócitos da lâmina própria, que se diferenciam em células reguladoras, fundamentais para estes mecanismos de tolerância imunológica<sup>29</sup>.

Neste sentido, em analogia à influência da microbiota intestinal sobre o sistema imunológico, a utilização de cepas probióticas poderia prevenir o aparecimento de alergias na infância. Em 2001, estudo pioneiro com grávidas de risco para atopia, utilizando *Lactobacilos GG* ou placebo, no período pré e pós-natal, mostrou redução, aos sete anos de vida, na prevalência de eczema atópico à metade, em comparação àquelas crianças cujas mães receberam placebo durante a gestação; este efeito protetor permaneceu até os quatro anos de idade<sup>90,91</sup>.

Para avaliar a relação entre o uso de probióticos com as alergias cutâneas, respiratórias e alimentares, muitos estudos clínicos e experimentais vêm sendo desenvolvidos. Dentre estes, alguns apontam que cepas probióticas específicas podem ser eficazes no tratamento de um subgrupo de pacientes, sobretudo naqueles onde existe alergia a um único alimento. Neste sentido, a utilização de cepas de *Lactobacillus GG* adicionadas à fórmula extensamente hidrolisada ou à imunoterapia sublingual promoveram aquisição de tolerância oral mais precocemente em pacientes com alergia às proteínas do leite de vaca e alergia ao amendoim, respectivamente<sup>92,93</sup>. Metanálise (17 estudos e 4.755 crianças, realizada em 2015) mostrou risco relativo significativamente inferior para desenvolver alergias no grupo probiótico, quando comparado ao controle, sobretudo para aquelas gestantes que receberam mistura de cepas probióticas, em relação às que receberam uma cepa isoladamente<sup>94</sup>.

Por conta de desenhos e desfechos diferentes e, sobretudo, pela utilização de cepas diferentes, a interpretação em conjunto destes estudos torna-se inconsistente, sobretudo para uma afirmação consensual. Por isso, os comitês de nutrição das sociedades europeias de alergia (EAACI) e de gastroenterologia pediátrica (ESPGHAN) não recomendam a utilização de pré, probióticos ou outros suplementos dietéticos na prevenção de alergia alimentar. No entanto, a Organização Mundial de Alergia, em 2015, sugere a utilização de probióticos na grávida, na lactante e no lactente de risco para o desenvolvimento de alergias futuras, sobretudo nos com risco de dermatite atópica, realçando a fraca qualidade da recomendação<sup>69,95,96</sup>.

### **Reações de hipersensibilidade: IgE e não-IgE mediadas**

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade aos alimentos são dependentes dos

mecanismos imunológicos envolvidos. Enquanto as reações mediadas por IgE tipicamente ocorrem minutos após a exposição ao alimento envolvido, as não-mediadas por IgE e as formas mistas podem demorar de horas até dias para se tornarem clinicamente evidentes<sup>97</sup>.

As respostas de hipersensibilidade induzidas por antígenos alimentares mediadas por IgE podem ser o resultado de falta da indução ou quebra dos mecanismos de tolerância oral no trato gastrointestinal, que ocorrem em indivíduos geneticamente predispostos<sup>98</sup>. Tanto na falta de indução, como na quebra dos mecanismos de tolerância, ocorre produção excessiva de IgE específica ao alimento envolvido. Estes anticorpos ligam-se a receptores de alta afinidade (FcεRI), presentes em mastócitos e basófilos e em receptores de baixa afinidade (FcεRII), presentes em macrófagos, monócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. Com uma nova exposição ao alérgeno alimentar, ocorre sua ligação aos anticorpos IgE específicos, fixados em mastócitos e basófilos, sendo liberados mediadores como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que promovem vasodilatação, contração do músculo liso e secreção de muco, com indução de sintomas característicos. A ativação de mastócitos também promove a liberação de várias citocinas, que são importantes na fase tardia da resposta IgE-mediada.

Embora vários relatos discutam outros mecanismos de hipersensibilidade não mediados por IgE, as evidências que dão respaldo ao seu papel são limitadas, sendo a resposta de hipersensibilidade celular tipo IV (induzida por células), a mais relacionada com várias doenças, e nela a resposta clínica pode ocorrer de várias horas até dias após a ingestão do alimento suspeito. Esta resposta celular pode contribuir em várias reações aos alimentos, como nas enterocolites e nas enteropatias induzidas por proteínas alimentares, mas há necessidade de mais estudos comprovando esse mecanismo imunológico<sup>99,100</sup>.

## **Manifestações clínicas de hipersensibilidade a alimentos**

### **Cutâneas**

As manifestações cutâneas de alergia alimentar estão entre as mais descritas, sendo mais prevalentes nas alergias IgE mediadas<sup>101</sup>. Entre as manifestações cutâneas de hipersensibilidade alimentar, destacam-se: urticária, angioedema e dermatite atópica.

### **Urticária e angioedema**

A pele é o principal órgão acometido nas manifestações agudas de alergia alimentar, IgE mediadas, sendo a urticária e o angioedema os sintomas mais prevalentes. A urticária é caracterizada pela presença de pápulas eritematosas bem delimitadas na pele, de contornos geográficos com halo central e, em geral, intensamente pruriginosas. As lesões resultam do extravasamento de líquido oriundo de pequenos vasos ou de capilares à derme superficial. No angioedema, o processo é semelhante, mas há acometimento de porções mais profundas da pele. É preciso lembrar que alergia alimentar como causa de urticária ocorre em cerca de 20% dos casos de urticária aguda e menos de 8% nos casos de urticária crônica, sendo necessário muito cuidado na valorização do alimento como fonte desencadeante.

Por outro lado, a urticária pode ser o sintoma inicial de anafilaxia, uma vez que cerca de 90% dos pacientes que desenvolvem esta reação grave apresentam manifestações dermatológicas. A urticária de contato também é bastante descrita na alergia alimentar, caracterizada pela formação da pápula no exato local ou bem próximo do contato do alimento com a pele. Vale destacar que a presença de urticária de contato não é necessariamente sinal de manifestação sistêmica de alergia alimentar. Ela é mediada por IgE, e apesar de ser reconhecida como urticária de contato, deve ser diferenciada do eczema de contato, resultante da exposição crônica a determinado alérgeno agressor, inclusive alimentos (doença profissional na maior parte dos casos), e resultante da resposta dos linfócitos T frente ao alérgeno alimentar<sup>6,101</sup>.

A urticária induzida por alimentos pode vir acompanhada de sintomas gastrointestinais ou respiratórios e, neste caso, caracteriza-se uma anafilaxia. Por ser reação do tipo imediato, a identificação do alimento envolvido pode ser mais fácil, uma vez que a manifestação ocorre até duas horas após a ingestão do alimento<sup>6,101</sup>.

A liberação não imunológica de histamina pode ocorrer após a ingestão de algumas frutas, como morango e banana, certos queijos e tomate. Da mesma forma há ativação de mastócitos de maneira inespecífica frente a bactérias presentes em alimentos contaminados ou em peixes em mal estado de conservação, que podem converter a histidina em níveis elevados de histamina, gerando urticária por intoxicação exógena; esta situação pode ser confundida com alergia alimentar<sup>6,101</sup>.

### *Dermatite atópica*

Uma das manifestações mais controversas de alergia alimentar é a dermatite atópica, pela dificuldade do estabelecimento de causalidade entre ingestão do alimento e piora das lesões e pela complexidade da fisiopatologia da doença. Entretanto, em estudos que utilizaram testes de provocação duplo-cego controlado por placebo para avaliar a piora da dermatite atópica, observou-se haver relação de piora dos sintomas em até 30% dos casos, especialmente em crianças que desenvolveram a doença precocemente e que apresentam a doença nas formas moderada ou grave. Nos Estados Unidos, o principal alimento envolvido na dermatite atópica é o ovo, seguido pelo leite de vaca, soja e amendoim (cerca de 80% dos pacientes com dermatite atópica cuja etiologia sejam alimentos apresentam o ovo como alérgeno desencadeante). Deve ser destacado que grande parte dos pacientes com dermatite atópica apresentam níveis séricos elevados de IgE total e podem apresentar reatividade aos testes laboratoriais de forma inespecífica, sendo necessário confirmá-los por meio da história clínica. Para confirmação da relação entre o alimento e a dermatite atópica podem ser necessárias dietas de exclusão por um tempo limitado (4 semanas), seguidas de nova introdução de alimentos. Muito importante lembrar que houve descrição de reações IgE mediadas após ingestão do alimento em pacientes com dermatite atópica que realizaram dieta de exclusão por tempo prolongado<sup>6,101,102</sup>.

### **Manifestações gastrintestinais**

As manifestações gastrintestinais na alergia alimentar podem ser variadas na dependência dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos: mediados por IgE ou não mediados por IgE.

#### *Síndrome da alergia oral*

A síndrome da alergia oral acomete basicamente a orofaringe. Os principais alimentos desencadeantes são frutas e vegetais frescos. Esta reação alérgica, que simula a alergia de contato, é precedida por sensibilização por via respiratória a polens que contêm proteínas homólogas às encontradas em determinadas frutas (banana, cereja, kiwi, maçã, nozes, pera), castanhas e vegetais (aipó, batata e cenoura). As proteínas responsáveis por este tipo de reação, em geral, são sensíveis ao calor, razão pela qual estes alimentos não geram reações quando consumidos após cocção. Este quadro ocorre predominantemente

em adultos. Na criança pode ocorrer reação ao leite de vaca e ovo<sup>44,103</sup>.

As manifestações clínicas têm início logo após a exposição ao alérgeno e incluem edema, hiperemia, prurido e sensação de queimação nos lábios, língua, palato e garganta. Os sintomas costumam ser breves. Raramente ocorre disfagia, náuseas e dor abdominal, edema de glote e anafilaxia<sup>44,103</sup>.

Sintomas orais idênticos à síndrome de alergia oral podem ser a manifestação inicial de reação sistêmica em pacientes com alergia a alimentos como leite de vaca e ovo (não relacionadas com o pólen). Portanto, pacientes com alergia alimentar com sintomas orais devem ser avaliados quanto à necessidade de tratamento imediato<sup>103</sup>.

#### *Hipersensibilidade gastrintestinal imediata*

Hipersensibilidade gastrintestinal imediata (ou anafilaxia gastrintestinal) caracteriza-se por náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia que aparecem em minutos ou até duas horas após a ingestão do alérgeno<sup>44,103</sup>. Em crianças com menor idade, vômito imediato nem sempre é a principal manifestação. Podem ocorrer vômitos intermitentes acompanhados de déficit de crescimento<sup>44</sup>. As manifestações gastrintestinais acompanhadas por outras manifestações alérgicas acometendo a pele e/ou o pulmão caracterizam a anafilaxia. O tratamento deve ser imediato, e as manifestações clínicas diminuem após a administração de adrenalina<sup>103</sup>.

#### *Esofagite eosinofílica*

A esofagite eosinofílica (EoE) representa uma enfermidade crônica e mediada imunologicamente do esôfago, caracterizada clinicamente por manifestações de disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica. O diagnóstico é feito pela endoscopia digestiva alta com biópsias que revelam infiltrado eosinofílico no esôfago em número maior ou igual a 15 eosinófilos por campo de grande aumento (CGA). A EoE é uma doença emergente no mundo inteiro, como documentada em muitos países<sup>104</sup>. No Brasil, apesar de algumas séries de casos publicadas, não há uma taxa de prevalência oficial<sup>105,106</sup>.

A EoE é definida atualmente como uma entidade clínico-patológica caracterizada por: (a) sintomas de problemas alimentares e de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na criança menor e, principalmente, de disfagia e impactação alimentar no

esôfago nas crianças maiores e nos adultos; (b) infiltrado eosinofílico em contagem igual ou superior a 15 eos/CGA no esôfago; (c) ausência de aumento de eosinófilos em outros segmentos do tubo digestivo e exclusão de outras doenças que poderiam causar eosinofilia esofágica, como doença inflamatória intestinal, síndrome hipereosinofílica, infecções, e outras doenças<sup>107,108</sup>.

A endoscopia digestiva alta com biópsias é essencial para o diagnóstico. Os achados endoscópicos incluem anéis concêntricos fixos e/ou transitórios, exsudato granular em forma de pontilhado esbranquiçado, sulcos ou estrias verticais, edema com apagamento da trama vascular, estreitamento do calibre esofágico, estenoses e fragilidade da mucosa tipo “papel crepom”. Histologicamente temos infiltrado eosinofílico, que reforça o diagnóstico<sup>109</sup>.

A EoE ocorre mais frequentemente no sexo masculino (até 80%), e alguns estudos relatam a existência de atopia em até 81% dos pacientes, com positividade em provas de diagnóstico (IgE sérica específica e teste cutâneo de leitura imediata), e às vezes com os testes de contato alérgico (*patch test*). Isso demonstra uma provável participação de mecanismos de hipersensibilidade imediata e tardia na etiopatogenia da EoE<sup>110</sup>.

A EoE é uma doença crônica, com períodos de melhora e de piora dos sintomas, o que traz a necessidade de tratamento adequado. Não existe consenso sobre o tratamento ideal para os pacientes com EoE, entretanto, são prescritos dieta de restrição com ou sem medicações (inibidores de bomba de prótons [IBP] ou corticosteroides tópicos) e dilatações. Após a confirmação histológica (> 15 eos/CGA), é recomendado iniciar o tratamento com IBP (1 a 2 mg/Kg/dose), 2 doses ao dia, por 8 a 12 semanas, quando a endoscopia e biópsia devem ser repetidas. Se houver redução do número de eosinófilos (< 15 eos/CGA), o paciente pode ser mantido somente com IBP e tenta-se diminuir a dose para uma vez ao dia. Por outro lado, se não houver resposta e persistência da eosinofilia, deve-se optar pelo tratamento dietético ou com corticosteroides<sup>110</sup>.

As opções terapêuticas atuais incluem a utilização de dietas de restrição, empíricas ou baseadas nos testes alérgicos, e o uso de corticosteroides tópicos deglutidos ou, muito eventualmente, sistêmico<sup>110-112</sup>.

A maioria dos pacientes (97%) com EoE responde à dieta elementar (fórmulas de aminoácidos), com resolução dos sintomas e melhora da histologia. A

rápida resolução dos sintomas com a dieta elementar é muito animadora, e pode ser utilizada para a melhora do paciente. No entanto, a palatabilidade, o preço e a necessidade de grandes volumes de dieta ainda são obstáculos para esta modalidade de tratamento. Grande parte dos pacientes precisa utilizar sondas nasogástricas para receber a quantidade adequada de fórmula de aminoácidos. Nestes pacientes, depois da melhora clínica, os alimentos podem ser reiniciados gradualmente com acompanhamento clínico e endoscópico. Outras opções incluem a dieta de exclusão de seis alimentos (leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim e frutos do mar), de quatro alimentos (leite, ovo, soja, trigo), de dois alimentos (leite e trigo) ou mesmo apenas de leite de vaca. Essas alternativas geralmente são mais aceitas do que a dieta elementar devido à melhor adesão ao tratamento pelo paciente, porém os índices de sucesso são menores e caem significativamente segundo o número de alimentos retirados<sup>110,113</sup>.

O uso de corticosteroides tópicos (fluticasona e budesonida) deglutidos tem demonstrado bons resultados. Os dispositivos empregados no tratamento da asma são os utilizados. Os jatos devem ser disparados diretamente na orofaringe e a seguir deglutidos, recomendando-se ao paciente não ingerir alimentos ou líquidos, por via oral, durante meia hora a uma hora após a administração do medicamento. Outra opção é o uso de uma formulação de corticosteroide tópico, budesonida tópica viscosa (budesonida misturada com sucralose) com índices positivos de melhora clínica, histológica e endoscópica<sup>110,114-116</sup>. Os corticosteroides sistêmicos são eficazes no tratamento da EoE grave e são capazes de induzir melhora clínica e histológica. No entanto, a recidiva após a sua suspensão faz com que seja necessário repetir seu uso com maior chance de desenvolvimento de efeitos colaterais.

O prognóstico dos pacientes ainda não está bem estabelecido, mas aparentemente os sintomas tendem a recorrer ou persistir até a idade adulta, com períodos de melhora e piora. O desenvolvimento de estenoses fibróticas, decorrentes da inflamação crônica e deposição de colágeno, são as possíveis complicações de longo prazo descritas. Até o momento, não há casos de malignidade associados à EoE<sup>110</sup>.

#### *Gastrite/Duodenite eosinofílicas*

Embora o número crescente de casos de EoE, há poucos estudos epidemiológicos sobre as outras

doenças eosinofílicas do TGI. O diagnóstico de doenças eosinofílicas nem sempre é fácil, devido ao fato de que o número de eosinófilos nos diferentes segmentos do trato gastrointestinal não é bem estabelecido, e porque requer exclusão de outras causas de eosinofilia tecidual<sup>117</sup>.

A gastrite eosinofílica alérgica é decorrente de reação de hipersensibilidade a alimentos do tipo mista (IgE mediada e não IgE-mediada), e caracterizada pela presença de processo inflamatório eosinofílico, em geral na camada mucosa. A gastrite eosinofílica alérgica é mais comum em lactentes e adolescentes, podendo comprometer recém-nascidos também. Nestes casos, em geral apenas um único alérgeno alimentar está envolvido. Os alérgenos alimentares mais frequentemente implicados são: leite de vaca, milho, soja e amendoim<sup>116</sup>. Crianças maiores costumam apresentar alergia a múltiplos alérgenos. Os pacientes podem se apresentar com infiltrado eosinofílico no duodeno configurando a duodenite eosinofílica, que pode se apresentar com sintomas obstrutivos.

Os sintomas incluem: vômitos, dor abdominal, anorexia, saciedade precoce, hematêmese/sangramento gástrico, déficit de crescimento, e mais raramente, sintomas de obstrução antral ou duodenal. Caracteriza-se ainda por ausência de resposta ao tratamento convencional com anti-histamínicos H2 ou IBP. Aproximadamente 50% dos pacientes têm atopia, níveis elevados de IgE sérica e eosinofilia periférica.

A relação entre o alérgeno alimentar causal e o resultado positivo aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata é fraca, com especificidade menor que 50%. O tratamento e a evolução apresentam semelhanças com os das outras doenças eosinofílicas, e são pacientes que respondem a corticosteroides. O problema é a alta taxa de recidiva após a retirada da medicação. A resposta à eliminação do alérgeno alimentar, e nos casos graves, o uso de fórmulas e dietas à base de aminoácidos, é excelente<sup>118</sup>.

Estudo recente nos EUA demonstrou ser a prevalência de gastrite eosinofílica de 5,1 casos/100.000 habitantes e o da colite alérgica de 2,1/100.000 habitantes<sup>118,119</sup>.

A gastroenterite eosinofílica é mais prevalente na faixa etária pediátrica<sup>105</sup>. Compreende o infiltrado eosinofílico patológico de qualquer porção do trato digestório e parece ser exemplo de hipersensibilidade a alimentos de tipo mista, mediada por células

Th2<sup>119</sup>. Acomete crianças em qualquer idade e apresenta sintomas semelhantes àqueles descritos na esofagite e gastrite eosinofílicas alérgicas, pois também apresenta processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e/ou serosa do estômago e intestino. Deste modo, o comprometimento do intestino delgado determina sintomas de má absorção e de enteropatia perdedora de proteínas, que podem ser proeminentes e traduzidos por acentuado déficit pômbero-estatural, hipogamaglobulinemia e edema generalizado, secundário à hipoalbuminemia. Aproximadamente 70% dos pacientes com gastroenterite eosinofílica são atópicos e têm níveis séricos elevados de IgE total e específica. A eosinofilia periférica pode ser observada em 50% dos casos. O leite de vaca, os cereais, a soja, o peixe e o ovo são os alérgenos alimentares mais frequentemente implicados. A especificidade do teste cutâneo é menor que 50%.

A resposta à eliminação do alérgeno alimentar é obtida em aproximadamente 50% dos casos após três a oito semanas da exclusão. Semelhante à esofagite e à gastrite eosinofílicas, a gastroenterite eosinofílica apresenta excelente resposta às fórmulas e dietas extensamente hidrolisadas, e principalmente, às fórmulas à base de aminoácidos nos lactentes pequenos com quadros graves, assim como nos que necessitam hospitalização.

#### *Refluxo gastroesofágico por alergia alimentar*

Muitos lactentes nos primeiros meses de vida apresentam sintomas de refluxo gastroesofágico (RGE), especialmente regurgitações, vômitos ocasionais e algum grau de desconforto. Esses sintomas, acompanhados de boa aceitação alimentar e ganho ponderal adequado, caracterizam o RGE fisiológico, de ocorrência muito comum e potencialmente autolimitado até o final do primeiro ano de vida<sup>120</sup>.

Há situações, em que os sintomas de RGE são mais expressivos, tais como vômitos propulsivos, regurgitações frequentes, má aceitação alimentar, choro excessivo, arqueamento de tronco e desaceleração do ganho ponderal, que podem caracterizar a doença do RGE ou o RGE secundário à alergia alimentar. Há publicações que indicam ocorrência de alergia às proteínas do leite de vaca em quase a metade dos casos graves de RGE em lactentes<sup>121</sup>.

Dados como início dos sintomas após a introdução de fórmula, história familiar de alergia alimentar e presença de dermatite atópica aumentam a sus-

peição de alergia às proteínas do leite de vaca. As reações imunologicamente mediadas nesses casos são especialmente não-IgE e envolvem a participação de eosinófilos, mastócitos e citocinas Th2, como a IL-13. Ocorre dismotilidade do trato digestivo superior, bradigastría, resultando em vômitos e retardo do esvaziamento gástrico. Estudos recentes que utilizam a impedância-pHmetria esofágica durante a provocação com fórmula à base de LV apontam para a ocorrência de RGE fracamente ácidos, em maior número e mais duradouros durante a prova. Esses episódios de refluxo provavelmente não apresentarão resposta ao emprego de inibidores de secreção ácida<sup>122,123</sup>.

Não há um mecanismo imunologicamente mediado na patogenia da DRGE, porém na prática, o emprego de fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas promove a aceleração do esvaziamento gástrico, resultando em melhora dos sintomas em ambas as situações. O diagnóstico definitivo de alergia deverá ser firmado após teste de provocação oral, realizado em geral, 2 a 4 semanas após estabilização do quadro clínico, onde a ingestão de proteína do leite de vaca provoca retorno dos sintomas<sup>124</sup>.

Há um subgrupo de lactentes com RGE grave e alergia alimentar que não respondem convenientemente ao tratamento nutricional, e que necessitam de endoscopia digestiva alta, no sentido de detectar esofagite eosinofílica ou gastroenteropatia eosinofílica<sup>125</sup>.

#### *Cólica do lactente/choro excessivo*

A cólica do lactente, segundo os critérios de Roma IV, é classificada como doença de ordem funcional, tendo início precoce e finda em lactentes menores de 3 meses de idade. Tem início abrupto, sem causa aparente, com duração de poucas horas, alternando na apresentação períodos de choro agudo com períodos de irritabilidade e desconforto. Os episódios algícos são referidos pelos pais ou cuidadores como de difícil controle. Não há igualmente medidas preventivas claras e eficazes. O lactente não apresenta alteração do estado nutricional, febre ou doença orgânica detectável<sup>126</sup>.

As cólicas ocorrem com maior intensidade entre 4-6 semanas de vida, com nítido decréscimo em torno da 12ª semana. Os paroxismos de choro ocorrem especialmente no final da tarde e início da noite. A etiologia da cólica do lactente é multifatorial, conjugando fatores gastrintestinais, como imaturida-

de intestinal, hipermotilidade, controle autonômico instável, alterações na microbiota intestinal, fatores relacionados ao sistema nervoso central, ciclo do sono e fatores ambientais.

Os lactentes que se apresentam clinicamente bem, com boa aceitação alimentar, ganho de peso adequado, não devem ser avaliados para a ocorrência de alergia alimentar. Estudos apontam melhora do quadro de cólicas em vigência do aleitamento natural, após a eliminação do leite de vaca da dieta materna e, naqueles alimentados com fórmulas à base do leite de vaca, por substituição para fórmulas de soja ou extensamente hidrolisadas. Esses estudos, entretanto, são na maioria das vezes inconsistentes do ponto de vista metodológico, não incluindo grupos controle ou resultados de testes de provocação oral após a intervenção nutricional<sup>127</sup>.

A alergia alimentar só deverá ser aventada nas situações mais graves, onde as cólicas estão associadas a outros sintomas gastrintestinais, tais como vômitos, má aceitação alimentar, diarreia, constipação ou sintomas dermatológicos, especialmente a dermatite atópica<sup>127,128</sup>.

#### *Enteropatia induzida por proteína alimentar*

A enteropatia induzida por proteína alimentar ocorre especialmente em lactentes nos primeiros meses de vida, caracterizada, em geral, por diarreia não sanguinolenta, de caráter protraído. A manutenção do quadro resulta em má absorção intestinal significativa e déficit pândero-estatural. O quadro é acompanhado muitas vezes por vômitos intermitentes e anemia. A perda proteica entérica pode ser determinante de hipoalbuminemia, traduzindo-se clinicamente por edema carencial<sup>129,130</sup>.

O início do quadro clínico é por vezes, de difícil detecção, e podem ocorrer após quadros de gastroenterite infecciosa de curso prolongado, que resulta em sensibilização às proteínas heterólogas da dieta. Nos primeiros meses de vida a proteína do leite de vaca é a mais envolvida na gênese desta doença, seguindo-se em alguns casos a soja, o ovo e o trigo. Em crianças maiores observam-se reações com a ingestão de arroz, carne de galinha e peixe. As provas diagnósticas para alergia IgE mediada são negativas na quase totalidade dos casos<sup>130,131</sup>.

Para o diagnóstico definitivo, impõe-se realização de endoscopia digestiva alta com biópsia intestinal. As alterações de mucosa são de caráter focal com presença de graus variados de atrofia vilositária. Em

muitos casos ocorre hipertrofia de criptas, aumento de linfócitos intraepiteliais e pouca infiltração eosinofílica. Nestas circunstâncias, se o lactente já estiver ingerindo glúten, devem ser requisitados os exames sorológicos, para descartar doença celíaca<sup>132,133</sup>.

### *Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar*

A síndrome da enterocolite desencadeada por proteína alimentar - “FPIES” (do inglês *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome*) é uma manifestação potencialmente grave da alergia alimentar não-IgE mediada, com manifestações clínicas heterogêneas<sup>100,134</sup>. É considerada uma alergia alimentar com fisiopatologia e incidência desconhecidas. Parece haver diferentes fenótipos<sup>126</sup>. Por sua gravidade, e por determinar em algumas situações o choque, deve ser considerada uma urgência entre as crianças com alergia às proteínas do leite de vaca. Antes considerada uma entidade rara, a FPIES tem sido cada vez mais descrita<sup>100</sup>.

Na Austrália, a incidência de FPIES em lactentes menores do que 24 meses foi 15,4/100.000/ano e o alérgeno mais comumente implicado foi o arroz<sup>136,137</sup>. No Brasil ainda não há dados sobre a incidência e a prevalência de FPIES.

A FPIES se manifesta usualmente em lactentes por náuseas, vômitos intratáveis, hipotonia, palidez, apatia e diarreia com muco e/ou sangue ou não que iniciam 1 a 3 horas após a ingestão da proteína desencadeante. Pode haver desidratação, acidose metabólica, choque hipovolêmico, o que propicia o diagnóstico equivocado de sepse ou de alergia alimentar IgE mediada. A diarreia pode ser mais tardia (5 a 10 horas após). Manifestações respiratórias e cutâneas estão ausentes na FPIES<sup>138</sup>.

Comumente, é desencadeada pelas proteínas do leite de vaca e da soja, mas também pode ser decorrente de outros alimentos, como peixe, galinha, trigo, arroz, entre outros. Os sintomas, em geral, se desenvolvem no primeiro ano de vida, começando nos primeiros contatos com a proteína heteróloga. O início mais tardio está associado à introdução tardia do LV ou soja em crianças amamentadas exclusivamente. A FPIES raramente ocorre em crianças que são alimentadas exclusivamente ao seio materno<sup>139,140</sup>; geralmente acontece quando a criança começa a receber fórmula. Os alimentos sólidos são mais comuns de desencadear FPIES em crianças maiores. As FPIES iniciadas na fase

adulta, em geral estão relacionadas à introdução tardia de peixes e/ou mariscos<sup>99,141</sup>.

Como o FPIES não é mediada por IgE, os testes alérgicos que detectam anticorpos IgE específicos para antígenos alimentares podem ser negativos, e o diagnóstico baseia-se nos dados clínicos, isto é, na resolução dos sintomas com a eliminação do antígeno, associado ao reaparecimento dos sintomas com a sua reintrodução via provocação oral<sup>142</sup>.

Durante o episódio agudo pode haver leucocitose no hemograma. Ademais, pode ser observada a presença de pneumatose intestinal à avaliação radiológica, sugerindo o diagnóstico de enterocolite necrosante. Assim, antes de confirmar o diagnóstico, deve-se excluir outros problemas gastrintestinais e a presença de gastroenterites infecciosas.

Nas crises agudas, em geral, as crianças evoluem bem, com hidratação venosa e fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas, ou fórmula com aminoácidos. As manifestações da FPIES são modificadas pela quantidade e frequência de antígeno ingerido: sintomas crônicos aparecem quando a ingestão da proteína alergênica é feita regularmente e sintomas agudos surgem quando essa ingestão se realiza em base intermitente, ou quando a criança recebe uma grande quantidade de repente (primeiras mamadeiras)<sup>143</sup>.

A avaliação endoscópica não está indicada de rotina nos casos de FPIES, pois os achados são inespecíficos. A biópsia jejunal, que não é realizada de rotina, pode apresentar atrofia vilositária em graus variáveis, edema e aumento de linfócitos, eosinófilos e mastócitos. A colonoscopia, que também não é realizada rotineiramente, demonstra a presença de colite, com acometimento ileal variável. A mucosa do cólon pode estar friável e demonstrar hemorragia, erosões e/ou úlceras. Os abscessos de criptas são identificados no estudo histológico de alguns pacientes.

Os pacientes que apresentam estes quadros desencadeados pelas proteínas do leite de vaca e de soja, em geral, tornam-se tolerantes por volta dos 2 a 3 anos de idade, enquanto aqueles desencadeados por alimentos sólidos tendem a ter evolução mais prolongada.

Alguns autores têm descrito a forma crônica da FPIES que se caracteriza pela persistência de sintomas que apesar de serem menos intensos do que os da forma aguda, podem ser graves. Os sintomas mais relatados são emese, diarreia (às vezes com sangue), letargia, desidratação, distensão abdominal e parada



de crescimento<sup>144</sup>. Nestas situações deve-se buscar o diagnóstico diferencial com doenças inflamatórias intestinais.

### *Proctocolite eosinofílica*

A proctocolite (ou colite) eosinofílica, também denominada de alérgica é uma forma comum de apresentação da alergia às proteínas do leite de vaca<sup>44,103,130,145</sup>, porém, sua prevalência é desconhecida<sup>146</sup>. Indiscutivelmente, constatou-se, na prática, aumento da sua incidência nas últimas décadas. Do ponto de vista clínico, a proctocolite eosinofílica é mais frequente em meninos do que em meninas (60% *versus* 40%), tem início nos primeiros meses de vida (80% antes dos 6 meses), e na maior parte dos casos as fezes não apresentam redução de consistência (70% dos casos). Em cerca da metade dos casos (44%) pode ser observado eosinofilia no sangue periférico<sup>145</sup>. Em geral, não há comprometimento do estado geral e a criança apresenta-se saudável e com bom ganho de peso. Na maioria dos casos, a perda de sangue é discreta<sup>44</sup>, porém, pode ocorrer anemia por deficiência de ferro. O quadro clínico é mais comum da alergia às proteínas do leite de vaca, no entanto, existem alguns questionamentos<sup>147</sup>.

Ao contrário do que se acreditava no passado<sup>44</sup>, cerca da metade dos casos ocorre na vigência de aleitamento natural exclusivo (reações às proteínas ingeridas pela mãe com transmissão através do leite materno)<sup>146</sup>. Nas crianças em aleitamento misto ou artificial, as proteínas do leite de vaca são a causa mais frequente, no entanto, há descrições de reações à soja<sup>44,147</sup>. Em menos de 10% dos casos, fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas podem provocar proctocolite alérgica<sup>127</sup>.

Em geral, a perda de sangue desaparece poucos dias após a exclusão da proteína alergênica da dieta da mãe (lactentes em aleitamento natural exclusivo) ou do lactente<sup>44,103,127,146</sup>. Na dieta de exclusão, as fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas são eficazes em mais de 90% dos casos. Para os lactentes que apresentam proctocolite eosinofílica na vigência de aleitamento natural exclusivo e que necessitam de fórmula complementar, a melhor opção são as fórmulas de aminoácidos. A pesquisa de IgE específica a proteínas (soro e teste cutâneo) não contribuem para o diagnóstico<sup>44,103,127,146</sup>. A pesquisa de sangue nas fezes é inadequada e pode permanecer positiva mesmo depois do controle clínico do paciente<sup>103</sup>.

A maioria dos casos não necessita avaliação colonoscópica e biópsias da mucosa colônica e retal. Quando realizada, a colonoscopia está alterada na maioria dos casos e apresenta colite indeterminada, com lesões lineares, edema e friabilidade da mucosa. As biópsias mostram intenso infiltrado eosinofílico<sup>44,146</sup>. O desenvolvimento espontâneo de tolerância oral na proctocolite alérgica ocorre na maioria dos casos até os 12 meses de vida<sup>103,146</sup>.

### *Constipação intestinal por alergia alimentar*

A alergia alimentar pode provocar dismotilidade digestiva, incluindo constipação intestinal. Na maioria dos pacientes pediátricos a etiologia da constipação intestinal é funcional<sup>127,148,149</sup>. No entanto, em uma parcela dos casos a alergia alimentar, em especial a alergia às proteínas do leite de vaca, pode causar constipação intestinal refratária<sup>103,107,148-150</sup>. Nas diretrizes internacionais, para o diagnóstico e tratamento da constipação intestinal crônica, a alergia às proteínas do leite de vaca é considerada como um dos diagnósticos diferenciais<sup>148,149</sup>. O diagnóstico deve ser comprovado ou descartado de acordo com a resposta clínica obtida com dieta de exclusão da proteína alergênica, seguida por teste de provocação oral<sup>148,149</sup>.

O mecanismo exato na gênese da dismotilidade digestiva é desconhecido. É provável que exista interação entre o sistema nervoso entérico e células inflamatórias, como mastócitos e eosinófilos, além da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Neste contexto, a estimulação do sistema nervoso aferente pode fazer com que o cérebro induza alteração no tônus esfíncteriano, provocando alteração do ritmo intestinal na vigência do processo alérgico<sup>127</sup>. Observou-se correlação entre a intensidade da inflamação intestinal com anormalidades pressóricas aferidas pela manometria anorretal<sup>151</sup>. Na mucosa retal podem ser encontrados eosinófilos. No entanto, este achado não substitui a dieta de exclusão e teste terapêutico de provocação oral para confirmação diagnóstica<sup>149-151</sup>.

A associação entre constipação intestinal e APLV é considerada por alguns autores como controversa. O quadro clínico é incomum, e certas diretrizes sugerem que o diagnóstico de constipação intestinal seja considerado quando ocorre falha no tratamento da constipação intestinal funcional<sup>149,150</sup>. Em estudo realizado em ambulatório brasileiro de gastroenterologia pediátrica constatou-se maior chance de APLV em

crianças menores de 2 anos de idade, com fissuras anais recorrentes ou resistentes ao tratamento, com antecedente pregresso de sangue nas fezes e antecedente pessoal e/ou familiar de doenças alérgicas<sup>152</sup>.

Conforme mencionado previamente, à suspeita do diagnóstico deve ser realizada dieta de exclusão e posterior teste de provocação oral a obter-se resposta clínica favorável. Vale destacar que em duas casuísticas, o diagnóstico de constipação por APLV não foi confirmado conforme o descrito anteriormente<sup>152</sup>.

### **Respiratórias**

A inalação direta do alérgeno alimentar pelo trato respiratório pode gerar quadros raros de asma ou rinite, induzidos por alimento<sup>153,154</sup>. A resposta da mucosa do trato gastrointestinal frente à quebra da tolerância é traduzida pelo mecanismo patogênico mais comum, e que pode gerar sintomas no próprio sistema digestório ou a distância, como na pele, no sistema respiratório ou até mesmo as manifestações sistêmicas da anafilaxia<sup>153,155</sup>.

Apesar dos sintomas nasais e da dispneia serem frequentes como sintomas gerais na anafilaxia por alimentos, a asma e a rinite isoladas raramente ocorrem como expressão localizada de alergia alimentar. De maneira geral, os sintomas respiratórios quando presentes em quadros de alergia alimentar indicam manifestação mais grave, e geralmente fazem parte do quadro clínico de anafilaxia. O diagnóstico de alergia alimentar como causa de rinite alérgica ou asma crônica é difícil de ser estabelecido.

#### **Reação respiratória a alimentos como componente de anafilaxia**

É a situação mais comum entre as manifestações respiratórias e pode manifestar-se como edema de laringe e/ou crises de asma de intensa gravidade. Se os sintomas representam risco de morte, devem ser prontamente reconhecidos e tratados<sup>156</sup>. Os sintomas tipicamente incluem prurido em orofaringe, angioedema, estridor, tosse, dispneia, sibilos e disfonía. A presença prévia de asma crônica tem sido um indicador de maior gravidade da reação alérgica alimentar, com risco de anafilaxia fatal<sup>155,157</sup>.

#### **Rinite alérgica**

Algumas vezes a rinite é atribuída à alergia alimentar, e tipicamente pode ocorrer associada a sintomas

cutâneos ou do trato gastrointestinal. As pesquisas existentes até o momento não comprovam que a rinite alérgica, como manifestação isolada, seja decorrente de alergia alimentar e, em especial, ao leite de vaca, em lactentes e crianças pequenas. O mesmo pode ser dito em relação à otite média de repetição, e à otite média serosa<sup>158</sup>.

#### **Asma persistente**

A asma como manifestação isolada causada por alergia alimentar é evento raro<sup>158</sup>. Contudo, a alergia alimentar, em especial à proteína do leite de vaca ou ao ovo<sup>157</sup> em lactentes, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento posterior de asma. A prevalência estimada de asma em pacientes com alergia ao leite de vaca tem sido considerada elevada. Os aditivos alimentares, muito incriminados no passado, são causas raras de dispneia.

#### **Asma e rinite pela inalação de partículas alimentares**

São basicamente doenças profissionais, e podem acometer padeiros, carregadores e agricultores que armazenam alimentos, mas as crianças e adolescentes assim expostos também podem ser acometidos<sup>155</sup>. O principal quadro é a “asma e rinite do padeiro” por sensibilização ao trigo.

#### **Síndrome de Heiner**

É uma síndrome específica respiratória decorrente de alergia à proteína do leite de vaca. É uma manifestação incomum, ocorrendo na infância e caracteriza-se por anemia, atraso no crescimento, hemossiderose pulmonar e pneumonia recorrente, com infiltrados pulmonares persistentes, além de serem detectados anticorpos precipitantes ao leite de vaca<sup>156</sup>.

### **Manifestações sistêmicas**

#### **Anafilaxia**

A anafilaxia induzida por alimentos é uma forma de hipersensibilidade mediada por IgE, com manifestações súbitas de sintomas e representa um quadro emergencial com risco de morte. O complexo de sintomas resulta da ação de mediadores que atuam em alvos como os sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, cutâneo e nervoso. Embora qualquer alimento potencialmente possa induzir uma reação anafilática, os mais apontados são leite de vaca, ovo, camarão, peixe, amendoim e nozes.

Os principais sinais e sintomas de anafilaxia<sup>159</sup> são: (a) *pele*: eritema, prurido, urticária, angioedema, pode ocorrer ainda exantema morbilliforme e ereção de pelos; (b) *sistema gastrointestinal*: prurido e/ou edema dos lábios, língua e palato, sabor metálico na boca, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal; (c) *sistema respiratório*: é o principal órgão do choque anafilático. Pode ocorrer: prurido e sensação de garganta “fechando”, disfonia, tosse seca irritativa, edema de glote e de laringe, dispneia, sensação de aperto torácico, sibilos generalizados, crises de espirros, lacrimejamento e congestão nasal intensa; (d) *sistema cardiovascular*: síncope, dor torácica, arritmia, hipotensão e choque; e (e) *sistema nervoso*: cefaleia, diminuição do vigor, confusão mental, sonolência, convulsões, incontinência, perda de consciência e coma<sup>156,159</sup>.

Na Tabela 6 são apresentados os critérios utilizados para o diagnóstico de anafilaxia.

#### *Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos*

A anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) é um tipo particular de anafilaxia

por exercício, caracterizada pelo aparecimento de uma reação sistêmica desencadeada pelo exercício, quando este é realizado nas primeiras duas horas após a ingestão alimentar. A ausência de quadro clínico durante exercício quando em jejum e a tolerância do alimento na ausência do exercício possibilitam o diagnóstico diferencial com alergia alimentar pelo referido alimento.

A prevalência de AIEDA ainda é desconhecida em decorrência da sua raridade. Têm sido descritos casos de AIEDA associados a múltiplos alimentos, principalmente o trigo<sup>161</sup>.

O diagnóstico da AIEDA é baseado em critérios clínicos e a combinação entre ingestão alimentar e exercício para o aparecimento de sintomas sistêmicos, uma vez que na ausência de um dos fatores, não ocorre a reação. A confirmação do diagnóstico é realizada pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (puntura, extratos comerciais ou *prick to prick*), determinação de IgE séricas específicas e provas de provocação alimentar e de exercício (em jejum, após refeição sem alimento suspeito e outra com alimento suspeito)<sup>162</sup>.

A presença de IgE sérica específica a ômega-5 gliadina tem sido apontada como marcador de re-

#### **Tabela 6**

Critérios clínicos diagnósticos de anafilaxia<sup>159,160</sup>

Anafilaxia é altamente provável quando pelo menos um dos três critérios seguintes estiver presente:

- 1 - Doença de início agudo (minutos ou algumas horas) com envolvimento de pele, mucosa ou ambos (ex: urticária generalizada, prurido, eritema, edema de lábios, língua-úvula)

*E pelo menos um dos seguintes:*

- a) Comprometimento respiratório (ex: dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia)
- b) Comprometimento cardiovascular (ex: hipotensão, colapso)

- 2 - Duas ou mais das seguintes situações que ocorrem rapidamente após a exposição a um alérgeno conhecido para um paciente (minutos ou algumas horas):

- a) Envolvimento cutâneo ou mucoso (ex: urticária generalizada, prurido, rubor, angioedema)
- b) Comprometimento respiratório (ex: dispneia, broncoespasmo, estridor, hipóxia)
- c) Comprometimento cardiovascular (ex: hipotensão, colapso)
- d) Sintomas gastrointestinais persistentes (ex: cólicas abdominais recorrentes, vômitos)

- 3 - Hipotensão após exposição a alérgeno conhecido para aquele paciente (minutos ou algumas horas):

Hipotensão para criança é definida como pressão sistólica < 70 mmHg de 1 mês a 1 ano;  
[< 70 mmHg + (2 x idade)] entre 1 e 10 anos e < 90 mmHg entre 11 e 17 anos

ações graves e de anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento, no caso o trigo<sup>162</sup>.

### Outras

Embora na prática clínica a hipersecreção brônquica, as otites de repetição e a língua geográfica sejam frequentemente atribuídas à alergia alimentar, não há consenso na literatura, não devendo, portanto, estas manifestações serem atribuídas à alergia alimentar. Assim, é necessária a busca de causas etiológicas para estas manifestações, não se justificando a introdução de dietas restritivas a estes pacientes.

Doenças inflamatórias intestinais também têm sido atribuídas à alergia alimentar (doença de Crohn e colite ulcerativa), e embora esta hipótese seja atracente, estudos são necessários para documentar essa possibilidade ainda não comprovada<sup>163</sup>.

Alguns estudos têm sugerido que a artrite crônica pode estar relacionada à alergia alimentar, mas apenas em alguns poucos casos pôde se comprovar esta relação, por meio de teste de provocação oral com alimento suspeito de modo duplo cego e controlado por placebo<sup>163</sup>.

De modo similar, outros distúrbios ou sintomas foram relacionados à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares. São eles a enxaqueca ou a epilepsia após ingestão de um determinado alimento ou a hiperatividade<sup>148</sup>. Em todos esses casos há necessidade de maior comprovação que firme o diagnóstico de alergia alimentar. A relação entre transtorno do espectro autista e alergia alimentar não foi confirmada<sup>165-167</sup>.

### Referências

- Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int*. 2016;65(4):363-9.
- Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl 1):5-7.
- Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl.):S1e58.
- Moore LE, Stewart PH, de Shazo RD. Food allergy: what we know now. *Am J Med Sci*. 2017;353(4):353-66.
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20.
- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:594-602.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41-58.
- Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
- Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.
- Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KG, Lai KH, Topaz M, Seger DL, et al. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1587-91.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfwi T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe – Systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:62-75.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe – Systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
- 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 Apr 23;10:25. doi: 10.1186/1471-2431-10-25.
- Silva LA, Silva AF, Ribeiro AC, Silva AO, Vieira FA, Segundo GR. Adult Food Allergy Prevalence: Reducing Questionnaire Bias. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):261-4.
- Gonçalves LC, Guimarães TC, Silva RM, Cheik MF, de Ramos Nápolis AC, Barbosa e Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):497-503.
- Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reaction to food. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1146-50.
- Choi W, Yeruva S, Turner JR. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Exp Cell Res*. 2017;358(1):71-7.
- Kalach N, Rocchiccioli F, de Boissieu D, Benhamou PH, Dupont C. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):499-504.
- Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, et al. Intestinal permeability biomarker zonulin is elevated in healthy aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Sep 1;18(9):810.e1-810.e4.
- Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(11):686-96.
- Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017;52(1):45-56.
- Scaldeferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S12-7.
- Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol*. 2017;12:1-9.
- Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(7):380-400.
- Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):603-11.
- Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009;133(1):78-85.
- Salzman NH. The role of the microbiome in immune cell development. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:593-8.

29. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. 2017;18:2.
30. Bäckhed, F. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine Science. 2005;307(5717):1915-20.
31. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031.
32. Neish SA, Denning, TL. Advances in understanding the interaction between the gut microbiota and adaptative mucosal immune responses. *Biol Rep*. 2010;2:27.
33. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9: 213-23.
34. Munblit D, Verhasselt V: Allergy prevention by breastfeeding: possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:427-33.
35. Lack GA, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977-85.
36. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014;134:345-50.
37. CHill D J, Hosking CS, De Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: An international study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:161-8.
38. Tsakok T, Marrs, T, Mohsin M, Baron S, Du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1071-8.
39. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab*. 2017; 70(suppl 2):7-24.
40. Li J, Maggadottir SM, Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:257-64.
41. Bush RK, Hefle SL. Food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Sup):S119.
42. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(S23):1-250.
43. Rosario-Filho NA, Jacob CM, Sole D, Condino-Neto A, Arruda LK, Costa-Carvalho B, et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):402-9.
44. Solé D, Silva LR, Rosário NA, Sarni ROS, Pastorino AC, Jacob CMA, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007 – Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008;31:64-89.
45. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
46. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):168-71.
47. Feketea G, Tsaouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem*. 2017;230:578-88.
48. Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:531.
49. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307.
50. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1163-9.
51. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120-31.
52. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45-59.
53. Van Odjik J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58 833-43.
54. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5364-77.
55. Linneberg A, Fenger RV, Husemoen LL, Thuesen BH, Skaaby T, Gonzalez-Quintela A, et al. Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):234-42.
56. Tan HT, Ellis JA, Koplin JJ, Martino D, Dang TD, Suaini N, et al. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1211-3.
57. Hancock DB, Romieu I, Chiu GY, Sienra-Monge JJ, Li H, Estela Del Rio-Navarro B, et al. STAT6 and LRP1 polymorphisms are associated with food allergen sensitization in Mexican children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1673-6.
58. Wang Y, Allen KJ, Koplin JJ. Dietary intervention for preventing food allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Dec;29(6):704-10. doi: 10.1097/MOP.0000000000000552.
59. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1046-57.
60. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA guidelines for infant feeding and allergy prevention. 2016. Disponível em: <http://www.allergy.org.au/patients/allergy-prevention/ascia-guidelines-for-infant-feeding-and-allergy-prevention>. Acessado em 14/10/2017.
61. Zhang GQ, Liu B, Li J, Luo CQ, Zhang Q, Chen JL, et al. Fish intake during pregnancy and infancy and allergic outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:152-61.
62. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and the risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:1588-604.
63. Lack GA, Fox D, Northstone K, Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348:977-85.
64. Victora CG, Barros AJD, França GVA, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
65. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
66. von Berg A. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210-9.
67. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.
68. Cabana MD. The role of hydrolyzed formula in allergy prevention. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(Suppl2):38-45.
69. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:77-82.

70. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:984-91.
71. Luccioli S, Zhang YT, Verrill L, Ramos-Valle M, Kwegyir-Afful E. Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age. *Pediatric.* 2014;134:S21-S28.
72. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med.* 2016;374:1733-43.
73. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(suppl 2):7-4.
74. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803-13.
75. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med.* 2016;374:1435-43.
76. Koplin 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.* 2010;126:807-13.
77. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:387-392.e1.
78. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1600-1607.e2.
79. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksunger O, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1591-1599.e2.
80. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1621-1628.e8.
81. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:276-86.
82. Nermes M, Salminen S, Isolauri E. Is there a role for probiotics in the prevention or treatment of food allergy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:622-30.
83. Bertelsen RJ, Brantsaeter AL, Magnus MC. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:165-71.
84. Marrs T, Bruce KD, Logan K, Rivett DW, Perkin MR, Lack G, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:311-20.
85. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy: role of pre-, pro- and symbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66(4):529-38.
86. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:865-7.
87. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013;68(2):220-8.
88. Allen KJ. VITALITY trial: protocol for a randomised controlled trial to establish the role of postnatal vitamin D supplementation in infant immune health. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009377.
89. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy.* 2012;67(11):1415-22.
90. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-9.
91. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1019-21.
92. Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The role of nutritional aspects in food allergy: prevention and management. *Nutrients.* 2017;9,850:5-12.
93. Canani RB, Di Costanzo M, Pezzella V, Cosenza L, Granata V, Terrin G, et al. The potential therapeutic efficacy of lactobacillus gg in children with food allergies. *Pharmaceuticals.* 2012;5:655-64.
94. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(11):1356-71.
95. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238-50.
96. Fiocchi A, Pawankar R, Cuervo-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):4.
97. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haastela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.
98. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:13.
99. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111:829-35.
100. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary - Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111-26.
101. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.
102. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):229-36.e1.
103. Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:241-57.
104. Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis - Incidence and prevalence. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2018;28(1):15-25.
105. Ferreira CT, Vieira MC, Vieira SM, Silva GS, Yamamoto DR, Silveira TR. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(2):141-6.
106. Rodrigues M, D'Amico MF, Patiño FR, Barbieri D, Damião AO, Sipahi AM. Clinical manifestations, treatment, and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:197-203.
107. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):219-29.
108. Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; Jan 13. doi: 10.1007/s12016-017-8665-9.
109. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-95.

110. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adult. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
111. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336-43.
112. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1097-102.
113. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15.
114. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216-25.
115. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-91.
116. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2271-9.
117. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a population-based study, from 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun 8 pii:S1542-3565(17)30691-2.
118. Conner JR, Kirsch R. The pathology and causes of tissue eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 2017;71(2):177-99.
119. Fahey LM, Liacouras CA. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):475-85.
120. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131:e1684-95.
121. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110(5):972-84.
122. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S36-44.
123. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):476-481.e1
124. Vandenplas Y, De Greef E; ALLAR study group. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr*. 2014;103(6):e243-50.
125. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:379-86.
126. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. *Neonate/toddler Gastroenterol*. 2016;150:1443-55.
127. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:6-17.
128. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19: 383-91.
129. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl): S61-6.
130. Leonard AS. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:84.
131. Iyngkaran N, Robinson MJ, Sumithran E, Lam SK, Puthuchery SD, Yadav M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy. An important factor in prolonging diarrhea of acute infective enteritis in early infancy. *Arch Dis Child*. 1978;53:150-3.
132. Iyngkaran N, Yadav M, Boey CG, Lam KL. Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:667-74.
133. Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein losing gastroenteropathy as manifestations as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:360-7.
134. Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, Caubet JC. Food protein-induced enterocolitis syndrome - a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy*. 2017;10:197-207.
135. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Pediatr Int*. 2017;59(8):855-60.
136. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: a population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr 18. pii: S0091-6749(17)30588-2.
137. Bingemann TA, Sood P, Järvinen KM. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018;38:141-52.
138. Sánchez-Salguero CA. FPIES: The dark side of food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):209-11.
139. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:679-80.
140. Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant – an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:873.
141. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):355-7.
142. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein enterocolitis syndrome. *Curr Opin Clin Allergy Immunol*. 2014;14:222-8.
143. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):411-8.
144. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann*. 2013;42:135-40.
145. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):1-18.
146. Lozinsky AC, Morais MB. Colite eosinofílica em lactentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:16-21.
147. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117:e760-8.
148. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:e1-13.
149. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258-74.

150. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9.
151. Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, Cremon C, Lucarelli S, Frediani T, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):454-63.
152. Tahan S, Motta MEFA, Goshima S. Chronic constipation secondary to cow's milk allergy affects nutritional status in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:S235.
153. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S251-7.
154. Burks W. Skin Manifestations of Food Allergy. *Pediatrics.* 2003;111:1617-24.
155. Wandalsen GF, Cocco RR, Sole D. Os diversos espectros da alergia ao leite de vaca. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:561-2.
156. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, et al. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-64.
157. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics.* 2003;111:1601-8.
158. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnostic and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-9.
159. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32.
160. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
161. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):10-20.
162. Feldweg AM. Food-Dependent, Exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):283-8.
163. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(4):414-20.
164. Weber RW, Vaughan TR. Food and migraine headache. *Immunol Clin North Am.* 1991;11:831-41.
165. Jyonouchi H. Food allergy and autism spectrum disorders: is there a link? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:194-201.
166. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Amiya RM, Miunde LB, et al. Allergies in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Rev J Autism Dev Disord.* 2015;2:374-401.
167. Zheng Z, Zhang Li, Zhu T, Jichong Huang J, Qu Y, Mu D. Association between asthma and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0156662 June 3, 2016.

---

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

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: sole.dirceu@gmail.com ou dirceu.sole@unifesp.br