

Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007

Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

INTRODUÇÃO

Definição

As reações adversas aos alimentos são representadas por qualquer reação anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares. Elas podem ser classificadas em tóxicas e não tóxicas. As reações tóxicas dependem mais 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).¹

As reações não tóxicas são aquelas que dependem de susceptibilidade individual e podem ser classificadas em: não imuno-mediadas (intolerância alimentar) ou imuno-mediadas (hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar). Por vezes confundem-se manifestações clínicas decorrentes de intolerância, como por exemplo, intolerância à lactose secundária à deficiência primária ou secundária da lactase, com alergia alimentar. Alergia alimentar é um termo utilizado para descrever reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, IgE mediados ou não.

Classificação

As reações de hipersensibilidade aos alimentos podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido em¹:

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 com duas moléculas de IgE próximas determinam a liberação de mediadores vasoativos, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata. São exemplos de manifestações mais comuns as: reações cutâneas (dermatite atópica, urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômi-

Coordenadores
Dirceu Solé
Luciana Rodrigues Silva
Nelson A. Rosário Filho
Roseli Oselka Saccardo Sarni

Colaboradores
Antonio Carlos Pastorino
Emanuel S. Cavalcanti Sarinho
Evandro Alves do Prado
Cristina Miuki Abe Jacob
Cristina Targa Ferreira
Elza Daniel de Mello
Fabiola Isabel Suano de Souza
Fernanda L. Ceragioli Oliveira
Hélcio de Sousa Maranhão
Inês C. Camelo Nunes
Renata Rodrigues Cocco
Maria Marlene de Souza Pires
Marileise dos Santos Obelar
Mário César Vieira
Mauro Batista de Moraes
Mauro Sérgio Toporovski
Virgínia Resende Silva Weffort
Yu Kar Ling Koda

Realização:
Sociedade Brasileira de Pediatria
Departamento de Alergia e Imunologia
Departamento de Gastroenterologia
Departamento de Nutrologia

Associação Brasileira de Alergia
e Imunopatologia
Comissão de Alergia Alimentar

tos e diarreia), respiratórias (asma, rinite) e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque).

Reações Mistas (mediadas por IgE e células)

Neste grupo estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias. São exemplos clínicos deste grupo a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastroenterite eosinofílica, a dermatite atópica, a asma e a hemossiderose.

Reações não mediadas por IgE

As manifestações não mediadas por IgE, e conseqüentemente não tão imediatas, compreendem as reações citotóxicas (trombocitopenia por ingestão de leite de vaca - poucas evidências), reações por imunocomplexos (também com poucas evidências) e finalmente aquelas envolvendo a hipersensibilidade mediada por células (quadro 1). Neste grupo estão representados os quadros de proctite, enteropatia induzida pela proteína alimentar e enterocolite induzida por proteína alimentar.

Epidemiologia

A alergia alimentar é mais comum em crianças. Estima-se que a prevalência seja aproximadamente de 6% em menores de três anos e de 3,5% em adultos e estes valores parecem estar aumentando.^{3,4}

A prevalência é maior em indivíduos com dermatite atópica (DA). Aproximadamente 35% das crianças com DA, de intensidade moderada a grave, têm alergia alimentar mediada por IgE e 6 a 8% das crianças asmáticas podem ter sibilância induzida por alimentos.^{5,6}

A alergia alimentar por leite de vaca, ovo, trigo e soja desaparecem, geralmente, na infância ao contrário da alergia a amendoim, nozes e frutos do mar que podem ser mais duradouras e algumas vezes por toda a vida.

As reações graves e fatais podem ocorrer em qualquer idade, mesmo na primeira exposição conhecida ao alimento, mas os indivíduos mais susceptíveis parecem ser adolescentes e adultos jovens com asma e alergia previamente conhecida a amendoim, nozes ou frutos do mar.⁷

As reações adversas aos aditivos alimentares são raras (abaixo de 1%).⁷ Os aditivos mais implicados em reações adversas são os sulfitos (asma), o glutamato monossódico e a tartrazina (urticária).

MECANISMOS DE DEFESA DO TRATO GASTRINTESTINAL

O trato gastrointestinal (TGI) é o maior órgão linfóide do organismo, e o local de contato com várias proteínas da dieta. Durante a vida, são ingeridas grandes quantidades de alimentos com alta carga protéica e, apesar disto, apenas alguns indivíduos desenvolvem alergia alimentar, demonstrando que existem mecanismos de defesa competentes no TGI que contribuem para o desenvolvimento de tolerância oral. Estima-se em adultos, que aproxima-

Quadro 1 - Manifestações de Alergia Alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido

| Alteração | Mediada por IgE | Mecanismo misto IgE e célula mediado | Não IgE mediada |
|------------------------------------|--|--|------------------------------|
| Sistêmica | Choque anafilático, anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento | | |
| Cutânea | Urticária, angioedema, rash, morbiliforme, urticária aguda de contato, rubor | Esofagite e gastroenterite eosinofílica alérgica | Dermatite herpetiforme |
| Gastrointestinal alérgica induzida | Síndrome de alergia oral, alergia gastrointestinal | | Proctocolite Enterocolite |
| Cólica do lactente | Imediata | | |
| Respiratória pulmonar | Rinoconjuntivite aguda, Broncoespasmo | Asma | Hemossiderose (sd. Heiner) |

Adaptado de Wegrzyn & Sampson

*PTN = proteína alimentar

damente 2% dos antígenos alimentares ingeridos sejam absorvidos e passem pela barreira intestinal de forma intacta.⁸ Estes mecanismos de defesa existentes podem ser classificados como inespecíficos e específicos.

Os mecanismos de defesa inespecíficos englobam: a barreira mecânica constituída pelo próprio epitélio intestinal e pela junção firme entre as células epiteliais, a flora intestinal, o ácido gástrico, as secreções biliares e pancreáticas e a própria motilidade intestinal.⁹ O muco que recobre as células epiteliais contém diferentes mucinas, auxilia na formação de barreira e facilita a adesão de bactérias através de componentes de sua parede celular, promovendo sua eliminação pela peristalse. Entre os mecanismos de defesa específicos ou imunológicos propriamente ditos estão: o tecido linfóide associado ao TGI (GALT - *Gut Associated Lymphoid Tissue*) e seus componentes e a IgA secretora.^{10,11} A IgA secretora incorporada ao muco de revestimento pode inibir a adesão bacteriana às células epiteliais, neutralizar vírus e toxinas bacterianas e prevenir a penetração de antígenos alimentares na barreira epitelial.

A importância da IgA secretora na mucosa é demonstrada em pacientes com deficiência de IgA, em quem a prevalência de alergia alimentar é maior.¹² 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, e que se incorpora ao dímero IgA.

O sistema imunológico imaturo dos neonatos e lactentes jovens favorece a sensibilização. 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.¹³ Além disso, nesta fase da vida há produção diminuída de anticorpos IgA secretores específicos, o que favorece a penetração de alérgenos e conseqüentemente a ocorrência de alergia alimentar.

Os conhecimentos atuais demonstram que a imunidade da mucosa intestinal não se baseia somente na função das células B e produção da IgA

secretora.⁹ Outros mecanismos, como a tolerância oral, têm importante participação e envolvem várias estruturas anatômicas entre elas: o epitélio intestinal, a placa de Peyer, várias células imunocompetentes da mucosa e os linfonodos mesentéricos, constituindo assim o GALT.

A apresentação antigênica na mucosa do TGI ocorre pela captação do antígeno pelas células M, uma estrutura celular do epitélio intestinal diferenciada para tal função. A seguir ocorre a captação deste antígeno pelas células dendríticas (CD), que representam as células apresentadoras de antígeno (CAA) mais competentes para esta função, embora outras células também possam exercer este papel. Estas CAA, principalmente as CD, apresentam estes antígenos às células T *helper naive* (Th0) presentes nos tecidos linfóides associados ao intestino. Na dependência da alergenicidade do antígeno 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 γ), IL-2 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) e os linfócitos Th2 preferentemente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.^{12,13}

As CD também ativam células T regulatórias (Treg) resultando no desenvolvimento de tolerância oral.¹⁰ As células Treg são linfócitos que controlam ou suprimem a função de outras células. Várias células Treg CD4+ foram identificadas (Treg CD4+CD25+; Tr 1; Th3) e são reconhecidas por sua produção de TGF- β e IL-10, principais inibidores da resposta Th2. O TGF- β é o principal indutor da mudança de linfócitos B à produção de IgA na mucosa.

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.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA NORMAL A ANTÍGENOS INGERIDOS _____

Em indivíduos saudáveis, a ingestão de alimentos determina um estado de tolerância, fato que não ocorre em indivíduos suscetíveis, nos quais há uma resposta Th2 bem definida com produção de IgE, ligação aos mastócitos 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.

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 capacidade alergênica e quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal, quando há incapacidade do desenvolvimento de tolerância oral.

ALÉRGENOS E ADITIVOS ALIMENTARES

Alérgenos

Os alérgenos alimentares são na sua maior parte representados por glicoproteínas hidrossolúveis com peso molecular entre 10 e 70 kDa, termoestáveis e resistentes à ação de ácidos e proteases, capazes de estimular resposta imunológica humoral (IgE) ou celular. Segundo a forma de indução da reação alérgica ao alimento, este pode ser classificado como: alérgeno de classe I (ingestão; proteínas ingeridas) e de classe II (proteínas inaladas pelo trato respiratório, pólenes, reatividade cruzada com epitopos homólogos de alimentos derivados de plantas).^{10, 14} São identificados como principais alérgenos responsáveis pela alergia alimentar em crianças: o leite de vaca, o ovo, o trigo, o milho, o amendoim, a soja, os peixes e os frutos do mar.

Alérgenos presentes nos principais alimentos

No quadro 2 estão representados os alimentos mais comumente envolvidos na alergia alimentar, assim como suas principais proteínas.

Reatividade cruzada entre alérgenos

Estudos de biologia molecular documentam que vários alérgenos podem produzir reações cruzadas entre os alimentos. As reações cruza-

das ocorrem quando duas proteínas alimentares compartilham parte de uma seqüência de aminoácidos que contém um determinado epítopo alergênico.

Algumas proteínas são alergênicas apenas para determinadas espécies. A tropomiosina dos invertebrados é alergênica, mas não a dos mamíferos. A profilina consiste em pan-alérgeno que acomete 20% dos pacientes com alergia a vegetais. As reações cruzadas com carboidratos podem ocorrer, mas possuem pouca relevância clínica.¹⁵

As principais proteínas causadoras de reatividades cruzadas com alimentos estão resumidas no quadro 3.

Aditivos alimentares

Os aditivos alimentares são representados por antioxidantes, flavorizantes, corantes, conservantes e espessantes, entre outros. Apesar de serem freqüentemente relacionados com reações adversas, apenas uma porção muito pequena apresenta verdadeira relação causa *vs* efeito quando testados por provocação oral.¹⁷ Manifestações como urticária, angioedema, asma ou anafilaxia consequentes a aditivos alimentares são extremamente raras e alguns autores chegam a desconsiderar esta possibilidade.¹⁸

Reações a aditivos devem ser investigadas em pacientes com história de sintomas a múltiplos e mal-referidos alimentos 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.¹⁹ 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).¹⁷

De maneira geral existe baixa correlação entre urticária e angioedema e hipersensibilidade a aditivos como glutamato monossódico, nitratos, benzoatos, parabenzóicos, sulfitos, butil-hidroxi-anisol (BHA), butil-hidroxi-tolueno (BHT) e tartrazina.¹⁷ 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.

A única maneira de se fazer o diagnóstico da reação aos aditivos é por intermédio do teste de provocação oral. Não existem métodos laboratoriais, *in vivo* ou *in vitro*, que possam servir como parâmetro.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para determinada doença não são a causa direta da mesma, no entanto, aparentemente podem estar associados ao seu desenvolvimento de alguma forma. As doenças alérgicas são complexas e multifatoriais. Seu aparecimento e expressão clínica dependem da interação entre fatores genéticos e ambientais.²⁰

Quadro 2 - Composição protéica dos alimentos mais comumente responsabilizados pela alergia alimentar

| Alimento | |
|--|---|
| Leite de vaca Caseínas α s-caseínas: α s1, α s2 β -caseínas κ -caseínas γ -caseínas Proteínas do soro β -lactoglobulina α -lactoalbumina Proteases e peptonas Proteínas do sangue Albumina Imunoglobulinas | Ovo de galinha Clara Albumina Ovalbumina Ovomucóide Ovotransferrina Ovomucina Lisozima Gema Grânulo Lipoviteline Fosvitina Lipoproteína de baixa densidade Plasma Lipoproteína de baixa densidade Livetina |
| Peixe Parvalbuminas (alérgeno M) | Crustáceos Tropomiosinas |
| Leguminosas Leguminas Vicilinas | Trigo Albumina hidrossolúvel Globulinas solúveis Prolaminas Gliadinas α , β , γ , ω Glutelinas Gluteninas |
| Soja Globulinas 7S: β -conglucina β -amilase Lipoxigenase Lecitina 11S: glicina Proteínas do soro Hemaglutinina Inibidor de tripsina Uréase | Crustáceos Albuminas Aglutininas Glicoproteínas lecitino reativas Inibidores de protease Inibidores de α -amilase Fosfolipases Globulinas Araquina Conaraquina |

Quadro 3 - Possibilidade de reações cruzadas entre alimentos

| Alimento | Alimentos com possível Reação cruzada: | Risco de reatividade clínica | Principal proteína comum* |
|---------------------------|---|------------------------------|--|
| Leguminosa (ex: amendoim) | Ervilha, lentilha, feijão, soja | 5% | Vicilinas, globulinas |
| Castanha (ex: nozes) | Castanha do Pará, avelã, castanha de caju | 37% | Prolaminas |
| Peixe (ex: salmão) | Peixe-espada, linguado | 50% | Parvalbuminas |
| Crustáceo (ex: camarão) | Caranguejo, siri (OBS: inalantes: ácaros, barata também podem levar à reação cruzada) | 75% | Tropomiosina |
| Grão (ex: trigo) | Centeio, cevada | 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 (ex: kiwi, banana, abacate) | 35% | Proteínas de transferência de lipídeos (LTP) |
| Fruta | Látex | 11% | Proteínas de transferência de lipídeos (LTP) |

Adaptado de Sicherer SH¹⁶ e Breiteneder H.¹⁴

Herança genética

Estima-se que os fatores genéticos exerçam papel fundamental na expressão da doença alérgica.^{20,21,22,23} Embora não haja, no momento, testes genéticos diagnósticos disponíveis para identificar indivíduos com risco de alergia alimentar, a história familiar de atopia, incluindo a alergia alimentar, ainda é o melhor indicativo de risco para o seu aparecimento.^{22,24,25}

Dieta

A dieta da gestante e da nutriz, a idade da introdução de alimentos sólidos e de alimentos alergênicos, a exposição aos aeroalérgenos, entre outros, têm sido alguns dos fatores ambientais investigados no desenvolvimento da alergia alimentar. Todavia os seus resultados têm sido variáveis e eventualmente contraditórios.

Um ponto controverso diz respeito à exclusão de determinados alimentos da dieta da gestante, bem como da nutriz, como potencial forma de prevenção da sensibilização a alérgenos alimentares. 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. Os estudos apontam efeito protetor eficiente do leite materno entre lactentes com risco familiar de alergia alimentar se amamentados exclusivamente até os quatro meses de vida, demonstrado pela redução na incidência cumulativa de alergia à proteína do leite de vaca até os 18 meses e de dermatite atópica até os três anos de idade.²⁶ Em estudo de seguimento por 17 anos, houve documentação de efeito protetor do aleitamento materno, por prazo superior a quatro meses, no desenvolvimento de alergia alimentar, eczema atópico e de manifestações alérgicas respiratórias em comparação aos que receberam leite de vaca como alimentação.²⁷

A exclusão de proteínas potencialmente alergênicas pela mãe durante o período de lactação, em crianças com risco familiar para atopia, permanece controverso. Tem sido recomendada, durante o período de aleitamento materno até os doze meses de vida, a eliminação de amendoim, castanhas e nozes da dieta materna.²⁸ Outros recomendam ainda exclusão adicional de leite de vaca, ovos e peixe. Todavia, ainda tais condutas carecem de evidência científica.²⁹ Em situações particulares onde há história familiar positiva para alergia alimentar a determinada

proteína, recomenda-se a exclusão apenas desta proteína da dieta da nutriz durante o período de lactação, evitando-se assim restrições desnecessárias.

Em crianças com alto risco para atopia, o aleitamento materno deve ser ainda mais estimulado e prolongado (até dois anos ou mais). Deve-se orientar que se evite a introdução do leite de vaca no primeiro ano de vida e, a partir dos seis meses, introduzir-se outros alimentos disponíveis na região, de fácil acesso e adequados para a alimentação do lactente a depender da idade. Em alguns países, na impossibilidade do aleitamento materno, recomenda-se a utilização profilática de fórmulas com alergenicidade reduzida. As fórmulas e dietas extensa ou parcialmente hidrolisadas têm se mostrado eficaz nessas crianças, como prevenção.^{30,31,32,33,34} Em estudo de coorte foi avaliado o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas à base de caseína e de parcialmente hidrolisadas à base de proteínas do soro, comparando-as às fórmulas convencionais em crianças com risco elevado para doença atópica e houve confirmação de maior efeito protetor entre os que receberam fórmulas hidrolisadas, dados corroborados posteriormente por metanálise.^{35, 36} A limitação para a ampla utilização de fórmulas hipoalergênicas, como prevenção, em crianças de alto risco para atopia não amamentadas reside principalmente, no custo elevado. Entre nós ainda cabe uma avaliação crítica criteriosa levando em conta a possibilidade de re-lactação, custo das fórmulas, idade da criança e possibilidade de outros alimentos hipoalergênicos, nível sócio-econômico e educacional dos pais e controle rigoroso e periódico pelo pediatra.

As fórmulas à base de soja não parecem demonstrar efeitos benéficos na prevenção primária de crianças com risco familiar de atopia.²⁴

O leite de outros mamíferos (caprinos e ovinos) por sua similaridade antigênica ao leite de vaca não apresentam vantagem na sua utilização como preventivos da alergia à proteína do leite de vaca. Vale ressaltar que 90% das crianças com alergia à proteína do leite de vaca apresentam também reação alérgica ao leite de cabra e ao de ovelha e que a associação com alergia à carne bovina é extremamente rara.^{37,38}

A introdução de alimentos sólidos após os quatro meses de idade é indicada para crianças com alto risco para atopia.³⁹ Em crianças nascidas prematuramente, a introdução de outras proteínas antes da 17ª semana de vida relacionou-se a maior prevalência

de eczema atópico no primeiro ano de vida, comparativamente às crianças com introdução posterior a 17 semanas.⁴⁰ Apesar disto, ainda não há evidências científicas que justifiquem o retardo da introdução de alimentos como fator de proteção para o desenvolvimento de doença alérgica. São recomendações da Academia Americana de Pediatria a introdução de leite de vaca, ovo, peixe e amendoim após o 1º, 2º e 3º anos, respectivamente.⁴¹ Vale ressaltar que há necessidade de se considerar a área geográfica em questão, a disponibilidade dos alimentos, a condição socioeconômica e escolaridade dos pais, a orientação feita durante o desmame e outros fatores para a análise de cada paciente.

Alguns alimentos não são apenas fonte de possíveis alérgenos causadores de reações de hipersensibilidade, mas podem conter nutrientes com propriedades imunomoduladoras como antioxidantes e ácidos graxos da família ômega 3 (n-3), que exerçam, na composição de uma alimentação balanceada, um efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas.⁴²

Os antioxidantes presentes na dieta (ácido ascórbico, beta-caroteno, alfa-tocoferol, selênio e zinco) podem neutralizar o efeito deletério do estresse oxidativo presente na inflamação alérgica e conseqüentemente reduzirem a lesão tecidual.⁴³

Os lipídeos da dieta, especialmente os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, e os mediadores sintetizados a partir deles, regulam a função imunológica interferindo no desenvolvimento e na gravidade dos sintomas relacionados à doença atópica. Os ácidos graxos poliinsaturados da família ômega 6, derivados do ácido linoléico (18:2, n-6), resultam na produção de eicosanóides com propriedades pró-inflamatórias, enquanto que os ácidos graxos da família n-3 derivados do ácido alfa-linolênico (18:3), teriam propriedades anti-inflamatórias. No nosso meio predomina a ingestão de ácido linoléico comparativamente ao gama-linolênico. A prostaglandina E2 (PGE2), derivada do ácido araquidônico (20:4, n-6) proporciona maior síntese de IgE, devido à indução de diferenciação da célula B na presença de IL-4. É descrito um desequilíbrio entre as séries n-6 e n-3 na membrana celular de pacientes atópicos, tornando estes pacientes vulneráveis aos eventos adversos da PGE2.^{44,45,46} Mais estudos são necessários para avaliar o papel da qualidade dos lipídeos fornecidos à criança na prevenção de doenças alérgicas.

Microbiota intestinal

A microbiota intestinal pode atuar no processamento de antígenos alimentares reduzindo sua alergenicidade. Os efeitos probióticos são atribuídos à restauração da permeabilidade intestinal, ao equilíbrio da microbiota, à melhora das funções de barreira do epitélio intestinal e à modulação da resposta inflamatória.

O potencial preventivo dos probióticos foi recentemente avaliado em estudo duplo cego controlado por placebo. Os probióticos administrados nos períodos pré e pós-natal por seis meses para mães e crianças com alto risco de atopia reduziu, aos dois anos de vida, a prevalência de eczema atópico à metade em comparação àquelas crianças que receberam placebo, e o efeito protetor persistiu até os quatro anos de idade.⁴⁷

Embora alguns estudos apontem que uma microflora predominante de lactobacilos sobre a população de clostrídeos guarde relação com menores índices de doença atópica, ainda faltam estudos longitudinais que comprovem a utilização de probióticos como medida preventiva eficaz.^{48, 49, 50, 51, 52}

Em conclusão, os estudos prospectivos possibilitam a identificação de fatores de risco passíveis ou não de modificação e o papel potencial de medidas preventivas. Alguns pontos são enfatizados como importantes medidas preventivas para lactentes com risco para ocorrência de alergia alimentar.^{17, 53}

- Manutenção do aleitamento materno exclusivo até o final do primeiro semestre de vida, retardando-se a introdução precoce de alimentos sólidos,
- Não há indicação de dietas restritivas hipoalergênicas para gestante no último trimestre de gestação, com exceção do amendoim. Restrições de ovo, leite de vaca e peixe não são recomendadas *a priori*, somente em situações individualizadas,
- Em caso de necessidade de utilizar fórmula infantil durante o período de aleitamento, a Academia Americana de Pediatria recomenda o uso de fórmulas hipoalergênicas. O leite de vaca deve ser introduzido após o 1º ano de vida, o ovo após o 2º ano, o amendoim, as nozes e os peixes após o 3º ano
- A Sociedade Européia de Alergia e Imunologia Pediátrica recomendam observação cuidadosa na introdução dos alimentos considerados potencialmente alergênicos a partir da interrupção do aleitamento materno exclusivo, e recomenda o

uso de fórmulas hipoalergênicas ou hidrolisados como medida preventiva em situações onde o aleitamento não ocorre mais de forma exclusiva.

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 mesmo as mistas, podem demorar de horas até dias para se tornarem clinicamente evidentes.⁵⁴

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.¹⁰ 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 restritas, 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 com poucos estudos comprovando esse mecanismo imunológico.^{55, 56, 57}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPERSENSIBILIDADE A ALIMENTOS _____

Cutâneas

Entre as manifestações cutâneas de hipersensibilidade alimentar⁵⁸ destacam-se:

Urticária e angioedema

As manifestações cutâneas são as mais comuns de alergia alimentar e em sua maioria são mediadas por IgE. 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. A forma aguda tem duração inferior a seis semanas.

Freqüentemente a urticária induzida por alimentos pode vir acompanhada de sintomas gastrintestinais ou respiratórios. Por ser reação do tipo imediata, a identificação do alimento envolvido pode ser mais fácil, uma vez que a manifestação ocorre até duas horas após a ingestão do alimento.

Alguns pacientes apresentam urticária quando em contato pela pele com um determinado alimento. Ela é mediada por IgE, e apesar de ser reconhecida como urticária de contacto, deve ser diferenciada do eczema de contacto, 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.

A liberação não-imunológica de histamina pode ocorrer após a ingestão de morangos, alguns tipos de queijo e tomate, da mesma forma frente a bactérias presentes em alimentos contaminados como atum e sardinha estragados, que podem converter a histidina em níveis elevados de histamina, gerando urticária por intoxicação exógena; esta situação pode ser confundida com alergia alimentar.

Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA), principalmente nas formas moderada e grave em crianças e adolescentes, pode estar associada à alergia alimentar. O diagnósti-

co de DA relacionada à alergia alimentar é muitas vezes difícil, pois a identificação da reação ao alimento agressor pode ser mascarada por sua ingestão repetida e pela produção de IgE específica a vários alérgenos ambientais, que podem funcionar como outros fatores precipitantes. A anamnese extensa acompanhada por investigação de história alimentar e de outras reações adversas causadas por alimentos é necessária. Vale ressaltar que o ovo é o alérgeno responsável por mais de dois terços das reações em algumas séries de pacientes com DA. Alguns dados reforçam a participação da alergia alimentar na gênese da DA: a) o quadro moderado a grave de DA em criança e grave no adulto, e b) a suspeita de agravamento da doença após ingestão de determinado alimento.

Dermatite herpetiforme

Caracteriza-se pela presença de lesões pápulo-vesiculares crônicas em áreas extensoras, principalmente em cotovelos, joelhos e região glútea. Ela é mediada principalmente por linfócitos T. Em geral, a dermatite herpetiforme pode vir associada à enteropatia glúten-induzida assintomática.

Outras

A síndrome aurículo-temporal ou síndrome de Frey tem sido erroneamente caracterizada como uma manifestação cutânea de alergia alimentar, que ocorre imediatamente após a ingestão de alimento específico, determinando o aparecimento de eritema facial e sudorese. Na quase totalidade dos casos as manifestações são unilaterais e localizadas na área de distribuição do nervo aurículo-temporal. É ocasionada por regeneração anômala das fibras do nervo em situações como tocotraumatismo e cirurgia de parótida. Tipicamente esta reação ocorre em crianças, segundos após a ingestão de alimentos e resolve-se em até 60 minutos. Nenhum tratamento é necessário, pois a resolução é espontânea com o crescimento do indivíduo.

Manifestações gastrintestinais

Entre as manifestações gastrintestinais de alergia alimentar⁵⁹ destacam-se:

Hipersensibilidade gastrointestinal imediata

Neste quadro podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, que em geral aparecem em minutos ou até duas horas após a ingestão do alérgeno alimentar. Os alimentos mais freqüentemente implicados são: leite de vaca, ovo, amendoim, soja, trigo e frutos do mar. Em crianças mais jovens, o vômito imediato nem sempre ocorre e algumas destas apresentam vômito intermitente, acompanhado de déficit de desenvolvimento. Embora possa ocorrer sem outros sintomas sistêmicos, freqüentemente as manifestações alérgicas são acompanhadas de manifestações em outros órgãos alvos (pele, pulmões), e até de anafilaxia sistêmica, como acontece em pacientes com outras doenças atópicas.⁶⁰

Síndrome da alergia oral

Simula a alergia de contacto mediada por IgE. É restrita à orofaringe, incluindo início rápido de edema, hiperemia, prurido e sensação de queimação de lábios, língua, palato e garganta. Os sintomas costumam ser breves e desencadeados por frutas e vegetais frescos.⁶¹ Raramente este quadro afeta outros órgãos alvo, embora em alguns casos possa ocorrer edema de glote e anafilaxia (1 a 2%). É mais comum em adultos que em crianças.

A expressão desta resposta alérgica requer a sensibilização inicial via respiratória aos pólenes, que contêm proteínas homólogas àsquelas encontradas em certas frutas (melão, banana, tomate, maçã, kiwi, nozes) e vegetais (batata, cenoura, aipo), razão pela qual esta síndrome também é conhecida como síndrome Pólen-Fruta⁶¹. Neste caso, os indivíduos que têm esta síndrome geralmente possuem história de rinite alérgica sazonal (polinose). Este quadro acomete cerca de 40% dos adultos alérgicos a pólen. Na faixa etária pediátrica, o leite de vaca e o ovo são alimentos desencadeantes comuns. A síndrome de alergia oral também foi descrita com várias frutas da subfamília *Prunoideae* (pêra, cereja, ameixa) e castanhas do Pará, provavelmente devido à presença da proteína homóloga 9-kDa.⁶² Em geral as proteínas são lábeis e geralmente não induzem sintomas após cozimento.

Esofagite eosinofílica alérgica

A esofagite eosinofílica alérgica é decorrente de hipersensibilidade mista (IgE mediada e não-IgE mediada). Caracteriza-se por apresentar processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e/ou serosa do esôfago.⁶³ A esofagite eosinofílica alérgica acomete tanto crianças (lactentes a adolescentes) como adultos e pode representar um subtipo ou variante da gastroenterite eosinofílica.⁶⁴ Múltiplos alérgenos podem estar envolvidos e os mais comuns são leite de vaca, trigo, soja, amendoim e ovo. Clinicamente este quadro manifesta-se por sintomas de refluxo gastroesofágico/esofagite com vômito intermitente, recusa alimentar, dor abdominal, irritabilidade, distúrbio do sono, disfagia, déficit de crescimento e a ausência de resposta ao tratamento convencional de refluxo gastroesofágico e da esofagite. A IgE total sérica encontra-se normal ou apenas levemente aumentada e a eosinofilia periférica é pouco comum. A relação entre o alérgeno alimentar causal e os resultados positivos ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata costuma ser fraca.

Os lactentes em geral apresentam boa resposta à retirada da proteína desencadeante do quadro e ao emprego de fórmulas hidrolisadas, enquanto que crianças menores com quadros mais graves podem necessitar de dietas à base de aminoácidos para a resolução dos sintomas.⁶⁵ Os corticoesteróides induzem remissão dos sintomas graves, mas só excepcionalmente devem ser empregados; os sintomas costumam recidivar.

Gastrite eosinofílica alérgica

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 nas camadas mucosa, muscular e/ou serosa do estômago.⁶³

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 freqüentemente implicados são: leite de vaca, milho, soja, amendoim e bacalhau. Crianças maiores costumam apresentar alergia a múltiplos alérgenos.

Os sintomas incluem: vômitos, dor abdominal, anorexia, saciedade precoce, hematêmese/sangramento gástrico, déficit de crescimento e mais raramente, sintomas de obstrução antral. Caracteriza-se ainda por ausência de resposta ao tratamento convencional com bloqueadores H_2 . 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 da esofagite alérgica eosinofílica. A resposta à eliminação do alérgeno alimentar, e nos casos graves ao uso de fórmulas e dietas extensamente hidrolisadas ou à base de aminoácidos é excelente.⁶⁵ Excepcionalmente, antiinflamatórios poderão ser empregados.

Gastroenterocolite eosinofílica alérgica

A gastroenterocolite eosinofílica alérgica é outro exemplo de hipersensibilidade a alimentos de tipo mista. 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 e/ou grosso 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 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 freqüentemente 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 alérgicas, a gastroenterocolite eosinofílica alérgica apresenta excelente resposta às fórmulas e dietas extensamente hidrolisadas ou à base de aminoácidos nos

lactentes pequenos com quadros graves, assim como nos que necessitam hospitalização e revelam maior comprometimento com a associação de corticoesteróides.⁶⁵

Enteropatia induzida por proteína alimentar

A enteropatia induzida por proteína alimentar é caracterizada por quadro de diarreia persistente ou crônica, em geral acompanhada de vômitos, resultando em má absorção intestinal significativa e déficit pômbero-estatural. Anemia, edema e hipoalbuminemia podem ocorrer ocasionalmente e são decorrentes da enteropatia perdedora de proteínas⁶⁶. Ocorre mais freqüentemente em lactentes e a hipersensibilidade à proteína do leite de vaca representa a causa mais comum desta síndrome. Em crianças maiores, no entanto, ela pode estar associada à hipersensibilidade à soja, ao ovo, ao trigo, ao arroz, ao frango ou ao peixe. A exclusão do alérgeno provoca a remissão dos sintomas em três a 21 dias.

Por se tratar de hipersensibilidade alimentar não IgE-mediada, não há aumento da IgE sérica, nem eosinofilia periférica e nem a presença de IgE específica para alimentos. Daí, nesta situação não estar indicada a avaliação laboratorial complementar.

Nos pacientes com quadros prolongados e comprometimento nutricional, está indicada a realização de endoscopia digestiva alta com biópsias para avaliar a gravidade e extensão da lesão. A biópsia jejunal demonstra lesões focais com atrofia vilositária, alongamento de criptas, aumento de linfócitos intraepiteliais e poucos eosinófilos. A infiltração celular e a atrofia vilositária são responsáveis pela má absorção de nutrientes e pela perda protéica, que pode determinar edema em alguns pacientes. Estes pacientes poderão necessitar de hemograma, eletrólitos, culturas, exame de fezes detalhado, pesquisa de alfa feto proteína fecal para avaliar a perda de proteína e gordura fecal, além de marcadores sorológicos para afastar doença celíaca e prova diagnóstica para excluir fibrose cística. A conduta terapêutica é semelhante àquela dos quadros anteriormente descritos.

Proctite induzida por proteína alimentar

A proctite induzida por proteína alimentar manifesta-se por evacuações amolecidas com muco

e sangue. Ocorre caracteristicamente nos primeiros meses de vida (por volta dos dois meses) e a criança, em geral, encontra-se em bom estado geral e com aspecto saudável.⁶⁷ A perda de sangue é discreta, porém ocasionalmente pode provocar anemia. A maioria dos pacientes já não recebe aleitamento materno e está em uso de leite de vaca ou produtos à base de soja, mas uma porcentagem considerável ainda se encontra em aleitamento materno e desenvolve reação a proteínas ingeridas pela mãe na dieta e que são excretadas no leite materno. Estudos demonstram que esta proctite também pode ser observada em algumas crianças que recebem hidrolisado de caseína.^{59,68}

As lesões geralmente permanecem restritas ao cólon distal e a colonoscopia ou retossigmoidoscopia revela uma colite focal ou difusa, com lesões lineares e edema de mucosa. A histologia demonstra infiltração de eosinófilos com mais de 20 eosinófilos/campo e em aproximadamente 20% dos pacientes observa-se também a presença de hiperplasia nodular linfóide. As crianças com este quadro mantêm-se eutróficas e ativas, com apetite preservado e bom desenvolvimento.

Os sintomas regredem geralmente em 72 horas após a exclusão do alérgeno alimentar responsável, enquanto que a resolução do sangramento oculto pode levar algumas semanas.

A maioria das crianças apresenta boa resposta às fórmulas e dietas extensamente hidrolisadas e só raramente algumas necessitam de dietas à base de aminoácidos.⁶⁸ Nas crianças em aleitamento materno preconiza-se a exclusão do alérgeno alimentar, na maioria das vezes leite de vaca e derivados.

Enterocolite induzida por proteína alimentar

A enterocolite induzida por proteína alimentar ocorre principalmente nos primeiros meses de vida e manifesta-se por irritabilidade, diarreia persistente ou crônica e vômitos incoercíveis, podendo causar freqüentemente desidratação e hipotensão em aproximadamente 15% dos casos; muitas destas crianças necessitam de hospitalização.⁶⁹ Os vômitos surgem, em geral, um a três horas e a diarreia cinco a oito horas após a ingestão do alérgeno responsável. A exposição contínua ao alérgeno pode ainda resultar em diarreia com fezes sangui-

nolentas, anemia, distensão abdominal, comprometimento nutricional e déficit de crescimento.

Os alérgenos mais freqüentemente implicados são as proteínas do leite de vaca ou da soja. Ocasionalmente, também podem ser decorrentes da passagem de antígenos pelo leite materno. Em crianças maiores, ovo, trigo, arroz, aveia, amendoim, nozes, frango, peru e peixe também foram descritos como responsáveis.⁷⁰ Em adultos, os frutos do mar como camarão, siri e lagosta podem provocar síndrome semelhante com náusea, dores abdominais e vômitos.

As fezes dos pacientes com enterocolite induzida por proteína alimentar freqüentemente contêm sangue oculto, neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden. A biópsia jejunal por endoscopia revela atrofia vilositária, aumento do número de linfócitos, eosinófilos e mastócitos. Números aumentados de plasmócitos produtores de IgM e de IgA também são observados.

Entre os lactentes muito jovens, ao redor de 80% dos casos respondem à introdução de hidrolisados e os sintomas desaparecem em três a dez dias, enquanto que 20% necessitam de dieta à base de aminoácidos administrada por via oral ou enteral ou mesmo de nutrição parenteral para se recuperarem. Não se deve esquecer nesta faixa etária a possibilidade de relactação. As crianças maiores já podem receber dietas hipoalergênicas mais variadas.

Respiratórias

As reações alérgicas alimentares podem ocorrer diretamente no local em que houve o contacto, mas de forma geral as principais manifestações clínicas ocorrem em órgãos à distância.⁷¹ A inalação direta do alérgeno alimentar pelo trato respiratório pode gerar quadros raros de asma ou rinite, induzidos por alimento.⁷² 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 à distância como na pele, no sistema respiratório ou até mesmo as manifestações sistêmicas da anafilaxia.⁷³

Apesar dos sintomas nasais e da dispnéia serem freqüentes 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 e pode manifestar-se como edema de laringe e/ou crises de asma de intensa gravidade. Os sintomas tipicamente incluem prurido em orofaringe, angioedema, estridor, tosse, dispnéia, sibilos e disfonia. A presença prévia de asma crônica tem sido um indicador de maior gravidade da reação alérgica alimentar, com risco de anafilaxia fatal.^{74,73}

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.⁷⁵

Asma persistente

A asma como manifestação isolada causada por alergia alimentar é evento raro.^{75,74} Contudo a alergia alimentar, em especial à proteína do leite de vaca ou ao ovo 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 dispnéia.

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.⁷³

Síndrome de Heiner

É uma síndrome específica respiratória decorrente de alergia à proteína do leite de vaca. É incomum na infância e caracteriza-se por anemia, atraso no crescimento, hemossiderose pulmonar e pneumonia recorrente, com infiltrados pulmonares persistentes, além de serem detectados anticorpos IgG precipitantes ao leite de vaca.^{72,73}

Manifestações sistêmicas

A anafilaxia induzida por alimentos é uma forma de hipersensibilidade mediada por IgE, com manifestações súbitas de sintomas e representa um quadro emergencial. O complexo de sintomas resulta da ação de mediadores que atuam em alvos como os sistemas: respiratório, gastrointestinal, cutâneo e nervoso. A maioria das reações anafiláticas alimentares ocorre secundariamente à ingestão de camarão, peixe, amendoim e nozes.

Os principais sinais e sintomas de anafilaxia⁷⁴ são: a) **Pele:** eritema, prurido, urticária, angioedema, pode ocorrer ainda exantema morbiliforme e erupção de pêlos; 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 “fechado”, disfonia, tosse seca irritativa, edema de glote e de laringe, dispnéia, sensação de aperto torácico, sibilos generalizados, crises de espirros, lacrimejamento e congestão nasal intensa; d) **Sistema cardíaco-vascular:** síncope, dor torácica, arritmia, hipotensão e choque; e) **Sistema nervoso:** confusão mental, sonolência, convulsões, perda de consciência e coma.

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 atraente, estudos são necessários para documentar essa possibilidade ainda não comprovada.⁷⁵

Alguns estudos têm sugerido que a artrite crônica pode estar relacionada à alergia alimentar, mas em apenas em alguns poucos casos pode se comprovar esta relação, por meio de desencadeamento com alimento suspeito de modo duplo cego e controlado por placebo.⁷⁷

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.⁷⁶ Em todos esses casos há necessidade de maior comprovação que firmem o diagnóstico de alergia alimentar.

DIAGNÓSTICO

Na avaliação diagnóstica das reações adversas a alimentos, a história clínica tem papel fundamental. O seu valor depende muito da capacidade recordatória dos sintomas pelos pacientes, e da habilidade e sensibilidade do médico em diferenciar as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar daquelas relacionadas a outras condições. Além disso, com base nas informações obtidas pela anamnese, a investigação laboratorial poderá ser implementada ou não, e muitas vezes, lançando-se mão de exames complementares para confirmação e/ou elucidação diagnóstica. A avaliação crítica do mecanismo provável da alergia alimentar irá dirigir a solicitação dos exames complementares, quando necessários.⁷⁷

Na dependência dos mecanismos imunológicos envolvidos na gênese das manifestações clínicas

da alergia alimentar (hipersensibilidade IgE mediada ou tipo I, hipersensibilidade por citotoxicidade ou tipo II, hipersensibilidade por imunocomplexos ou tipo III e a hipersensibilidade celular ou tipo IV) a abordagem laboratorial será distinta.

Diagnóstico Diferencial

No quadro 4 estão listadas as principais situações que impõem diagnóstico diferencial com as reações de hipersensibilidade alimentar.

Diagnóstico laboratorial

Determinação de IgE sérica específica

A determinação da IgE específica auxilia apenas na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE, de tipo I, ou imediatas, e nas reações mistas. A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo* pela realização dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TC) como *in vitro* pela dosagem da IgE específica no sangue (ImmunoCap®). A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo da sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando o alimento a ser utilizado no teste de provocação duplo-cego placebo controlado (DCPC).^{63,78}

In vivo: Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata

Os testes cutâneos avaliam a sensibilização aos alérgenos. É teste simples, rápido e pode ser realizado no próprio consultório de médico capacitado e requer cuidados em sua realização e interpretação. A utilização de extratos padronizados confere a estes testes valores preditivos positivos de no máximo 60%, mas raramente são negativos em reações IgE mediadas (valor preditivo negativo de até 95%).^{79,80}

A quantidade reduzida de extratos padronizados disponíveis para uso clínico e a estabilidade de muitos alérgenos alimentares são problemas que limitam a sua aplicação de modo mais amplo. Isto certamente poderá ser resolvido com a futura introdução de alérgenos alimentares recombinantes.

Quadro 4 - Diagnóstico diferencial das reações adversas a alimentos

| Doenças gastrointestinais (vômitos e/ou diarreia) | |
|---|---|
| Anomalias estruturais | Malignidade |
| Refluxo gastroesofágico | Outras |
| Hérnia hiatal | Doença celíaca |
| Estenose pilórica | Insuficiência pancreática (fibrose cística, síndrome de Scwachman-Diamond) |
| Doença de Hirschsprung | Doença da vesícula biliar |
| Fístula traqueoesofágica | Úlcera péptica |
| Deficiências enzimáticas (primárias e secundárias) | |
| Deficiência de dissacaridases (lactase, sacarase-isomaltase) | |
| Galactosemia | |
| Fenilcetonúria | |
| Contaminantes e aditivos | |
| Flavorizantes e conservantes | Agentes infecciosos |
| Metabissulfito de sódio | Bactérias (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Echerichia coli</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i>) |
| Glutamato monossódico | Parasitas (<i>Giardia</i> , <i>Trichinella</i> , <i>Anisakis simplex</i>) |
| Nitritos/nitratos | Vírus (hepatite, rotavírus, enterovírus) |
| Corantes | Antígenos de fungos (?) |
| Tartrazina e outros azocorantes | Contaminantes acidentais |
| Toxinas | Metais pesados (níquel, cobre) |
| Bacterianas (<i>Clostridium botulinum</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>) | Pesticidas |
| Fúngicas (aflatoxinas, ergotamina) | Antibióticos (penicilina) |
| Doenças associadas a produtos do mar | |
| Envenenamento pela histamina do peixe (atum, cavala) | |
| Envenenamento pela ciguatera (garoupa, barracuda) | |
| Saxitoxina (mariscos) | |
| Agentes farmacológicos | |
| Cafeína (café, refrigerantes) | Serotonina (banana, tomate) |
| Teobromina (chocolate, chá) | Tiramina (queijos, arenque em conserva) |
| Histamina (peixes, chucrute) | Solanina (batatas) |
| Triptamina (tomate, ameixa) | Álcool |
| Reações psicológicas | |

Modificado de Sampson⁷⁸

São considerados testes positivos os em que haja formação de pápula com pelo menos 3 mm de diâmetro médio, reação com o controle positivo (solução de histamina) e ausência de pápula com o controle negativo (excipiente da solução). Não há restrição de idade para a realização do teste, entretanto, deve-se ter em mente que crianças menores de seis meses de idade, podem não ter sido expostas a vários alimentos, com possibilida-

de de testes positivos apenas para aqueles a que já foram sabidamente expostas.

A utilização de alérgenos *in natura* aplicados à pele do paciente pode ser útil naqueles com história clara de relação entre determinado alérgeno e sintomas, e quando não se dispõe de extratos padronizados. Esta variação do TC tem sido utilizada com frutas e vegetais frescos e é denominado de “*prick to prick*” e à semelhança do teste de puntura,

deve ser acompanhado pelos controles positivo e negativo, para sua interpretação⁸¹. Para alguns autores o uso do “*prick to prick*” para alimentos pode ser superior ao uso dos extratos comerciais.^{82, 83}

O teste cutâneo é atributo do especialista, pois embora seja muito seguro pode desencadear reações sistêmicas.⁸⁴

Há esforços no sentido de se definir os valores médios de corte para pápulas ao teste com alguns alimentos (leite de vaca, clara de ovo e amendoim) acima dos quais o valor preditivo positivo para o diagnóstico de alergia alimentar fosse de 100%. Esses valores são variáveis segundo a idade, o alimento e a população em estudo⁸⁵.

Os testes de contato alérgico (*patch test*) com alimentos ainda carecem de padronização mais adequada.

In vitro: IgE sérica específica

Os níveis de IgE sérica total não obrigatoriamente se correlacionam com os de IgE sérica específica.⁸⁶ Após vários métodos desenvolvidos para a determinação dos níveis de IgE sérica o mais empregado na atualidade é o Sistema ImmunoCAP®.

Devido à estreita associação entre a IgE específica e as reações imunológicas a alimentos, vêm se tentando estabelecer parâmetros de relação entre seus níveis séricos e a chance de reações clínicas, como um instrumento preciso para diagnóstico. À semelhança do descrito com os testes cutâneos, tem se tentando estabelecer os valores mínimos de IgE sérica específica a partir dos quais 90% dos pacientes teriam um desencadeamento oral com alimento positivo. Os valores de corte foram estabelecidos para alguns alimentos (população americana): 7 kUI/L para ovo, 15 kUI/L para leite de vaca e 14 kUI/L para amendoim. No entanto, variam de acordo com a população estudada e não podem ser estabelecidos como parâmetros absolutos pelas diferenças regionais e hábitos alimentares particulares.^{87,88}

Ainda não existem parâmetros estabelecidos de valores séricos de IgE específica em nossa população que pudessem auxiliar no diagnóstico e/ou decisão para realização do teste de provocação oral.

Outro ponto que merece comentários é a possibilidade de reação cruzada entre determinadas proteínas alimentares que apresentem seqüência

idêntica de aminoácidos, como ocorre com o pólen, látex e algumas frutas e vegetais⁸⁹ (quadro 5).

Quadro 5 - Exemplos de alérgenos com similaridade de seqüências protéicas e conseqüente risco de reações cruzadas

| Alérgeno | Risco de reação cruzada com: |
|---------------|---------------------------------|
| Amendoim | Ervilha, lentilha, feijão, soja |
| Nozes | Castanha do pará, avelã |
| Salmão | Peixe-espada, linguado |
| Camarão | Caranguejo, lagosta |
| Trigo | Centeio, cevada |
| Leite de vaca | Carne (bovina), leite de cabra |
| Pólen | Maçã, pêsego, melão |
| Látex | Kiwi, banana, abacate |

Uma seqüência idêntica de aminoácidos isolada, no entanto, não é fator único para o aparecimento de reação alérgica cruzada. A afinidade desta seqüência à IgE, sua estrutura espacial (linear x tridimensional) e o grau de homogeneidade (de 25% a mais de 70% de similaridade) são fatores determinantes para que o reconhecimento das proteínas pelo sistema imunológico se transforme em reação clínica.^{15,90}

Outros

Outros marcadores sorológicos vêm sendo estudados no sentido de permitirem a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar ou do seu acompanhamento, entretanto, poucos estão disponíveis na prática clínica. Entre eles destacamos: a quantificação de histamina liberada por basófilos a determinação dos níveis de anticorpos séricos IgG e IgG4 específicos a pesquisa e a quantificação de complexos antígeno-anticorpo, a determinação da expressão de CD63 em basófilos, a determinação dos níveis de anticorpos IgA anti-gliadina, anti-transglutaminase e anti-endomísio.^{91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102}

Desencadeamento oral (aberto e fechado)

Os testes de provocação oral são considerados os únicos métodos fidedignos para se estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar. Consistem na oferta de alimentos e/ou placebo em doses cres-

centes e intervalos regulares, sob supervisão médica, com concomitante monitoramento de possíveis reações clínicas¹⁰³.

De acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo mascarado), os testes são classificados em aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico sabe o que está sendo administrado) ou duplo cego e controlado por placebo, onde nenhuma das partes tem conhecimento do preparado a ser testado pelo paciente. Esta última condição, apesar de estabelecida como padrão ouro para o diagnóstico das alergias alimentares, tem sua utilização limitada na prática clínica diária pelos custos envolvidos, pelo tempo necessário para sua realização e pela possibilidade de reações graves.¹⁰⁵

Na vigência de reações graves anteriores, o procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar, com recursos de atendimento de emergência disponíveis.

Os testes de provocação oral são necessários: 1) nos casos em que diversos alimentos são considerados suspeitos, seus testes específicos para IgE são positivos e a restrição de todos esses alimentos da dieta é imposta: o teste oral para cada um dos alimentos será indicado para a reintrodução à dieta dos alimentos que não provocaram reação; 2) nas reações do tipo anafiláticas, cujo alimento altamente suspeito não apresenta positividade quanto à presença de IgE específica (o teste de provocação deverá ser realizado em ambiente hospitalar, com material de emergência disponível); 3) quando houver necessidade de se estabelecer relação causa e efeito entre o alimento e os sintomas, mesmo que tenha havido melhora do quadro após sua restrição da dieta; e 4) nas alergias parcialmente ou não mediadas por IgE, quando os testes laboratoriais são de pequeno auxílio diagnóstico¹⁰⁵. Muitas vezes o bom senso do médico é quem decidirá pela realização ou não do teste de provocação em consenso com a família.

Além disso, os testes orais fazem parte do acompanhamento da história natural da alergia, e podem ser negativos, mesmo quando os testes laboratoriais apontam para valores de IgE específica maiores do que o limite de normalidade.

A história de anafilaxia grave com alimento isolado e associado à presença de anticorpo IgE específico para o mesmo alimento causal contra-

indica a realização do desencadeamento. Quando necessário, é aconselhável a sua realização por médico treinado, em ambiente hospitalar, e com condições que possibilitem socorro imediato (adrenalina, anti-histamínicos, corticosteróides, broncodilatadores inalatórios, expansores de volume e material para intubação orotraqueal).

Os pacientes devem estar em restrição do alimento suspeito por pelo menos duas semanas, os anti-histamínicos devem ser suspensos de acordo com sua meia vida e as medicações para asma, reduzidas ao limite mínimo para evitar sintomas. (Quadro 6)

Quadro 6 - Principais aspectos a serem investigados antes do teste de provocação oral:

| |
|---|
| Alimento(s) suspeito(s); |
| Tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento dos sintomas; |
| A menor quantidade do alimento suspeito ingerido, capaz de deflagrar reações; |
| Frequência e reprodutibilidade das reações; |
| Fatores associados à reação adversa (álcool, exercícios); |
| Época da última reação; |
| Descrição de sinais (rinite, urticária, eczema, rinorréia, tosse, crise de asma, hiper-secreção, vômitos, diarreia e cólica). |

Alguns autores preconizam o teste labial no início do procedimento, aplicando o alimento (ou placebo) no lábio inferior do paciente e prosseguindo com a realização do teste se não houver qualquer reação local ou sistêmica após alguns minutos.

O teste aberto é utilizado principalmente para retirar conceitos subjetivos do paciente quando a história clínica e os exames laboratoriais descartam a possibilidade de alergia.¹⁰⁵ Em crianças menores de um ano de idade, o teste aberto tem fidedignidade semelhante à do teste duplo-cego.¹⁰⁴

O teste simples ou uni-cego é preparado e realizado de modo semelhante ao descrito a seguir.

No teste duplo-cego controlado por placebo, nenhuma das partes envolvidas conhece a substância ingerida que deverá estar devidamente rotulada como substância "A" ou "B", e ser conhecida apenas por um terceiro profissional (nutricionista ou enfermeira, por exemplo), responsável pela randomização.¹⁰⁵

O teste deve ser realizado em dias separados, um para o alimento, outro para o placebo. Em casos de reações mediadas por IgE, os dois testes podem ser realizados no mesmo dia, desde que haja um intervalo de quatro horas entre eles. O preparo envolve o mascaramento do alimento quanto à sua cor, sabor e odor. Esse resultado pode decorrer da mistura com outro alimento ou liofilização, oferecido através de cápsulas de gelatina.¹⁰⁷ Alguns veículos utilizados para mascarar as características do alimento estão no quadro 7.

Teste de provocação oral nas reações não mediadas por IgE

Torna-se claro que a identificação do alimento causal em situações onde a resposta é tardia é bem mais difícil. As dietas de restrição com reintrodução gradual são necessárias para se identificar o provável antígeno. Se não houver evidências de anticorpos IgE específicos, nem história de reações imediatas e graves (enterocolite induzida por proteínas), os alimentos podem ser introduzidos em casa com intervalo de cinco a sete dias entre cada um, dependendo do quadro inicial apresentado pelo paciente, da sua idade e da gravidade do mesmo.

Nos casos do aparecimento de reações alguns dias após a ingestão, o procedimento torna-se limitado. Devido às dificuldades em se manter o paciente por vários dias internado em um hospital, perdem-se os parâmetros de sintomas como dermatite atópica ou asma. A regulamentação de visitas diárias seria uma opção talvez mais viável para o acompanhamento destes pacientes em ambulatório ou consultório.

Provas específicas

A avaliação funcional e morfológica do tubo digestivo constitui um importante método para avaliar a sua integridade e a sua função, além de verificar as repercussões nos casos de alergia alimentar, sobretudo ao leite de vaca.¹⁰⁶

As endoscopias digestivas, alta e baixa, complementadas por biópsias múltiplas podem fornecer importantes informações para que se fundamente a hipótese de alergia ao leite de vaca.¹⁰⁷ São atributos do especialista habilitado em conjunto com o acompanhamento do gastroenterologista pediátrico para a avaliação adequada e crítica da sua real necessidade, do número de biópsias a serem colhidas, de como analisar o material recolhido e como interpretar os achados em colaboração com um anatomopatologista experiente. Por exemplo, uma endoscopia esofágica em paciente com disfagia, demonstrando esofagite não circunscrita ao esôfago terminal pode ser indicativa de esofagite eosinofílica, especialmente quando a pHmetria esofágica é normal e a biópsia esofágica sugestiva. A colonoscopia pode ser indicada em pacientes com sangramento intestinal baixo e permite a confirmação de colite e o grau e a extensão da hiperplasia nodular linfóide. Poder-se-á nestes exames também detectar a presença de pólipos, de *H. pylorii*, úlceras, malformações e parasitas. Durante os procedimentos endoscópicos podem ser obtidos fragmentos para avaliação histológica. As biópsias de intestino delgado, intestino grosso e reto podem ser bastante representativas da extensão e gravidade das lesões, e são obtidas por endoscopias e colonoscopias sob sedação geral (ou por tranqüilizante oral) ou retossigmoidoscopia sem sedação, menos freqüentemente.

Quadro 7 - Sugestões dos alimentos mais alergênicos para teste de provocação oral¹⁴³

| Alimento | Opção para teste | Opção de placebo | Veículos |
|----------|-------------------------------------|---|---|
| Leite | Leite em pó | Farinha de trigo, aveia | Fórmulas de arroz ou soja, pudins (sem leite) |
| Ovo | Clara desidratada | Farinha de milho ou trigo, aveia | Purê de batatas, pudins |
| Trigo | Farinha de trigo | Farinhas de arroz, aveia ou cevada | Pudins, sucos de frutas, milk shakes |
| Soja | Fórmulas de soja em pó | Farinhas de arroz ou milho; fórmulas hidrolisadas | Pudins, hidrolisados |
| Amendoim | Farelo de amendoim (liquidificador) | Farinhas de grãos | Chocolate, sorvete |

A presença de infiltrado eosinofílico em fragmentos de biópsia é considerada um dos achados mais característicos da alergia alimentar. O número de eosinófilos necessários para caracterizar a infiltração pode variar de acordo com diferentes autores (6 a 20 eosinófilos/campo, em campo de grande aumento). Deve ser lembrado que na esofagite por refluxo podem ser encontrados eosinófilos em fragmento de biópsia obtido no esôfago distal. A atrofia de vilosidade intestinal pode ser encontrada nos casos de enteropatia alérgica assim como na doença celíaca e na desnutrição. Por isso é fundamental uma boa interlocução entre o gastroenterologista e o anatomopatologista.¹⁰⁸

A determinação da alfa-1-antitripsina nas fezes dessecadas constitui um método indicativo da perda de proteínas através da mucosa digestiva inflamada em função da alergia alimentar. Pode também estar alterada em outras enteropatias perdedoras de proteínas. Poucos laboratórios realizam este exame de forma adequada. O aumento da perda protéica intestinal é caracterizado quando a quantidade alfa-1-antitripsina é maior do que 3 mg/g de fezes dessecadas¹⁰⁸. Alguns profissionais consideram que no momento do desencadeamento, o aumento da quantidade de alfa-1-antitripsina nas fezes pode ser indicativo de teste de desencadeamento positivo; no entanto este dado não tem respaldo na literatura.

O teste de absorção da D-xilose pode indicar a presença de enteropatia, mas vem sendo usado com menor frequência nos últimos anos. A exemplo da alfa-1-antitripsina, no passado, foi considerado um método que poderia aumentar a acurácia do teste de desencadeamento. Entretanto, não existe subsídio na literatura para esta indicação¹⁰⁸.

Vale ainda ressaltar que em muitas das apresentações digestivas da alergia alimentar as provas sorológicas que envolvem antígenos, na maioria das vezes, não são positivas. A suspeita clínica e a condução vão depender da evolução e da monitoração continuada.

TRATAMENTO DA ALERGIA ALIMENTAR

Na urgência

Além da interrupção do alimento envolvido, o tratamento deve estar voltado para o alívio do sintoma desencadeado. Os casos mais graves deverão ser

mantidos sob observação contínua até o alívio dos sintomas, em contrário deverão ser hospitalizados. É importante nesta fase que se identifique o paciente que está evoluindo para reação mais grave: edema de glote e/ou choque anafilático.¹⁰⁸ (Quadro 8)

Quadro 8 - Manifestações clínicas associadas à anafilaxia

Neurológicos - vertigem, fraqueza, síncope, convulsões

Cardiovascular - taquicardia, hipotensão, arritmias, isquemia ou infarto miocárdico, parada cardíaca

Vias respiratórias superiores – congestão nasal, espirros, rouquidão, estridor, edema laríngeo ou de orofaringe, tosse

Vias respiratórias inferiores – dispnéia, broncoespasmo, taquipnéia, uso da mm acessória, cianose, parada respiratória

Pele – eritema, vermelhidão, prurido, urticária, angioedema, rash maculopapular

Oculares – prurido, eritema e edema conjuntival, lacrimejamento

Gastrointestinal – náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia

Na presença de quadro cutâneo, urticária e/ou angioedema, raramente é necessária a administração de epinefrina (solução milesimal) intramuscular. Em geral, os pacientes devem ser liberados com a prescrição de anti-histamínico oral por prazo nunca inferior a sete dias. Em casos mais extensos um curso rápido de corticosteróides orais pode ser necessário.

Na presença de sintomas respiratórios o tratamento deve ser iniciado com a nebulização de agente broncodilatador que deverá ser mantido, sobretudo nos com antecedentes de asma, por no mínimo cinco dias. Os pacientes com manifestações gastrointestinais, além da suspensão do alimento da dieta deverão receber tratamento sintomático (anti-emético e/ou anti-espasmódicos) e soluções hidratantes.

Na emergência

A alergia alimentar é a principal causa de anafilaxia tratada em serviços de emergência nos Estados Unidos, especialmente na população mais jovem⁹. Apesar disso, pouca atenção tem sido dada ao tratamento da anafilaxia na emergência.

Uma revisão de prontuários de indivíduos que foram atendidos por reações alérgicas induzidas por alimentos documentou várias deficiências e uma intensa variabilidade no tratamento das reações anafiláticas¹⁰⁹. Embora 55% deles tenham apresentado reações graves, apenas 24% receberam adrenalina injetável, apenas 16% receberam prescrição de adrenalina auto-injetável e apenas 12% foram encaminhados ao especialista. Isto reforça a necessidade de maiores pesquisas e programas de educação para o melhor reconhecimento e cuidados terapêuticos na anafilaxia¹¹⁰.

O médico deve lembrar que a anafilaxia ocorre como parte de um evento clínico dinâmico. Mesmo sintomas que não cursam com risco de morte iminente podem progredir rapidamente, a menos que medidas terapêuticas sejam prontamente estabelecidas.

As recomendações terapêuticas são dependentes do conhecimento médico e do seu discernimento sobre a necessidade de intervenção rápida¹¹¹. Deve ser ressaltado que a anafilaxia pode ter um curso bifásico em 20 a 25% dos casos, com melhora inicial, com ou sem tratamento, seguido por recorrência de sintomas graves em duas a quatro horas. Levando-se em consideração estas reações tardias, recomenda-se a observação do paciente por no mínimo quatro horas. Raramente a anafilaxia pode ter curso protraído, com sintomas durante alguns dias.^{113, 112}

Etapas do tratamento:¹¹⁴

- avaliar a permeabilidade das vias aéreas, respiração, circulação e nível de consciência (estado mental alterado pode sugerir a presença de hipóxia).
- administrar adrenalina (solução 1/1000: 0,2 a 0,5ml (0,01mg/kg em crianças, máximo 0,3mg) por via intramuscular (IM) a cada cinco minutos, até o controle dos sintomas e aumento da pressão sanguínea.

Evidenciou-se que a aplicação de adrenalina IM na coxa (vasto lateral) determina absorção mais rápida e níveis séricos mais altos do que a aplicação em outros músculos, tanto em crianças quanto em adultos¹¹⁴. Contudo, este procedimento ainda não está generalizado¹¹⁵. Nenhum estudo evidencia a eficácia da adrenalina administrada por outras vias, como sendo mais eficaz no tratamento da anafilaxia.

Após a aplicação de adrenalina, outros cuidados são necessários:

- 1) Colocar o paciente em posição supina com elevação dos membros inferiores e se ele tolerar. Isto diminui a progressão de alterações hemodinâmicas;
- 2) Manter as vias aéreas pérvias; assistência ventilatória pode ser necessária assim como intubação traqueal ou cricotireoidostomia.
- 3) Oxigênio: deve ser administrado a todos os pacientes com anafilaxia que tenham reações prolongadas, hipoxemia prévia ou disfunção miocárdica, para aqueles que receberam β_2 agonista inalado como parte do tratamento ou ainda naqueles que necessitaram múltiplas doses de adrenalina.
- 4) Acesso venoso para reposição volêmica, preferencialmente com solução salina. Crianças – até 30ml/kg na primeira hora; adultos – 5 a 10ml/Kg nos primeiros cinco minutos. A avaliação circulatória deve ser periódica, pois muitas vezes há necessidade de aumentar este aporte.
- 5) Considerar a administração de difenidramina 1 a 2 mg/Kg ou 25-50mg/dose (parenteral); no nosso meio a prometazina 0,5/Kg/dose até 25mg/dose. Os anti-histamínicos (agonistas inversos dos receptores H1) são considerados de 2ª linha e nunca devem ser administrados isoladamente no tratamento da anafilaxia.
- 6) Considerar a prescrição de Ranitidina, 50mg em adultos ou 1mg/kg em crianças IV. Outra opção em adultos é a Cimetidina 4mg/kg IV, mas em crianças com anafilaxia, a dose ainda não foi estabelecida.
- 7) Em broncoespasmos resistentes a doses adequadas de adrenalina, deve-se considerar o uso de β_2 agonista por nebulização.
- 8) Na hipotensão refratária à reposição volêmica e adrenalina, considerar a administração de agentes vasopressores.
- 9) Os glicocorticóides IV não são úteis para manifestações agudas, mas ajudam controlar a hipotensão persistente ou o broncoespasmo. A administração oral de prednisona (1 a 2mg/kg até 75mg) pode ser útil nos episódios anafiláticos menos graves.
- 10) De acordo com a evolução, deve-se considerar a transferência do paciente para Unidade de Tratamento Intensivo até a sua completa estabilização.

NO CONSULTÓRIO OU AMBULATÓRIO _____

Nas consultas ambulatoriais chegam os quadros mais arrastados de alergia alimentar, e na maioria das vezes é necessário estabelecer-se amplo diagnóstico diferencial com outras condições, por meio de história clínica detalhada e exame físico completo, aliados à avaliação nutricional e histórico alimentar, além de muitas vezes discutir com o especialista sobre a necessidade de exames complementares e orientação adequada do caso. Estes pacientes muitas vezes necessitam de seguimento com re-avaliações e discussões periódicas individualizadas.

DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DA HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR _____

Uma vez estabelecido o diagnóstico de alergia alimentar, a única terapia comprovadamente eficaz é a exclusão dietética do alérgeno implicado nas manifestações clínicas. Os pacientes, seus responsáveis ou ambos, devem ser educados e informados detalhadamente sobre como garantir de fato a exclusão do alérgeno alimentar (p. ex. leitura de rótulos), evitar situações de risco (p. ex. alimentação em aniversários, festas e *buffets*), reconhecer os sintomas e instituir o tratamento precoce de possíveis reações anafiláticas.^{113,116}

Sabendo das dificuldades em se evitar alguns alimentos abundantes na culinária, como o leite e o ovo, deve-se orientar o paciente e sua família sobre as medidas que deverão ser tomadas em caso de ingestão acidental. Em especial nos casos que envolvem reações graves (anafilaxia), o paciente deverá carregar sempre consigo a adrenalina auto-injetável, a ser utilizada imediatamente se os sintomas forem desencadeados. Tão logo isso aconteça, o paciente deverá ser levado a um serviço de emergência para monitoramento por período de quatro a seis horas e instituídas as medidas que se fizerem necessárias¹¹⁴.

Com relação ao **tratamento medicamentoso**, várias drogas podem fornecer alívio para certas manifestações da alergia alimentar. Os anti-histamínicos, por exemplo, aliviam parcialmente os sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos decorrentes de reações mediadas pela IgE contudo, porém não são capazes de bloquear as manifestações sistêmicas¹¹⁴.

Os corticosteróides sistêmicos são geralmente eficazes no tratamento das doenças crônicas IgE mediadas ou mistas (p. ex. dermatite atópica e asma) ou das doenças gastrintestinais não IgE mediadas (p. ex. esofagite ou gastrenterite eosinofílica alérgica e enteropatia induzida pela dieta). Um curso rápido de corticosteróide oral pode ser utilizado para reverter os sintomas inflamatórios graves, contudo seu uso prolongado está contra-indicado, tendo em vista os importantes efeitos adversos que ocasiona.¹¹⁶

Alguns investigadores têm relatado algum sucesso no tratamento da esofagite eosinofílica alérgica com fluticasona deglutida, administrada através de aerossóis dosificadores¹¹⁵, entretanto, candidíase esofageana ocorreu em cerca de 15% destes pacientes.^{116,117}

Alguns relatos sugeriram que o cromoglicato de sódio e os antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos poderiam ser efetivos no tratamento da esofagite ou gastrenterite eosinofílica, contudo isto não foi documentado em estudos controlados.^{118,119,120} De maneira semelhante estudos bem conduzidos não conseguiram demonstrar a utilidade do cromoglicato dissódico, nem no bloqueio e nem na prevenção da hipersensibilidade mediada pela IgE.

No caso das doenças mediadas por IgE, para as manifestações clínicas que envolvam órgãos que não o trato gastrintestinal, o tratamento deve ser o mesmo empregado, quando outros alérgenos que não os alimentares desencadeiam os sintomas, por exemplo, asma, urticária, dermatite atópica e rinite devem ser tratadas como de rotina.

PERSPECTIVAS FUTURAS _____

A prevenção da alergia alimentar em pacientes com alto risco de desenvolvê-la é uma das principais armas disponíveis. Vários estudos têm ressaltado o efeito protetor do aleitamento materno no desenvolvimento de alergia.¹²¹ Estudos de coorte acompanharam crianças do nascimento até os 17 anos e comprovaram a redução da prevalência de dermatite atópica, alergia alimentar e asma entre os aleitados pelo menos um mês.²⁷ Estudos de meta-análise confirmaram ter o aleitamento materno exclusivo efeito protetor mais expressivo entre as crianças com história familiar positiva para atopia.¹²²

Mais recentemente, os probióticos têm sido explorados como opção terapêutica para a aler-

gia alimentar. Cepas específicas da microbiota intestinal contribuem para a indução da tolerância oral.¹²³ A maior parte dos estudos foi realizada com o *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), cepa segura para utilização em crianças de baixa idade. A eficácia da suplementação oral com LGG foi confirmada por estudo randomizado em crianças com eczema atópico e alergia às proteínas do leite de vaca¹²⁴. Novos estudos são necessários para aprofundar este conhecimento.

O único tratamento preconizado até o momento para as alergias alimentares é a restrição absoluta do alimento responsável da dieta do paciente. Muitas vezes trata-se de tarefa árdua, uma vez que os antígenos mais envolvidos estão presentes de modo constante na culinária habitual (ex, leite, ovo, trigo), sobretudo quando a criança já se encontra em idade de freqüentar escola e estar na fase de socialização. Devido à chance de reações graves que podem acometer os indivíduos mais sensíveis, impõe-se a necessidade de novos planos terapêuticos para o controle das alergias alimentares. Apesar dos muitos estudos nesta área de pesquisa, nenhuma forma de tratamento definitivo foi estabelecida até o momento.

Ao contrário do que ocorre com alérgenos inalatórios, passível de serem tratados por dessensibilização com imunoterapia específica, o paciente com alergia a alimentos apresenta chance muito grande de apresentar reações clínicas graves na fase de indução ou de manutenção nesse procedimento. Os protocolos de dessensibilização oral são alvos de críticas pelo número de reações adversas apresentadas pelos pacientes e por representarem um método não definitivo, apesar de seus riscos.

Algumas linhas de pesquisa vêm se mostrando promissoras para o tratamento definitivo das alergias alimentares. Elas se baseiam em imunomodular esses pacientes, com o objetivo de restabelecer o balanço T_{H1}/T_{H2} e ativar os linfócitos T reguladores. Ela pode ser realizada empregando-se diferentes tipos de imunoterapia específica: a) alérgenos padronizados (injetável com extratos de alimentos [risco elevado de reações adversas], oral e sublingual [eficácia discutida]), b) proteínas e peptídeos recombinantes, c) imunostimulação por DNA, vacinas de DNA, ervas medicinais chinesas (discutível), ou de imunoterapia não-específica: a) anticorpo monoclonal anti-IgE e b) inibidores de citocinas.

HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA ALIMENTAR

A evolução da alergia alimentar depende do tipo de alimento envolvido, das características do paciente e do mecanismo imunológico responsável pelas manifestações clínicas. Assim, embora muitas crianças desenvolvam tolerância ao alimento desencadeante após o primeiro ano do diagnóstico, outras podem levar oito a dez anos para ingerir sem apresentar sintomas.¹⁵

Embora a sensibilidade a muitos alérgenos, tais como os provenientes do leite e ovos apresentem a tendência a remitir durante a infância, para alguns alimentos há maior chance de persistência ao longo da vida.¹⁰⁸

Vários autores têm observado que a alergia alimentar por mecanismo não mediado por IgE desenvolve tolerância em idade mais precoce, do que aquele secundário a mecanismo IgE mediado, que persiste por mais tempo. Oitenta por cento dos sintomas atribuídos à alergia alimentar ocorrem no primeiro ano de vida.

Os alérgenos alimentares mais comuns na criança são: o leite, o ovo, a soja e o trigo e, mais recentemente, o amendoim também tem sido identificado.

Os alimentos para os quais freqüentemente observa-se maior persistência da alergia alimentar são: o amendoim, as castanhas, as nozes e os frutos do mar. As crianças sensibilizadas via leite materno e aquelas com diagnóstico de alergia alimentar, a partir dos três anos de idade apresentam maior chance de persistência. Além do mais, as crianças que apresentam forma de alergia alimentar mediada por IgE têm maior risco para o desenvolvimento de alergias a outros alimentos assim como, a alérgenos inalados.¹⁷

Em relação ao leite de vaca, ocorre freqüentemente perda da sensibilidade progressiva com o avançar da idade: 50% até um ano; 70% até os dois anos e 85% até os três anos de idade. Cerca de 25% das crianças com teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo, com um ano de idade persistem alérgicas ao leite ao final do terceiro ano de vida¹²⁵. Fórmulas de soja também possuem fortes propriedades antigênicas evidenciadas em estudos *in vivo* e *in vitro*. Cerca de 10% a 30% de crianças com alergia às proteínas do leite de vaca podem se sensibilizar à soja.¹²⁶

Em relação ao ovo, sabe-se que a maior parte das crianças apresenta remissão até a idade escolar. Estudos

prévios verificaram a remissão da alergia ao ovo em 44% dos pacientes avaliados até os nove anos de idade.^{127,128}

A alergia ao amendoim é persistente, na maioria das vezes, embora a remissão possa ocorrer, assim é fundamental que crianças com este tipo de alergia sejam periodicamente reavaliadas. Pacientes que não manifestem sintomas por período de dois anos e tenham níveis baixos de IgE específica (< 5 kU/L) deveriam ser eleitos para desencadeamento oral sob supervisão em ambiente hospitalar.¹²⁹

É necessário o acompanhamento sistemático, por equipe multiprofissional, das crianças com alergia alimentar, a intervalos de três a seis meses (alergia a frutas e vegetais) e até anuais (alergias persistentes com ovo e peixe).¹³⁰ Este acompanhamento deve além de avaliar a evolução relacionada à alergia, realizar a avaliação e monitoração da condição nutricional, pois muitas vezes, a exclusão de um determinado alimento sem orientação nutricional apropriada pode determinar grave comprometimento do crescimento e desenvolvimento.

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL NA ALERGIA ALIMENTAR

A base do tratamento da alergia alimentar é essencialmente nutricional e está apoiada sob dois grandes pilares:

- 1) a exclusão dos alérgenos alimentares responsáveis
- 2) a utilização de fórmulas ou dietas hipoalergênicas, em lactentes

O objetivo global do tratamento nutricional é evitar o desencadeamento dos sintomas, a progressão da doença e a piora das manifestações alérgicas e proporcionar à criança crescimento e desenvolvimento adequados.

Os alimentos que devem ser eliminados e posteriormente testados por meio das provas de desencadeamento são os baseados na história do paciente, no registro alimentar acoplado a diário onde a família anota manifestações associadas à ingestão/exposição a determinado alimento e testes de hipersensibilidade (puntura, IgE específica *in vitro*) positivos. Quando há falha na identificação dos potenciais alérgenos, dieta de restrição ampla pode ser necessária, por pelo menos seis semanas. Durante este período os lactentes devem ser mantidos exclusivamente com fórmulas ou dietas semi-elementares ou elementares

para posterior exposição isolada a cada alérgeno suspeito pelos testes de desencadeamento.¹³¹

Assim, a retirada dos alimentos alergênicos da alimentação da criança é ainda a única forma disponível comprovadamente eficaz no tratamento da alergia alimentar.^{132,133} Tal conduta deve contemplar a total exclusão do alimento reconhecido ou supostamente envolvido, inclusive os produtos dele derivados e de preparações que o contenham. É importante a identificação do alérgeno, a fim de se manter a oferta alimentar qualitativa e quantitativamente adequada, evitando, portanto, o uso de dietas desnecessárias e muito restritivas.^{17,28,134} A avaliação adequada do estado nutricional com o objetivo de planejar e adequar a ingestão às necessidades nutricionais da criança, de acordo com os tipos de alimentos permitidos, é prioritária. Todo empenho deve ser feito no intuito de realizar as substituições alimentares visando garantir a oferta nutricional adequada alcançando-se as suas necessidades que devem obedecer as atuais recomendações nutricionais.¹³⁵ A tabela 1 indica as recomendações nutricionais nas diferentes faixas etárias para alguns nutrientes:

Para garantir o atendimento às recomendações é fundamental amplo trabalho de educação nutricional da família, principalmente da mãe e/ou cuidador, assim como a conscientização da criança, quando em idade que permita a compreensão.

Esclarecimentos completos devem ser dados sobre os alimentos recomendados e substitutos, as formas de apresentação disponíveis, bem como aqueles que devem ser evitados e, dentre esses, outros que possivelmente possam envolvê-los na sua composição. Além disto, deve ser realizada orientação detalhada quanto à inspeção e leitura minuciosa dos rótulos de alimentos consumidos que podem apresentar alérgenos, bem como informações sobre nomenclaturas de difícil interpretação pelas famílias como, por exemplo, soro/*whey*, caseína, lactoglobulina, lactoferrina ou caseinatos significando presença de leite ou albumina indicando presença de ovo. A leitura da rotulagem deve ser feita periodicamente antes da aquisição do produto, pois modificações na composição podem ocorrer com o passar do tempo. É importante ressaltar a grande dificuldade dos pais reconhecerem corretamente os rótulos que indicam leite de vaca e outras proteínas alergênicas nos produtos industrializados podendo ser esta uma forma de transgressão não intencional à dieta de exclusão.¹³⁹

Tabela 1 - Valores de Ingestão dietética de referência segundo a idade e o gênero – Dietary Reference Intakes (DRI)⁷

| | Lactentes 0 - 6 m | Lactentes 7 - 12 m | Lactentes 1 - 2 a | Crianças 3 - 8 a | Adolescente (M) 9 - 13 a | Adolescente (M) 14 - 18 a | Adolescente (F) 9 - 13 a | Adolescente (F) 14 - 18 a |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Energia (Kcal/dia) | M = 570 F = 520 (3 m) | M = 743 F = 676 (9 m) | M = 1046 F = 92 (24 m) | M = 1742 F = 1642 (6 a) | 2279 (11 a) | 3152 (16 a) | 2071 (11 a) | 2368 (16 a) |
| Carboidratos (g/dia) | | | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 | 130 |
| Gordura (g/dia) | 31 | 30 | | | | | | |
| Ácidos graxos poliinsaturados W6 (linoléico) (g/dia) | 4.4 | 4.6 | 7 | 10 | 12 | 16 | 10 | 11 |
| Ácidos graxos poliinsaturados W3 (alfa-linolênico) (g/dia) | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.9 | 1.2 | 1.6 | 1.0 | 1.1 |
| Proteína (g/kg/dia) | | 1.5 | 1.10 | 0.95 | 0.95 | 0.85 | 0.95 | 0.85 |
| Vitamina A (µg/dia) ^a | 400* | 500* | 300 | 400 | 600 | 900 | 600 | 700 |
| Vitamina C (mg/dia) | 40* | 50* | 15 | 25 | 45 | 75 | 45 | 65 |
| Vitamina D (µg/dia) ^{b,c} | 5* | 5* | 5* | 5* | 5* | 5* | 5* | 5* |
| Cálcio (mg/dia) | 210* | 270* | 500* | 800* | 1300* | 1300* | 1300* | 1300* |
| Fósforo (mg/dia) | 100* | 275* | 460 | 500 | 1250 | 1250 | 1250 | 1250 |
| Ferro (mg/dia) | 0,27* | 11 | 7 | 10 | 8 | 11 | 8 | 15 |
| Zinco (mg/dia) | 2* | 3 | 3 | 5 | 8 | 11 | 8 | 9 |
| Cobre (mg/dia) | 200* | 220* | 340 | 440 | 700 | 890 | 700 | 890 |

a 1 equivalente de retinol = 1 µg retinol ou, 12 µg beta-caroteno ou, 24 µg alfa-caroteno em alimentos;

b,c colecalciferol 1 µg = 40 UI de vitamina D;

negrito = recommended dietary intake (RDA); asterisco = adequate intake (AI); M = gênero masculino; F = gênero feminino.

Fonte: Institute of Medicine – Dietary Reference Intake.

Outra dificuldade de interpretação ocorre quando há informação na rotulagem informando a existência de “traços” do potencial alérgico, indicando que crianças com formas graves de alergia alimentar não deveriam consumi-lo, tendo em vista que esses alimentos são produzidos pelo mesmo equipamento industrial empregado para elaborar outro alimento que contém o referido alérgico. Outros produtos domésticos e de higiene podem conter proteínas alergênicas, incluindo alimentos para animais, cosméticos, sabonetes, loções, protetores solares sendo necessária a observação rigorosa da rotulagem. Devido ao grande número de situações de risco possíveis, as famílias devem ser amplamente orientadas, quanto a procedimentos em situações graves, tema já anteriormente abordado.

O apoio de equipe multidisciplinar, incluindo a nutricionista, é auxílio valioso na diminuição das dificuldades à adesão integral ao tratamento. O estabelecimento de reavaliações periódicas do paciente tem como objetivo manter a monitorização do seu adequado crescimento e desenvolvimento, além de possibilitar a detecção de transgressões à conduta proposta, acidentais ou voluntárias, o que pode determinar a persistência dos sintomas ou sua recorrência.

É aconselhável que a família faça periodicamente um registro alimentar de no mínimo quatro dias (envolvendo pelo menos um dia de final de semana) associado a um diário em que anote possíveis reações associadas à ingestão e que o profissional de saúde, preferencialmente a nutricionista, inclua na anamnese a avaliação da ingestão alimentar por meio do dia alimentar habitual, recordatório de 24 horas e/ou frequência de consumo. A análise de ingestão permite avaliar se houve a exclusão completa da proteína alergênica da dieta assim como, corrigir eventuais inadequações por meio da educação nutricional associada ou não à suplementação nutricional ou medicamentosa de nutrientes que não atinjam as recomendações nutricionais evitando-se assim, desnutrição, comprometimento estatural e outras carências.^{28,139}

É importante que as famílias tragam para a consulta o rótulo de alimentos industrializados, habitualmente oferecidos à criança, para a avaliação do médico e/ou nutricionista. Recomenda-se também que procure informações mais detalhadas sobre ingredientes específicos que entram na composição nutricional do alimento oferecido, diretamen-

te com a indústria, por intermédio dos serviços de atendimento ao consumidor, ou prestadores de serviços alimentares, como restaurantes, cantinas e lanchonetes.^{17,28,139} A higiene ambiental e doméstica assim como, cuidados com manipulação inadvertida de alimentos contendo proteínas alergênicas devem ser reforçados. Há possibilidade de reações, inclusive graves, por inalação durante o preparo de alimentos, como, por exemplo, à cocção.

Embora em menor frequência, comparativamente às proteínas do leite de vaca, outros alimentos podem ser importantes desencadeadores de reações alérgicas, a depender da região e dos hábitos alimentares daquela população. Dentre esses, as proteínas da soja, ovo, trigo, peixes e frutos do mar e menos frequentes em nosso meio, amendoim, castanhas e nozes.

Tem-se dado importância à ocorrência de alergias múltiplas. As crianças e adolescentes portadores dessa forma de alergia alimentar estão em risco nutricional, sendo fundamental o monitoramento rigoroso do consumo alimentar e do estado nutricional. Para cada alimento, ou grupo de alimentos excluído, deve-se avaliar os riscos de deficiência de macro e micronutrientes, tanto para a criança como para a nutriz, que também deverá ser submetida à dieta de exclusão em situações de manutenção do aleitamento materno. Quando a dieta for muito restrita, houver baixa adesão ou grave comprometimento nutricional e a alergia múltipla contemplar o leite de vaca é recomendado o uso de fórmulas ou dietas enterais semi-elementares.

ALERGIA A PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA

Em lactentes, deve-se priorizar a manutenção do aleitamento materno exclusivo até seis meses com introdução da alimentação complementar posterior a esta idade. Nessas condições, caso identificada uma alergia alimentar isolada ou múltipla, submete-se a mãe a dieta de exclusão com orientação nutricional adequada para ela e para a criança por ocasião da introdução dos alimentos complementares.

A utilização de fórmulas consideradas hipoalergênicas, em situações de alergia à proteína do leite de vaca, onde houve a interrupção do aleitamento materno, é a alternativa preconizada. Segundo a Academia Americana de Pediatria (AAP), para ser

considerada hipoalergênica, tal fórmula não deve causar reações alérgicas em até 90% das crianças com alergia ao leite de vaca, comprovação esta realizada em testes de provocação duplo-cego controlados com placebo, em estudos prospectivos e randomizados.¹³⁶ Neste sentido, não são recomendadas as fórmulas parcialmente hidrolisadas, por conterem proteínas intactas do leite de vaca e, portanto, potencial alergênico; os preparados à base de soja em apresentações líquidas ou em pó (por não atenderem recomendações nutricionais para faixa etária e gênero e por não conterem proteínas isoladas e purificadas), assim como os produtos à base de leite de cabra, ovelha e outros mamíferos (pela similaridade antigênica).¹³⁷

As fórmulas atualmente disponíveis no mercado adequadas para crianças menores de um ano e que podem ter indicação no manejo dietético da alergia às proteínas do leite de vaca são: 1) fórmulas à base de proteína isolada de soja, com proteínas purificadas e suplementadas para atingir as recomendações nutricionais do lactente; 2) fórmulas e dietas à base de proteína extensamente hidrolisada (hidrolisados protéicos), compostas por peptídeos, sobretudo, e aminoácidos obtidos por hidrólise enzimática e/ou térmica ou por ultrafiltração; 3) dietas à base de aminoácidos, as únicas consideradas não alergênicas.¹³⁸

As fórmulas à base de proteína isolada de soja não são recomendadas na terapia nutricional de crianças com alergia às proteínas do leite de vaca, tanto pela Sociedade Européia de Alergologia Pediátrica e Imunologia Clínica (ESPACI) quanto pela Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN).¹³⁹ A Academia Americana de Pediatria (AAP) sugere considerar tal fórmula nas alergias mediadas por IgE.^{141,142}

As fórmulas à base de proteína de soja apresentam algumas diferenças em sua composição quando comparadas a fórmulas poliméricas à base de leite de vaca¹⁴⁰: maior conteúdo protéico (2,45 a 3,1g/100 kcal) devido ao menor valor biológico de suas proteínas, são isentas de lactose, contêm fitatos (cerca de 1 a 2%) e oligossacarídeos que interferem na absorção do cálcio, fósforo, zinco e ferro (os níveis de cálcio e fósforo, por exemplo, são superiores em 20% às fórmulas com proteína do leite de vaca), contêm glicopeptídeos da soja interferem no metabolismo do iodo, con-

teúdo mais elevado de alumínio e presença de fitoestrógenos (isoflavonas, genisteína e daidzeína). O *National Toxicology Program of US Department of Health and Human Services* (<http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/genistein-soy/genistein/genistein-eval.html>), nos Estados Unidos, realizou recentemente reunião de especialistas e concluiu que a possibilidade de eventos adversos a longo prazo ou discretos sobre o desenvolvimento ou reprodução humana não pode ser descartada, isso porque embora eventos dessa natureza não tenham sido descritos após mais de 40 anos do uso de fórmulas naquele país este assunto nunca foi estudado de forma adequada.

Nas hipersensibilidades não mediadas por IgE e manifestadas como colites, enterocolites ou esofagites, o risco de sensibilização simultânea à soja pode chegar a 60%, não sendo, portanto, rotineiramente recomendado o seu uso, exceto em formas clínicas leves ou nas fases mais tardias de tratamento em algumas situações, após, no mínimo, seis a oito semanas de uso de fórmulas ou dietas à base de proteína extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos.^{140,142,141,142}

Por apresentarem eficácia em 80% a 90% dos casos, as fórmulas ou dietas à base de proteína extensamente hidrolisada (hidrolisados protéicos) são recomendadas, especialmente nas formas não mediadas por IgE, por todas essas sociedades científicas internacionais americanas e européias, incluindo a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) e o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI).^{139,140,143} Apenas uma pequena proporção de crianças, entre 5% e 10%, também demonstrarão alergia a tais fórmulas ou dietas, e podem apresentar reações alérgicas em resposta à presença de resíduos alergênicos⁷⁴.

Crianças com persistência dos sintomas em uso de fórmula ou dietas extensamente hidrolisada (alergia ao hidrolisado protéico) ou síndrome de má absorção grave com intenso comprometimento da condição nutricional (escore z de peso para a estatura inferior a 2 desvios-padrão) são consideradas prioritárias para o uso das fórmulas à base de aminoácidos.^{139,143,147} Após a recuperação do quadro e da função intestinal, poder-se-á cogitar a possibilidade de substituição pelas fórmulas extensivamente hidrolisadas.¹⁴¹

Tabela 2 - Fórmulas infantis contendo proteína isolada de soja para crianças menores de um ano

| Nome comercial | Aptamil soja 1 | Aptamil soja 2 | Enfamil Pro Sobee Premium | Isomil | Nan Soy | Nursoy |
|---|---|---|--|--------------------------------------|---|---|
| Fabricante | Support | Support | Mead Johnson | Abbott | Nestlé | Wyeth |
| Apresentação | 400g | 400g | 400g | 400g | 400g | 400g |
| Reconstituição Habitual | 1 medida (4,2g) para 30 mL de água | 1 medida (4,8g) para 30 mL de água | 1 medida (4,3g) para 30 mL de água | 1 medida (8,7g) para 60 mL de água | 1 medida (4,4g) para 30 mL de água | 1 medida (8,8g) para 60 mL de água |
| Proteínas (g/100 mL) | 1,8 | 2,2 | 2,0 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| Fonte protéica | Proteína isolada de soja e metionina | Proteína isolada de soja e metionina | 100% proteína isolada de soja e metionina | Proteína isolada de soja e metionina | Proteína isolada de soja e metionina | Proteína isolada de soja, metionina, carnitina e taurina |
| Gordura (g/100 mL) | 3,6 | 3,6 | 3,5 | 3,7 | 3,4 | 3,6 |
| Fonte gordura | 100% vegetal (óleo de palma, girassol, canola e coco) | 100% vegetal (óleo de palma, girassol, canola e coco) | 45% óleo de palma, 20% óleo de coco, 20% óleo de soja e 15% óleo de girassol | 28% óleo de soja e 30% óleo de coco | 37% oleína de palma, 31% óleo de soja, 26% óleo de coco, 6% óleo de girassol e 4% de lecitina de soja | 100% vegetal (óleo de soja, óleo de coco, óleo de palma e óleo de girassol) |
| Carboidrato (g/100 mL) | 6,7 | 7,6 | 7,0 | 6,9 | 7,4 | 6,9 |
| Fonte de carboidrato | 100% maltodextrina | 100% maltodextrina | 100% polímeros de glicose | 80% xarope de milho e 20% sacarose | 100% maltodextrina | 75% sólidos de xarope de milho e 25% de sacarose |
| Eletrolitos e Minerais (100 mL) | | | | | | |
| Magnésio, mg | 5 | 8 | 7,44 | 5,4 | 7,3 | 6,7 |
| Cálcio, mg | 54 | 93 | 64,22 | 70 | 69 | 60 |
| Fósforo, mg | 27 | 63 | 50,7 | 50 | 42 | 42 |
| Ferro, mg | 0,8 | 1,2 | 1,2 | 1,0 | 0,92 | 1,2 |
| Kcal/100 mL | 66 | 72 | 70 | 68 | 67 | 67,6 |
| Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O) | 160 | 200 | 170 | 250 | 166 | 220 |

Tabela 3 - Fórmulas e dietas extensamente hidrolisadas para lactentes

| Nome comercial | Alfaré | Pregestimil Premium | Pregomin |
|---|--|--|--|
| Fabricante | Nestlé | Mead Johnson | Support |
| Apresentação | 400g | 450g | 400g |
| Reconstituição Habitual | 1 medida (4,73g) para 30mL água | 1 medida (8,9g) para 60 mL água | 1 medida (5g) para 30 mL água |
| Proteínas (g/100 mL) | 2,1 | 2,0 | 2,0 |
| Fonte protéica | Proteínas de soro de leite extensamente hidrolisadas: peptídeos (80%) e aminoácidos livres (20%) | 100% caseína hidrolisada (40% de peptídios e 60% de aminoácidos) | Proteínas de colágeno (40%) e soja (40%) extensamente hidrolisada + Aminoácidos livres (20%) |
| Gordura (g/100 mL) | 3,6 | 3,8 | 3,6 |
| Fonte gordura | 40% TCM, 20% oleína de palma; 21,2% de óleo de girassol; 2,9% de semente de cassis; 0,55% de óleo de peixe e 0,25% de gordura láctea | Óleos vegetais (55% de TCM) | Óleos vegetais |
| Carboidrato (g/100 mL) | 7,7 | 6,9 | 8,6 |
| Fonte de carboidrato | 88% maltodextrina; 12% amido | 100% matodextrina | 84% maltodextrina 16% amido pré-gelatinizado |
| Eletrólitos e Minerais (100 mL) | | | |
| Magnésio, mg | 8,1 | 7,5 | 6,0 |
| Cálcio, mg | 50 | 64 | 63 |
| Fósforo, mg | 34 | 35 | 37 |
| Ferro, mg | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Kcal/100 mL) | 70 | 68 | 75 |
| Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O) | 217 | 320 | 210 |

Tabela 4 - Dietas à base de aminoácidos para lactentes

| Nome comercial | AminoMed | Neocate |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Fabricante | ComidaMed | Support |
| Apresentação | 400g | 400g |
| Reconstituição Habitual | 1 medida (5g) para 30 mL água | 1 medida (5g) para 30 mL água |
| Proteínas (g/100 mL) | 2,03 | 2,0 |
| Fonte protéica | Aminoácidos livres (100%) | Aminoácidos livres (100%) |
| Gordura (g/100 mL) | 3,7 | 3,5 |
| Fonte gordura | Óleos vegetais e óleo de peixe | Óleos vegetais |
| Carboidrato (g/100 mL) | 7,9 | 8,1 |
| Fonte de carboidrato | 100% maltodextrina | 100% maltodextrina |
| Eletrólitos e Minerais (100 mL) | | |
| Magnésio, mg | 9,5 | 5,1 |
| Cálcio, mg | 74 | 49 |
| Fósforo, mg | 40 | 35 |
| Ferro, mg | 0,87 | 1,05 |
| Kcal/100 mL | 73 | 71 |
| Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O) | 325 | 360 |

Tabela 5 - Dietas extensamente hidrolisadas e à base de aminoácidos para crianças maiores de um ano

| Nome comercial | Peptamen Júnior | Vivonex Pediatric Sachê |
|---|---|------------------------------------|
| Fabricante | Nestlé | Nestlé |
| Apresentação | 400g | Caixas com 6 pacotes |
| Reconstituição Habitual | 1 medida (7,8g) para 30 ml de água | 1 pacote 48,5g para 220 mL de água |
| Proteínas (g/100 mL) | 3,0 | 2,5 |
| Fonte protéica | 100% proteínas do soro do leite hidrolisada | 100% aminoácidos livres |
| Gordura (g/100 mL) | 3,9 | 2,9 |
| Fonte gordura | 60% TCM, 24% óleo de soja, 7% óleo de girasol, 6% lecitina de soja, 3% gordura láctea | 68% TCM e 32% TCL |
| Carboidrato (g/100 mL) | 14 | 12 |
| Fonte de carboidrato | 77% de polissacarídeos e 23% de sacarose | 100% matodextrina |
| Eletrólitos e Minerais (100 mL) | | |
| Sódio, mg | 66 | 41 |
| Potássio, mg | 135 | 120 |
| Magnésio, mg | 12 | 20 |
| Cálcio, mg | 92 | 97 |
| Fósforo, mg | 61 | 80 |
| Zinco, mg | 1,0 | 1,2 |
| Ferro, mg | 1,0 | 1,0 |
| Cobre, µg | 80 | 116 |
| Selênio, µg | 3,0 | 3,0 |
| Kcal/100 mL) | 102 | 84 |
| Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O) | 310 | 360 |

Tabela 6 - Composição para cada 100 mL das bebidas à base de soja

| Nome comercial | Ades original Unilever | Purity Original Cocamar | Splitz original Shefa | Soy original Ovelbra |
|--------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| Energia, kcal | 39 | 40 | 40 | 45 |
| Carboidratos, g | 3,4 | 2,5 | 4,5 | 6 |
| Proteínas, g | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Gorduras totais, g | 1,7 | 1,75 | 1,5 | 1,25 |
| Cálcio, mg | 10,4 | 12,5 | 9 | 7,5 |

Tabela 7 - Composição para cada 100 mL dos extratos de soja

| Nome comercial | Extrato de soja Natu's | Extrato de soja Mãe Terra | Extrato de soja Mais Vita Yoki |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Preparo (p/ 100ml água) | 1 CS rasa (10g) | 1 CS (10g) | 1 CS (10g) |
| Energia, kcal | 45,5 | 46,6 | 41,3 |
| Carboidratos, g | 2,55 | 2,6 | 2,8 |
| Proteínas, g | 4,1 | 4 | 4,3 |
| Gorduras totais, g | 2,1 | 2 | 1,5 |
| Cálcio, mg | 1,21 | 12 | |
| Ferro, mg | 0,5 | 0,5 | |

CS – colher de sopa

Tabela 8 - Composição para cada 100 mL de bebidas à base de soja enriquecidas com cálcio

| Nome comercial | Alimento à base de soja Líder | Naturis Soja Original Batavo | Sollys Original Nestlé |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Energia, kcal | 45 | 48,5 | 45 |
| Carboidratos, g | 6 | 5,5 | 5,5 |
| Proteínas, g | 2,5 | 2,6 | 2,6 |
| Gorduras totais, g | 1,25 | 1,8 | 1,5 |
| Cálcio, mg | 60 | 120 | 133 |

Tabela 9 - Composição para cada 100 mL de sucos enriquecidos com cálcio

| Nome comercial | Naturis Soja e Suco Batavo | Sollys Suco de Soja Nestlé |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| Energia, kcal | 46,5 | 46 |
| Carboidratos, g | 11 | 10,5 |
| Proteínas, g | 0,6 | 1,0 |
| Gorduras totais, g | --- | --- |
| Cálcio, mg | 75 | 45 |

A Figura 1 resume a orientação nutricional, proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria, para crianças **abaixo de dois anos, sem aleitamento materno** com suspeita de alergia a proteína do leite de vaca nas formas IgE e não IgE mediadas.

A introdução dos alimentos complementares para a criança com alergia ao leite de vaca deve ser parcimoniosa, com período de observação mínimo de 15 dias após introdução de cada alimento, especialmente aqueles contendo proteínas, e seguir a preconização proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria para crianças saudáveis

evitando-se restrições desnecessárias que podem comprometer o estado nutricional^{144,148,149}.

EVOLUÇÃO

O tempo de duração da dieta de exclusão tem como variáveis a idade do paciente ao iniciar o tratamento e sua adesão a esse, os mecanismos envolvidos e as manifestações apresentadas e o histórico familiar para alergia. Admite-se que a maioria das crianças desenvolverá tolerância clínica nos primeiros três anos, embora este percentual possa ser variável¹⁴⁵. Para a alergia ao leite de vaca, preconiza-se que a dieta de exclusão seja, no mínimo, de seis a 12 meses. Crianças com colite alérgica, diagnosticada antes dos seis meses de idade, podem vir a tolerar a reintrodução do alimento seis a oito meses após a dieta de exclusão. Recomenda-se postergar a exposição ao alimento, quando as reações envolvidas são mediadas por IgE. A tolerância clínica ocorre para a maioria dos alimentos exceto para o amendoim, nozes e frutos do mar, que geralmente persistem durante toda a vida do indivíduo.^{146,147}

Tabela 10 - Composição para cada 100 mL de alimentos à base de soja enriquecidos com cálcio (forma pó)

| Nome comercial | Soymilke natural Ovelbra | Soymilke saborizado Ovelbra | Soymilke Ômega Ovelbra | SupraSoy sem lactose Josapar |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Preparo | 1,5 CS cheia (15g) p/ 100ml | 1,5 CS cheia (17,5g) p/ 100ml | 1,5 CS (13g) p/ 100ml | 1CS(13g) água p/ 100ml |
| Energia, kcal | 75 | 80 | 60 | 63,5 |
| Carboidratos, g | 6,5 | 10 | 5,5 | 5,2 |
| Proteínas, g | 3,5 | 3 | 4 | 3,3 |
| Gorduras totais, g | 3,5 | 3 | 2 | 3,3 |
| Cálcio, mg | 120 | 124 | 150 | 109 |
| Ferro, mg | 1,0 | 2,5 | --- | 1,0 |
| Fósforo, mg | 103 | 47 | 130 | 109,4 |
| Magnésio, mg | 11 | 36 | 26,5 | 9,97 |

CS = colher de sopa

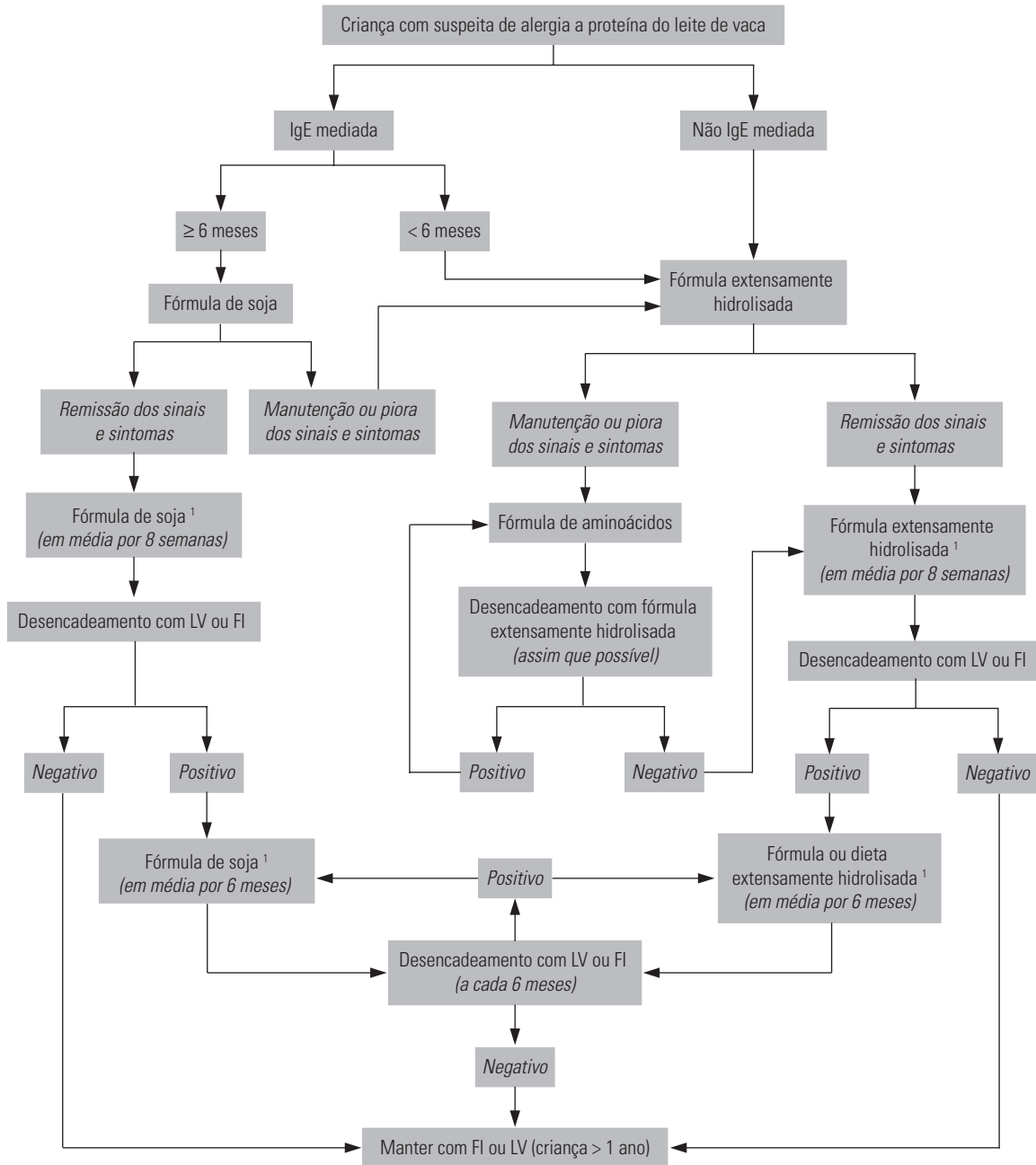


Figura 1 - Fluxograma de terapia nutricional na alergia ao leite de vaca

FI - Fórmula infantil à base de proteína do leite de vaca

LV - Leite de vaca integral

1 - Tempo médio de 8 semanas

As maiores dificuldades na execução da dieta são a exclusão completa do antígeno, já comentadas no início deste tópico, e prover uma dieta adequada que permita o crescimento e o desenvolvimento satisfatórios.¹⁴⁸ Alguns estudos demonstram o risco de se ofertar uma dieta que pode levar ao comprometimento do estado nutricional e a carências nutricionais específicas, tais como: menor ingestão

de calorias, proteínas, lipídios, cálcio, fósforo, vitamina D e outros micronutrientes assim como seu impacto sobre a neofobia alimentar.^{149,150,151} Tais distúrbios nutricionais refletem um manejo nutricional inadequado, por vezes pela falta de equipe multiprofissional envolvida no atendimento, dificuldades relacionadas à dinâmica familiar ou pelo contexto social.^{17,139,152}

PREVENÇÃO DA ALERGIA ALIMENTAR

O papel da prevenção primária da doença alérgica tem sido debatido nos últimos 40 anos e não há dúvida que seja muito importante. No entanto, as estratégias de prevenção devem considerar: a) predizer crianças de risco; b) demonstrar efetividade da intervenção; c) utilizar intervenções aceitáveis; d) minimizar efeitos adversos; e e) avaliar custo-efetividade.^{17, 153}

A Tabela 11 condensa as recomendações relacionadas à prevenção da alergia alimentar dos comitês de nutrição da Academia Americana de Pediatria (AAP) e o da Sociedade Européia de Gastroenterologia e Nutrição (ESPGHAN)

A Sociedade Brasileira de Pediatria reconhece a importância do aleitamento materno exclusivo até o sexto mês e total até dois anos ou mais como forma eficaz de prevenção da alergia alimentar e considera, devido à falta de evidências científicas disponíveis, que a alimentação complementar deva ser introduzida a partir do sexto mês, sob observação rigorosa, da mesma forma que o preconizado para crianças que não apresentam risco familiar para atopia. Cabe salientar que além dessas medidas preventivas, existem as de controle ambiental que devem ser direcionadas aos possíveis fatores de risco envolvidos na gênese da alergia alimentar, assim como a recomendação de avaliar a criança no seu contexto completo bio-psíquico-social e estimular a discussão entre os pediatras gerais e os especialistas sempre a favor da saúde da criança.

Tabela 11 - Recomendações para Prevenção da Alergia Alimentar

| Parâmetro | AAP | ESPGHAN | Comentário |
|---|---|--|---|
| Crianças com alto risco para alergia | Sim: ambos os pais ou pai ou mãe e um irmão | Sim: Pais ou Irmão | AAP é mais rigorosa na classificação. Este é o parâmetro principal, pois os parâmetros seguintes só teriam indicação se este for positivo. Pais com história de alergia são aqueles com de rinite alérgica, dermatite atópica, asma e/ou alergia alimentar. |
| Dieta na gestante | Não recomenda, talvez eliminação do amendoim | Não recomenda | Os estudos falham em demonstrar benefícios, e existem potenciais malefícios da dieta de restrição na nutrição materna e do recém-nascido. Como o amendoim não é um nutriente essencial, ele poderia ser evitado |
| Aleitamento materno exclusivo | Durante os 6 primeiros meses | Durante os 4 a 6 primeiros meses | Estudos confirmam este benefício |
| Dieta materna durante a lactação | Eliminar amendoim e nozes, considerar a eliminação de ovos, leite de vaca e peixe | Não é recomendado | Contraditório, necessário mais estudos |
| Suplementação de cálcio e vitaminas durante a dieta materna de restrição | Sim | Não é discutido este aspecto | Necessário para prevenir deficiências nutricionais da dieta de restrição |
| Utilizar fórmulas de soja | Não | Não | A maioria dos estudos falha em mostrar benefício do uso de fórmulas de soja na prevenção primária |
| Fórmulas hipoalergênicas para suplementação ou complementação de crianças de alto risco | Sim. Utilizar preferencialmente as de proteínas extensamente hidrolisadas, se não for possível utilizar as fórmulas com proteínas parcialmente hidrolisadas | Sim. Usar fórmulas com hipoalergenicidade comprovada | Existem vários estudos que justificam o uso de fórmulas de proteínas extensivamente hidrolisadas nas crianças de alto risco, no entanto, pelo alto custo, pode-se utilizar as com proteínas parcialmente hidrolisadas |
| Introdução de alimentos sólidos | Iniciar pelo menos no 6º mês: introduzir leite de vaca aos 12 meses, ovo aos 24 meses, amendoim, nozes e peixe aos 36 meses | Começar no mínimo aos 5 meses de idade seguindo a orientação de introdução para crianças saudáveis | A ESPGHAN é menos restrita por se basear em evidências disponíveis, enquanto que a AAP baseia-se em consensos |

REFERÊNCIAS

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
2. Węgrzyn AN, HA Sampson. Adverse reaction to foods. *Med Clin N Am* 2006; 90:97-127.
3. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:53-6.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-60.
5. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BD, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:1-8.
6. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1059-65.
7. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reaction to food. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1146-50.
8. Husby S, Fogel N, Host A, Svehag SE. Passage of dietary antigens into the blood of children with celiac disease. Quantification and size distribution of absorbed antigens. *Gut* 1987; 28:1062-72.
9. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:479-97.
10. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 13.
11. Holzer P. Gastrointestinal mucosal defense: coordination by a network of messengers and mediators. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17:489-96.
12. Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H, Millington OR, Chirido F. Oral tolerance: overview and historical perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1029:1-8.
13. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1029:9-15.
14. Breiteneder H. Molecular aspects of food proteins that contribute to allergenicity. 60th Annual Meeting of AAAAI, San Francisco, CA, March 19-23, 2004.
15. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:228-38.
16. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:881-90.
17. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE. Food Allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:S1-S68.
18. Simon RA. Adverse reactions to foods and drug additives. *Immunol Allergy Clin N Am* 1996; 16:137.
19. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to foods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:499-507.
20. Wahn U, Von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:567-74.
21. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:752-60.
22. Kjellman N. Atopic disease in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 565-7.
23. Hansen LG, Halken S, Høst A, Møller K, Østerballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. *Cord blood IgE IV. Allergy Immunol* 1993; 4: 34-40.
24. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003; 111:1662-71.
25. Wang J, Sampson HA. Nutrition in infant allergy. *Nutr Today* 2006; 41:215-8.
26. Van Odjik J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. 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.
27. Saarinen VM, Kajosaari M. Breast feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up until 17 years old. *Lancet* 1995; 346:1065-9.
28. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106:346-49.
29. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:291-307.
30. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:72-89.
31. Halken S, Høst A, Hansen LG, Østerballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:173-81.
32. Schoetzau A, Gehring U, Wichmann E. Prospective cohort studies using hydrolysed formulas for allergy prevention in atopy-prone newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2001; 160:323-23.
33. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybow C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S, et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154:488-494.
34. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:380-88.
35. Von Berg A, Koletzko S, Grūbi A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP et al. The effect of hydrolysed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:533-40.
36. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed and soy protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *The Cochrane Library* 2003; 1-59.

37. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1191-94.
38. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:293-300.
39. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86:541-46.
40. Morgan J, Williams P, Norris F, Williams CM, Larkin M, Hampton S. Eczema and early solid feeding in preterm infants. *Arch Dis Childhood* 2004; 89:309-14.
41. American Academy of Pediatrics (Committee on Nutrition). *Pediatric Nutrition Handbook*. 5.ed. USA: AAP Press, 2004. 1178 p.
42. Isolauri E, Ouweland AC, Laitinen K. Novel approaches to the nutritional management of the allergic infant. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:110-15.
43. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet. *Nutrition* 1999; 15:899-907.
44. Biagi PL, Hrelia S, Celadon M, Turchetto E, Mais M, Ricci G. et al. Erythrocyte membrane fatty acid composition in children with atopic dermatitis compared to age-matched controls. *Acta Paediatr* 1993; 82:789-80.
45. Leichsenring M, Kochsiek U, Paul K. (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:209-12.
46. Yu G, Duchén K, Björkstén B. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 months of lactation. *Acta Paediatr* 1998; 87:729-36.
47. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease—a 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-71.
48. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:587-93.
49. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? biology, methodology, and a golden jubilee controversy. *J Pediatr* 1988; 112:181-90.
50. Oddy WH, Peat JK, deKlerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:65-67.
51. Haus M, Heese HD, Weinberg EG. The influence of ethnicity, an atopic family history, and maternal ascariasis on cord blood serum IGE concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:179-89.
52. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nasfard P, Magnus P. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:420-426.
53. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants children. *Pediatrics* 2003; 111 : 1662 - 1671.
54. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
55. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:S87-94.
56. Sampson HA, Burks AW. Mechanisms of food allergy. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 161-177.
57. Baral VR, Hourihane JO. Food allergy in children. *Postgrad Med J* 2005; 81:693-701.
58. Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:5405-5475.
59. Sicherer SH. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003, 111, 1609-16.
60. Sampson HA. Food Allergies. In: Sleisenger M, Fordtran J, Scharschmidt B, Feldman M. eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology /Diagnosis /Management*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1993:1233-40.
61. Oratolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:683-90.
62. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Farioli L, Conti A, Viganò G, et al. New allergens in fruits and vegetables. *Allergy* 1998; 53:S48-51.
63. Matsushita M, Hajiro K, Morita Y, Takakuwa, Suzuki T. Eosinophilic gastroenteritis involving the entire digestive tract. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1868-71.
64. Moon A, Kleinman R. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:5-9.
65. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux. Improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503-12.
66. Iyngkaran N, Yadav M, Boey C, Lam K. Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 8:667-74.
67. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993; 24:668-74.
68. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Stuart S, Mack D, David R, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131:741-44.
69. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:45-49.
70. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111:829-35.
71. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S251-7.
72. Burks W. Skin Manifestations of Food Allergy. *Pediatrics* 2003; 111:1617-24.
73. Wandalsen GF, Cocco RR, Sole D. Os diversos espectros da alergia ao leite de vaca. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79:561-2.
74. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111:1601-8.

75. Panush RS. Food induced ("allergic") Arthritis clinical and serologic studies. *J Rheumatol* 1993; 17: 291-94.
76. Weber RW, Vaughan TR. Food and migraine headache. *Immunol Clin North Am* 1991; 11: 831-41
77. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnostic and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981- 989.
78. Beyer K, Teuber SS. Food Allergy diagnostic: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5 : 261-266.
79. Crespo JF, James JM, Rodrigues J. Diagnosis and therapy of food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 347-55
80. Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997; 278: 1888-94.
81. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-72.
82. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick test (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Immunol* 1999; 83: 683-90.
83. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031-35
84. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 132-36.
85. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 435-41
86. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma A or gamma G globulin. *J Allergy* 1967; 37: 169-72
87. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-96.
88. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 257-61.
89. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.
90. Sánchez-Monge R., Salcedo G. Analytical methodology for assessment of food allergens: opportunities and challenges. *Biotechnology advances* 2005; 23: 415-22.
91. Nolte H, Schiøtz PO, Kruse A, Stahl Skov P. Comparison of intestinal mast cell and basophil histamine release in children with food allergic reactions. *Allergy* 1989; 44: 554-65.
92. Sampson HA. In vitro diagnosis and mediator assays for food allergies. *Allergy Proc* 1993; 14: 259-61.
93. Morgan JE, Daul CR, Lehrer SR. The relationship among shrimp-specific IgG subclass antibodies and immediate adverse reactions to shrimp challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 387-92.
94. Szabo I, Eigenmann PA. Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting. *Allergy* 2000; 55: 42-9.
95. Teuber SS, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 217-21.
96. Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, Wraith DG. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic patients after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* 1979; 1: 1270-72.
97. Paganelli R, Quinti I, D'Offizi G, Papetti C, Carini C, Aiuti F. Immune complexes in food allergy: a critical reappraisal 1987; 59: 157-61.
98. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Siodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnoses of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 607-14.
99. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105: 910-22.
100. Grodzinsky E, Jansson G, Skogh T, Stenhammar L, Falth-Magnusson K. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for celiac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1995; 84: 294-98.
101. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1584-86
102. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Karpatti S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133-36
103. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226-34.
104. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41-44.
105. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91-6
106. Spergel JM, Pawlowskina. Food Allergy. *Ped Clin North Am* 2002; 49: 73-96.
107. Justinich CJ. Update in gastrointestinal allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 456-9.
108. Sampson HA, Furlong AM, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Symposium of the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584-591.
109. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 347-52.
110. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnoses and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 563-570.
111. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.
112. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 837-44.
113. Vadas P, Perelman B. Activated charcoal forms non-IgE binding complexes with peanuts proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 175-179.
114. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
115. Wang J, Sampson HA. Nutrition in infant allergy. *Nutr Today* 2006; 41: 215-8

116. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 380-5.
117. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Clawson M, Feese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 34:90-3.
118. Teitelbaum JF, 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; 35(5):711-712.
119. Van Dellen R, Lewis J. Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy and eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:441-44.
120. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Wittam J. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003; 8:1228-29.
121. Wang J, Sampson HA. Nutrition in infant allergy. *Nutr Today* 2006; 41:215-8.
122. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:520-27.
123. Laitinen K, Isolauri E. Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:1305-11.
124. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:223-7.
125. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45:587-96.
126. Odze RD, Wershil BK, Leichter AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995; 126:163-70.
127. Dannaeus A, Inganas M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE and IgG antibody levels to milk, egg, and fish. *Clin Allergy* 1981; 11:533-39.
128. Ford RPK, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982; 57:649-52.
129. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111:1631-37.
130. Christie L, Hine J, Parker J, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002; 102:1648-51.
131. Sampson HA, McCaskill CM. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107:669-675.
132. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled oral food challenges. *J Pediatr* 1990; 117:561-67.
133. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 111:1645-1653.
134. Kapoor G, Roberts Y, Bynoe M, Gaughan M, Habibi P, Lack G. Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. *Allergy* 2004; 59:185-191.
135. Zeiger RS. Food Allergy Avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003; 111:1662-1671.
136. Vieira MC, Spolidoro JVN, Morais MB, Toporovski MS. Guia de diagnóstico e tratamento da alergia à proteína do leite de vaca. 2004
137. Oldaeus G, Bradley CK, Bjorksten B, Kjellman NI. Allergenicity screening of "hypoallergenic" milk-based formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:133-35.
138. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) / Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-84
139. Zeiger R.S, Sampson H.A, Bock S.A, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134:27-32.
140. Kemp A. Hypoallergenic formula prescribing practices in Australia. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:191-95.
141. Seidman EG, Singer S. Therapeutic modalities for cow's milk allergy. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:104-111.
142. Muraro MA. Soy and other protein sources. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:85-90.
143. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:909-910
144. Carroccio A, Montalto G, Castro N, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000; 55:574-9.
145. Fleischer DM, Convover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:183-189.
146. Sampson HA. Food Allergy Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-728.
147. Medeiros LCS, Speridião PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. *J Pediatr* 2004; 80:363-370.
148. Jones M, Campbell KA, Duggan C, Young G, Bousvarou A, Higgins L, et al. Multiple micronutrient deficiencies in a child fed on elemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:602-605.
149. Isolauri E, Siitas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132:1004-1009.
150. Rigal N, Reiter F, Morice C, De Boissieu D, Dupont C. Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet of food neophobia. *Arch Pediatr* 2005; 12:1714-1720.
151. Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: S91-96.
152. Zuercher AW, Fritsché R, Corthésy B, Mercenier A. Food products and allergy development prevention and treatment. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17:198-203.
153. Dreborg MA. Dietary prevention of allergic diseases on infants and small children. Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Part II: Evaluation for methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 103-307.