

**U.**PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

**ALERGIAS E INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES**  
**– NOVAS PERSPETIVAS –**

---

Helena Maria Carvalho Monte

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues

Porto, Junho de 2015

Helena Maria Carvalho Monte

## **ALERGIAS E INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES – NOVAS PERSPETIVAS**

Artigo de Revisão Bibliográfica do  
Mestrado Integrado em Medicina  
submetido no Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2014/2015

Orientadora: Marta Salgado Rodrigues  
Categoria: Assistente Hospitalar de  
Gastroenterologia e Assistente da  
Unidade Curricular de Medicina I no  
ICBAS/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge  
Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto.

**Correspondência:**

Rua Joaquim Ferreira, nº 132, Riba de Ave

4765-251 Riba de Ave

helenamonte@gmail.com

Telemóvel: 912196370

## Índice

Resumo.....	6
Abstract .....	7
Introdução.....	8
Capítulo I: ALERGIAS ALIMENTARES.....	9
Epidemiologia .....	9
Sintomatologia.....	10
Diagnóstico.....	11
– Testes cutâneos ( <i>Skin Prick Test</i> ):.....	11
– IgE sérico específico: .....	12
– Teste de contacto atópico: .....	13
– Dieta de eliminação: .....	13
– Testes de Provocação Oral: .....	13
Tratamento .....	14
Alergias Não Mediadas por IgE:.....	15
– Enterocolite induzida por proteínas alimentares .....	15
– Enteropatia induzida por proteínas alimentares.....	16
Alergias Mistas (IgE e não IgE mediadas): .....	16
– Esofagite eosinofílica.....	16
– Gastroenterite eosinofílica.....	19
– Proctocolite eosinofílica.....	20
Capítulo II: INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES.....	23
Epidemiologia .....	23
Etiologia .....	23
Sintomatologia.....	26
Diagnóstico.....	27
– Exclusão alimentar, melhoria sintomática e desafios alimentares .....	27
– Testes Respiratórios.....	27
– Endomicroscopia Laser Confocal.....	28
– Testes não validados.....	28
Tratamento .....	29

Capítulo III: PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O GLÚTEN .....	30
Alergia ao trigo .....	30
Doença Celíaca .....	31
Intolerância ao glúten não doença celíaca .....	32
Conclusão.....	34
Referências Bibliográficas: .....	35

### Índice de Figuras:

<b>Figura 1:</b> Tipos de reações alimentares adversas.....	8
<b>Figura 2:</b> Sinais e sintomas das alergias alimentares... ..	11
<b>Figura 3:</b> Realização de teste cutâneo para diagnóstico de alergia alimentar.....	12
<b>Figura 4:</b> Achados típicos de esofagite eosinofílica.....	18
<b>Figura 5:</b> Colonoscopia e biópsia de cólon de um paciente com colite eosinofílica.....	21
<b>Figura 6:</b> Relação entre os FODMAPs e os sintomas gastrointestinais.....	25
<b>Figura 7:</b> Classificação das perturbações relacionadas com o glúten.....	30
<b>Figura 8:</b> Algoritmo para o diagnóstico diferencial das diferentes perturbações relacionadas com o glúten.....	33

### Índice de Tabelas:

<b>Tabela 1:</b> Indicações para a realização dos testes de provocação oral .....	14
<b>Tabela 2:</b> Patologias gastrointestinais desencadeadas por alérgenos alimentares .....	22
<b>Tabela 3:</b> Fontes dietéticas e mecanismos dos químicos alimentares nos sintomas gastrointestinais.....	23
<b>Tabela 4:</b> Exemplos de fontes dietéticas de FODMAPs .....	26
<b>Tabela 5:</b> Testes não validados para diagnóstico de intolerâncias alimentares.....	28
<b>Tabela 6:</b> Critérios de diagnóstico de doença celíaca .....	32

**Lista de Abreviaturas:**

**AA** – Alergia Alimentar

**Anti-AGA** – anticorpo anti-gliadina deaminada

**Anti-EMA** – anticorpo anti-endomísio

**Anti-tTG** – anticorpo anti-transglutaminase

**DC** – Doença Celíaca

**EDA** – Endoscopia Digestiva Alta

**EDB** – Endoscopia Digestiva Baixa

**EEo** – Esofagite Eosinofílica

**FODMAPs** - *Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*

**GEO** – Gastroenterite Eosinofílica

**HLA** – Antígeno Leucocitário Humano

**IA** – Intolerância Alimentar

**IgE** – Imunoglobulina E

**IGNDC** – Intolerância ao Glúten não Doença Celíaca

**IL**- Interleucina

**PEo** – Proctocolite Eosinofílica

**SII** – Síndrome do Intestino Irritável

**Th** – Células T helper

**TNF** – Fator de Necrose Tumoral

## Resumo

As alergias e intolerâncias alimentares têm ganho importância na comunidade científica médica devido à sua crescente prevalência, ao forte impacto na vida do paciente e às novas formas de tratamento. As reações adversas alimentares resultam da ingestão de um alimento ou constituintes. Podem ter uma causa imunológica e serem desencadeadas por anticorpos imunoglobulina E específicos (alergias imunoglobulina E mediadas) ou podem ser resultado de mecanismos imunológicos desencadeados por células ou outros mediadores do sistema imunológico (alergias não imunoglobulina E mediadas). As reações adversas sem causa imunológica representam o grupo das intolerâncias alimentares.

Esta dissertação tem como propósito uma revisão da literatura nacional e internacional acerca das reações alimentares adversas, com especial enfoque sobre as patologias diretamente relacionadas com o trato gastrointestinal e as novas formas de tratamento.

Foram analisados artigos selecionados com recurso a diversas plataformas de pesquisa, desde *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Ebsco*, *Medscape*, focados nas diversas patologias relacionadas com as alergias e intolerâncias alimentares.

Foram abordadas as manifestações, diagnóstico e tratamento das alergias mediadas por imunoglobulina E, por células e mistas, como a esofagite, gastroenterite e proctocolite eosinofílica. Também foram desenvolvidos os mecanismos das intolerâncias alimentares e as dietas de exclusão, nomeadamente sem *Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*. Por fim, destacam-se as perturbações relacionadas com o glúten.

**Palavras-Chave:** Alergias Alimentares, Intolerâncias Alimentares, Glúten, FODMAPs, Intolerância ao Glúten Não Doença Celíaca, Dieta de eliminação

## Abstract

The field of food allergies and intolerances has recently gained importance in the scientific and medical communities not only due to its rising prevalence and the heavy toll such diseases have on the lives of patients but also due to the new forms of treatment that have recently been developed. Adverse food reactions are caused by ingestion of a particular food or its constituents. Its cause may be either immunological, in which case the reaction is triggered by specific immunoglobulin E antibodies (immunoglobulin E mediated allergies), or they might be a result of immunological mechanisms triggered by cells or other immune system mediators (non-immunoglobulin E mediated allergies). Adverse food reactions with no immunological source are commonly described as food intolerances.

In this dissertation, an overview of Portuguese and international literature regarding adverse food reaction is presented. Special attention is given to the thematic of the pathologies directly related to the gastrointestinal tract and the novel treatments that have arisen.

The collection of scientific papers analysed in this study was selected through the use of search platforms such as Pubmed, Science Direct, Ebsco and Medscape and focusing on the diverse pathologies related to food allergies and intolerances.

In this document, the manifestations, diagnosis and treatment of immunoglobulin E mediated allergies, both by cells and of mixed cause, such as esophagitis, gastroenteritis and eosinophilic proctocolitis are approached. The mechanisms of food intolerances and exclusion diets are also exposed, namely the diets without Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides and Polyols. The gluten related perturbations are also summarized in this study.

**Keywords:** Food Allergy, Food Intolerance, Gluten, FODMAPs, Non-coeliac Gluten Sensitivity, Food Exclusion Diet



## Introdução

As alergias e intolerâncias alimentares (IA) são uma problemática crescente nos dias que correm e têm um impacto negativo na economia familiar, interações sociais, absentismo laboral e escolar, bem como na qualidade de vida dos indivíduos [1, 3].

As alergias alimentares (AA) são patologias muito heterogéneas, quer em termos da patofisiologia quer em termos de manifestações clínicas [4]. Apesar da terminologia para esta temática ser bastante divergente em diferentes partes do globo, o termo AA refere-se a uma resposta imune diretamente relacionada com os alimentos. Em 2010, a *Unites States National Intitutes of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) definiu AA como uma reação adversa decorrente de uma resposta imune específica que ocorre de forma reprodutível após a exposição a um dado alimento [5]. Esta definição engloba as respostas imunes mediadas por Imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou a combinação das duas [4, 6].

As IA distinguem-se das alergias por não estarem relacionadas com uma resposta imune. As intolerâncias são reações adversas que se desenvolvem após a ingestão de determinado alimento. Esta patologia pode ser mediada por mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos ou idiopáticos [6-9]. Apresenta-se, de seguida, um esquema que mostra as reações alimentares adversas e a sua divisão por categorias (Figura 1).

Este documento pretende apresentar uma revisão das reações adversas alimentares. No capítulo I serão descritas as alergias alimentares, no capítulo II as intolerâncias alimentares e no capítulo III as perturbações relacionadas com o glúten.

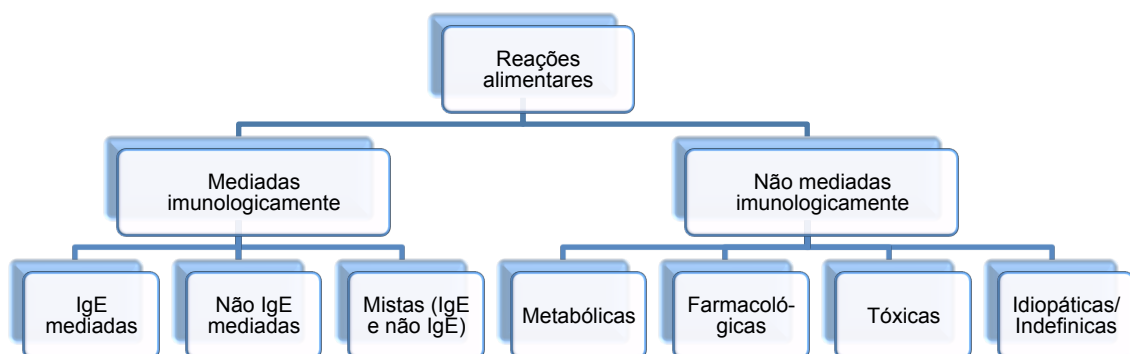


Figura 1 Tipos de reações alimentares adversas (Adaptado de [1])

## Capítulo I: ALERGIAS ALIMENTARES

Neste capítulo serão abordadas as AA. Primeiro falaremos de aspetos gerais como a epidemiologia, sintomatologia, diagnóstico e tratamento. Finalmente vamos destacar os casos particulares de alergias não mediadas por IgE e alergias mistas.

### Epidemiologia

As AA são um problema crescente nos dias que correm. Vários estudos têm demonstrado um aumento de casos de AA na população. Nos Estados Unidos da América (EUA) houve um aumento de 18% nas AA entre 1997 e 2007<sup>[4]</sup>. Em 1997 estimava-se uma prevalência de 3,3% de AA em crianças nos EUA contra 3,9% em 2007. Contudo, alguns autores referem que este aumento pode ser devido a uma maior consciencialização do problema e maior relato do problema, ao invés de um verdadeiro aumento da prevalência<sup>[3, 10]</sup>.

Torna-se difícil determinar com precisão a prevalência das AA. Estas podem ser influenciadas pelas diversas definições existentes, metodologias dos estudos populacionais, variações geográficas, idade, exposição dietética e muitos outros fatores<sup>[11]</sup>. A maioria dos estudos relata uma prevalência superior a 1-2% e inferior a 10% na população mundial<sup>[4, 11]</sup>. Esta patologia afeta mais crianças do que adultos, estima-se uma prevalência de 8% e 5%, respetivamente. Dentro das diversas AA descritas, as mais comuns em crianças são ao leite de vaca (2,2%), ao amendoim (1,8%) e aos frutos de casca rija (1,7%). Já no grupo dos adultos as mais prevalentes são as alergias ao marisco (1,9%), frutos (1,6%) e vegetais (1,3%)<sup>[11]</sup>.

Os estudos de prevalência das AA podem basear-se apenas no relato pela própria pessoa, em resultados de testes diagnósticos ou nos testes de provocação oral com determinados alimentos. Nos diversos estudos publicados percebe-se uma maior prevalência de AA naquelas que utilizam o relato pelo próprio como método de avaliar a prevalência. Nos estudos por provocação oral a prevalência varia de 0,1% a 4,3% nas frutas e frutos de casca rija, 0,1% a 1,4% nos vegetais, e inferior a 1% no trigo, soja e sésamo. Já nos estudos que incluem os autorrelatos e testes cutâneos a prevalência varia de 0% a 4,3% para frutos, 2,7% para vegetais, 4,5% para frutos de casca rija, 1,2% para o trigo e 0,6% para a soja<sup>[4]</sup>.

Nos estudos realizados na Europa também se demonstram contrastes de prevalência. Nos estudos que utilizam o autorrelato são apresentadas prevalências de alergia ao leite de vaca, ovo, trigo, soja, amendoim, frutos de casca rija, peixe e marisco de 6,0%, 2,5%, 3,6%, 1,5%, 0,4%, 1,3%, 2,2% e 1,3%, respetivamente. A prevalência nos estudos de provocação oral a alergias ao leite de vaca, ovo, trigo, soja, amendoim, frutos de casca rija, peixe e marisco foram de 0,6%, 0,2%, 0,1%, 0,3%, 0,2%, 0,5%, 0,1% e 0,1%, respetivamente<sup>[12]</sup>.

## Sintomatologia

Na presença de um paciente em que se suspeita de uma AA o mais importante inicialmente será colher uma história clínica detalhada. Esta deve incidir sobre os hábitos dietéticos e possíveis alergéneos, tempo e cronicidade dos sintomas e a severidade dos mesmos. No caso de crianças, será também relevante avaliar o estado nutricional e o seu crescimento. Questionar o facto de existir reprodutibilidade dos sintomas após exposição ao alergéneo ou não será também relevante. É também necessário abordar a história familiar, problemas de saúde prévios, incluindo doenças alérgicas e realizar um exame físico completo. Este último muitas vezes pode revelar-se inocente, mas pode haver coexistência de rinite alérgica e dermatite atópica <sup>[13, 14]</sup>.

A apresentação clínica de uma alergia alimentar pode ser muito variável, desde os sintomas presentes, ao tempo de aparecimento e à severidade do quadro. Pode apresentar sintomas cutâneos (eritema, prurido, urticária, angioedema), oculares (prurido, eritema conjuntival, edema periorbital), respiratórios (congestão nasal, prurido, rinorreia, edema da laringe, tosse, aperto torácico, dispneia, utilização de músculos acessórios), gastrointestinais (edema dos lábios, língua e palato, náuseas, dor abdominal em cólica, refluxo, vómito, diarreia, recusa alimentar e perda de peso), cardiovasculares (taquicardia, hipotensão, vertigem, tontura, perda de consciência), entre outros <sup>[4, 14]</sup>. Na figura 2 são apresentados os sintomas que podem surgir nos casos de AA. Esta sintomatologia pode ser desencadeada pela ingestão, inalação ou contacto com a pele de determinado alergéneo alimentar <sup>[14]</sup>.

A severidade das reações alérgicas varia de acordo com a quantidade de alimento ingerido, ingestão de outros alimentos concomitantemente e o modo de preparação da comida. Também pode ser influenciada pela idade do paciente e rapidez da absorção do alergéneo, bem como presença de outras comorbilidades, como asma e dermatite atópica.

É importante notar que os episódios anteriores não são os melhores preditores da severidade dos episódios seguintes embora haja uma maior probabilidade de uma reação severa no futuro, no caso de a anterior ter sido também desse carácter.

As AA podem também levar a episódios de anafilaxia. Neste caso há o rápido surgimento de uma reação adversa que pode conduzir à morte se não for rapidamente identificada e tratada <sup>[4]</sup>.

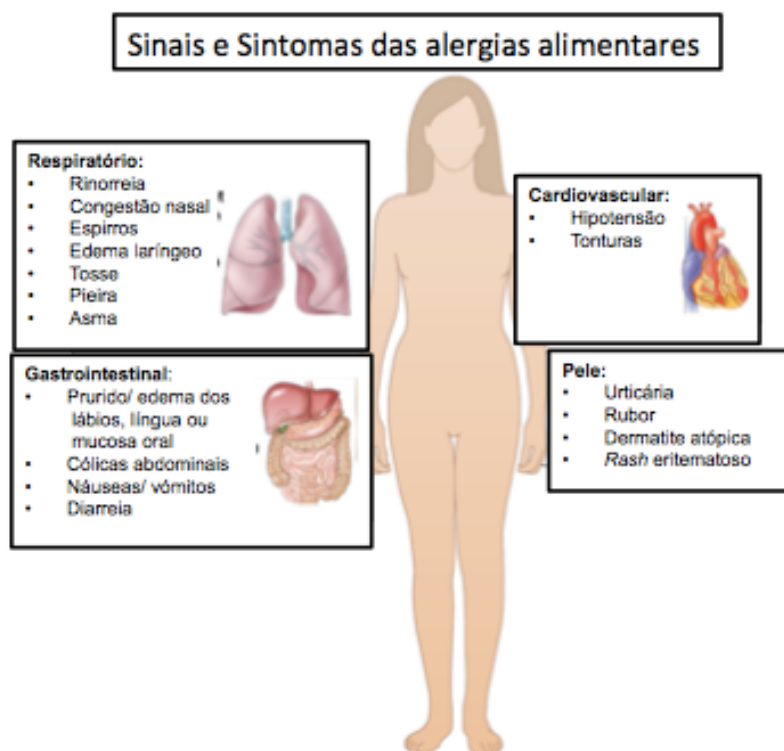


Figura 2 Sinais e sintomas das alergias alimentares agrupados por sistemas de órgãos (Adaptado de [15, 16])

## Diagnóstico

Uma anamnese detalhada é a melhor ferramenta para o diagnóstico de uma AA. Na história clínica é necessário ter em atenção o possível alimento suspeito da alergia e, deste modo, tentar determinar a quantidade de alimento ingerido que leva à reação, o tempo entre a ingestão e a reação, o número de vezes que já aconteceram episódios semelhantes e outros detalhes relevantes <sup>[10]</sup>.

Não existem, até ao momento, critérios de diagnóstico específicos para alergias alimentares. São muitos os testes subsidiários que é possível realizar como complemento à história clínica e que podem validar a suspeita. De entre eles destacam-se: os testes cutâneos, IgE sérico específico, teste de contacto atópico e testes de provocação oral <sup>[3]</sup>.

### – Testes cutâneos (*Skin Prick Test*):

Os testes cutâneos pretendem avaliar a sensibilização a determinados alérgenos. São simples, rápidos e devem ser realizados no consultório de um médico especializado, devido aos cuidados necessários na sua realização e interpretação.

Utilizam-se extratos padronizados de certos alérgenos e injetam-se habitualmente no

antebraço ou no dorso. A reação desencadeada é medida após 15 minutos. É necessário utilizar uma solução salina para controlo negativo e uma solução com histamina para controlo positivo da reação. Na figura 3 está representada a forma como estes testes são realizados. São considerados testes positivos aqueles em que há formação de uma pápula com pelo menos 3mm de diâmetro. Quanto maior a reação, mais provável será a presença de uma reação alérgica. Um resultado negativo é útil para excluir o quadro de alergia alimentar, mas um resultado positivo não nos permite concluir com certeza que existe um quadro alérgico. Estes testes têm valores preditivos negativos de cerca de 95% quando existem reações mediadas por IgE [2, 14, 15, 17].

Diversas variáveis precisam de ser tidas em conta de forma a interpretar corretamente o resultado de um teste cutâneo, tais como: modo de leitura do diâmetro da pápula, tempo, idade, sexo e local do teste [14].

Estes testes são utilizados para auxiliar no diagnóstico de AA mas não são diagnósticos quando utilizados isoladamente e devem ser interpretados de acordo com a história clínica [2, 5].



**Figura 3 Demonstração da realização de um teste cutâneo para diagnóstico de alergia alimentar (Retirado de [2] )**

#### – IgE sérico específico:

A determinação da IgE específica auxilia apenas na identificação de AA mediadas por IgE ou nas reações mistas. O teste comercial mais amplamente disponível é o *ImmunoCap*<sup>®</sup>, que permite medir a IgE específica no sangue. O valor de corte utilizado é de 0,35kU/L para excluir uma alergia alimentar, mas não é útil para afirmar o diagnóstico de AA. Na maioria das vezes este teste precisa de ser confirmado com um teste de provocação oral subsequente [17].

Além disso, é essencial que a interpretação deste teste seja feita de acordo com a história clínica. Mesmo que o teste seja negativo e o nível de suspeição muito elevado, não deve ser descartada a possibilidade de existir alergias alimentares <sup>[15]</sup>. Os níveis de IgE específico não se correlacionam com a gravidade da reação <sup>[2, 5]</sup>.

– **Teste de contacto atópico:**

A utilização deste método não é recomendada como teste diagnóstico pelo facto de não haver padronização para a sua realização e interpretação e também por não se ter encontrado vantagem sobre os testes cutâneos e IgE específico <sup>[14, 17]</sup>.

– **Dieta de eliminação:**

Pretende-se que o paciente suspenda o(s) alimento(s) suspeitos durante cerca de 2-6 semanas. A dieta deve ser cuidadosamente monitorizada e os resultados avaliados, de forma a estabelecer o diagnóstico. Assim, evita-se que sejam excluídos alimentos desnecessários da dieta. Se os sintomas apresentados pelo paciente não melhorarem com a eliminação de certos alimentos é muito pouco provável que se trate de uma reação alérgica.

Este teste serve para diagnóstico, mas também terapêutico, quando se descobre qual o alimento que provoca a reação e se suspende da dieta <sup>[2, 14]</sup>.

– **Testes de Provocação Oral:**

Estes testes são considerados os únicos fidedignos para estabelecer o diagnóstico de AA. Consistem na administração de alimentos e/ou placebo, em doses sucessivamente maiores a intervalos regulares, sob supervisão de pessoal especializado. Devem ser realizados com monitorização de possíveis reações adversas e num local com capacidade de resposta perante uma emergência.

Os testes de provocação oral podem ser realizados de diferentes formas. Se realizados com o conhecimento da natureza da substância ingerida (alimentos vs. placebo) pelo médico e paciente são designados por abertos. Quando apenas o médico sabe a natureza da substância ingerida designam-se por simples cegos. Caso nenhuma das partes tenha o conhecimento da natureza da substância são designados duplamente cegos.

Os testes duplamente cegos para provocação oral são considerados os *gold standard*. Estes testes necessitam, no entanto, de ser realizados por pessoal especializado, a sua execução é demorada, são dispendiosos e tem risco de anafilaxia. Outra desvantagem destes testes é que não existem critérios definidos para o que é considerado uma reação alimentar alérgica positiva. Por todos estes pontos negativos, os testes de provocação oral não se

encontram ainda muito disseminados nos meios clínicos [3, 14, 17].

Na tabela 1 são apresentadas de forma sistematizada as indicações para a realização dos testes de provocação oral [14, 15, 17].

**Tabela 1 Indicações para a realização dos testes de provocação oral para diagnóstico de alergias alimentares (Adaptado de [2])**

<b>Indicações para testes de Provocação Oral:</b>
Diagnóstico inicial de alergia alimentar
Monitorização da resolução da alergia (avaliar tolerância)
Avaliar grau de tolerância ou sensibilidade
Determinar se o alérgeno alimentar associado a dermatite atópica causará reação imediata
Expandir dieta demasiado restritiva em doentes com reações alimentares não mediadas imunologicamente
Avaliar a possibilidade de tolerância do alérgeno após processamento do mesmo (por exemplo, após ser cozinhado)

## Tratamento

Atualmente, ainda não existe um tratamento curativo para as AA. A melhor estratégia para controlo desta patologia passa por evitar o(s) alérgeno(s) em questão. Os pacientes devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar. Uma relação entre médico-paciente neste tipo de patologias torna-se crucial, de modo a encorajar o doente na adesão aos tratamentos e no reconhecimento precoce de possíveis reações alimentares adversas [2, 18].

Na abordagem das AA é essencial evitar o alérgeno e ler atentamente os rótulos alimentares. Um acompanhamento nutricional e vigilância do crescimento são cruciais no seguimento de uma criança com uma AA [19]. Se algum alimento tiver de ser suspenso da dieta, os pacientes devem ser acompanhados de perto por um nutricionista, de modo a rever frequentemente o estado nutricional.

Sabe-se que a reatividade ao alérgeno varia de pessoa para pessoa. Algumas pessoas necessitam de uma pequena quantidade para desenvolver reações graves, enquanto outras têm reações alérgicas pouco perceptíveis com quantidades maiores [2].

Os pacientes ou os seus cuidadores devem ser instruídos de como reagir perante a ingestão acidental de um alérgeno. Sintomas ligeiros como o prurido e urticária podem responder inicialmente aos anti-histamínicos. Todavia, estes sintomas podem preceder quadros anafiláticos graves sendo, por isso, importante a vigilância destes doentes em meio hospitalar. Caso o quadro progrida e hajam sintomas de anafilaxia, como tosse, pieira, dispneia, sensação de morte iminente, o fármaco mais eficaz é a adrenalina intramuscular. Se

os sintomas não melhorarem dentro de 5-10 minutos poderá ser necessário a administração de uma segunda dose de adrenalina [2, 14, 18].

A imunoterapia tem sido estudada como forma de tratamento das AA. São administradas doses crescentes de um alergéneo alimentar durante alguns meses de modo ao organismo desenvolver tolerância [19]. O objetivo da imunoterapia é a ausência de resposta ao alergéneo e uma tolerância permanente. Existem várias formas de administração, sendo a oral a preferida, mas também pode ser por via sublingual e subcutânea [20]. Os estudos ainda não são consistentes para esta terapêutica ser disponibilizada [19, 21].

### **Alergias Não Mediadas por IgE:**

Um grupo restrito de AA não se deve a uma resposta imunológica IgE mediada, mas sim a mecanismos imunológicos mediados por células. Nestes casos os testes que detectam anticorpos anti-IgE não são úteis. Este grupo de AA pode ser devido a um processamento anormal de antígenos e/ou mecanismos mediados por células.

#### **– Enterocolite induzida por proteínas alimentares**

Esta síndrome é diagnosticada mais frequentemente em lactentes com cerca de uma semana a 3 meses de idade. Os sintomas mais comuns são vômitos e diarreia que podem originar desidratação [22]. Em um terço dos lactentes pode também surgir acidose. Atraso no crescimento e distensão abdominal podem também estar presentes [23]. Os alimentos mais implicados nesta síndrome são o leite de vaca e as proteínas do leite de soja, mas outros alergéneos como o trigo, arroz, amendoim, frango, peru, nozes e peixe podem estar associados no caso de diagnóstico em indivíduos adultos [24].

As fezes podem conter sangue oculto, neutrófilos e eosinófilos. Biópsias do jejuno mostram vilosidades achatadas, edema, aumento do número de linfócitos, eosinófilos e mastócitos [25, 26].

O mecanismo imunológico ainda não é totalmente conhecido, mas alguns estudos sugerem que os antígenos alimentares induzem a secreção de TNF- $\alpha$  pelas células mononucleares locais. Outros estudos sugerem, no entanto, que a enterocolite se deve a uma baixa expressão de receptores do TGF- $\beta$  tipo 1 [22, 26].

O diagnóstico pode ser estabelecido quando há uma resolução dos sintomas dentro de 72 horas após suspensão do(s) alimento(s) e se verifica que os testes de provocação oral provocam os sintomas. Nestes testes administra-se 0,3-0,6 g/Kg do alergéneo suspeito e monitoriza-se as contagens de leucócitos no sangue periférico. Os vômitos surgem dentro de 1-4 horas, enquanto que a diarreia surge após 4-8 horas. Os neutrófilos no sangue periférico



umentam pelo menos 3500 células/mm<sup>3</sup> em cerca de 4-6 horas após o desenvolvimento dos sintomas [6, 25, 27].

O tratamento desta patologia consiste na eliminação do alergéneo implicado. É importante o seguimento por profissionais especializados de modo a manter uma alimentação adequada e sem restrições alimentares desnecessárias [27].

#### – Enteropatia induzida por proteínas alimentares

As enteropatias apresentam-se habitualmente nos primeiros meses de vida com diarreia e insuficiente aumento de peso. Em cerca de 80% há esteatorreia ligeira a moderada. Podem surgir também vómitos, atraso do crescimento e malabsorção. O leite de vaca é o alergéneo mais comum, embora a soja, os ovos, o trigo, o arroz, o frango e o peixe também possam estar implicados na patologia [28-30].

O diagnóstico é estabelecido quando se identifica o alergéneo e ao eliminá-lo da dieta, há resolução completa dos sintomas em dias a semanas. Na endoscopia é possível visualizar uma atrofia irregular das vilosidades e nas biopsias há um predomínio de células mononucleares e pequeno número de eosinófilos. Pode surgir anemia em 40% dos doentes e uma percentagem maior de crianças apresenta perda proteica. A resolução das lesões intestinais pode demorar 6 a 18 meses após eliminação do alergéneo [6, 30].

A Doença Celíaca (DC), apesar de ser parte integrante deste grupo de patologias, não será aqui abordada mas sim no Capítulo III – Perturbações Relacionadas com o Glúten.

#### Alergias Mistas (IgE e não IgE mediadas):

Este grupo de patologias pode ser causado por uma resposta mediada por IgE e/ou não mediada por IgE. A esofagite, gastroenterite e proctocolite eosinofílicas apresentam caracteristicamente uma infiltração por eosinófilos nos respetivos órgãos e também eosinofilia periférica em mais de 50% dos indivíduos. Nos pacientes em que ocorre uma resposta imune mediada por IgE desencadeada pelos alimentos há, geralmente, uma associação com outras doenças atópicas, concentrações séricas elevadas de IgE, teste cutâneos positivos a vários alimentos, eosinofilia periférica, anemia por défice de ferro e hipoalbuminemia [6].

#### – Esofagite eosinofílica (EEO)

Esta patologia é mais comum em crianças, especialmente do sexo masculino. Encontra-se muitas vezes associada a outras doenças atópicas, tais como a dermatite atópica, rinite/ sinusite, asma e AA. Nas crianças há atopia em cerca de 50-80%. Já nos adultos as taxas são mais baixas [31].

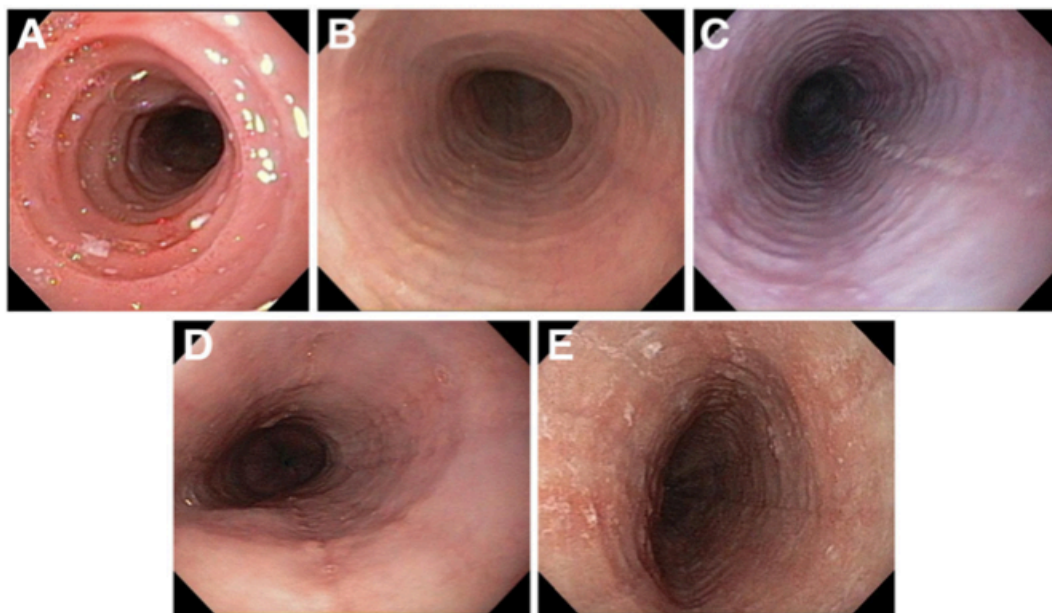
A patofisiologia da EEO ainda não está totalmente esclarecida. As evidências sugerem que a doença está associada a uma resposta celular mediada por células Th2. Nestes pacientes foram encontrados níveis elevados destas células, bem como de interleucina (IL) 4, 5 e 13 e mastócitos. As interleucinas são essenciais na ativação e recrutamento de eosinófilos para o local. Algumas evidências sugerem também uma predisposição genética associada ao gene da eotaxina 3, uma quimiocina envolvida na acumulação e adesão de eosinófilos, que se encontra hiperexpressa nos pacientes com EEO [32].

Nas crianças, pode apresentar-se com sintomas de regurgitação, vômitos, irritabilidade, recusa alimentar, saciedade precoce e atraso no crescimento. Já nos adultos a sintomatologia pode ser ligeiramente diferente, apresentando-se com disfagia e impactação, dor torácica e epigastralgias [6].

Segundo as indicações publicadas em 2011, a EEO é definida como uma “doença imune crónica mediada por antigéneos, caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e inflamação eosinofílica predominante”. Para o seu diagnóstico são necessários 3 critérios: sintomas de disfunção esofágica, mais de 15 eosinófilos por campo de maior ampliação e eosinofilia limitada ao esófago, tendo sido já excluídas outras causas de eosinofilia esofágica [32-34].

É importante considerar a EEO na avaliação da deglutição e sintomas do trato gastrointestinal superior anormais. Estudos ao longo dos últimos anos têm demonstrado que EEO é agora uma das principais causas de disfagia esofágica entre pacientes adultos, perdendo apenas para a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) [35].

Na endoscopia digestiva alta (EDA) podemos ver diversas alterações, desde mucosa em anel, ulcerações, pápulas esbranquiçadas ou estenoses, mas estas alterações podem não estar presentes em cerca de um terço dos pacientes com EEO [6, 32]. Na figura 4 são demonstradas algumas dessas alterações observadas na endoscopia [36].



**Figura 4** Achados endoscópicos típicos de esofagite eosinofílica. A – Anéis esofágicos e estreitamento do calibre do esófago. B – Anéis discretos. C – Anéis e sulcos lineares, palidez da mucosa e diminuição da vasculatura. D – Sulcos lineares, diminuição da vasculatura e palidez. E – Sulcos lineares e exsudados, palidez da mucosa e diminuição da vasculatura. (Retirado de[24])

O tratamento desta entidade tem como objetivo a melhoria clínica e histológica, bem como a correção e prevenção de complicações<sup>[31]</sup>. Os corticóides tópicos são os fármacos de primeira linha. A fluticasona e o budesonide melhoram os sintomas, diminuem a eosinofilia e são bem tolerados<sup>[37, 38]</sup>. Após a descontinuação destes fármacos é habitual haver recorrência sintomática na maioria dos doentes. Os corticóides sistémicos não devem ser a primeira escolha, devido aos seus efeitos colaterais<sup>[32]</sup>. Por isso, os corticóides sistémicos são reservados para terapia de segunda linha, quando os corticóides tópicos não são efetivos, ou como primeira linha em crianças com sintomas severos, malnutrição, intolerância alimentar, e desta forma, é necessário uma resposta rápida para melhoria sintomática<sup>[31]</sup>.

Pelos mecanismos imunes destacados acima, supõem-se que os antagonistas dos leucotrienos possam ser uma opção no tratamento desta patologia. O Montelukast ainda não é utilizado habitualmente, encontra-se ainda reservado para terapias de segunda linha<sup>[31, 39]</sup>.

O Anti-IL-5 (mepolizumab), por interferir na patogénese da EEO, tem demonstrado melhoria dos sintomas e redução dos níveis de eosinófilos no esófago. Também o anticorpo anti-IgE (omalizumab) tem-se mostrado eficaz noutras condições atópicas, mas ainda não está recomendado para o tratamento desta patologia<sup>[31, 40]</sup>.

Pelo facto de os alergéneos alimentares contribuírem para a patogénese da EEO em muitos pacientes, a identificação e eliminação dos ditos alergéneos é eficaz na resolução do quadro clínico<sup>[31]</sup>.

Uma fórmula elementar, composta por aminoácidos, hidratos de carbono e triglicérideos

de cadeia média, é livre de alergéneos e mostrou uma eficácia muito elevada no tratamento de crianças com EEO. Os sintomas e a eosinofilia melhoraram em 2-6 semanas de dieta e em alguns relatos há melhoria em apenas 9 dias. As desvantagens deste tipo de dieta são os preços elevados, a falta de sabor, ser extremamente restritiva e ter efeitos adversos na qualidade de vida <sup>[31, 41]</sup>.

Uma outra abordagem possível é a eliminação dos 6 alergéneos alimentares mais comuns: leite, ovos, trigo, soja, marisco e nozes. Estudos demonstram que 74% dos indivíduos têm uma diminuição para menos de 10 eosinófilos por campo de maior ampliação e 95% apresentam uma melhoria sintomática <sup>[31, 42]</sup>.

Uma última abordagem possível é a eliminação dos alergéneos identificados nos testes realizados. Após eliminação do alergéneo há uma melhoria clínica e histológica <sup>[31]</sup>.

A dilatação endoscópica está reservada para aqueles pacientes com EEO e estenoses associadas ou diminuição do calibre esofágico e disfagia sintomática. Esta técnica permite apenas uma melhoria sintomática, sem alteração da inflamação eosinofílica <sup>[31, 32, 43]</sup>.

## – Gastroenterite eosinofílica (GEO)

Esta patologia pode afetar pessoas em qualquer faixa etária, mas há uma predominância clara do sexo masculino e entre terceira a quinta década de vida. Estima-se que possa acometer 22-28 em cada 100000 pessoas <sup>[44, 45]</sup>.

A GEO pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal desde o esófago ao recto, mas as áreas mais afectadas são o estômago e o duodeno.

Ainda não é clara a sua patogénese, mas suspeita-se que reacções de hipersensibilidade possam estar envolvidas, isto porque cerca de 50% das pessoas acometidas têm história de asma, rinite, eczema e alergia a fármacos. É comum haver eosinofilia periférica e níveis elevados de IgE sérico, mas estes parâmetros não são universais <sup>[46]</sup>.

O mecanismo GEO ainda não é conhecido. Um grupo de doentes refere exacerbações dos sintomas após a ingestão de determinados alimentos e têm anticorpos anti-IgE específicos, mas a maioria não desenvolve os sintomas por esse mecanismo e pensa-se que se possa tratar de um mecanismo mediado por células<sup>[6]</sup>. Tal como visto para a EEO, as IL-3 e IL-5, fator de crescimento de colónias de macrófagos e a eotaxina recrutam e ativam os eosinófilos, desencadeando o quadro clínico <sup>[47, 48]</sup>.

Podemos dividir esta patologia em 3 tipos, de acordo com a camada predominantemente envolvida: mucosa, muscular e subserosa. Os sintomas variam de acordo com o envolvimento dos diferentes órgãos e as diferentes camadas <sup>[44, 49]</sup>.

As principais manifestações da GEO são a dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia,

perda de peso, ascite, malabsorção e enteropatia perdedora de proteínas. Em algumas crianças pode ocorrer um edema generalizado secundário à hipoalbuminemia [6, 44].

O diagnóstico é proposto quando há sintomatologia gastrointestinal (na maioria das vezes é dor abdominal), infiltrados eosinofílicos numa ou mais áreas do trato gastrointestinal (>50 eosinófilos por campo de maior ampliação), na ausência de outras causas de eosinofilia e exclusão de envolvimento de outros órgãos extra-intestinais [46, 47].

Apesar de não haverem alterações patognomónicas na EDA é comum encontrar áreas eritematosas, friáveis, nodulares e ulcerativas. Uma inflamação difusa pode resultar na perda das vilosidades, envolvimento de múltiplas camadas, edema submucoso e fibrose [47]. Nas biopsias gastrointestinais há uma infiltração excessiva de eosinófilos, associada a eosinofilia periférica em 50% dos doentes [50].

Os corticóides são a terapia de primeira linha para a melhoria sintomática e histológica, tendo sido observadas taxas de resposta de 90%. A duração do tratamento não está bem determinada, e muitas vezes a sua descontinuação leva a recidivas [47, 51]. Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos também são utilizados como terapia de segunda linha em alguns casos [47]. Por vezes é necessário recorrer a tratamento cirúrgico para a resolução de quadros obstrutivos [47].

Por a GEA estar associada, por vezes, a quadros de AA, também se pode optar pelas diversas restrições dietéticas descritas para a EEA.

#### – Protocolite eosinofílica (PEo)

Esta patologia apresenta-se, habitualmente, em idade muito precoce. É comum em crianças com poucos meses de vida e secundariamente a proteínas do leite de vaca ou soja. Metade dos casos acontecem em crianças que estão a ser amamentadas, devido aos antigénios alimentares que passam pelo leite materno [6, 52].

Estas crianças tendem a parecer saudáveis, mas detecta-se sangue, macroscópica- ou microscopicamente nas fezes. O mecanismo patogénico ainda não está bem esclarecido, alguns estudos suportam o papel das IgE demonstrando a acumulação de mastócitos e desgranulação no tecido do cólon. Outros sugerem que os linfócitos circulantes, sensíveis aos antígenos alimentares, produzem os sintomas clínicos nestas crianças [6, 52, 53]. Nos adultos o mecanismo mais provável é mediado por células Th2, sendo os quadros de apresentação mais subagudos e crónicos [52].

Dependendo das camadas intestinais envolvidas e da extensão da doença os sintomas vão ser diferentes. Os mais comuns são a dor abdominal, perda de peso, malabsorção, diarreia e enteropatia perdedora de proteínas [52].

O diagnóstico é confirmado quando há resolução do quadro após eliminação dos possíveis alergéneos. Alguns estudos demonstram resoluções do quadro em 72 horas, e cerca de 1 mês para resolução histológica nos quadros de PEO da infância. Na endoscopia digestiva baixa (EDB) é possível visualizar uma mucosa heterogénea, edemaciada e friável com áreas hemorrágicas e pequenas úlceras. É mais comum o envolvimento distal do intestino. Nas biopsias confirma-se um extenso infiltrado eosinofílico das criptas e lâmina própria <sup>[6]</sup>. Não há consenso quanto ao número de eosinófilos necessários para firmar o diagnóstico, mas alguns autores propõem >25-30 eosinófilos por campo de maior ampliação <sup>[54]</sup>. Na figura 5 são apresentadas algumas das alterações possíveis de observar na colonoscopia e na imagem microscópica das biopsias realizadas.

A proctocolite que ocorre durante a infância tem um bom prognóstico, com resolução espontânea do quadro em poucos dias. Poucos anos após o surgimento do quadro clínico muitas crianças conseguem tolerar novamente os alergéneos alimentares <sup>[54]</sup>. Já nos adultos o quadro tende a ter períodos de maior atividade intercalados com períodos de remissão aparente <sup>[52]</sup>.

Por fim, a tabela 2 mostra as diversas reações alimentares do foro gastrointestinal, os seus mecanismos, sintomas e meios para chegar ao diagnóstico.

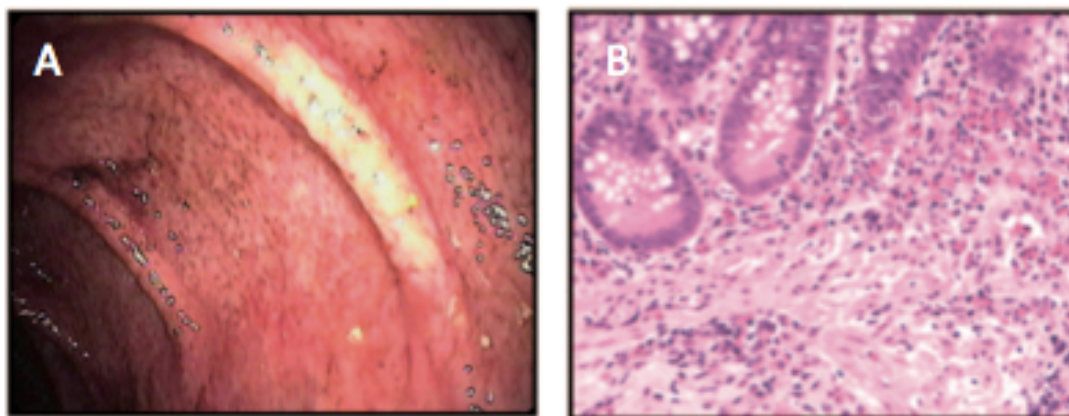


Figura 5 Endoscopia digestiva baixa e biópsia de cólon de um paciente com colite eosinofílica. A - Colonoscopia com alterações da mucosa do cólon transverso, perda da vasculatura, eritema e ulceração aftosa. B - Biópsia do cólon com infiltrado eosinofílico na lâmina própria, extendendo-se até à muscular da mucosa (H&E x200) (Retirado de [52])

Tabela 2 Síntese das várias patologias gastrointestinais desencadeadas por alergêneos alimentares (Adaptado de [55])

Patologia	Mecanismo	Sintomas	Diagnóstico
<b>Alergia alimentar e anafilaxia</b>	IgE mediado	Prurido; edema dos lábios, palato e orofaringe; aperto torácico; Início rápido de náuseas, dor abdominal, vômitos e/ou diarreia; envolvimento de outros sistemas (pele, trato respiratório)	História clínica, testes cutâneos positivos, provocação oral positiva, elevação dos IgE séricos específicos
<b>Enteropatia induzida por proteínas</b>	Mediado por células	Diarreia ou esteatorreia; distensão abdominal; flatulência; perda de peso; crescimento insuficiente; náuseas; vômitos	Endoscopia e biópsia; Dietas de eliminação
<b>Enterocolite induzida por proteínas</b>	Mediado por células	Vômitos (1-3h após ingestão do alergêneo) e diarreia; desidratação; distensão abdominal; crescimento insuficiente	Testes cutâneos negativos; Dietas de eliminação levam a resolução dos sintomas; desafios alimentares desencadeiam o quadro
<b>Esofagite eosinofílica</b>	Misto	Disfagia; impactação; dor abdominal; refluxo refratário ao tratamento	História clínica, testes cutâneos, endoscopia e biópsia, dieta de eliminação e desafios alimentares
<b>Gastroenterite eosinofílica</b>	Misto	Dor abdominal; irritabilidade; saciedade precoce; vômitos; atraso de crescimento; perda de peso	História clínica, testes cutâneos, endoscopia, biópsia, dieta de eliminação e desafios alimentares
<b>Proctocolite eosinofílica</b>	Misto	Fezes com sangue; sangue oculto nas fezes; primeiros meses de vida habitualmente	Colonoscopia e biópsia; Dietas de eliminação levam a cessação dos sintomas em 72h; desafios alimentares produzem sintomas em 72h;

## Capítulo II: INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES

Neste capítulo serão abordadas as intolerâncias alimentares. Serão versadas a epidemiologia, etiologia, diagnóstico e tratamento.

### Epidemiologia

As IA são uma patologia muito frequente a nível mundial. Os dados estatísticos não são muito precisos, e variam de acordo com as definições e métodos utilizados. Estima-se que cerca de 15-20% da população mundial seja afetada por alguma IA <sup>[8, 56]</sup>.

### Etiologia

Vários mecanismos estão descritos acerca do surgimento das IA. Esta patologia pode dever-se a diversas substâncias químicas presentes nos alimentos, como os salicilatos, aminas vasoativas (histamina), glutamatos (glutamato de sódio) e cafeína. Os mecanismos ainda não estão bem estabelecidos, mas pensa-se que as reações químicas que ocorrem no organismo após ingestão destes alimentos possam desencadear os sintomas nos indivíduos susceptíveis. São inúmeros os alimentos que contém estas substâncias, e por isso, a eliminação dos mesmos da dieta é muito difícil e restritiva <sup>[57, 58]</sup>. Na tabela 3 são demonstrados os compostos que podem levar a IA e os vários alimentos onde podem ser encontrados.

**Tabela 3 Fontes dietéticas dos diversos químicos alimentares e o seu possível mecanismo que desencadeiam sintomas gastrointestinais (Adaptado de [56])**

Químico	Fonte dietética	Mecanismo
<b>Salicilatos</b>	Café, chá, maçãs verdes, bananas, limão, nectarinas, uvas, tomates, cenouras, pepinos, ervilhas	Estimulam os mastócitos a produzir metabolitos dos leucotrienos, que levam a uma reação proinflamatória e contração do músculo liso
<b>Aminas</b>	Cerveja, vinho, queijo, carnes curadas, conservas de peixe	Níveis baixos de amina oxidase limitam a eliminação de histamina dietética, e o seu excesso leva a contração muscular exagerada
<b>Glutamatos</b>	Tomate, queijo, extrato de levedura, caldos em cubos	Mecanismos ainda incerto
<b>Cafeína</b>	Café, chá, chocolate, certas bebidas	Estimula o SNC e aumenta a secreção de ácido gástrico e atividade motora do cólon

As IA também se podem dever a defeitos enzimáticos. O exemplo mais comum deste mecanismo é a intolerância à lactose mas a frutose, os frutanos, galactanos e polióis podem também ser responsáveis por IA.



A lactase é uma enzima essencial para hidrolisar a lactose em dois monossacarídeos (glucose e galactose) que depois são mais facilmente absorvidos no intestino. Na deficiência desta enzima a lactose não é completamente hidrolisada e as bactérias no cólon degradam-na em água, dióxido de carbono e hidrogénio. Esta fermentação que ocorre no cólon leva ao aparecimento de sintomas como dor abdominal, flatulência e diarreia <sup>[58-60]</sup>. A tolerância à lactose depende de diversos fatores relacionados com a quantidade ingerida, duração do trânsito intestinal, presença de outros componentes na dieta, consistência, temperatura e flora intestinal. Os sintomas surgem apenas quando há défice de >50% de lactase <sup>[61]</sup>. Sendo assim, algumas pessoas podem tolerar pequenas quantidades de lactose na dieta, caso ela seja ingerida ao longo do dia e num total de 12-15g/dia <sup>[62]</sup>.

A frutose é um monossacarídeo presente na fruta e no mel, e tem sido amplamente utilizado na indústria alimentar. A capacidade de absorção da frutose no intestino é, no entanto, limitada. A frutose e glucose são co-transportadas (1:1) pelo GLUT-2 presente na superfície apical da mucosa intestinal. O transportador GLUT-5 permite a difusão facilitada da frutose isoladamente. Existem outros transportadores de frutose no intestino mas ainda não se sabe a sua importância na absorção da mesma. Por isso, alimentos com excesso de frutose em relação à glucose podem conduzir à malabsorção da primeira <sup>[58, 60]</sup>.

Os frutanos são hidratos de carbono de cadeia curta formados por polímeros de frutose. A sua absorção é inferior a 5% devido à ausência de enzimas que quebrem as ligações glicosídicas entre as cadeias. Isto leva a que os frutanos sejam acumulados no intestino e os microrganismos presentes fermentem estes compostos. Os frutanos podem estar presentes numa variedade de cereais, vegetais e adicionados a alguns alimentos pelas propriedades pré-bióticas <sup>[60]</sup>.

Os galactanos são hidratos de carbono de cadeia curta formados por polímeros de galactose com um terminal de glucose. Estes alimentos não são hidrolisados no trato digestivo humano devido à ausência de  $\alpha$ -galactosidase, tornando-os disponíveis para a fermentação pelos microrganismos presentes no cólon. Estão presentes no leite, legumes, leguminosas, grãos e frutos secos <sup>[60]</sup>.

Os polióis são álcoois com um terminal de açúcar (sorbitol, manitol, xilitol). Eles são absorvidos de forma passiva pelo intestino delgado, mas a sua absorção depende do tamanho da molécula, do poro intestinal, do tempo de trânsito no intestino delgado e de patologia gastrointestinal que afecte a absorção. Os polióis estão naturalmente presentes na fruta (pêssegos, damascos, cerejas, maçãs, pêras) e vegetais (cogumelos, couve-flor). Estes alimentos estão associados a um efeito laxante <sup>[60]</sup>.

Os grupo de hidratos de carbono descritos acima são designados por FODMAPs

(*Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*). Estes alimentos são conhecidos por induzirem sintomas gastrointestinais. Os FODMAPs atingem o trato gastrointestinal inferior por diferentes mecanismos, mas no geral é-lhes atribuído um aumento dos sintomas gastrointestinais funcionais em indivíduos mais susceptíveis, como por exemplo quando existe Síndrome do Intestino Irritável (SII). A sua eliminação da dieta leva a uma melhoria significativa da qualidade de vida destes doentes [56, 57, 63-65]. A figura 6 mostra os efeitos fisiológicos dos FODMAPs no cólon e os sintomas desencadeados.

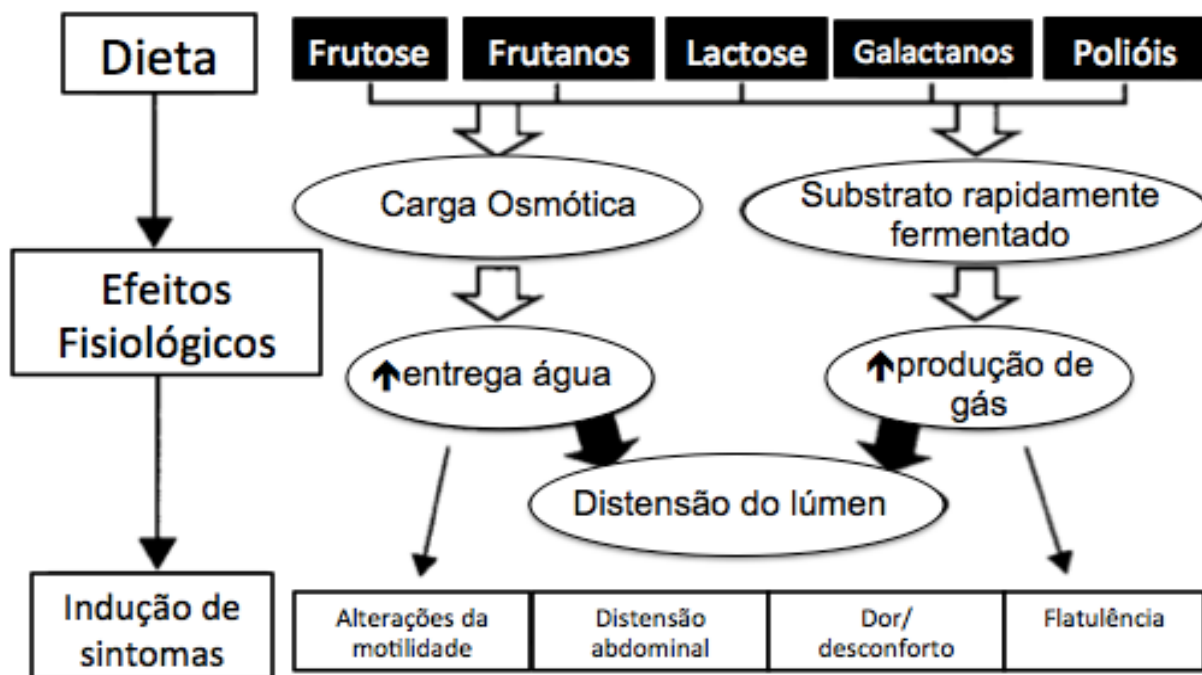


Figura 6 Relação entre os FODMAPs e os sintomas gastrointestinais (Adaptado de [65, 66])

Têm sido feitos vários estudos que comprovam os benefícios da dieta com baixa ingestão de FODMAPs na melhoria significativa dos sintomas funcionais gastrointestinais nos doentes com SII. De Roest realizou um estudo prospetivo com 90 pacientes com SII durante 16 meses seguindo uma dieta pobre em FODMAPs e verificaram-se melhorias sintomáticas em cerca de 72% dos pacientes [64]. Outros estudos nesta área apresentam resultados concordantes [67-69].

Ostgaard realizou um estudo retrospectivo caso-controlo com 79 doentes com SII e 35 indivíduos saudáveis. Os doentes com SII foram divididos em 2 grupos, um que recebeu conselhos dietéticos, incluindo baixa ingestão de FODMAPs e outro grupo que não recebeu qualquer tipo de sugestão alimentar. O que se observou foi uma melhoria significativa das dores abdominais em relação ao grupo sem aconselhamento, mas não nos sintomas, diarreia e obstipação [70]. A restante literatura tem corroborado os dados aqui expostos [71, 72].

Wilder-Smith desenvolveu um estudo prospetivo com pacientes com distúrbios funcionais gastrointestinais que seguiram uma dieta com baixa quantidade de FODMAPs durante 6-8 semanas. Dos 312 doentes incluídos, 76% completaram o estudo. Dentro deste grupo observou-se um alívio sintomático em 93% dos pacientes com má absorção da frutose e intolerância concomitante e em 96% dos que apresentavam má-absorção e intolerância à lactose [73]. Os estudos publicados nesta área das intolerâncias têm apontado resultados positivos em relação à melhoria sintomática após realização destas dietas [74, 75].

Na tabela 4 são apresentadas algumas das fontes alimentares dos FODMAPs.

**Tabela 4 Exemplos de fontes dietéticas de FODMAPs (Adaptado de [63, 74-76])**

Alimento	Frutose	Lactose	Frutanos	Galacto-oligossacarídeo	Polióis
<b>Frutas</b>	Maçã, cereja, pêra, melancia, manga		Pêssego, dióspiro, melancia		Maçã, damasco, pêra, amoras, ameixas, cerejas
<b>Vegetais</b>	Espargos, ervilhas, alcachofras		Alcachofras, couves de Bruxelas, erva-doce, alho, cebolas, ervilhas	Legumes, lentilhas, grão-de-bico	Couve-flor, cogumelos, ervilhas
<b>Grãos e cereais</b>			Trigo, centeio, cevada		
<b>Sementes</b>			Pistachos		
<b>Leite e derivados</b>		Leite, iogurte, queijo			
<b>Aditivos</b>			Oligossacarídeos de frutose, inulina		Sorbitol, manitol, xilitol
<b>Outros</b>	Xarope de milho				

## Sintomatologia

A sintomatologia de IA é muito variável. Alguns dos sintomas apresentados por estes doentes são: dor e distensão abdominal, diarreia, obstipação, cefaleias, eczema, *rash*, urticária, fadiga, dores musculares, dificuldades de concentração, ansiedade ou depressão, entre outros<sup>[77]</sup>.

Cerca de 50-84% dos pacientes diagnosticados com distúrbios gastrointestinais funcionais associam o aparecimento dos sintomas com IA. Os alimentos mais vezes

associados são o leite, trigo, feijão, café, cebola, couve e alimentos muito picantes ou fritos [56, 57, 78].

## Diagnóstico

Para o diagnóstico clínico de uma IA é necessário um alto índice de suspeição. É de grande importância a recolha de uma anamnese bastante detalhada, incluindo os hábitos dietéticos e estilo de vida. De acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente é necessário realizar exames complementares de modo a suportar o diagnóstico.

Dentro dos exames possíveis de se realizar encontram-se as análises sanguíneas e fecais, EDA ou EDB e também métodos de imagiologia para excluir alguma patologia orgânica. Sem presença comprovada de doença orgânica ou AA, o paciente será diagnosticado com um distúrbio funcional, como por exemplo, o SII ou dispepsia funcional. Atualmente, existe uma disponibilidade limitada de testes úteis para identificar IA específicas [56].

### – Exclusão alimentar, melhoria sintomática e desafios alimentares

A utilização de dietas restritivas tornou-se o *gold standard* do diagnóstico das IA. Nestas dietas excluem-se, inicialmente, os alimentos mais prováveis de desencadear sintomas durante 2-4 semanas e assim que todos os sintomas tiverem desaparecido fazem-se os desafios de reintrodução dos alimentos. Quando há indução dos sintomas com um dado grupo de alimentos, é necessário testar a tolerância dos mesmos, de modo a avaliar a quantidade de alimento necessária para desencadear os sintomas [66].

### – Testes Respiratórios

Este teste é extremamente útil para avaliar a absorção dos hidratos de carbono pelo trato gastrointestinal. Os hidratos de carbono (lactose e frutose principalmente) quando são malabsorvidos são metabolizados pelos microrganismos produzindo hidrogénio que é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea e depois expirado pelos pulmões. O hidrogénio não é produzido pelo organismo humano, por isso, qualquer hidrogénio exalado é produto da fermentação pelos microrganismos existentes no trato gastrointestinal. Alguns microrganismos produzem metano como produto das suas fermentações, o qual também é medido pelos testes respiratórios [56].

A lactose não é absorvível pelo trato gastrointestinal. Consequentemente, é sempre mal absorvido e está disponível para fermentação pelos microrganismos do cólon [64].

Existem alguns critérios para a realização deste teste, dos quais se pode destacar a necessidade de dieta pobre em hidratos de carbono fermentados nas 24-48h prévias à

realização do exame, bem como a necessidade de a noite prévia ser passada em jejum, escovagem dos dentes prévia e, finalmente, não terem sido utilizados antibióticos, laxantes e probióticos nos 14 dias prévios.

Os níveis basais de hidrogénio e/ou metano devem ser medidos previamente ao teste para haver um valor de controlo. Administram-se 25-50g de hidratos de carbono dissolvidos em água, sendo que no caso de crianças o valor deve ser mais baixo. É considerado um resultado positivo quando há aumentos de pelo menos 10-20 ppm de hidrogénio ou metano em comparação com o nível basal, em dois testes consecutivos com colheitas a cada 15-30 minutos durante de 2-5h <sup>[79]</sup>.

### – Endomicroscopia Laser Confocal

Esta é uma técnica inovadora da endoscopia que facilita a visualização de alterações da mucosa gastrointestinal. São administrados antígenos alimentares diluídos na mucosa duodenal, através do endoscópio, e ficam expostos à mucosa pelo menos durante 5 minutos. Isto leva a que haja um aumento intraepitelial de linfócitos, fendas epiteliais e alargamento dos espaços intervilositários. Num estudo recente com 36 pacientes com SII e com suspeita de IA, esta técnica demonstrou uma resposta em tempo real em cerca de 61% com os antígenos alimentares <sup>[80]</sup>. No entanto, são necessários mais estudos para validar este método <sup>[56]</sup>.

### – Testes não validados

Na tabela 5 são apresentados os diversos testes utilizados para diagnóstico de IA, mas que ainda não se encontram validados.

**Tabela 5 Testes não validados para diagnóstico de intolerâncias alimentares (Adaptado de [56])**

Teste	Descrição
<b>IgG ou IgG4 específica para o alérgeneo</b>	A presença de IgG ou IgG4 contra alimentos representa a exposição ao mesmo e indica tolerância imunológica. Aumento da concentração de IgG ou IgG4 contra determinado alimento é comum e clinicamente irrelevante <sup>[81]</sup> .
<b>Ensaio citotóxicos</b>	Testes citotóxicos consistem na adição de sangue a um extrato alimentar e baseia-se no pressuposto de que a reação leucocitária aquando da exposição a um antígeno alimentar pode prever intolerância aos alimentos. Testes positivos são frequentemente obtidos com alimentos que não produzem sintomas clínicos <sup>[82, 83]</sup> .
<b>Testes eletrodérmicos</b>	Um galvanómetro é usado para medir a condutividade da pele. É colocado um eléctrodo negativo numa mão e um eléctrodo positivo é aplicado em pontos de acupuntura específicos. Extratos de alimentos em frascos de vidro hermeticamente fechados são colocados em contato com uma placa de alumínio dentro do circuito. A intolerância alimentar é diagnosticada quando houver uma queda da condutividade elétrica da pele <sup>[83]</sup> .

## Tratamento

É essencial que as IA sejam seguidas e tratadas por profissionais de saúde com experiência nesta área. As dietas restritivas são as mais utilizadas para o tratamento das intolerâncias, mas devem ser feitas por nutricionistas e dietistas acreditados, que assegurem uma alimentação adequada <sup>[77]</sup>.

Uma das dietas mais utilizadas atualmente é a dieta com baixa ingestão de FODMAPs ou então com baixos compostos químicos (aqueles naturalmente presentes nos químicos alimentares e nos aditivos) <sup>[63, 66]</sup>.

Se após uma dieta de eliminação houver melhoria sintomática é assumido que os alimentos desempenham um papel no quadro clínico. É importante perceber e monitorizar quais os alimentos ou grupos alimentares que desencadeiam os sintomas, evitando assim dietas demasiado restritivas <sup>[64-66]</sup>.

## Capítulo III: PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O GLÚTEN

O glúten é um complexo de proteínas insolúveis em água derivados do trigo, centeio e cevada <sup>[84]</sup>. As proteínas presentes no glúten como as glutininas e as gliadinas podem ser tóxicas para o organismo. As gliadinas são difíceis de digerir pelo trato gastrointestinal <sup>[85, 86]</sup>.

De seguida abordaremos as diversas patologias alimentares relacionadas com o glúten, desde as AA, às doenças autoimunes relacionadas com o mesmo, tal como é demonstrado na figura 7.

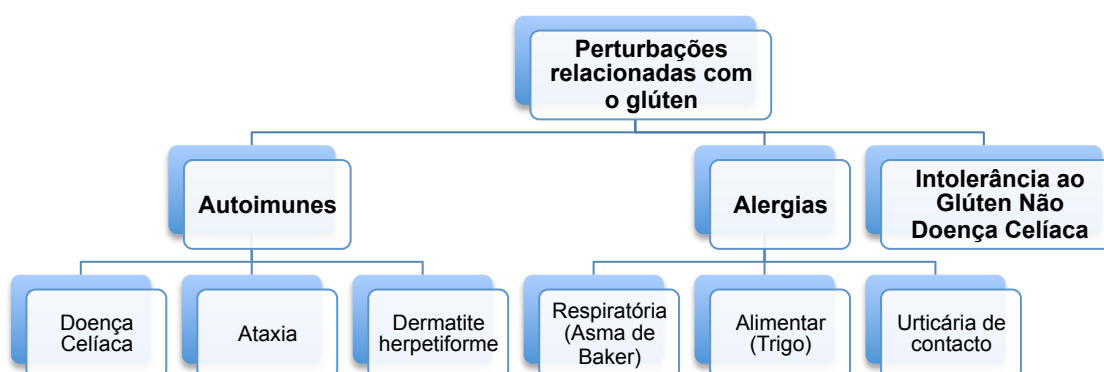


Figura 7 Classificação das diferentes perturbações relacionadas com o glúten (Adaptado de [60])

### Alergia ao trigo

A alergia ao trigo deve-se a uma resposta mediada imunologicamente por IgE contra a gliadina e outras proteínas do trigo <sup>[87]</sup>. A ligação cruzada das IgE a sequências de péptidos do glúten vai fazer com que haja libertação de mediadores químicos, como a histamina, a partir dos basófilos e mastócitos na mucosa gastrointestinal <sup>[86]</sup>.

As alergias ao trigo podem apresentar-se de diversas formas dependendo da via de exposição ao alergéneo. Podem existir alergias respiratórias, AA, anafilaxia ao trigo induzida pelo exercício e urticária <sup>[86]</sup>. A alergia respiratória, ou asma de Baker, deve-se a uma resposta alérgica após inalação de trigo, poeiras e farinhas de cereais <sup>[88]</sup>. A AA pode afetar a pele, trato gastrointestinal ou respiratório. A anafilaxia induzida pelo exercício é uma síndrome que surge após ingestão de trigo e exercício físico subsequente. A urticária de contacto caracteriza-se por eritema e eczema no local de exposição ao alergéneo <sup>[84, 89]</sup>.

Os testes cutâneos e os ensaios de IgE *in vitro* são os primeiros testes a serem realizados na suspeita de AA. Contudo, o valor preditivo positivo destes testes é inferior a 75% <sup>[86]</sup>.

## Doença Celíaca

A DC é mais prevalente nos indivíduos de origem europeia, afetando cerca de 1% da população<sup>[86]</sup>. Estima-se que nos países ocidentais afete cerca de 1/150<sup>[84, 90, 91]</sup>.

A predisposição genética desempenha um papel crucial no desenvolvimento de DC. Esta patologia está associada aos genes HLA-DQ2 e HLA-DQ-8 localizados no cromossoma 6p21. Aproximadamente 95% dos afetados expressam os genes que codificam o complexo major de histocompatibilidade classe II proteína HLA-DQ2, os restantes 5% apresentam habitualmente HLA-DQ8. A presença desde genes não é, no entanto, suficiente para o desenvolvimento de DC, uma vez que 30% da população caucasiana é portadora deste gene, sem apresentar a doença<sup>[86, 87]</sup>.

As proteínas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 funcionam como células apresentadoras de antígenos, que apresentam a gliadina aos receptores das células T presentes na superfície dos linfócitos CD4+ numa forma não modificada e frequentemente na forma deaminada. A gliadina atravessa a parede intestinal por via transcelular ou paracelular e ativa as células T, o que leva à produção de citocinas Th1 pró-inflamatórias, tais como o interferon- $\gamma$ <sup>[92, 93]</sup>. Juntamente com a atividade citotóxica dos linfócitos CD8+ intraepiteliais e a ativação das metaloproteases, esta produção induz uma aceleração da apoptose dos enterócitos. Todo este processo conduz a uma atrofia das vilosidades e hiperproliferação celular com as criptas hiperplásicas e hipertróficas<sup>[84, 94-96]</sup>.

Os sintomas da DC são muito variáveis de indivíduo para indivíduo. Podem ser apenas sintomas gastrointestinais, tais como diarreia, flatulência, vômitos, obstipação, ou alternância na consistência das fezes, náuseas e mal-absorção, mas também podem haver sintomas extra-intestinais como perda de peso, anemia, fadiga, câibras, enxaquecas, convulsões, problemas de concentração e alterações cutâneas<sup>[87, 97]</sup>.

Os anticorpos específicos para a DC são os anticorpos anti-gliadina deaminada (anti-AGA), anticorpos anti-endomísio (anti-EMA) e os anticorpos anti-transglutaminase (anti-tTG)<sup>[86]</sup>. As IgG e IgA AGA são atualmente considerados obsoletos, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. São apenas utilizados nos primeiros 2 anos de vida, já que os outros anticorpos neste período têm também uma baixa sensibilidade e especificidade<sup>[84]</sup>. Os anticorpos anti-EMA e anti-tTG têm sensibilidade de 95% e 98%, respetivamente. Os anticorpos são de classe IgA e nos pacientes com défice de IgA devem ser pesquisados os anticorpos da classe IgG<sup>[84, 98, 99]</sup>. Na tabela 6 são descritos os critérios de diagnóstico de DC.

As biopsias duodenais devem ser realizadas para confirmação de serologias positivas para DC. Habitualmente há uma atrofia das vilosidades intestinais, hipertrofia das criptas e infiltrado inflamatório ao nível da lâmina própria e intraepitelial<sup>[84, 97]</sup>.



O tratamento padrão para a DC é uma dieta isenta de glúten. Esta deve ser rigorosamente seguida durante toda a vida do paciente, exigindo eliminação de alimentos que contenham trigo, cevada e o centeio <sup>[84, 87, 100]</sup>.

**Tabela 6 Critérios de diagnóstico de doença celíaca (Adaptado de [86])**

<b>Doença Celíaca (pelo menos 4 dos seguintes critérios):</b>
Sintomas típicos de doença celíaca
Auto-anticorpos IgA anti-EMA e/ou anti-tTG em nível elevado
Genótipo HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ-8
Características de enteropatia celíaca na biópsia duodenal
Resposta a dieta isenta de glúten

### **Intolerância ao glúten não doença celíaca (IGNDC)**

Para além da DC e da alergia ao trigo, há casos de reações alimentares ao glúten que não encaixam no quadro de autoimunidade nem alérgico, sendo então agrupadas num grupo de patologias à parte das descritas anteriormente. Os pacientes com esta patologia são incapazes de tolerar o glúten na sua alimentação e desenvolvem reações adversas quando o fazem, mas ao contrário do que ocorre na DC, neste caso não há dano do intestino delgado <sup>[85, 86, 101]</sup>.

É bastante difícil estimar a prevalência da IGNDC, uma vez que não existem critérios diagnósticos definitivos para esta patologia. Várias estimativas têm sido feitas por alguns estudos apontando para uma prevalência de 0,6%-6%, segundo um inquérito nacional do Reino Unido. Outros têm apontado uns discrepantes 50% para a generalidade da população <sup>[85, 87]</sup>. IGNDC é mais prevalente nos adultos do que nas crianças, com uma idade de diagnóstico média de 40 anos. Esta patologia é mais frequente nas mulheres, com um rácio de 1 homem para cada 2,5 mulheres <sup>[85]</sup>.

Os casos de IGNDC têm os testes imunoalérgicos para o trigo negativos, bem como serologias para DC negativas (anti-EMA e/ ou anti-tTG) e biópsias duodenais com características normais. Estes pacientes apresentam sintomatologia que pode sobrepor-se a DC ou alergia ao trigo. Após a introdução de uma dieta isenta de glúten estes pacientes apresentam uma melhoria clínica com resolução do quadro <sup>[86, 101]</sup>.

Os pacientes com IGNDC podem apresentar sintomas gastrointestinais como dor/desconforto abdominal, diarreia, obstipação, náuseas, enfiamento, e também sintomas extra-intestinais como fadiga, cefaleias, enxaquecas, défice de atenção, hiperatividade, dores articulares, letargia, alterações musculares, entre outros <sup>[85, 87]</sup>. Um estudo realizado numa

população italiana refere que 95% dos pacientes apresentam sintomas sempre, ou quase sempre, que ingerem alimentos contendo glúten. Nesse mesmo estudo mais de 50% tem sintomas 6 horas após a ingestão do alergéneo, 40% entre as 6-24 horas e menos de 10% só apresentam sintomas após 24h de ingestão do glúten <sup>[102]</sup>.

O diagnóstico da IGNDC é feito por exclusão e a dieta com eliminação do glúten e posteriores desafios alimentares são usados para avaliar a melhoria clínica. Contudo, estes testes carecem de especificidade e estão sujeitos ao efeito placebo da dieta isenta de glúten na melhoria dos sintomas <sup>[86]</sup>. Ainda não se sabe muito acerca da história natural desta patologia e espera-se que no futuro mais estudos se dediquem ao seguimento e avaliação destes doentes <sup>[87]</sup>.

Na figura 8 está representado um possível algoritmo para realização do diagnóstico diferencial das diferentes perturbações relacionadas com o glúten.

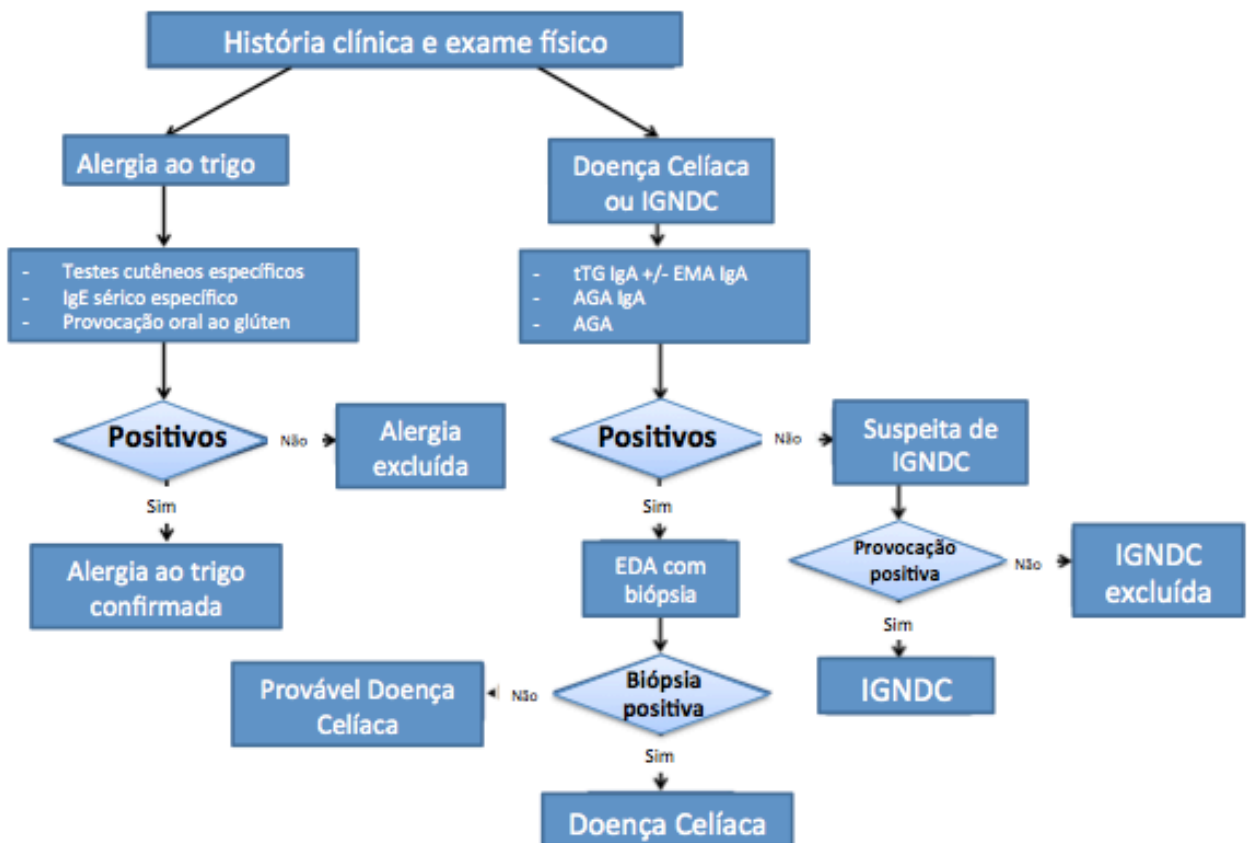


Figura 8 Algoritmo para o diagnóstico diferencial das diferentes perturbações relacionadas com o glúten. (Adaptado de [86] )

## Conclusão

As AA continuam a ser uma preocupação crescente, devido à sua crescente prevalência a nível mundial, ao seu potencial de reações fatais e à ausência de tratamentos curativos. O diagnóstico deve ser baseado na história clínica, testes cutâneos e concentração de IgE sérico específico. Por vezes, pode ser difícil chegar a um diagnóstico dada a limitação dos testes diagnósticos atualmente disponíveis. O tratamento mais eficaz é a eliminação do alérgeno da dieta. Vários estudos têm sido realizados para investigação das possíveis formas de prevenção das AA e potenciais abordagens curativas, tais como a imunoterapia, mas ainda sem estudos consistentes e de grande escala que comprovem o seu benefício.

As intolerâncias alimentares estão associadas a sintomas gastrointestinais, mas apenas recentemente se percebeu o mecanismo que desencadeia esses sintomas. A eliminação de um dado alimento e sua posterior reintrodução na dieta continua a ser o melhor método de diagnóstico de intolerância alimentar. Existem outros testes diagnósticos possíveis, mas muitos deles ainda não se encontram validados. A dieta com baixa quantidade de FODMAPs tem mostrado eficácia na melhoria sintomática destes pacientes, desta forma os clínicos têm de dar mais valor às alterações dietéticas no tratamento dos sintomas funcionais gastrointestinais.

Um fenómeno interessante nesta área, e que tem gerado alguma discussão entre os profissionais de saúde, são as perturbações relacionadas com o glúten. Para além da DC, outras condições derivadas da ingestão do glúten, tal como a IGND, têm preocupado os clínicos.

## Referências Bibliográficas:

1. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel.* Journal of Allergy and Clinical Immunology. 126(6): p. S1-S58.
2. Zolkipli, Q., L. Michaelis, and G. Roberts, *Diagnosis and management of food allergy.* Paediatrics and Child Health, 2012. 22(7): p. 272-280.
3. Chafen, J., et al., *Diagnosing and managing common food allergies: A systematic review.* JAMA, 2010. 303(18): p. 1848-1856.
4. Burks, A.W., et al., *ICON: Food allergy.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. 129(4): p. 906-920.
5. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. 126(6, Supplement): p. S1-S58.
6. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Vol. 1. 2010. 2480.
7. Skypala, I. and B. Vlieg-Boerstra, *Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets?* (1473-6519 (Electronic)).
8. Skypala, I. and B. Vlieg-Boerstra, *Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets?* Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2014. 17(5): p. 442-447.
9. Beavis, L., *Dietary Management Of Food Intolerances.* Nutridate, 2013. 24: p. 4.
10. de Silva, G. and R. Marapana, *A Review on Current Food Allergy.* 2014. Vol. 7. 2014.
11. Sicherer, S.H. and H.A. Sampson, *Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 133(2): p. 291-307.e5.
12. Nwaru, B.I., et al., *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis.* Allergy, 2014. 69(8): p. 992-1007.
13. Robison, R., *Food allergy: Diagnosis, management & emerging therapies.* Vol. 139. 2014. 805-813.
14. Muraro, A., et al., *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy.* Allergy, 2014. 69(8): p. 1008-1025.
15. Kattan, J.D. and S.H. Sicherer, *Optimizing the Diagnosis of Food Allergy.* Immunology and Allergy Clinics of North America, 2015. 35(1): p. 61-76.
16. Degaetani, M.A. and S.E. Crowe, *A 41-Year-Old Woman With Abdominal Complaints: Is It Food Allergy or Food Intolerance? How to Tell the Difference.* Clinical Gastroenterology and Hepatology. 8(9): p. 755-759.
17. *Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007.* Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, 2008. 31: p. 26.
18. Bush, R.K., *Approach to Patients with Symptoms of Food Allergy.* The American Journal of Medicine, 2008. 121(5): p. 376-378.
19. Albin, S. and A. Nowak-Węgrzyn, *Potential Treatments for Food Allergy.* Immunology and Allergy Clinics of North America, 2015. 35(1): p. 77-100.
20. Jones, S.M., A.W. Burks, and C. Dupont, *State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous.* Journal of Allergy and Clinical Immunology. 133(2): p. 318-323.
21. Kulis, M. and A. Wesley Burks, *Oral immunotherapy for food allergy: Clinical and preclinical studies.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2013. 65(6): p. 774-781.
22. Leonard, S.A. and A. Nowak-Węgrzyn, *Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management.* (1534-4436 (Electronic)).
23. Wang, J. and H.A. Sampson, *Food allergy.* The Journal of Clinical Investigation, 2011. 121(3): p. 827-835.
24. Venter, C. and M. Groetch, *Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome.* Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2014. 14(3): p. 255-262.

25. Nowak-Węgrzyn, A., et al., *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Caused by Solid Food Proteins*. Pediatrics, 2003. 111(4): p. 829-835.
26. Nowak-Węgrzyn, A. and A. Muraro, *Food protein-induced enterocolitis syndrome*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2009. 9(4).
27. Leonard, S.A. and A. Nowak-Węgrzyn, *Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome*. Current Opinion in Pediatrics, 2012. 24(6).
28. Sampson, H.A. and J.A. Anderson, *Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2000. 30(1).
29. Sicherer, S.H., *Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood*. Pediatrics, 2003. 111(Supplement 3): p. 1609-1616.
30. Nowak-Węgrzyn, A., et al., *Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. 135(5): p. 1114-1124.
31. Dellon, E.S., *Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. 10(10): p. 1066-1078.
32. Carr, S. and W. Watson, *Eosinophilic esophagitis*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2011. 7(Suppl 1): p. S8.
33. Liacouras, C.A., et al., *Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. 128(1): p. 3-20.e6.
34. Greenhawt, M. and S. Aceves, *Non-IgE Medicated Food Allergy: Eosinophilic Esophagitis Update on the Pathogenesis, Clinical Features, and Management of Eosinophilic Esophagitis in Children*. Current Pediatrics Reports, 2014. 2(2): p. 127-134.
35. Dhalla, S. and I. Hirano, *Eosinophilic Esophagitis*, in *Principles of Deglutition*, R. Shaker, et al., Editors. 2013, Springer New York. p. 671-691.
36. Kim, H.P., et al., *The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 10(9): p. 988-996.e5.
37. Remedios, M., et al., *Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate*. Gastrointestinal Endoscopy. 63(1): p. 3-12.
38. Aceves, S.S., et al., *Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children*. The American Journal of Gastroenterology, 2007(0002-9270): p. 2271-2279.
39. Stumphy, J., et al., *Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future*. Diseases of the Esophagus, 2011. 24(4): p. 229-234.
40. Stein, M.L., et al., *Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 118(6): p. 1312-1319.
41. Markowitz, J.E., et al., *Elemental Diet Is an Effective Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents*. Am J Gastroenterol, 2003. 98(4): p. 777-782.
42. Kagalwalla, A.F., et al., *Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 4(9): p. 1097-1102.
43. Schoepfer, A.M., et al., *Esophageal strictures in adult eosinophilic esophagitis: dilation is an effective and safe alternative after failure of topical corticosteroids*. Endoscopy, 2008. 40(02): p. 161-164.
44. Prussin, C., *Eosinophilic Gastroenteritis and Related Eosinophilic Disorders*. Gastroenterology Clinics of North America, 2014. 43(2): p. 317-327.
45. Spergel, J.M., et al., *Variation in Prevalence, Diagnostic Criteria, and Initial Management Options for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in the United States*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2011. 52(3).

46. Reed, C., J.T. Woosley, and E.S. Dellon, *Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis*. Digestive and Liver Disease, 2015. 47(3): p. 197-201.
47. Ingle, S.B. and C.R. Hinge, *Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2013. 19(31): p. 5061-5066.
48. Oh, H. and R. Chetty, *Eosinophilic gastroenteritis: a review*. Journal of Gastroenterology, 2008. 43(10): p. 741-750.
49. Chang, J.Y., et al., *A Shift in the Clinical Spectrum of Eosinophilic Gastroenteritis Toward the Mucosal Disease Type*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 8(8): p. 669-675.
50. Hurrell, J.M., R.M. Genta, and S.D. Melton, *Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal Tract*. Advances in Anatomic Pathology, 2011. 18(5).
51. Méndez-Sánchez, N., et al., *Eosinophilic Gastroenteritis: A Review*. Digestive Diseases and Sciences, 2007. 52(11): p. 2904-2911.
52. Alfadda, A.A., M.A. Storr, and E.A. Shaffer, *Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management*. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2011. 4(5): p. 301-309.
53. Alfadda, A.A., M.A. Storr, and E.A. Shaffer, *Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment*. British Medical Bulletin, 2011. 100(1): p. 59-72.
54. Geboes, K., *Eosinophilic Colitis*, in *Colitis*, K. Geboes, et al., Editors. 2014, Springer International Publishing. p. 151-153.
55. Sampson, H.A., *Update on food allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004. 113(5): p. 805-819.
56. Lomer, M.C.E., *Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2015. 41(3): p. 262-275.
57. Gibson, P.R., *Food intolerance in functional bowel disorders*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2011. 26: p. 128-131.
58. Caballero, B., *Food Intolerance*, in *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*, B. Caballero, Editor. 2013, Academic Press: Waltham. p. 315-321.
59. Ortolani, C. and E.A. Pastorello, *Food allergies and food intolerances*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. 20(3): p. 467-483.
60. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010. 25(2): p. 252-258.
61. Swallow, D.M., *Genetics of lactase persistence and lactose intolerance*. Annual Review of Genetics, 2003. 37(1): p. 197-219.
62. Lomer, M.C.E., G.C. Parkes, and J.D. Sanderson, *Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2008. 27(2): p. 93-103.
63. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Food Choice as a Key Management Strategy for Functional Gastrointestinal Symptoms*. Am J Gastroenterol, 2012. 107(5): p. 657-666.
64. de Roest, R.H., et al., *The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study*. International Journal of Clinical Practice, 2013. 67(9): p. 895-903.
65. Medlin, S., *The low FODMAP diet: new hope for irritable bowel syndrome sufferers*. Gastrointestinal Nursing, 2012. 10(9): p. 37-41.
66. Barrett, J.S. and P.R. Gibson, *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals?* Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2012. 5(4): p. 261-268.
67. Staudacher, H.M., et al., *Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients*

- with irritable bowel syndrome*. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 2011. 24(5): p. 487-495.
68. Staudacher, H.M., et al., *Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome*. The Journal of Nutrition, 2012. 142(8): p. 1510-1518.
  69. Mazzawi, T., et al., *Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome*. (1791-3004 (Electronic)).
  70. Ostgaard, H., et al., *Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome*. (1791-3004 (Electronic)).
  71. Ong, D.K., et al., *Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010. 25(8): p. 1366-1373.
  72. Halmos, E.P., et al., *A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome*. Gastroenterology. 146(1): p. 67-75.e5.
  73. Wilder-Smith, C.H., et al., *Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2013. 37(11): p. 1074-1083.
  74. Shepherd, S.J. and P.R. Gibson, *Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management*. Journal of the American Dietetic Association. 106(10): p. 1631-1639.
  75. Shepherd, S.J., et al., *Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 6(7): p. 765-771.
  76. Campbell, A.K., et al., *Bacterial metabolic 'toxins': A new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome*. Toxicology, 2010. 278(3): p. 268-276.
  77. Beavis, L., *Dietary management of food intolerances*. Nutridate, 2013. 24(1): p. 5.
  78. Monsbakken, K.W., P.O. Vandvik, and P.G. Farup, *Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome - etiology, prevalence and consequences*. Eur J Clin Nutr, 2005. 60(5): p. 667-672.
  79. Rana, S.V. and A. Malik, *Breath tests and irritable bowel syndrome*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. 20(24): p. 7587-7601.
  80. Fritscher-Ravens, A., et al., *Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome*. Gastroenterology, 2014. 147(5): p. 1012-1020.e4.
  81. Stapel, S.O., et al., *Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report\**. Allergy, 2008. 63(7): p. 793-796.
  82. Patriarca, G., et al., *Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment*. Internal and Emergency Medicine, 2009. 4(1): p. 11-24.
  83. Teuber, S.S. and C. Porch-Curren, *Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2003. 3(3).
  84. Di Sabatino, A., et al., *The Spectrum of Gluten-Related Disorders*. Current Pediatrics Reports, 2013. 1(3): p. 182-188.
  85. Guandalini, S. and I. Polanco, *Nonceliac Gluten Sensitivity or Wheat Intolerance Syndrome? The Journal of Pediatrics*. 166(4): p. 805-811.
  86. Sapone, A., et al., *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC Medicine, 2012. 10(1): p. 13.
  87. Nejad, M.R., et al., *Gluten related disorders*. Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench, 2012. 5(Suppl 1): p. S1-S7.
  88. Tatham, A.S. and P.R. Shewry, *Allergens to wheat and related cereals*. Clinical & Experimental Allergy, 2008. 38(11): p. 1712-1726.

89. Cristaudo, A., et al., *Contact urticaria and protein contact dermatitis from corn in a patient with serum IgE specific for a salt-soluble corn protein of low molecular weight*. *Contact Dermatitis*, 2004. 51(2): p. 84-87.
90. Tommasini, A., et al., *Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay*. *Archives of Disease in Childhood*, 2004. 89(6): p. 512-515.
91. Mäki, M., et al., *Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland*. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(25): p. 2517-2524.
92. Lammers, K.M., et al., *Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3*. *Gastroenterology*. 135(1): p. 194-204.e3.
93. Ciccocioppo, R., et al., *Altered Expression, Localization, and Phosphorylation of Epithelial Junctional Proteins in Celiac Disease*. *American Journal of Clinical Pathology*, 2006. 125(4): p. 502-511.
94. Meresse, B., et al., *Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis*. *Mucosal Immunol*, 2008. 2(1): p. 8-23.
95. Di Sabatino, A., et al., *Intraepithelial and lamina propria lymphocytes show distinct patterns of apoptosis whereas both populations are active in Fas based cytotoxicity in coeliac disease*. *Gut*, 2001. 49(3): p. 380-386.
96. Ciccocioppo, R., et al., *Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa*. *Lab Invest*, 2004. 85(3): p. 397-407.
97. Dewar, D.H. and P.J. Ciclitira, *Clinical features and diagnosis of celiac disease*. *Gastroenterology*. 128(4): p. S19-S24.
98. Hill, I.D., *What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?* *Gastroenterology*. 128(4): p. S25-S32.
99. Carroccio, A., et al., *Comparison of Anti-Transglutaminase ELISAs and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease: A Prospective Study*. *Clinical Chemistry*, 2002. 48(9): p. 1546-1550.
100. Biagi, F., et al., *A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life*. *British Journal of Nutrition*, 2012. 108(10): p. 1884-1888
101. Verdu, E.F., D. Armstrong, and J.A. Murray, *Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The No Man's Land of Gluten Sensitivity*. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(6): p. 1587-1594.
102. Volta, U., et al., *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity*. *BMC Medicine*, 2014. 12(1): p. 85.