

Ingestão dos alimentos cozinhados na alergia alimentar ao leite de vaca e ao ovo

Baked food ingestion in cow's milk and egg allergy

Data de receção / Received in: 04/03/2015

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/01/2016

Rev Port Imunoalergologia 2016; 24 (1): 9-24

Sónia Rosa¹, Filipa Ribeiro², Paula Leiria Pinto¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Faro EPE

RESUMO

O leite de vaca e o ovo são responsáveis pela maioria dos casos de alergia alimentar na infância. O processamento térmico dos alimentos pode alterar a sua alergenicidade e estão publicados vários estudos que investigaram a tolerância ao leite de vaca e ao ovo cozinhados em doentes com alergia ou com sensibilização aos mesmos. Da avaliação destes estudos verificou-se que os alimentos cozinhados são tolerados pela maioria da população incluída nos mesmos e que a sua ingestão é segura, podendo melhorar a qualidade de vida dos doentes. No entanto, a influência desta ingestão na história natural da alergia alimentar e na aquisição de tolerância ao alimento cru é discutível e necessita de mais estudos. Não foram encontrados marcadores clínicos ou imunológicos fiáveis que permitam a identificação dos doentes que toleram os alimentos cozinhados, pelo que a prova de provocação oral se mantém o único método fiável para avaliar essa tolerância.

Palavras-chave: Alergia ao leite de vaca, alergia ao ovo, leite de vaca cozinhado, ovo cozinhado, alergenicidade, processamento térmico.

ABSTRACT

Cow's milk and egg are responsible for most cases of food allergy in children. Food thermal processing can change their allergenicity and several studies investigating baked cow's milk and egg tolerance in patients with confirmed allergy or sensitization have been published. The evaluation of those studies showed that most patients included tolerated baked food and that the ingestion is safe and can improve the patient's quality of life. Nevertheless, the influence of such ingestion in the natural history of food allergy and in the acquisition of tolerance to the raw food is debatable and needs further investigation. Clinical or immunological markers of tolerance to the baked food were not found, so the oral provocation test remains the only way to prove tolerance.

Keywords: Cow's milk allergy, egg allergy, baked milk, baked egg, allergenicity, thermal processing.

INTRODUÇÃO

Alergia alimentar afeta 2 a 10% da população geral e a sua prevalência tem vindo a aumentar sobretudo nos países desenvolvidos¹. Nos Estados Unidos, a prevalência de alergia alimentar reportada na população pediátrica aumentou 18% em dez anos².

O leite de vaca (LV) e o ovo são os alimentos responsáveis pela maioria dos casos de alergia alimentar na infância, com prevalências que variam entre os 0-2% e entre os 0,5-2,5%, respetivamente, em crianças sensibilizadas e sintomáticas com os mesmos³.

Estes dois alimentos estão geralmente associados a quadros de alergia alimentar transitória, que resolvem gradualmente até à idade escolar^{2,4,5}. Dados recentes têm demonstrado uma duração mais prolongada da alergia alimentar, com uma taxa de resolução aos 16 anos de 79 % e de 68 %, para o LV e ovo, respetivamente^{6,7}.

Vários estudos apontam para a existência de dois fenótipos clínicos distintos na alergia IgE mediada ao LV e ao ovo, associados a diferentes prognósticos: um mais ligeiro, no qual a alergia é transitória, e um mais grave, no qual a alergia é persistente⁸⁻¹². A identificação destes fenótipos permitiria uma abordagem clínica mais individualizada destes doentes.

Sabe-se que a confeção de alguns alimentos utilizando elevadas temperaturas pode diminuir a sua alergenicidade, provavelmente pela destruição de epitopos conformacionais¹³. A pesquisa destes epitopos só está disponível em contexto de investigação, sendo inacessível na prática clínica diária.

Os autores procederam à revisão da literatura com o objetivo de sistematizar o conhecimento sobre o efeito do processamento térmico na alergenicidade e na história natural da alergia às proteínas de LV (APLV) e ao ovo.

Processamento dos alimentos e alergenicidade

• Alergénios alimentares

Cada alimento consiste numa mistura de proteínas alergénicas que diferem na sua estabilidade térmica, propriedades físico-químicas, resistência à digestão e potencial para induzir sensibilização IgE mediada¹³.

O processamento dos alimentos pode ser térmico (calor seco ou húmido) ou não térmico (germinação, fermentação, proteólise, ultrafiltração, armazenamento, desintegração mecânica e enzimática, descascamento, esmagamento e pasteurização)^{14,15}.

O processamento térmico pode ser uma forma simples de reduzir a alergenicidade de alguns alimentos.

Quando uma proteína é desnaturada pelo calor, perde a maior parte da sua estrutura terciária, com a consequente destruição de vários dos locais de ligação aos anticorpos IgE¹⁶.

• *Epitopos conformacionais e sequenciais*

Os anticorpos IgE podem reconhecer epitopos localizados na superfície dos linfócitos B. Esses epitopos podem ser sequenciais ou conformacionais.

Os epitopos sequenciais, também conhecidos como lineares ou contínuos, envolvem um segmento proteico de aminoácidos sequenciais reconhecidos pela região variável do anticorpo. São termoestáveis, ou seja, resistentes ao processamento pelo calor.

Os epitopos conformacionais ou descontínuos compreendem aminoácidos não sequenciais, de diferentes regiões da proteína, que são aproximados pelo arranjo espacial da mesma, pelo que dependem da estrutura tridimensional proteica¹³. Esta dependência da estrutura tridimensional faz com que pequenas alterações nas pregas/dobras da molécula provoquem uma alteração no número de epitopos. Deste modo, se houver perda da estrutura tridimensional do alérgeno, por desnaturação (pelo calor ou pela perda de pontes dissulfido) ou por digestão, verifica-se uma diminuição da capacidade de ligação aos anticorpos IgE^{17,18}.

Vários autores verificaram que crianças com APLV IgE mediada transitória tinham anticorpos IgE específicos para o leite, dirigidos primariamente para os epitopos conformacionais, enquanto as crianças com APLV IgE mediada persistente tinham uma proporção significativa dos seus anticorpos IgE dirigidos para epitopos sequenciais específicos^{10,18-20}.

Jarvinen *et al.* também mostraram que as crianças que produzem anticorpos IgE dirigidos predominantemente para os epitopos conformacionais do ovomucoide (*Gal d 1*), apresentam maior probabilidade de ter alergia transitória ao ovo, enquanto as crianças com anticorpos IgE dirigidos predominantemente para os epitopos sequenciais tendem a ter alergia mais persistente^{10,21}.

Nos doentes com alergia transitória ao ovo observou-se uma menor ligação da IgE ao ovomucoide linearizado do que ao ovomucoide nativo. Por seu turno, nos doentes com alergia persistente ao ovo não se verificaram diferenças na ligação às duas estruturas do ovomucoide²².

Efeito do processamento térmico na alergenicidade

O processamento térmico pode alterar a alergenicidade dos alimentos, reduzindo-a ou aumentando-a, através de três mecanismos:

• *Proteínas termolábeis vs termoestáveis*

A confeção dos alimentos utilizando altas temperaturas pode reduzir a alergenicidade de muitas proteínas alimentares, provavelmente ao alterar a conformação das proteínas termolábeis, resultando na perda dos epitopos conformacionais¹⁴.

No caso do LV, a caseína (*Bos d 8*) e a albumina (*Bos d 6*) são proteínas termoestáveis, enquanto as proteínas do soro, α -lactoalbumina (*Bos d 4*), β -lactoglobulina (*Bos d 5*) e lactoferrina (*Bos d LF*) são termolábeis, sendo destruídas com o aquecimento do alimento.

Na alergia ao ovo, embora a ovalbumina (*Gal d 2*) seja a proteína mais abundante da clara de ovo, é sensível à desnaturação térmica, o que, consequentemente, diminui a sua alergenicidade^{23,24}. Em contraste, o ovomucoide (*Gald 1*) é termoestável e resiste à digestão das proteases, permanecendo solúvel após o seu aquecimento²³⁻²⁶.

Sabe-se que a tolerância ao ovo cozinhado precede a aquisição de tolerância ao ovo cru²⁴. Um número considerável de doentes com alergia ao ovo reage à ingestão de ovo cru, mas tolera o ovo cozinhado, desde que este seja processado a elevadas temperaturas e durante um período de tempo adequado^{27,28}.

Numa tentativa de avaliar o fator com maior influência na alergenicidade da clara de ovo, se a duração do aquecimento se a temperatura a que a clara é cozinhada, Shin *et al.* compararam a alergenicidade entre a clara frita e a clara cozida durante 10 minutos, cozida durante

30 minutos e cozida no forno durante 20 minutos a 170°C. A cozedura do ovo durante 30 minutos reduziu a alergenicidade da clara de forma mais significativa, concluindo-se que a duração da cozedura teve uma maior influência na alergenicidade da clara do que a temperatura a que o ovo foi cozinhado²⁶.

• *Formação de pontes dissulfido*

A formação de pontes dissulfido intermoleculares leva à agregação de moléculas, podendo alterar a ligação dos alérgenos alimentares aos anticorpos IgE. No caso da β -lactoglobulina, o seu aquecimento resulta na formação de pontes dissulfido e na sua subsequente ligação a outras proteínas alimentares, tornando-a menos alérgica pela modificação da forma como é apresentada ao sistema imune¹⁴.

• *Efeito matriz*

A interação entre os alérgenos alimentares e outros ingredientes contidos num alimento complexo, como proteínas, lípidos e hidratos de carbono, é conhecida como o efeito matriz e pode modificar a alergenicidade do alimento, aumentando-a ou reduzindo-a²⁹.

Foi demonstrada uma diminuição marcada da solubilidade do ovomucoide, e assim da sua antigenicidade, quando a clara de ovo foi misturada com farinha de trigo e cozinhada a 180°C durante 10 minutos, simulando o processo de fabrico de pão³⁰.

Noutro estudo, verificou-se que a adição de farinha de trigo ao ovo promoveu uma diminuição da alergenicidade do ovomucoide que variou de acordo com o tempo de cozedura. O aquecimento durante 30 minutos levou a uma redução mais significativa da alergenicidade do ovomucoide do que o aquecimento durante 10 minutos, indicando que a clara de ovo deve ser aquecida durante um maior período de tempo, mesmo na presença de farinha de trigo³¹.

O mecanismo que leva a esta diminuição da alergenicidade do ovomucoide, conjugando o aquecimento do ovo com a presença de farinha de trigo, ainda não é conhecido³².

Kato *et al.* sugeriram que o glúten presente na farinha de trigo se aglutinaria com as proteínas da clara de ovo, aumentando a insolubilidade das mesmas e, desse modo, diminuindo a antigenicidade da clara³⁰.

Com o objetivo de examinar se o conteúdo lipídico da matriz poderia influenciar a dose cumulativa que desencadeia a reação e a gravidade da mesma em doentes alérgicos ao ovo, à semelhança do que acontece nos doentes com alergia ao amendoim²⁹, Liebbbers *et al.* avaliaram retrospectivamente 59 crianças submetidas a prova de provocação oral com ovo, as quais utilizaram alimentos com diferentes conteúdos lipídicos (pudim de baunilha, panqueca e carne picada). A influência do tipo de receita na dose desencadeante e na gravidade da reação não foi significativa, o que pode estar relacionado com o baixo teor lipídico do ovo quando comparado com o amendoim. O conteúdo lipídico da matriz pode não ser um fator relevante em todos os alimentos³³.

O processamento térmico também pode ter o efeito oposto, aumentando a alergenicidade de alguns alimentos, quer através da formação de neoepitopos, como no caso do camarão¹⁴, quer pelo efeito matriz, como no caso do amendoim²⁹, que pode levar à diminuição da digestão das proteínas alimentares, com a consequente preservação dos epitopos alérgicos, que ficam disponíveis para interação com o sistema imune no intestino¹³. O aumento da alergenicidade do amendoim também pode resultar de um processo de glicação que induza a formação de agregados do seu alérgeno *major* (*Ara h 2*), que são mais resistentes à digestão gástrica e que se ligam mais eficazmente aos anticorpos IgE³⁴.

Tolerância dos alimentos cozinhados na alergia ao LV e ao ovo

Na maioria das situações, a alergia ao LV e ao ovo não implica risco de vida, no entanto pode exercer uma influência negativa na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias, pela dificuldade em manter uma dieta de evicção, sobretudo se persistir para além da infância.

A introdução de LV e de ovo cozinhados na dieta de crianças alérgicas poderia representar uma abordagem alternativa à indução de tolerância oral e à evicção total do alimento.

É apresentada uma revisão dos vários ensaios clínicos que investigaram a tolerância ao LV e ao ovo cozinhados em crianças com alergia comprovada ou com suspeita da mesma.

REVISÃO DA LITERATURA

Leite de vaca

Nos vários estudos que abordam o processamento térmico do LV foram realizadas provas de provocação oral (PPO) com LV cozinhado a doentes com suspeita de APLV.

As populações destes estudos são muito heterogêneas, tendo sido incluídos indivíduos com APLV IgE mediada, doentes sensibilizados e doentes sem história de alergia ao LV mas com valores de IgE específica (sIgE) e de testes cutâneos (TC) altamente preditivos de uma eventual reatividade clínica^{11,12,35}. Estes valores de decisão para a sIgE e para os TC baseiam-se em estudos previamente publicados, mas são muito variáveis entre os diferentes autores e populações³⁶⁻³⁸.

Apenas num dos estudos citados, de tipo retrospectivo, todos os doentes tinham reação prévia confirmada ao LV³⁹.

Nos doentes cuja APLV tinha sido confirmada, a reação ao LV poderia ter ocorrido entre 6 meses^{11,12} a 2 anos³⁵ antes da sua inclusão no estudo, pelo que, à data da PPO com LV cozinhado, alguns dos doentes poderiam já ter adquirido tolerância natural ao LV, o que pode ter enviesado os resultados apresentados.

As PPO foram realizadas em crianças com mais de 2 anos^{11,12}, mais de 3 anos³⁹ e mais de 4 anos³⁵, o que obriga a uma interpretação cuidadosa dos resultados, dado que, de acordo com a evolução habitual da APLV, a aquisição natural de tolerância nestas faixas etárias é

muito provável. Assim, os resultados obtidos não podem ser extrapolados para populações mais jovens.

Nas PPO foram utilizados *muffins*, *waffles*, piza de queijo e pudim de arroz, cozinhados entre 13 a 90 minutos e foram todas realizadas em modelo aberto. A quantidade de proteína de LV utilizada variou entre 2,6 e 4,6 g para o LV cozinhado e os 8 a 10 g para o LV cru^{11,12,35,39-40}. Estes estudos foram desenhados de forma a reproduzir a quantidade de proteína de LV ingerida em produtos cozinhados em situações de vida real e, na prática, não é fácil criar produtos cozinhados com a mesma quantidade de proteínas utilizada nas PPO com LV cru que apresentem uma textura agradável. Os autores admitem que o facto de terem utilizado doses mais baixas de LV nas PPO com LV cozinhado relativamente às PPO com LV cru possa ter sido um fator de confundimento em alguns dos indivíduos. No entanto, mais de 80% das crianças provocadas com o LV cozinhado reagiu a doses inferiores às administradas durante as provas¹².

Numa análise global, o fenótipo mais grave, no qual a APLV tem uma maior duração temporal, com alergia ao LV cozinhado e cru, foi observado em 17-28% (Quadro I) dos indivíduos provocados com LV cozinhado e associou-se a uma maior frequência de reação sistémica, com necessidade de utilização de adrenalina intramuscular^{11,12, 36-41}.

A maioria dos indivíduos provocados (72-83%) tolerou a ingestão de LV cozinhado, pelo que os vários autores concluíram que grande parte das crianças com APLV pertence ao fenótipo ligeiro^{11,12,35,39-40}.

Os doentes que reagiram ao LV cozinhado mantiveram indicação para evicção total de LV e derivados (17 a 28%). Dois autores repetiram posteriormente a PPO a alguns destes doentes, tendo observado tolerância ao LV cozinhado em 8% dos casos ao fim de 1 ano³⁵ e em 23% passados 3 anos¹¹.

Apesar das limitações referidas, os resultados encontrados reforçam a premissa de que a tolerância ao LV cozinhado deverá ser considerada um marcador da heterogeneidade clínica e imunológica dos doentes com APLV¹².

Quadro I. Resultado das PPO realizadas com leite de vaca cozinhado

Autor	Ano	N	Idade (anos)	Tolerância LV cozinhado	Reação LV cozinhado	Anafilaxia LV cozinhado	Tipo de estudo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
Nowak et al. ¹²	2008	100	Média: 7,5 anos (2-17 anos)	75%	23%	35% (8/23)	Prospetivo	TC ou sIgE positiva para LV e história de reação alérgica ao LV cru nos 6 meses antes da entrada no estudo Ou sIgE (se ≤ 2 anos, > 5 ku/l, se > 2 anos, > 15 KU/L) ou TC (≥ 8 mm) altamente preditivos de reatividade clínica	sIgE e TC negativos para LV Asma, rinite ou eczema instáveis Gastroenteropatia eosinofílica induzida por LV Reação recente ao LV cozinhado (< 6 meses) Gravidez
Kim et al. ¹¹	2011	88	Mediana: 6,6 anos (2,1-17,3 anos)	74%	26%	3/18 (17%)	Prospetivo	TC ou sIgE positiva para LV e história de reação alérgica ao LV cru nos 6 meses antes da entrada no estudo Ou sIgE (se ≤ 2 anos, > 5 ku/l, se > 2 anos, > 15 KU/L) ou TC (≥ 8 mm) altamente preditivos de reatividade clínica	sIgE e TC negativos para LV Asma, rinite ou eczema instáveis Gastroenteropatia eosinofílica induzida por LV Reação recente ao LV cozinhado (< 6 meses) Gravidez
Bartnikas et al. ³⁹	2012	35	Mediana: 8 anos (3-18 anos)	83%	17%	0	Retrospectivo	História de reação ao LV cozinhado ou cru TC ou sIgE positivas para LV no ano anterior ao estudo	
Caubet et al. ⁴⁰	2013	225	Mediana: 6,5 anos (2,1-17,3 anos)	77%	27%	NR	Prospetivo	TC ou sIgE positiva para LV e história de reação alérgica ao LV cru nos 6 meses antes da entrada no estudo Ou sIgE (se ≤ 2 anos, > 5 KU/L, se > 2 anos, > 15 KU/L) ou TC (≥ 8 mm) altamente preditivos de reatividade clínica	sIgE e TC negativos para LV Asma, rinite ou eczema instáveis Gastroenteropatia eosinofílica induzida por LV Reação recente ao LV cozinhado (<6 meses) Gravidez
Ford et al. ³⁵	2013	132	Mediana: 7,6 anos (4-11 anos)	72%	28%	NR	Prospetivo	TC ou sIgE positiva para LV e história de reação alérgica ao LV cru nos 2 anos antes da entrada no estudo SgE entre 14 e 35 KU/L ou TC ≥ 10 mm independentemente de história de reação	sIgE > 35 KU/L História de anafilaxia ao LV nos 2 anos anteriores à entrada no estudo

NR: não referido.

Preditores de tolerância ao LV cozinhado

Os vários autores tentaram definir critérios clínicos e imunológicos que permitissem identificar os indivíduos com a maior probabilidade de tolerância ao LV cozinhado.

• Preditores clínicos**História clínica**

No trabalho de Nowak et al., a história clínica não demonstrou ter grande utilidade na distinção entre os

doentes que toleraram e os que reagiram ao LV cozinhado, uma vez que não foram observadas quaisquer diferenças clínicas entre os dois grupos¹². Já o grupo de Mehr *et al.* identificou como fatores de risco para reatividade clínica ao LV cozinhado a existência de antecedentes de asma, de asma com necessidade de terapêutica preventiva, de reação IgE mediada a mais de três grupos alimentares e de uma história prévia de anafilaxia ao LV⁴¹.

Anafilaxia

Nowak *et al.* não observaram diferenças entre o grupo que reagiu com anafilaxia e a restante população do estudo relativamente a história prévia de asma, idade da criança, presença de queixas respiratórias na apresentação da APLV, história anterior de anafilaxia ao LV, diâmetro dos testes cutâneos por picada com LV ou valores de sIgE para LV¹². No estudo de Meher *et al.*, todos os doentes com anafilaxia ao LV cozinhado tinham história de asma com necessidade de terapêutica preventiva, alergia alimentar IgE mediada a mais de três grupos alimentares e antecedentes de anafilaxia a outros alimentos que não o LV⁴¹.

É referido pelos mesmos autores que algumas das discordâncias dos resultados entre estes dois estudos podem resultar da diferença da mediana de idades das coortes, de 7,5 e 5,2 anos, respetivamente⁴¹.

• *Preditores imunológicos*

Na série publicada por Nowak *et al.*, verificou-se que os doentes que toleraram o LV cozinhado apresentaram um menor diâmetro de pápula nos TC com o extrato comercial de LV e níveis mais baixos de sIgE para LV e caseína, quando comparados com a população reativa ao mesmo¹².

No entanto, outro estudo não observou diferenças significativas nos resultados dos TC com LV e com caseína, nem nas sIgE para LV e caseína, entre o grupo que reagiu e o que tolerou o LV cozinhado³⁹.

TC com o extrato comercial de LV

Nowak *et al.* verificaram que todos os doentes com um diâmetro de pápula inferior a 5mm nos TC com LV

toleraram a ingestão de LV cozinhado. Contudo, este valor não pode ser utilizado de forma generalizada na prática clínica, porque, para além da grande variabilidade existente entre as diferentes populações de doentes, não foram incluídas crianças com menos de 2 anos, impedindo qualquer recomendação abaixo deste grupo etário¹².

Bartnikas *et al.* sugerem que os TC com o extrato comercial de LV foram o melhor marcador preditivo do resultado da PPO com LV cozinhado, quando comparados com os TC com a caseína e com as sIgE para LV e caseína. A avaliação laboratorial e dos TC foi efetuada entre 3 meses a 1 ano antes da prova de provocação oral e a tolerância prévia ao LV cozinhado era desconhecida em alguns doentes, pelo que a interpretação destes resultados levanta questões relativas à existência prévia de um verdadeiro quadro de alergia alimentar IgE mediada ao LV³⁹.

TC com LV cozinhado em natureza

Faraj *et al.* realizaram TC em natureza utilizando LV cozinhado, em 14 doentes com idade superior a 5 anos e com TC positivos com o extrato comercial do mesmo. Os TC com o alimento em natureza foram negativos em todos os doentes. Procedeu-se à introdução de LV cozinhado na dieta, que decorreu com boa tolerância em todos os casos. Apesar de a amostra ser pequena e os dados insuficientes para permitir o cálculo dos valores preditivos, da sensibilidade e especificidade do teste, os autores consideram que os resultados são promissores e que este método pode vir a ser utilizado como um marcador fiável de tolerância ao LV cozinhado⁴². No entanto, estes resultados não foram confirmados no estudo de Mehr *et al.*⁴¹.

IgE específica para LV

No trabalho de Nowak *et al.*¹² todos os doentes com sIgE indetetável para LV toleraram o LV cozinhado, o que já não se verificou no estudo de Bartnikas *et al.*³⁹, no qual um doente com sIgE negativa reagiu à sua ingestão.

Em geral, a maioria dos autores encontrou valores mais elevados nas medianas das sIgE para o LV no grupo

que reagiu à PPO com o LV cozinhado, relativamente ao grupo que não reagiu, apesar de não ter sido possível avançar com valores de *cut off* nem pontos de decisão^{12,35,39,40}. Importa ainda salientar que os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para as sIgE de LV são demasiado baixos para permitir a identificação de doentes tolerantes ao LV cozinhado³⁹.

IgE específica para caseína

A sIgE para caseína foi identificada como o melhor componente diagnóstico da APLV IgE mediada⁴³.

Supportando esta afirmação, o trabalho de Caubet et al. reportou que a sIgE para caseína foi mais precisa na previsão da reatividade ao LV cozinhado, quando comparada com a sIgE para LV ou para a betalactoglobulina, concluindo que a medição quantitativa da sIgE de caseína pode ser útil na monitorização dos doentes com APLV. Fixaram como ponto de decisão positivo o valor de 20,2 KU/L, sugerindo que valores superiores aumentariam a probabilidade de reação à ingestão de LV cozinhado⁴⁰.

Também Ford et al mostrou que a sIgE para caseína pode ser utilizada para diferenciar os dois fenótipos de APLV IgE mediada, porque as suas medianas apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, não avançou com quaisquer valores de referência que permitissem a distinção destas duas populações³⁵.

Em oposição, Bartnikas et al. verificou que o doseamento de sIgE para caseína apresentou baixa sensibilidade e especificidade na identificação de indivíduos que pudessem vir a tolerar o LV cozinhado³⁹.

Teste de ativação dos basófilos

No único trabalho que avaliou a ativação espontânea dos basófilos, comparando-a entre doentes que toleraram e doentes que reagiram ao LV cozinhado, verificou-se que a mesma foi maior na população que reagiu ao LV cozinhado e que tinha manifestações clínicas mais graves. Realça-se que não foi possível estabelecer limiares para identificar os respondedores³⁵.

• Ingestão de LV cozinhado pelos tolerantes

Segurança

A ingestão diária de LV cozinhado após PPO negativa com o mesmo demonstrou ser um procedimento prático e seguro.

Nos vários estudos avaliados, o número de reações adversas no domicílio rondou os 10%, não havendo referência a reações graves^{11,39}. Os autores consideraram que as reações ocorreram pelo facto de o LV não estar devidamente cozinhado, embora apenas uma minoria tenha repetido a PPO em meio hospitalar^{11,39}.

Qualidade de vida

É assumido pelos autores que a ingestão diária de LV cozinhado melhora substancialmente a qualidade de vida dos doentes, ao permitir uma alimentação mais diversificada e ao diminuir a ansiedade da família relativamente às ingestões acidentais^{11,12}.

Efeitos na saúde

Não foram observados efeitos desfavoráveis no crescimento estaturoponderal destes doentes após uma avaliação seriada dos seus parâmetros antropométricos.

Numa tentativa de monitorizar eventuais respostas subclínicas de hipersensibilidade gastrointestinal, procedeu-se à medição da depuração urinária de açúcares não metabolizados (razão lactulose/manitol), que não revelou alterações com a ingestão diária de LV cozinhado^{11,12}.

As doenças alérgicas preexistentes (asma, rinite e eczema) não sofreram agravamento com a ingestão diária de LV cozinhado¹¹.

No estudo de Kim et al, foi diagnosticada esofagite eosinofílica a 7 doentes, 2 incluídos no grupo ativo e 5 no grupo de controlo. Um dos dois doentes do grupo ativo estava em evicção de LV cozinhado por PPO positiva com o mesmo, pelo que 6 dos 7 doentes se encontravam em evicção total de LV à data do diagnóstico, levando os autores a concluir que a esofagite eosinofílica não estaria relacionada com o LV¹¹.

Alterações imunológicas

O consumo de LV cozinhado associou-se a uma diminuição estatisticamente significativa do diâmetro médio de pápula dos TC com o LV, a uma diminuição das sIgE para caseína e betalactoglobulina e a um aumento da IgG₄ para caseína^{11,12}.

Efeito na história natural da APLV: tolerância ao LV cru

A ingestão diária de produtos contendo LV cozinhado pareceu acelerar a aquisição de tolerância ao LV cru. Kim *et al* comparou a evolução, ao longo de 5 anos, de dois grupos de crianças, um grupo que tolerou a ingestão de LV cozinhado e recebeu a indicação de manter a sua ingestão regular e um grupo controlo, que seguiu a abordagem clássica, permanecendo em dieta de evicção de LV. No final do estudo, 59% das crianças do grupo ativo e 22% do grupo controlo toleravam LV cru, o que levou os autores a concluir que a ingestão diária de LV cozinhado poderia ter contribuído para acelerar a aquisição de tolerância ao LV cru. Estes resultados sugerem que existe vantagem na manutenção da ingestão de LV cozinhado, quando comparada com a evicção completa¹¹.

A ingestão de LV cozinhado parece ser uma opção segura e representa uma mudança no paradigma da abordagem clássica da APLV IgE mediada, que preconizava a evicção total do LV.

Até à data não foram identificados marcadores fiáveis que permitam identificar os doentes com maior probabilidade de tolerar LV cozinhado, pelo que a PPO se mantém essencial na abordagem e diagnóstico destes doentes.

Ovo

Nos vários estudos que avaliaram a tolerância ao ovo cozinhado, entre 64 a 93% das crianças provocadas tolerou a sua ingestão (Quadro 2).

Tal como no caso do LV, deparamo-nos com diferenças metodológicas importantes entre os estudos. As populações selecionadas são demasiado heterogéneas, mesmo dentro do mesmo estudo, tendo sido incluídos desde doentes sem sintomas com a ingestão de ovo, que

estavam em evicção por sIgE elevada para clara²⁷ ou por eczema atópico^{27,44}, a doentes sem ingestão prévia de ovo^{45,46}. A alergia ao ovo IgE mediada só foi documentada em alguns dos estudos e nem sempre na totalidade da amostra^{29,45,47-50}.

Dos doze trabalhos citados neste artigo, o doseamento de sIgE para ovomucoide fez-se em cinco, para a clara de ovo em 6 e os testes cutâneos com clara de ovo em cinco. Esta disparidade de procedimentos não permite a comparação dos resultados entre os estudos.

A maioria das PPO abertas com o ovo cozinhado, foram efetuadas utilizando *muffins*, *waffles* ou bolo. As receitas podem ser encontradas em algumas das publicações⁴⁶⁻⁴⁸.

Na provocação com o ovo cru foram utilizadas rabinadas, ovo mexido²⁹ e panados⁵⁰. Esta PPO foi realizada em menos de metade dos estudos (Quadro 2). O conteúdo proteico utilizado oscilou entre 2,2 a 10 g para a clara cozinhada e entre 2,6 a 6,5 g para a clara crua. Os autores tentaram utilizar uma quantidade de proteínas de ovo que se aproximasse da que é habitualmente ingerida na dieta ocidental, de modo a facilitar o dia a dia destas crianças. Embora o conteúdo proteico das PPO realizadas com ovo cozinhado seja menor do que o das PPO com ovo cru, essas quantidades são equivalentes às encontradas nos alimentos comercializados e confeccionados no domicílio²⁹. Cerca de 71% das reações com ovo cozinhado ocorreram antes de se alcançar 50% da dose prevista para a PPO⁵³ e 75% das crianças reagiram com uma dose de ovo cru igual ou inferior à usada para a PPO com ovo cozinhado²⁹.

Em geral, o ovo foi cozinhado numa matriz de trigo. Nos estudos que não utilizaram a matriz de trigo, as PPO foram efetuadas com clara cozida⁴⁶ e clara cozida liofilizada^{27,52}, não se tendo verificado um maior número de reações à clara cozinhada nestes doentes, quando comparados com os doentes das outras séries, o que sugere que a ausência do efeito matriz não terá influenciado negativamente o resultado das PPO.

Grande parte das PPO com a clara cozinhada foram realizadas em crianças com mais de 12 meses de idade.

Quadro 2. Resultado das PPO com ovo cozinhado e cru

Autor	Ano	N	Idades	Reação com clara cozinhada	Tolerância à clara cozinhada			Anafilaxia clara cozinhada	Tipo estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
					Tolerância à clara crua	Reação com clara crua	Total				
Urisu et al. ²⁷	1997	72	Média: 3,12 anos (1,1-10 anos)	24%	47%	29%	76%	1/38 (2,6%)	Prospetivo	Níveis elevados de IgE para clara	
DesRoches et al. ⁵⁴	2006	60	NR	24%	NA	NA	73%	NR	Prospetivo	História de reação ao ovo e TC positivos	
Lemon-Mulé et al. ²⁹	2008	117	Média: 6,9 anos (1,6 -18,6 anos)	23%	20%	33%	74%	5/27 (19%)	Prospetivo	TC ou sIgE positivas para clara de ovo e reação ao mesmo nos últimos 6 meses Ou sIgE ovo > 7 KU/L se > 2 anos e > 2 KU/L se < 2 anos.	TC ou sIgE para clara negativos Reação recente ovo cozinhado Esofagite eosinofílica Asma instável Gravidez
Ando et al. ⁵²	2008	108	Mediana: 34,5 meses (14 meses-13 anos)	35%	38 %	27 %	65%	NR	Prospetivo	Suspeita de alergia ao ovo para investigação	
Konstatinou et al. ⁴⁵	2008	94	Mediana: 24 meses (12-14 meses)	7%	NA	NA	93%	2/7 (29%)	Retrospectivo	Alergia ao ovo IgE mediada documentada ou sensibilização sem ingestão prévia de ovo	
Clarck et al. ⁵¹	2010	77	Mediana: 55 meses (16-288 meses)	36%	NA	NA	64%	NR	Prospetivo	História de reação ao ovo e/ou testes com ovo ≥ 3 mm e/ou IgE clara > 0,35 KU/L independentemente da ingestão prévia de ovo	
Leonard et al. ⁴⁷	2012	79	Mediana: 5,8 anos (1,6-15,8 anos)	11%	53%	35%	89%	4/23 (17%)	Prospetivo	TC ou sIgE positivas para clara de ovo e reação ao mesmo nos últimos 6 meses Ou sIgE ovo > 7 KU/L se > 2 anos e > 2 KU/L se < 2 anos.	TC ou IgE negativos para clara; reação IgE mediada ao ovo cozinhada nos últimos 6 meses; tolerância ao ovo cozinhado; esofagite eosinofílica; asma instável; gravidez
Cortot et al. ⁴⁸	2012	52	Mediana: 7,2 anos (2,2-18 anos)	17%	NA	NA	83%	2/9 (22%)	Retrospectivo	Alergia ao ovo IgE mediada documentada e prova provocação com ovo cozinhado	
Lieberman et al. ⁵³	2012	100	Mediana: 5,9 anos (1,2-19,8 anos)	31%	NA	NA	66%	7/ 31 (23%)	Prospetivo	Doentes referenciados por imunológico para realização de prova de provocação	História de anafilaxia ao ovo nos últimos 24 meses ou história de reação ao ovo cozinhado nos últimos 6 meses
Haneda et al. ⁴⁶	2012	100	Mediana: 17 meses (12-23 meses)	33%	NA	NA	67%	12/33 (36%)	Prospetivo	Doentes sem ingestão prévia de ovo com IgE positiva para clara ou ovomucoide	IgE clara ou IgE ovomucoide > 50 KU/L
Bartnikas et al. ⁴⁴	2012	169	Mediana: 6,18 anos (1,48-17 anos)	16%	NA	NA	84%	5/27 (18,5%)	Retrospectivo	Doentes provocados com ovo cozinhado	Esofagite eosinofílica
Turner et al. ⁴⁹	2013	236	Mediana: 4,5 anos (2,1-6,8 anos)	36%	NA	NA	64%	31/143 (22%)	Prospetivo	Reação clínica ao ovo nos últimos 12 meses Ou sIgE ovo > 6 KU/L se > 2 anos e ≥ 2 KU/L se < 2 anos TC clara >7 mm se > 2 anos e > 5 mm se < 2 anos	Reação com ovo cozinhado nos últimos 12 meses

NA: não avaliada; NR: não referido

Nos trabalhos que apresentam as taxas de tolerância mais elevadas à clara cozinhada, verificou-se que 41% a 100% da população não tinha exposição prévia ao ovo, podendo estar apenas sensibilizada ao mesmo^{45,46}. A tolerância ao ovo foi avaliada de forma repetida ao longo de 3 anos, durante os quais alguns doentes foram submetidos a mais de uma PPO⁴⁷.

Preditores de tolerância ao ovo cozinhado

• *Preditores clínicos*

História clínica

Não foi possível distinguir os doentes que reagiram à clara cozinhada dos que a toleraram com base na história clínica ou nas reações prévias à ingestão do ovo⁵³.

Uma história clínica de anafilaxia ao ovo não foi preditiva de reação ao ovo cozinhado^{29,48}, tendo-se verificado que o mesmo foi bem tolerado em 71% dos doentes com este antecedente⁴⁹. Por outro lado, 22% dos doentes sem história clínica de reação ao ovo tiveram anafilaxia⁴⁸.

A coexistência de asma e de outras doenças atópicas não teve qualquer influência negativa nos resultados das PPO^{48,49}.

A influência da alergia alimentar a outros alimentos nos resultados das PPO com clara cozinhada não é consensual. Numa população com idade superior a 5 anos, a existência de alergia a outros alimentos parece ter aumentado significativamente o risco de reação ao ovo cozinhado⁵⁴. Noutros estudos, não demonstrou ser um fator de risco para anafilaxia à clara cozinhada⁴⁹ nem útil para prever o resultado da PPO com o ovo cozinhado⁴⁸. No entanto, a alergia alimentar a mais de três grupos de alimentos parece aumentar a probabilidade de uma PPO positiva à clara cozinhada⁴⁹.

Anafilaxia

Nos diferentes estudos, a frequência de anafilaxia variou entre 2,6 e 33 % nos indivíduos reativos (esta última percentagem reporta-se a um trabalho no qual um

de três doentes teve uma reação anafilática) para o ovo cozinhado e 1,6 e 23 % para o ovo cru. Todas as PPO foram realizadas em meio hospitalar, não se tendo observado reações bifásicas⁴⁴.

Na série que apresenta a taxa mais baixa de anafilaxia foi utilizada clara cozinhada liofilizada, à qual tinha sido retirado o ovomucoide, tornando-a mais hipoalergénica²⁷.

A tolerância ao ovo cozinhado não permitiu prever com fiabilidade a gravidade da reação ao ovo cru, uma vez que cerca de 23% dos doentes com tolerância à clara cozinhada tiveram anafilaxia após a ingestão de ovo cru^{29,47}.

Na alergia ao ovo não parece haver efeito matriz, atendendo ao facto não se ter verificado um maior número de casos de anafilaxia nas PPO efetuadas sem efeito matriz^{27,46,52}.

Preditores imunológicos

Os vários autores tentaram explorar a utilidade dos testes cutâneos e serológicos na predição da tolerância à clara cozinhada.

Konstantinou *et al* não observaram diferenças nos TC nem no doseamento de sIgE para a clara entre os doentes com tolerância e os que reagiram ao ovo cozinhado⁴⁵.

Lemon-Mule *et al* também não identificaram preditores clínicos nem imunológicos de tolerância ao ovo cozinhado. Nenhum dos parâmetros avaliados, nomeadamente uma história clínica de anafilaxia, TC com clara, sIgE para clara, ovomucoide ou ovalbumina alcançou um valor preditivo suficientemente alto para identificar as crianças com alergia ao ovo que poderiam tolerar o ovo cozinhado²⁹.

Testes cutâneos com extrato comercial de clara de ovo

Existem resultados divergentes entre os estudos sobre a utilidade dos TC com extrato comercial de clara de ovo na distinção dos doentes que vão tolerar ou reagir à PPO com clara cozinhada.

Alguns autores verificaram que os diâmetros de pápula eram superiores nos doentes que reagiram à clara cozinhada^{29,44,47} e que TC com um diâmetro superior a 10 mm seriam um forte indicador de PPO positiva com

clara cozinhada⁵⁴. No entanto, o valor preditivo positivo dos TC com a clara, no que concerne à previsão do resultado da PPO com clara cozinhada, é baixo, pelo que a sua utilidade na prática clínica é limitada^{44,48}.

Testes cutâneos com clara cozinhada em natureza

Faraj *et al.* efetuaram TC em natureza com clara cozinhada em doentes com mais de 5 anos de idade e que apresentavam TC positivos com o extrato comercial de clara. Os TC com clara cozida em natureza foram negativos em 40 doentes submetidos a PPO com clara de ovo cozinhada. A PPO foi positiva em 3 doentes, tendo sido necessário administrar adrenalina intramuscular em 2. O valor preditivo negativo dos testes cutâneos com o alimento cozinhado foi de 94,8%, pelo que os autores propuseram que este procedimento poderia vir a ser útil como marcador de tolerância ao ovo cozinhado⁴².

IgE específica para ovomucoide

Urisu *et al.*²⁵ avaliaram as sIgE dos doentes que realizaram PPO com clara cozinhada e mostraram que os doentes que reagiram à clara cozinhada tinham níveis mais altos de sIgE para clara e ovomucoide de que os tolerantes. Relativamente à clara crua, os doentes com PPO positiva apresentavam sIgE mais altas para clara do que os que toleraram todas as formas de ovo e uma tendência para níveis de sIgE de ovomucoide mais altos, embora se tenha observado uma sobreposição de valores entre os dois grupos.

Por outro lado, todos os doentes que toleraram a clara crua, exceto um, tinham valores de sIgE para ovomucoide mais baixos. Os autores concluíram que a sIgE para ovomucoide poderia vir a ser usada no futuro para prever a evolução da alergia ao ovo.

No estudo de Ando *et al.*, o doseamento de sIgE para ovomucoide demonstrou melhor *performance* no diagnóstico de alergia ao ovo cozinhado, quando comparado com o doseamento das sIgE de clara e de ovalbumina. Neste estudo, a gravidade da alergia à clara de ovo associou-se também a níveis mais altos de sIgE para clara, ovalbumina e ovomucoide⁵².

Haneda *et al.* propuseram que os níveis de sIgE de ovomucoide fossem utilizados como um marcador de tolerância ao ovo cozinhado. Foi observado que o doseamento da sIgE de ovomucoide foi negativo em 88% dos doentes (21 em 24) com PPO negativa com a clara cozinhada. Mesmo que a sIgE ovomucoide seja negativa, os autores recomendam a realização das PPO em meio hospitalar por razões de segurança, uma vez que três dos doentes com sIgE negativa reagiram à ingestão de ovo cozinhado com queixas cutâneas ligeiras⁴⁶.

Noutro trabalho, 35% (9 em 26) dos doentes com sIgE negativa para ovomucoide reagiram à ingestão de ovo cozinhado. Todos estes doentes tinham TC positivos com clara e 78% tinham sIgE aumentada para a clara de ovo. Não pôde ser estabelecido um valor preditivo positivo superior a 90% para a sIgE de ovomucoide. Os autores concluem que o doseamento da sIgE do ovomucoide não é superior à medição da sIgE da clara, nem aos TC com a mesma, não devendo substituir estes testes diagnósticos⁴⁴.

O doseamento de sIgE para ovomucoide não permite identificar as crianças que vão tolerar o ovo cozinhado²⁹.

IgE específica clara

Os doentes que tiveram PPO positiva com a clara cozinhada demonstraram níveis mais elevados de sIgE para clara do que os tolerantes^{29,47}, tendo estes níveis mais altos estado associados a uma alergia mais persistente ao ovo cozido e cru⁴⁷.

A sIgE para clara demonstrou inclusive uma melhor *performance* na identificação dos doentes que vão tolerar a clara crua do que a sIgE para o ovomucoide e para a ovalbumina⁵².

Lieberman *et al.* encontraram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de sIgE da clara entre o grupo dos tolerantes e o grupo dos reativos à clara cozinhada, tendo avançado com valores preditivos. Verificaram que indivíduos com valores de sIgE inferiores a 2,5 KU/L, que reagiram à ingestão da clara cozinhada, tiveram apenas sintomas ligeiros, que cederam ao tratamento com anti-histamínicos⁵³.

Outros estudos não mostraram diferenças significativas nos valores de sIgE para clara entre os doentes com tolerância e os que reagiram ao ovo cozinhado^{29,45,48}, uma vez que indivíduos com valores muito baixos de sIgE para clara reagiram positivamente à PPO com a mesma, incluindo uma criança com um valor de sIgE de 1,52 KU/L que teve uma reação anafilática. Os autores concluíram que este exame não pareceu ser um fator preditivo confiável do resultado da PPO com a clara cozinhada⁴⁸.

• *Introdução de ovo cozinhado no domicílio*

Foram publicadas *guidelines* sobre alergia ao ovo que recomendam a introdução do ovo cozinhado do domicílio em crianças com mais de 2-3 anos, sem asma e que tenham tido reações cutâneas ligeiras, sem sintomas respiratórios, gastrointestinais ou circulatórios⁵⁵.

No entanto, outros autores recomendam que a introdução da clara cozinhada seja sempre efetuada em meio hospitalar, porque alguns doentes sem história prévia de reação grave⁴⁸ ou com reações prévias ligeiras^{49,53} tiveram anafilaxia na PPO com clara cozinhada.

• *Ingestão de ovo cozinhado pelos tolerantes*

Segurança

A ingestão prolongada de clara cozinhada demonstrou ser um processo seguro e bem tolerado^{29,47}.

De facto, na maioria dos trabalhos que avaliaram a tolerabilidade da ingestão continuada do ovo cozinhado não se observaram reações adversas agudas no domicílio^{29,47}. No entanto, no estudo de Turner *et al.*, duas de 150 crianças com PPO negativa (1,3 %) apresentaram queixas abdominais no domicílio. Não está descrito se repetiram a PPO nem se suspenderam a ingestão de ovo cozinhado⁴⁹.

Qualidade vida

A ingestão de ovo cozinhado melhorou substancialmente a qualidade vida dos doentes e das suas famílias⁵⁰.

Efeitos na saúde

Tal como com a ingestão de LV cozinhado, não foram observados efeitos adversos no peso, altura, índice de massa corporal e permeabilidade intestinal nos doentes que ingeriram diariamente ovo cozinhado²⁹.

Não se verificou agravamento clínico das doenças alérgicas subjacentes (asma brônquica, rinite alérgica e eczema atópico) com a ingestão regular do ovo cozinhado^{29,47}.

Não há relato de desenvolvimento de EE nos doentes que mantiveram a ingestão de ovo cozinhado⁴⁷.

Alterações imunológicas

A evolução, ao longo tempo, do diâmetro da pápula dos TC com a clara de ovo não é unânime entre os autores, o que pode ser explicado em parte pelas diferenças de metodologias usadas.

Em dois estudos, um realizado ao longo de doze meses, sem grupo controlo, e outro com três anos de duração e com grupo controlo, o diâmetro da pápula foi diminuindo ao longo do tempo^{29,47}.

Num estudo retrospectivo, com onze anos de duração, com um grupo controlo, no qual foi avaliada a associação entre a frequência da ingestão de ovo cozinhado e o declínio do diâmetro da pápula dos TC para o ovo e em que foram incluídos indivíduos com história clínica de reação ao ovo, não se verificou qualquer diferença na taxa média de declínio do tamanho dos TC entre o grupo que ingeriu e o que evitou o ovo⁵⁰.

Relativamente à monitorização das sIgE para clara, ovalbumina²⁹ e ovomucoide⁴⁷ verificou-se uma diminuição progressiva dos seus níveis ao longo do tempo.

Observou-se um aumento da IgG₄ da ovalbumina e do ovomucoide^{29,47} nestes doentes, fenómeno semelhante ao que ocorre durante a imunoterapia específica com aeroalergénios e com veneno de himenópteros. Apesar de o papel da IgG₄ na aquisição de tolerância ainda ser objeto de debate, o seu aumento pode ser um indicador da mesma.

Efeito da ingestão de ovo cozinhado na tolerância ao ovo cru

Estudos recentes sugerem que a ingestão regular de ovo cozinhado pode levar a uma imunomodulação semelhante à que ocorre nos processos de desenvolvimento de tolerância, podendo ser benéfica na resolução da alergia ao ovo^{29,45}. Estes estudos advogam que a ingestão regular de ovo cozinhado pode acelerar a aquisição de tolerância ao ovo cru; no entanto foram realizados sem grupo controlo, não permitindo avaliar o significado dos seus resultados.

Num trabalho que incluiu um grupo de controlo retrospectivo constituído por indivíduos em evicção de ovo verificou-se que os indivíduos que toleravam o ovo cozinhado desenvolviam tolerância mais precoce ao ovo cru (cerca de 16 meses mais cedo) do que os que reagem inicialmente ao ovo cozinhado. A maioria (60%) dos doentes reativos ao ovo cozinhado desenvolveu tolerância ao ovo cru, mais cedo e em maior proporção do que os indivíduos do grupo controlo, pelo que se concluiu que a ingestão de ovo cozinhado parece acelerar a aquisição de tolerância ao ovo cru⁴⁷.

CONCLUSÃO

Após a avaliação dos resultados dos estudos citados conclui-se que nos doentes com alergia IgE mediada ao LV e ao ovo, que tolerem os alimentos na sua forma cozinhada, a ingestão dos mesmos parece ser segura e bem tolerada, sem efeitos secundários associados, nomeadamente sem interferência no crescimento, na permeabilidade intestinal e sem agravamento das doenças alérgicas preexistentes.

Não se sabe se a ingestão de LV ou de ovo cozinhados altera a história natural da alergia alimentar quando comparada com a evicção total do alimento, nem está provado que esta ingestão acelere a aquisição de tolerância ao alimento cru.

A introdução do LV e do ovo cozinhados deve ser sempre feita em ambiente hospitalar na presença de pes-

soal médico especializado. Não há indicadores seguros que permitam recomendar a introdução dos alimentos cozinhados no domicílio.

Os fenótipos de APLV e de alergia ao ovo IgE mediadas não estão ainda bem definidos. Não foram encontrados bons preditores de tolerância ao LV ou ao ovo cozinhados. Nem o doseamento de sIgE nem os TC com extrato comercial ou com o alimento cozinhado são fiáveis na identificação de crianças que possam vir a tolerar LV ou ovo cozinhados.

Dado que os preditores de tolerância ao LV e ovo cozinhados são limitados, a PPO permanece o único meio de estabelecer, de forma conclusiva, a tolerância aos alimentos.

Financiamento: Sem apoios financeiros a declarar.

Contacto

Sónia Rosa
Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa

REFERÊNCIAS

1. Sicherer SH. Food Allergy. *Mount Sinai J Medicine* 2011;78:683-96.
2. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-55.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, *et al.* The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 638-46.
4. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3):1631-7.
5. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116: 862- 7.
6. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1413-7.
7. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1172-7.
8. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Re-defining food allergy phenotypes and management paradigm: is it time for individualized egg allergy management? *Clin Exp Allergy* 2011; 41, 609-11.

9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60:261-77.
10. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62:758-65.
11. Kim J, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier E, Sampson H. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-131.
12. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (2): 342-7.
13. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A, Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 234-7.
14. Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1116-22.
15. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Restelli AR, Biasucci G, Galli CL, et al. Meat allergy: II. Effects of food processing and enzymatic digestion on the allergenicity of bovine and ovine meats. *J Am Coll Nutr* 1995;14: 245-50.
16. Coombs RR, McLaughlan P. Allergenicity of food proteins and its possible modification. *Ann Allergy* 1984;53:592-6.
17. Pomés A. Relevant B Cell Epitopes in Allergic Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:1-11.
18. Chatchatee P, Järvinen K-M, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on β - and κ -casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1256-62.
19. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
20. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(10):1599-606.
21. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293-7.
22. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-32.
23. Teuber SS. Hypothesis: the protein body effect and other aspects of food matrix effects. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 111-16.
24. Gruber P, Becker W, Hofmann T. Influence of the maillard reaction on the allergenicity of rAra h 2, a recombinant major allergen from peanut (*Arachis hypogaea*), its major epitopes, and peanut agglutinin. *J Agric Food Chem* 2005;53:2289-96.
25. Takagi K, Teshima R, Okunuki H, Sawada J. Comparative study of in vitro digestibility of food proteins and effect of preheating on the digestion. *Biol Pharm Bull* 2003;26: 969-73.
26. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
27. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.
28. Shin M, Han Y, Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:96-101.
29. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
30. Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:587-8.
31. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64: 198-201.
32. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:42-7.
33. Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1581-5.
34. Libbers L, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, van der Meulen GN, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1067-70.
35. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:180-6.
36. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Munoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-90.
37. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4): 444-51.
38. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro and in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1031-5.

39. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, *et al.* Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:309-13.
40. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-4.
41. Faraj Z, Kim HL. Skin prick testing with extensively heated milk or egg products helps predict the outcome of an oral food challenge: a retrospective analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;11:8:5.
42. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, *et al.* Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1561-70.
43. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, *et al.* Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:610-2.
44. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:354-60.
45. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, *et al.* Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-5.
46. Haneda Y, Kando N, Yasui M, Kobayashi T, Maeda T, Hino A, *et al.* Ovomucoids IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1681-2.
47. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, *et al.* Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
48. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, *et al.* Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.
49. Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, *et al.* Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-5.
50. Tey D, Dharmage SC, Robinson MN, Allen KJ, Gurrin LC, Tang ML. Frequent baked egg ingestion was not associated with change in rate of decline in egg skin prick test in children with challenge confirmed egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1782-90.
51. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, *et al.* A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706-12.
52. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, *et al.* Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
53. Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1682-4.
54. Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61:900-1.
55. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Duqué P, Brathwaite N, *et al.* British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116-29.