



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Alergia alimentar a frutos em crianças **Estudos *in vivo* e *in vitro***

Elisa Mafalda da Fonseca Gravito Soares

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Luís Taborda-Barata
Co-orientador(a): Mestre Dr^a. Arminda Miguel Jorge

Covilhã, Junho de 2011

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Título

Alergia alimentar a frutos em crianças. Estudos *in vivo* e *in vitro*.

Autor(a)

Elisa Mafalda da Fonseca Gravito Soares
es18497@gmail.com

Área temática

Imunoalergologia Pediátrica

Natureza

Trabalho de investigação realizado no âmbito do cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina

Orientação científica

Professor Doutor Luís Taborda-Barata, Professor Associado do Departamento de Ciências Médicas da Faculdade de Ciências da Saúde, na Universidade da Beira Interior, Covilhã e Director do Serviço de Imunoalergologia, no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., Covilhã
Mestre Arminda Miguel Jorge, Assistente Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde, na Universidade da Beira Interior, Covilhã e Médica Pediatra, no Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., Covilhã

Data

Covilhã, Junho de 2011

Declaração

Declaro que este estudo foi resultado do esforço e da dedicação de um grupo de trabalho, na linha de investigação intitulada “Estudo da prevalência e das características clínicas, serológicas da alergia alimentar em crianças e adultos portugueses”, sendo o seu conteúdo original.

Este, foi submetido e aprovado pela Faculdade de Ciências da Saúde e pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (*Anexo 1*).

Um consentimento informado escrito/oral foi obtido para todos os encarregados de educação das crianças que participaram no estudo.

O questionário Q1 intitulado “Estudo da prevalência de alergias alimentares em crianças dos 3 aos 11 anos de idade” foi aprovado pela Direcção-Geral de Inovação e de Desenvolvimento Curricular (DGIDC), para ser aplicado em meio escolar, após visto sobre o cumprimento dos requisitos de qualidade técnica e metodológica para tal (*Anexo 2*).

A informação que permite a identificação das crianças que participaram neste projecto não é mencionada, de forma a assegurar a protecção dos dados individuais.

Este estudo foi realizado exclusivamente para obter o grau de Mestre na Universidade da Beira Interior, não tendo sido utilizado para qualquer outro grau ou instituição.

Candidato(a)

(Elisa Mafalda da Fonseca Gravito Soares)

Covilhã, Junho de 2011

Agradecimentos

A todos os encarregados de educação e crianças, pela disponibilidade e amabilidade demonstrada em participar em todas as fases deste projecto, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

A todos os vice-presidentes e presidentes das pré-escolas e escolas de 1º ciclo da Covilhã, Belmonte e Fundão, por aceitarem aplicar os questionários da 1ª etapa, em meio escolar e, por terem disponibilizado toda a ajuda e informação necessárias acerca do funcionamento e organização das instituições educativas.

A todos os funcionários e professores que incorporam as pré-escolas e escolas de 1º ciclo da Covilhã, Belmonte e Fundão, pela disponibilidade atenciosa e pronta na distribuição e recolha dos questionários, aplicados na 1ª etapa deste projecto.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., pela aprovação do estudo e pela realização dos estudos *in vivo* e *in vitro*.

Aos Recursos Humanos da Consulta Externa de Pediatria (Pessoal administrativo e de enfermagem) pelo apoio e tempo facultados, na fase dos estudos de hipersensibilidade das crianças integradas neste projecto.

À minha irmã, pela ajuda, incentivo e apoio infindáveis, durante todo o tempo de realização deste projecto.

Aos meus pais e ao meu irmão, pela dedicação incansável, por acreditarem em mim, sobretudo por me darem força para continuar a percorrer o meu caminho.

À minha co-orientadora, por todo o apoio disponibilizado, a nível pessoal e teórico, que permitiram a elaboração deste projecto, desde a sua criação, implementação prática, esclarecimento de dúvidas, redação crítica e apresentação final. Os meus sinceros agradecimentos pela amizade e confiança depositada.

E, de uma forma especial, ao meu orientador, pelo tempo disponibilizado e pelas linhas orientadoras em todas as fases deste projecto, possibilitando a criação, passo-a-passo, de um trabalho crítico e de conteúdo adequado. Aqui fica o meu agradecimento, pela promoção do meu crescimento nos âmbitos académico e pessoal e, por fomentar (ainda mais) o meu interesse e formação nesta área temática.

A todos, um muito obrigada.

As raízes da dedicação, fornecem a água do esforço e empenho, que alimentam o crescimento do projecto árvore até à colheita dos frutos, no trabalho final.

A autora

Resumo

Introdução. A prevalência da alergia alimentar tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Na população pediátrica, o seu conhecimento é ainda escasso, principalmente em Portugal.

Material e Metodologia. Estudo analítico transversal de uma população pediátrica, dos 3-11 anos, inscrita nas escolas da Cova da Beira. Inicialmente, foi aplicado um questionário preliminar para avaliar a presença de reacção adversa a alimentos. Posteriormente, as crianças com questionário positivo para os frutos frescos foram avaliadas em consulta, para aplicação de um questionário alargado e, realização de testes de hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* para os frutos suspeitos e alergénios com reactividade cruzada para frutos (látex e pólenes).

Resultados. Por questionário, a prevalência das reacções adversas a frutos foi 3-5 vezes superior à da Alergia Alimentar a Frutos (AAF) propriamente dita. A frequência da AAF foi de 0,53% (IC 95% [0,24;0,82]). Os frutos mais implicados foram o kiwi e o pêsego. A clínica predominante foi a de reacção imediata, unissintomática e mucocutânea localizada, nomeadamente a Síndrome de alergia oral. Os frutos apresentaram elevada sensibilização cruzada com o látex e os pólenes.

Conclusão. A frequência da AAF foi semelhante à de outros países europeus. Na Cova da Beira, os frutos frescos foram o principal grupo alimentar envolvido na alergia alimentar para a faixa etária pediátrica. Este estudo contribuiu para o conhecimento epidemiológico desta região de Portugal, no sentido de melhorar as abordagens diagnóstica e terapêutica futuras.

Palavras-chave

Alergia alimentar, crianças, frutos frescos, questionário, TCP, TCDP, IgE específica, látex, pólenes.

Abstract

Background. The prevalence of food allergy has been increasing, mainly in the past few decades. In paediatric population, knowledge about this issue is currently scarce, namely in Portugal.

Materials and Methods. Cross-sectional study of a paediatric population, with an age range between 3 and 11 years, from Cova da Beira schools. A preliminary questionnaire was initially applied to assess the presence of any adverse food reactions. Children with a positive questionnaire for fresh fruits were observed in an outpatient clinic at the hospital, where an extended questionnaire was applied and, *in vitro* and *in vivo* hypersensitivity tests were performed with the suspected fruit. Cross-reactivity between fruits and latex and, fruits and pollen allergens was also determined.

Results. Based upon the questionnaire, the prevalence of adverse reactions to fresh fruits was 3 to 5 times more frequent than that of actual Allergy to Fresh Fruits (AFF). The frequency of AFF was 0.53% (CI 95% [0.24;0.82]). Peach and Kiwi fruit were the most frequently implicated fresh fruits. The most frequently reported clinical feature of AFF was that of an immediate type, monosymptomatic reaction consisting of localized mucocutaneous expression, mainly the oral allergy syndrome. Fresh fruits showed a high degree of cross-reactivity with latex and pollen allergens.

Conclusion. The prevalence of AFF was similar to that observed in other European countries. In Cova da Beira, fresh fruits were the most frequently involved foodstuff in a paediatric population. This study contributed towards increasing epidemiological knowledge about this problem in this area of Portugal, with a view to improve upon diagnostic and management approaches to this type of allergy.

Keywords

Food allergy, children, fresh fruits, questionnaire, SPT, SPPT, specific IgE, latex, pollens.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Alergia alimentar	1
1.1.1	Definição e Classificação	1
1.1.2	Fisiopatologia	2
1.2	Alergia alimentar a frutos	2
1.2.1	Taxonomia	3
1.2.2	Importância da ingestão alimentar de frutos nas crianças	4
1.2.3	Factores de risco	4
1.2.4	Sensibilização	4
1.2.5	Alergénios alimentares	4
1.2.6	Clínica	5
1.2.7	Reacções cruzadas	6
1.3	Epidemiologia	6
1.4	Importância do estudo	7
1.5	Objectivos	7
2	Material e Metodologia	8
2.1	Caracterização do estudo	8
2.1.1	Tipo de estudo	8
2.1.2	Duração do estudo	8
2.2	Definição da amostra	8
2.2.1	População-alvo	8
2.2.2	Critérios de inclusão e exclusão	8
2.2.3	Amostra	8
2.2.4	Cálculo da amostra	8
2.3	Desenho de estudo	9
2.3.1	Diagnóstico	11
2.3.1.1	Estudo <i>in vivo</i>	11
2.3.1.2	Estudo <i>in vitro</i>	12
2.4	Variáveis de estudo	13
2.4.1	Variável dependente	13
2.4.2	Variáveis independentes	13
2.4.3	Co-variáveis	13
2.5	Análise estatística	13
3	Resultados	15
4	Discussão	21
4.1	Pontos fortes do estudo	23

4.2	Limitações do estudo	24
4.3	Implicações práticas futuras	25
5	Conclusão	27
6	Referências bibliográficas	28
7	Anexos	32

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Representação esquemática de uma reacção de hipersensibilidade mediada por

IgE

Figura 1.2 – Classificação taxonómica dos frutos frescos e do látex

Figura 1.3 – Diagrama do desenho de estudo

Figura 1.4 – Frequências da RAF/AAF por Q1, Q2 e Q2 + TCP/TCDP e/ou IgE específica

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 – Classificação das reacções adversas a alimentos, segundo o mecanismo fisiopatológico

Tabela 1.2 – Principais alergénios dos frutos

Tabela 1.3 – Definição da sintomatologia, anafilaxia e graus de gravidade desta

Tabela 1.4 – Caracterização sócio-demográfica da Amostra Global (AG), Grupo AAF e Grupo RAF

Tabela 1.5 – Caracterização clínica da AAF

Tabela 1.6 – Caracterização da hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* da reactividade cruzada com a AAF

Tabela 1.7 – Factores de risco da AAF

Tabela 1.8 – Caracterização da hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* da AAF

Lista de Acrónimos

RAA	Reacção Adversa a Alimentos
AA	Alergia Alimentar
AEAIC	Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica
IgE	Imunoglobulina E
TGI	Tracto Gastrointestinal
DCV	Doença Cardiovascular
RLO	Radical Livre de Oxigénio
AAF	Alergia Alimentar a Frutos
PR	Pathogenesis Related
SAO	Síndrome de Alergia Oral
PTL	Proteínas de Transferência de Lípidos
RAF	Reacção Adversa a Frutos
TCP	Teste Cutâneo por Picada
PPO	Prova de Provocação Oral
RA	Reacção Adversa
CHCB, E.P.E.	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
TCDP	Teste Cutâneo por Dupla Picada
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
FIV	Factor de Inflação da Variância
AG	Amostra Global
OR	Odds Ratio
PPODCCP	Prova de Provocação Oral com Duplo Controlo e Controlada por Placebo

Introdução

Alergia alimentar

Definição e Classificação

A **Reacção Adversa a Alimentos (RAA)** ou **hipersensibilidade alimentar** é uma resposta clínica anormal associada à ingestão de alimentos ou de aditivos alimentares.(1)

Para a Alergia Alimentar (AA), a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (AEAIC) propôs uma classificação segundo o mecanismo fisiopatológico em alergia alimentar ou hipersensibilidade alimentar não alérgica (**Tabela 1.1**), consoante os mecanismos imunológicos sejam ou não demonstráveis.(2)

Tabela 1.1 Classificação das reacções adversas a alimentos, segundo o mecanismo fisiopatológico

ALERGIA ALIMENTAR		HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR NÃO-ALÉRGICA/INTOLERÂNCIA ALIMENTAR	
Mediada por IgE	Urticária Angioedema Anafilaxia SAO	Tóxicas	Intoxicação alimentar bacteriana Intoxicação do marisco Intoxicação por metais pesados
Mediada por IgE e células ou mistas	Esofagite eosinofílica alérgica Gastroenterite eosinofílica alérgica Dermatite atópica Asma	Farmacológicas	Tiramina Cafeína Histamina Álcool
Mediada por células	Enterocolite induzida por proteínas Alimentares Proctocolite induzida por proteínas Alimentares Enteropatia induzida por proteínas Alimentares Síndrome de Heiner	Não tóxicas	Deficiência da Lactase Galactosémia Insuficiência pancreática Doença hepática/vesicular Hérnia hiatal Rinite gustatória Anorexia nervosa

Adaptada de (3-5)

IgE: Imunoglobulina E . SAO: Síndrome de Alergia Oral

A AA refere-se à resposta imunológica anormal imediata (minutos a duas horas), num hospedeiro susceptível. São geralmente mediadas por imunoglobulina E (IgE) (**Figura 1.1**), e ocorrem mesmo após a ingestão de pequenas quantidades do alimento. A hipersensibilidade alimentar não alérgica (ou intolerância alimentar) representa uma variedade de respostas não imunológicas decorrentes da ingestão dos alimentos, não reprodutíveis e geralmente dependentes de dose. No mecanismo de base intervêm as propriedades dos alimentos



(contaminação com a histamina ou a presença de tiramina) ou as características fisiológicas e os distúrbios metabólicos do hospedeiro. (2,5)

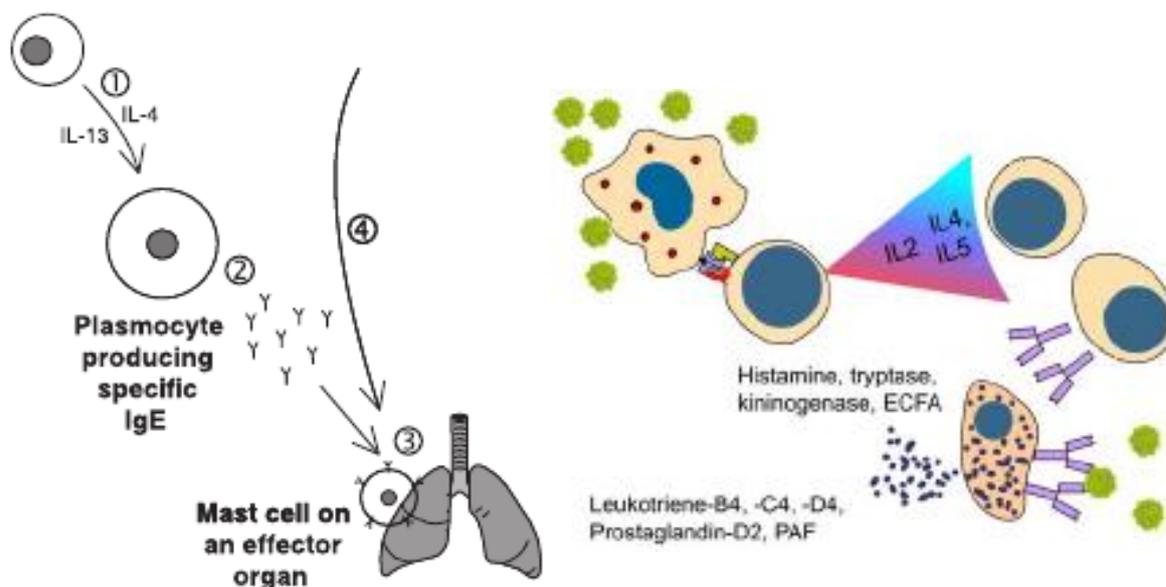


Figura 1.1 Representação esquemática de uma reacção de hipersensibilidade mediada por IgE. Na exposição inicial ao antígeno alimentar (via inalatória, cutânea ou parentérica), as células apresentadoras de antígenos vão activar a resposta Th₂ nos linfócitos T-naive. ① Os linfócitos tipo Th₂ secretam IL-2, IL-4, IL-5 e IL-13 em resposta a um antígeno específico, promovendo a secreção de IgEs específicas pelos plasmócitos (mudança de isotipo). ② Nos tecidos periféricos, ③ estas ligam-se aos mastócitos e basófilos residentes nos órgãos-alvo, através do receptor FcεRI, criando um estado de sensibilização. ④ A ingestão subsequente do antígeno alimentar acarreta a ligação cruzada da IgE (via epítomos do alergénio-IgE-FcεRI-mastócitos/basófilos), promovendo o influxo de cálcio intracelular e, conseqüente desgranulação mastocitária, libertando de forma maciça, mediadores inflamatórios e vasoactivos pré-formados (histamina, entre outros) e neoformados (leucotrienos, prostaglandinas, entre outros).

Adaptada de (4,6,7)

IgE: Imunoglobulina E . IL: Interleucina . FcεRI: Receptor de elevada afinidade para a Imunoglobulina E

Fisiopatologia

Na AA ocorre uma resposta anormal do sistema imunitário das mucosas a antígenos provenientes do Tracto Gastrointestinal (TGI), por redução da eficiência daquele e/ou imaturidade de várias componentes da barreira intestinal, presentes nos primeiros anos de vida(8)), com conseqüente perda da tolerância oral. Esta última foi relacionada com o aumento da prevalência de infecções gastrointestinais e de AAs.(1)

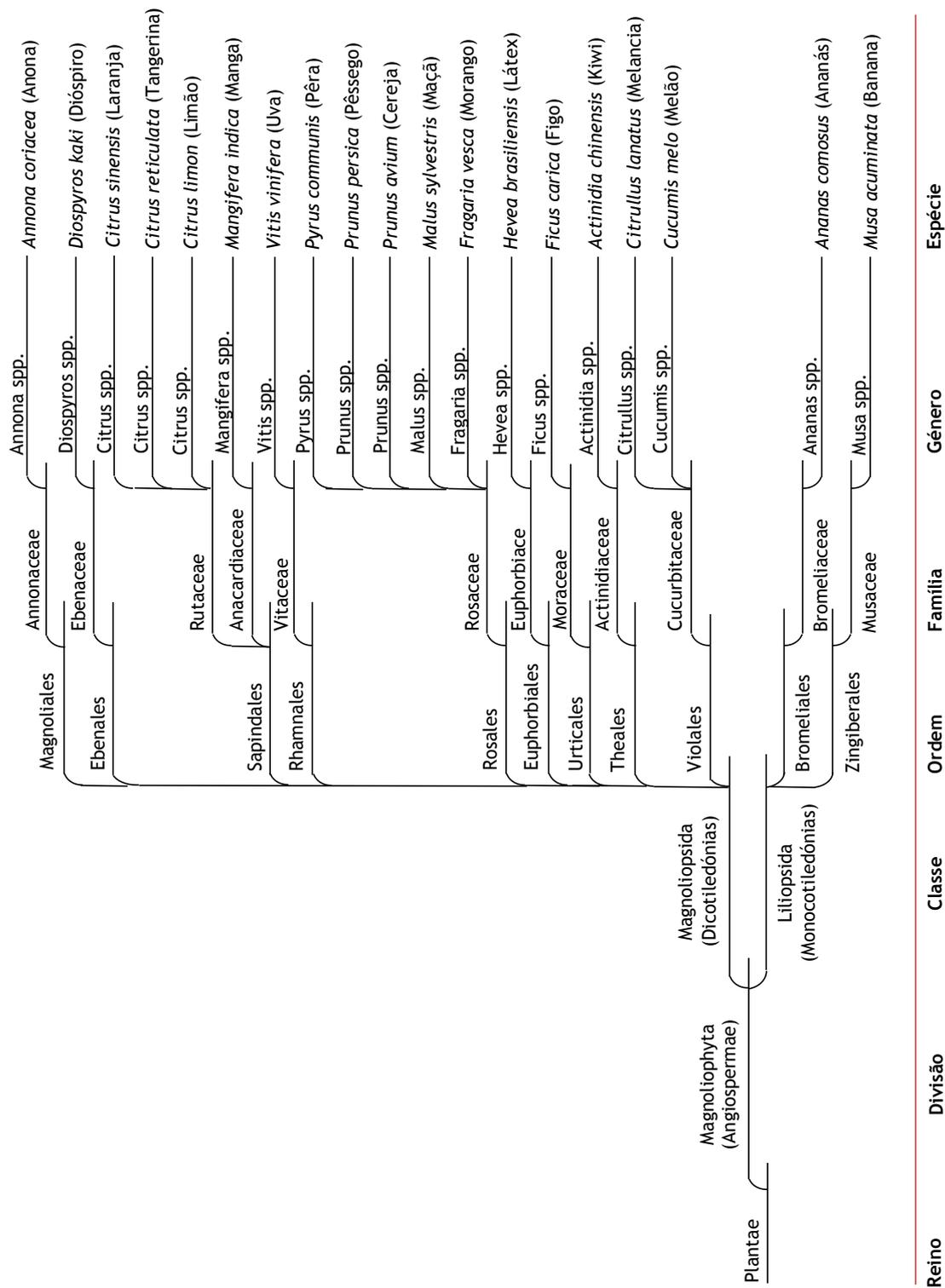
Alergia alimentar a frutos

Os frutos têm vindo a assumir uma importância crescente como causa da AA,(9) particularmente para Portugal, dado o padrão de consumo dietético rico neste grupo

alimentar. (10,11)

Taxonomia

Os frutos são plantas Angiospérmicas pertencentes a duas classes: as Monocotiledónias (Liliopsida) e as Dicotiledónias (Magnoliopsida), consoante o embrião apresente um ou



Adaptado de (12,13)

Figura 1.2 Classificação taxonómica dos frutos frescos e do látex



dois cotilédones, respectivamente. Actualmente, existem várias famílias descritas, sendo a Rosaceae a que inclui um maior número de espécies alergénicas (**Figura 1.2**).

Importância da ingestão alimentar de frutos nas crianças

A promoção da ingestão de frutos é de extrema importância, sobretudo na infância, onde as necessidades nutricionais são mais elevadas e, se definem os hábitos alimentares saudáveis, que irão perpetuar na adolescência e na idade adulta. O seu conteúdo rico em vitaminas, minerais, hidratos de carbono simples (frutose), fibras solúveis e anti-oxidantes (licopeno, polifenóis, entre outros), considerados essenciais a uma dieta com qualidade, desempenha uma importante função preventiva nas Doenças Cardiovasculares (DCVs), no envelhecimento celular, na *Diabetes Mellitus*, nalguns tipos de neoplasias e na formação de Radicais Livres de Oxigénio (RLOs).**(14,15)**

Factores de risco

Os factores de risco para a Alergia Alimentar a Frutos (AAF) ainda não foram determinados. Contudo, a atopia familiar está associada a um risco aumentado de AA: 50%, se um dos progenitores atópico; 70%, se ambos os progenitores atópicos; e 10 vezes superior ao da população geral, se um irmão atópico. A introdução precoce dos alimentos sólidos (antes dos 4 meses de vida), nomeadamente os alimentos proteicos, aumenta o risco de AA devido à imaturidade da mucosa do TGI.**(16,17)**

Sensibilização

A sensibilização a vários frutos pertencentes à mesma família botânica é frequente. Adicionalmente, estão descritas famílias de proteínas do reino vegetal (folhas, caules, raízes, frutos e sementes), cuja distribuição ubiquitária (panalergénios) contribui para a existência de numerosas reacções cruzadas entre espécies não relacionadas taxonomicamente.**(9)** A base imunitária destas reacções cruzadas mediadas por IgE baseia-se na existência de alergénios comuns (alergénios homólogos) que contêm epítomos de células B que se ligam a IgEs com especificidades de reconhecimento antigénico idênticas (epítomos cruzados). Estes epítomos cruzados, agrupados em famílias moleculares, apresentam sequências aminoacídicas e funções bioquímicas semelhantes.**(9,18)**

A sensibilização aos alergénios alimentares pode ocorrer no TGI (AA Classe 1) ou ser consequente a alergénios inalantes (AA Classe 2) (**Tabela 1.2**).**(19)** Um exemplo desta última classe são as síndromes de reactividade cruzada entre alergénios alimentares e aeroalergénios, embora a sensibilização directa já tenha sido reportada, por exemplo no caso do pêssigo.**(18)**

Alergénios alimentares

Existem diferentes alergénios nos frutos comestíveis, dos quais os mais comuns são as proteínas Pathogenesis Related (PR), classificadas em 17 grupos, embora apenas 6 (PR 2, 3, 4, 5, 10 e 14) contribuam para as AAFs.(9)

Outros alergénios menos comuns são as Profilinas e as Esterases de pectina, estas últimas importantes na maturação das sementes dos frutos.(18,19)

Tabela 1.2 Principais alergénios dos frutos

	Tipo de alergénios	Características das classes de alergénios	Função	Alergénios	Frutos
Proteínas PR	Alergénios Classe 1	Geralmente hidrossolúveis e estáveis ao calor, ao ácido ou às proteases	Sintetizadas constitutivamente nas estruturas vegetais (especialmente nos pólenes e nos frutos). A sua síntese aumenta notoriamente perante a defesa contra micro-organismos fitopatogénios, como insectos e fungos ou perante adversidades ambientais	PR-2 (1,3 β-Glucanases)	banana, jujuba, kiwi, pêssago
				PR-3 (Quitinases de Classe I)	abacate, banana, limão, melão, laranja, pêssago
				PR-4 (Proteínas Germin-like)	
				PR-5 (Proteínas Taumatina-like)	abacate, banana, kiwi, pêssago, maçã, ameixa, uva, cereja
				PR-10 (Proteínas Bet v 1-like)	alperce, cereja, morango, framboesa, kiwi, pêssago, pêra, maçã
				PR-14 (Proteínas de transferência de lípidos ou PTL)	alperce, cereja, limão, morango, melão, pêssago, pêra, maçã, ameixa, uva
Profilinas	Alergénios Classe 2 (maioria)	Epítomos conformacionais, lábeis ao calor ou à degradação enzimática e, difíceis de isolar em extractos comerciais	Regulam a polimerização dos filamentos de actina do citoesqueleto das células vegetais	Profilinas	banana, figo, morango, kiwi, lichia, manga, pêssago, pêra, maçã, uva

Adaptada de (1,3,9,18,19)

PR: Pathogenesis Related

Clínica

A apresentação clínica mais comum das AAFs é benigna [Síndrome de Alergia Oral (SAO) ou sintomas do TGI] embora, mais raramente, também possam ocorrer reacções mais graves, como o edema bucofaringeo ou a anafilaxia generalizada (como por exemplo para o pêssago).(18) Nesta última, estão particularmente envolvidas as Proteínas de Transferência de Lípidos (PTL) e, as proteínas PR-3 e PR-14.(9) A gravidade dos sintomas depende da via de



sensibilização. Na AA associada à polinose, os sintomas são benignos, enquanto que na desencadeada por contacto ou ingestão, os sintomas tendem a ser mais graves.(18)

Reacções Cruzadas

As famílias moleculares dos pólenes geralmente envolvidas são as proteínas PR (2, 5, 10 e 14) e as Profilinas.(9,18) São exemplos, a Síndrome bétula-maçã e a Síndrome gramíneas-rosáceas. Na primeira, o alergénio major do pólen da bétula (*Bet v 1*) está envolvido em mais de 90% das alergias a rosáceas, em países da Europa Central e do Norte, especialmente a maçã (*Mal d 1*). No entanto, esta síndrome ocorre em menos de 10% nos países mediterrâneos (particularmente na Espanha e na Itália). Na Síndrome gramíneas-rosáceas, as Profilinas são os principais alergénios, também presentes na bétula e na artemísia.(9)

A associação entre a AAF e o látex (Síndrome látex-frutos) representa um importante problema de saúde pública nos grupos populacionais de risco, já bem definidos (como os indivíduos submetidos a múltiplas cirurgias, os profissionais de saúde, os trabalhadores de plantações/indústria da borracha e as crianças com espinha bífida ou anomalias urogenitais), com uma prevalência variável de 2,8 a 37%, dependendo do estudo. As crianças atópicas parecem ter um risco aumentado desta síndrome, no entanto, esta relação ainda não foi bem estabelecida para a AAF.(9,20)

Epidemiologia

Apesar do nosso conhecimento na abordagem da AA ter aumentado na década passada, dados epidemiológicos para este tipo de alergia ainda permanecem limitados.(21) Contudo, a patologia alérgica tem um efeito significativo na saúde social e emocional dos doentes e suas famílias,(3) com tendência para aumentar.(22,23) A AA é hoje reconhecida como um problema mundial nos países industrializados e representam a etiologia líder de anafilaxia tratada em serviços de urgência.(2) A análise de alguns estudos de prevalência da doença alérgica e, em especial da AA, sugere que esta vai diminuindo com a idade, sendo mais frequente na idade pediátrica (5-10%(23)), comparativamente com a população em geral (menos de 4%(2,5)).

Na Europa, a prevalência das Reacções Adversas a Frutos (RAFs) em crianças parece ser baixa, independentemente da forma de diagnóstico. Assim, por auto-reportagem a prevalência das RAFs é de cerca de 0,4 a 0,9% para crianças dos 4 aos 15 anos, enquanto que, por Prova de Provação Oral (PPO) ronda os 0,1-1% para crianças dos 0 aos 14 anos. Por outro lado, a prevalência das AAFs analisada por Testes Cutâneos por Picada (TCP) é cerca de 0,04-0,8% para crianças dos 2 aos 14 anos.(24)

Em Portugal, a verdadeira prevalência da AA em crianças não é conhecida.(25) Contudo, com base em dados de outros países a AAF parece ser um problema crescente,(9) e que representa uma fatia importante das AAs.(18) Em Lisboa, num estudo realizado no Hospital Dona Estefânia, o diagnóstico de AA foi confirmado em 8,5% (477/4879) das crianças com idade igual ou inferior a 18 anos, por TCP e por PPO.(26) Noutro estudo, efectuado no Hospital de Santa Maria, 70% (107/153) das crianças apresentaram AA mediada por IgE, confirmada por TCP ou por IgE específica.(27) Em Coimbra, noutro estudo realizado nos Hospitais Universitários de Coimbra, em doentes mais idosos (entre os 16 e os 64 anos de idade), 25% (20/80) dos doentes apresentavam hipersensibilidade a frutos por TCP ou por IgEs específicas, sendo os mais frequentes o pêsego e a castanha. Os frutos foram o segundo grupo mais frequente (25%), a seguir aos dos cereais (31%).(9)

Importância do estudo

Dada a importância vital dos frutos na saúde pediátrica, a inespecificidade clínica e a gravidade das reacções adversas à ingestão dos mesmos (potencialmente ameaçadoras da vida), aliadas ao reduzido número de estudos para esta faixa etária (quer a nível nacional, quer regional) ou mesmo a inexistência (além das consultas de imunoalergologia), torna-se premente a realização deste estudo, de forma a conhecer melhor a realidade da Cova da Beira, no interior de Portugal, como exemplo da situação a nível nacional e, contribuir para uma melhoria da qualidade de vida, através de abordagens preventiva e terapêutica, mais dirigidas para a potencial reacção de cariz alérgico alimentar.

Objectivos

Na população pediátrica da Cova da Beira, com AAF, os objectivos do presente estudo são:

1. Determinar a prevalência das alergias alimentares a frutos frescos;
2. Caracterizar os padrões clínicos das alergias alimentares a frutos frescos;
3. Caracterizar o painel de frutos sensibilizantes (*in vivo* e *in vitro*), bem como a reactividade cruzada entre estes, os pólenes e o látex;
4. Avaliar a concordância dos testes de hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro*;
5. Reflectir sobre a implicabilidade prática deste estudo, a nível individual, familiar e populacional.



Material e Metodologia

Caracterização do estudo

Tipo de estudo

Estudo analítico transversal, (28) baseado na população

Duração do estudo

2 anos lectivos consecutivos de 2009 a 2011

Definição da amostra

População-alvo

População pediátrica dos 3 aos 11 anos, inscrita nas pré-escolas e nas escolas de 1º ciclo da Cova da Beira (concelhos da Covilhã, Belmonte e Fundão)

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- ✓ Inscrição e frequência nas pré-escolas ou escolas de 1º ciclo da Cova da Beira (Covilhã, Belmonte e Fundão)
- ✓ Idade compreendida entre os 3 e os 11 anos
- ✓ Presença de reacções adversas após a ingestão de pelo menos um fruto fresco

Critérios de exclusão:

- ✗ Ausência de dados necessários à realização do estudo
- ✗ Recusa na participação do estudo, em qualquer fase

Amostra

População-alvo após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Cálculo da amostra

Segundo Zuidmeer *et al*, (24) a prevalência das RAFs, por auto-reportagem, na população pediátrica com idades compreendidas entre os 4 e os 15 anos de idade, é estimada em cerca de 0,4-0,9%. Tendo por base a taxa de prevalência de 0,65%, para um intervalo de confiança de 95%, uma margem de erro de 2%, de forma a obter uma taxa de resposta ao questionário Q1 de 60% e, assumindo um “efeito de desenho de estudo por estratificação da amostra” de 1,5, seria necessário um total de 158 crianças (40% das pré-escolas; 60% da escolas de 1º

ciclo) para o presente estudo. Contudo, de forma a tentar incorporar um desenho de “nested case-control study”, optou-se por incluir 4042 crianças no estudo.

Desenho de estudo

Este projecto é parte integrante de um estudo mais abrangente intitulado “Estudo da prevalência e das características clínicas, serológicas da alergia alimentar em crianças e adultos portugueses”.

Este estudo foi realizado durante 2 etapas consecutivas: primeiro, a aplicação do Inquérito “Estudo da prevalência de alergias alimentares em crianças dos 3 aos 11 anos de idade” (Q1), nas pré-escolas e escolas de 1º ciclo (1ª etapa); e posteriormente, a aplicação do “Inquérito

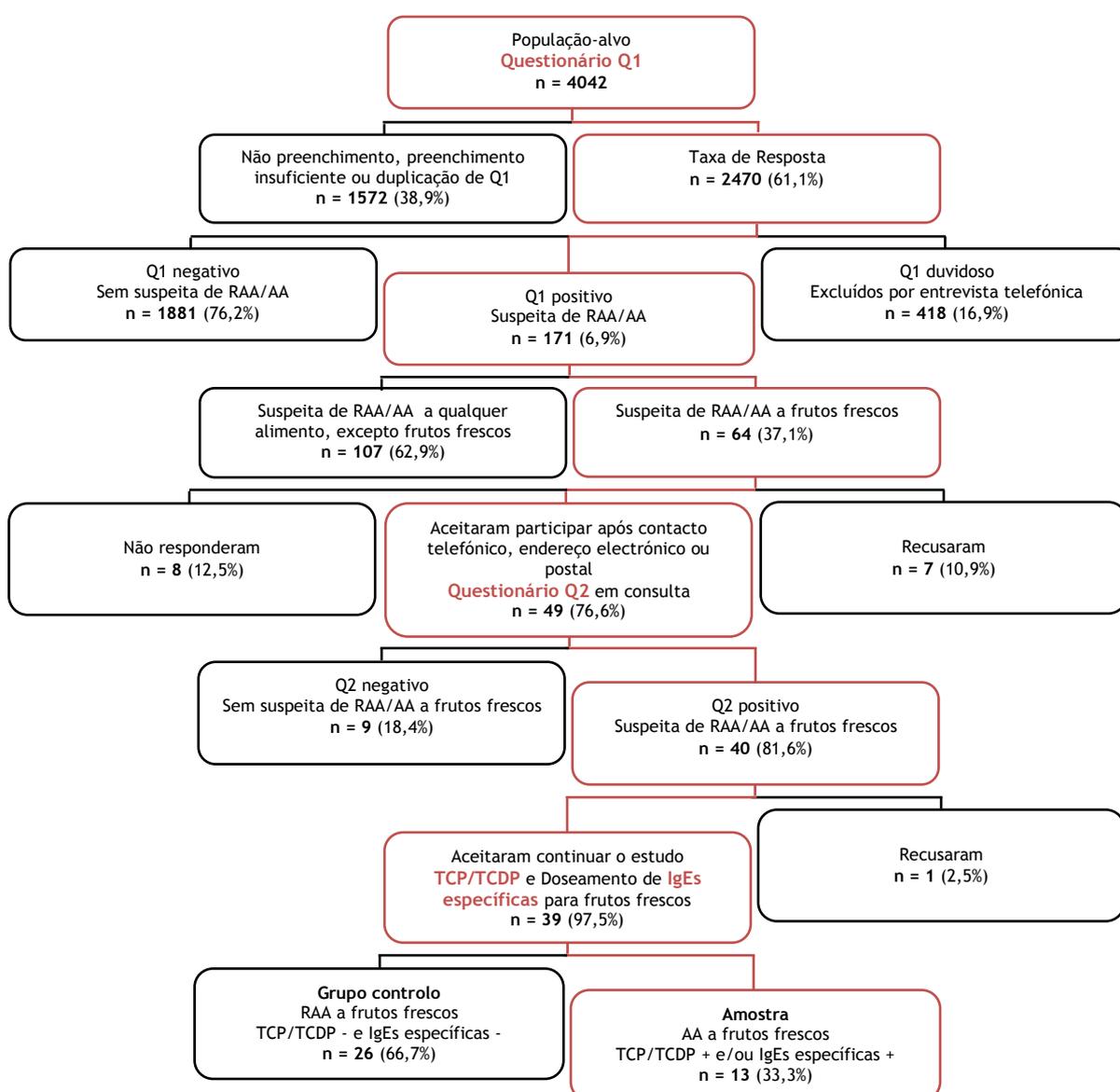


Figura 1.3 Diagrama do desenho de estudo

RAA: Reacção Adversa a Alimentos . AA: Alergia Alimentar . TCP: Testes Cutâneos por Picada . TCDP: Testes Cutâneos por Dupla Picada . IgEs: Imunoglobulinas E



para Pesquisa de Reacções Adversas a Alimentos e Alergia Alimentar” (Q2), actualmente em processo de validação para a população pediátrica da Cova da Beira e, o estudo da hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* (2ª etapa). Os critérios de inclusão e exclusão para ambas as etapas são apresentados na **Figura 1.3**.

Durante a 1ª etapa, o questionário Q1 foi entregue em 9 agrupamentos escolares, compostos por 53 pré-escolas e 69 escolas de 1º ciclo, da Cova da Beira (Covilhã, Belmonte e Fundão), através de uma reunião com o presidente/vice-presidente do Conselho executivo e, posteriormente preenchidos pelos encarregados de educação. O Q1 consistiu num questionário com questões relativas aos dados sócio-demográficos da criança (género e idade) e à avaliação auto-reportada de Reacções Adversas (RAs) após a ingestão de um alimento, bem como a identificação do alimento suspeito. Da população-alvo de 4042 crianças, obteve-se uma taxa de resposta em Q1 de 61,1%. Desta subpopulação, foram seleccionadas 64 crianças com RAF auto-reportada. A exclusão das crianças com Q1 duvidoso, foi realizada por via telefónica, tendo por base o esclarecimento detalhado da situação (ausência de ingestão prévia do fruto ou de relação temporal com a ingestão do mesmo), de uma subpopulação do primeiro agrupamento estudado.

Na 2ª etapa, 76,6% daquela subpopulação (que aceitou prosseguir no estudo), foi referenciada para uma consulta de Alergologia pediátrica no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB, E.P.E.). Nesta, foi aplicado o questionário Q2 e realizado o estudo de hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro*. O Q2 foi aplicado com o intuito de obter a confirmação dos frutos envolvidos, a caracterização da sintomatologia da reacção mais grave (**Tabela 1.3**), a determinação do tempo de latência de aparecimento da sintomatologia (reacção imediata, se 2 horas ou menos e tardia, se mais de 2 horas), do número de grupos sintomáticos envolvidos (reacção isolada, se apenas um grupo sintomático e mista, se dois ou mais grupos sintomáticos), da idade de introdução dos alimentos sólidos e dos frutos suspeitos, da história familiar de AA e de doença alérgica e, da história pessoal de doença alérgica.

Tabela 1.3 Definição da sintomatologia, anafilaxia e grau de gravidade desta

Sintomatologia da reacção mais grave			
Mucocutânea	Gastrointestinal	Respiratória	Cardiovascular
Prurido (Local ou Generalizado)	Náuseas	Tosse	Sudorese
Eritema (Local ou Generalizado)	Vómitos	Rinite	Palidez
Urticária (Local ou Generalizado)	Diarreia	SDR	Cianose
Angioedema (Local ou Generalizado)	Cólicas	Estridor	Pré-síncope/Síncope
Eczema (Local ou Generalizado)	Distensão abdominal	Pieira	Hipotensão
SAO	Hematoquémia	Conjuntivite	Taquicardia/Palpitações
	Obstipação		

Adaptado de (29)

SAO: Síndrome de Alergia Oral . SDR: Síndrome de Dificuldade Respiratória

Definição de anafilaxia

Considera-se anafilaxia quando existe uma reacção sistémica grave, conforme definido pelos consensos, na presença de pelo menos três critérios clínicos seguintes:

1. Início súbito (minutos a horas), com envolvimento da pele e/ou mucosas (ex. pápulas generalizadas, prurido ou *flushing*, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:
 - a. Compromisso respiratório (ex. dispneia, sibilância/broncospasmo, estridor, diminuição do DEMI, hipoxémia)
 - b. Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de um órgão terminal (ex. hipotonia, colapso, síncope, incontinência)
2. Ocorrência de dois ou mais dos seguintes (em minutos a horas), após exposição a um alérgico provável para aquele doente:
 - a. Sinais ou sintomas mucocutâneos (ex. pápulas generalizadas, exantema pruriginoso, edema dos lábios, da língua ou da úvula)
 - b. Compromisso respiratório (ex. dispneia, sibilância/broncospasmo, estridor, diminuição do DEMI, hipoxémia)
 - c. Hipotensão ou sintomas associados a disfunção de um órgão terminal (ex. hipotonia, colapso, síncope, incontinência)
 - d. Sintomas gastrointestinais persistentes (ex. dor abdominal em cólica, vômitos)
3. Hipotensão (minutos a horas), após exposição a um alérgico conhecido para aquele doente:
 - a. Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade*) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%

Extraído de (30)

DEMI: Débito Expiratório Máximo Instantâneo . PA: Pressão Arterial

* PA sistólica diminuída, para crianças, é definida como inferior a 70 mmHg, entre 1 mês e 1 ano de idade; inferior a 70 mmHg + (2 x idade), dos 1 aos 10 anos de idade; e, inferior a 90 mmHg, dos 11 aos 17 anos

Graus de gravidade da anafilaxia

Ligeira	Prurido generalizado, <i>flushing</i> , urticária, angioedema, SAO, edema labial, sensação de opressão orofaríngea, prurido orofaríngeo, rinite, conjuntivite, náuseas, dor abdominal ligeira, broncospasmo ligeiro, taquicardia (aumento da FC em mais de 15ppm), ansiedade ou alteração do nível de actividade
Moderada	Sintomas anteriores + dor abdominal intensa, diarreia, vômitos recorrentes, disфония, tosse laríngea, disfagia, estridor, dispneia, broncospasmo moderado ou sensação de lipotímia
Grave	Sintomas anteriores + perda de controlo dos esfíncteres, cianose, SatO ₂ < 92%, paragem respiratória, hipotensão, colapso, disritmia, bradicardia grave, paragem cardíaca, confusão ou perda de consciência

Extraído de (31)

SAO: Síndrome de Alergia Oral . FC: Frequência Cardíaca . SatO₂: Saturação de Oxigénio

Diagnóstico

Foram consideradas como AAF as reacções do Tipo I ou anafiláticas (mediadas por IgE). Assim, o diagnóstico de AAF foi considerado para as crianças com história clínica sugestiva e com TCP e/ou IgEs específicas positivas para os frutos envolvidos.

Estudo *in vivo*



O estudo *in vivo* incluiu os TCP e os Testes Cutâneos por Dupla Picada (TCDP).

Para os TCP, foram usados extractos comerciais dos frutos suspeitos (identificados em Q2), cedidos pelos Laboratórios Leti (Barcelona/Madrid, Espanha) e, de aeroalergénios (pólenes das árvores I e II, das gramíneas, dos cereais e das ervas daninhas), cedidos pelo CHCB, E.P.E. Foi aplicada uma gota de cada alergénio sobre a epiderme da face interna de cada antebraço. Seguidamente, cada zona cutânea com gota foi atravessada por uma lanceta de plástico standardizada (Stallerpoint; Stallergènes). Após 15 minutos, foi efectuada a leitura da reacção, através da medição do diâmetro da pápula em mm, com recurso a uma régua de leitura específica.

Os TCDP foram efectuados com frutos frescos *in natura*. Assim, efectuou-se uma picada prévia do fruto em estudo, com uma agulha e efectuou-se imediatamente a seguir a introdução da ponta da mesma agulha na derme do antebraço da criança, com um ângulo de 45°.

A interpretação dos TCP e dos TCDP foi realizada através de controlos positivo (histamina a 10 mg/ml) e negativo (soro salino fenolado). A positividade foi considerada para pápulas com, pelo menos, 3 mm de diâmetro superior ao diâmetro do controlo negativo. A reprodutibilidade destes testes foi efectuada através da execução de duas picadas (uma em cada antebraço) para os extractos comerciais / *in natura* dos frutos. Dos diâmetros lidos, foi posteriormente calculado o diâmetro médio [(diâmetro do antebraço esquerdo + diâmetro do antebraço direito)/2]. Em caso de leituras muito divergentes (diferença entre os diâmetros de cada antebraço > 2 mm), procedeu-se à repetição dos testes e posterior selecção dos diâmetros com maior concordância.

Estudo *in vitro*

Foram colhidos 5 ml de sangue venoso periférico por punção venosa, para a realização do estudo *in vitro*. Este incluiu a determinação dos níveis de IgE sérica total e de IgEs específicas para alergénios inalantes (Phadiatop composto pelos alergénios dos ácaros, do gato, do cão, da barata, dos fungos, das gramíneas, das árvores e das ervas daninhas) e para alergénios alimentares (Fv5E[®] composto pelos alergénios do leite, da clara do ovo, do bacalhau, do trigo, do amendoim e da soja), bem como de IgEs específicas para cada fruto suspeito e para o látex. O doseamento das IgEs específicas para o látex foi realizado apenas para os frutos com evidência consistente na literatura de reactividade cruzada para o látex (kiwi, melão, melancia e banana). O doseamento das IgEs foi realizado pelo Phadia e pelo CHCB, E.P.E. Na quantificação da IgE sérica total foi utilizado o método imuno-enzimático por quimioluminescência directa (Elecys 2010 - Roche[®]). Para o estudo das IgEs específicas, foi usado o método de fluorimetria (Unicap 100 Pharmacia Diagnosis[®]). A positividade foi considerada para a IgE total com concentração acima de 2 desvio padrão dos valores de referência para a idade, definidos pelo laboratório e pelo fabricante dos reagentes; e para as

IgEs específicas com concentrações iguais ou superiores a 0,7 KU_A/L, para os aeroalergénios, incluindo o látex (Classe 2) e iguais ou superiores a 0,35 KU_A/L, para os alergénios alimentares (Classe 1). Estes limiares são divergentes devido à baixa sensibilidade dos métodos de detecção dos alergénios alimentares. (22)

Variáveis de estudo

Variável dependente

Alergia alimentar a frutos frescos

Variáveis independentes

Clínica da reacção adversa mais grave

Padrões de hipersensibilidade *in vivo*

Padrões de hipersensibilidade *in vitro*

Co-variáveis

Variáveis demográficas: idade e género

Factores de risco de AAFs

Os factores de risco foram avaliados para todas as crianças com RAF em Q2 e, divididos em 2 grupos: os genéticos e os ambientais. Os primeiros, incluíram os antecedentes familiares de doença alérgica, tais como dermatite atópica, rinite, conjuntivite, asma e RAA/AA e, os segundos, foram subdivididos em pré-natais, que incluíram o género e pós-natais, que incluíram a idade, a atopia pessoal (definida pelo Phadiatop e/ou TCP para os aeroalergénios positivos), os antecedentes pessoais de doença alérgica, tais como dermatite atópica, rinite, conjuntivite, asma e RAA/AA), a idade de introdução dos alimentos sólidos (< 4 meses e 4 - 6 meses) e a idade de introdução dos frutos (< 6 meses, 6 - 12 meses e > 12 meses).

Análise estatística

Os dados recolhidos foram registados numa tabela, via Microsoft Office Excell 2010[®] e, processados pelo Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 17.0[®].

A avaliação da normalidade foi feita para todas as variáveis amostrais, com recurso ao Teste One Sample Kolmogorov-Smirnov.

A análise descritiva baseou-se no cálculo das medidas de tendência central e de dispersão: a média e o desvio padrão, para as variáveis com distribuição normal e, a mediana e o desvio padrão, para as variáveis com distribuição não normal.



Recorrendo à estatística simples, a prevalência da RAF/AAF foi determinada para os diferentes grupos alimentares, baseada em questionário (Q1) e, para todos os frutos e para cada fruto individualmente, baseada em questionário (Q1 e Q2) e baseada em TCP e/ou IgEs específicas.

Os factores de risco para a AAF, comparativamente ao grupo controlo (RAF), foram determinados através da análise univariável seguida da análise multivariável por Regressão logística (método forward) dos factores estatisticamente significativos, segundo o teste χ^2 de Pearson ou teste exacto de Fischer, para as variáveis categóricas e, teste t student ou teste Mann-Whitney U, no caso das variáveis contínuas. No modelo final, foi feita a análise dos resíduos, para avaliar os pressupostos da normalidade, através do teste estatístico One Sample Kolmogorov-Smirnov; da independência dos resíduos, pelo teste estatístico Durbin e Watson; da detecção de outliers e observações independentes, pelo teste de Leverage, determinação em módulo dos studentized, standardized e studentized deleted residuals e valor de Cook; e da multicolinearidade, recorrendo ao valor do Factor de inflação da variância (FIV).

Para a análise da reactividade cruzada entre os frutos e, os pólenes e o látex, foi realizada a análise comparativa entre variáveis categóricas, com recurso ao teste χ^2 de Pearson, se distribuição normal ou teste exacto de Fischer, se distribuição não normal.

Para todos os testes estatísticos foi considerado significativo um valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Este estudo baseou-se na análise de um grupo de crianças com AAF, que foi igualmente comparado com um grupo controlo (crianças com RAF).

Quanto à caracterização sócio-demográfica, a nível da faixa etária, todos os grupos foram semelhantes, com uma média etária de cerca de 7 anos de idade (Amostra Global (AG): 7,06; AAF: 7,23; RAF: 7,27), observando-se um predomínio das idades compreendidas entre os 6 e os 8 anos para a AG e para o grupo AAF (AG: 53,2%; AAF: 69,2%) e entre os 6 e os 11 anos para o grupo controlo (RAF: 77,0%). Quanto ao género, a AG encontrou-se igualmente distribuída (razão Feminino/Masculino: 1,0/1,0); enquanto que o grupo AAF apresentou um predomínio do género masculino (razão Feminino/Masculino: 1,0/2,2) e, no grupo RAF predominou o género feminino (razão Feminino/Masculino: 1,9/1,0). Para todos os grupos, ambos os questionários foram maioritariamente preenchidos com base nos dados auto-reportados pela

Tabela 1.4 Caracterização sócio-demográfica da Amostra Global (AG), Grupo AAF e Grupo RAF

	Amostra Global*	Grupo AAF	Grupo RAF
Total, n(%)	2470(100,0)	13(100,0)	26(100,0)
Idade (anos), n(%)			
[3-5]	497(20,1)	2(15,4)	6(23,0)
[6-8]	1313(53,2)	9(69,2)	10(38,5)
[9-11]	653(26,4)	2(15,4)	10(38,5)
NE	7(0,3)	0(0,0)	0(0,0)
média±σ	7,06±1,90	7,23±1,79	7,27±2,01
Género, n(%)			
Feminino	1236(50,0)	4(30,8)	17(65,4)
Masculino	1230(49,8)	9(69,2)	9(34,6)
NE	4(0,2)	0(0,0)	0(0,0)
Pessoa que preencheu/Informante dos questionários**			
Mãe	2026(82,0%)	12(92,3%)	24(92,3%)
Pai	347(14,0%)	1(7,7%)	2(7,7%)
Outro	85(3,5%)	0(0,0%)	0(0,0%)
NE	12(0,5%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Agrupamentos escolares, n(%)			
Concelho da Covilhã	1382(56,0)	6(46,2)	14(53,8)
Concelho do Fundão	887(35,9)	6(46,2)	10(38,5)
Concelho de Belmonte	201(8,1)	1(7,6)	2(7,7)

* Total de crianças que responderam ao Q1

** AG: Pessoa que preencheu o Q1 . AAF e RAF: Informante do Q2

AAF: Alergia Alimentar a Frutos . RAF: Reacção Adversa a Frutos . NE: Não Especificado

mãe (Mãe: AG 82,0%; AAF 92,3%; RAF 92,3%). Relativamente aos agrupamentos escolares, todos os grupos apresentaram uma proporção semelhante, representativa de cada concelho da Cova da Beira (razão Covilhã/Fundão/Belmonte: AG 6,9/4,4/1,0; AAF 6,0/6,0/1,0; RAF 7,0/5,0/1,0) (*Tabela 1.4*).

Relativamente às RAs por grupos alimentares, auto-reportadas pelo questionário Q1, os frutos frescos foram o principal grupo de alimentos envolvido, seguidos do Ovo e dos Crustáceos e moluscos [Frequência (Q1): Frutos frescos 36,8%(IC 95% [29,62;43,94]); Ovo 19,0%(IC 95% [13,14;24,80]); Crustáceos e moluscos 17,2%(IC 95% [11,63;22,85])].

Com base nos dados auto-reportados nos questionários Q1 e Q2, a frequência da RAF variou de 1,58% (IC 95% [1,09;2,07]) a 2,59% (IC 95% [1,96;3,22]) [Frequência (Q1) 64/2470 e Frequência (Q2) 39/2470]. Cerca de 3/5 das crianças auto-reportaram RA apenas a frutos (24/39). Especificamente em Q2, o morango foi o fruto fresco mais auto-reportado, seguido do kiwi e da laranja [Frequência (Q2): Morango 0,69% (IC 95% [0,36;1,02]); kiwi 0,36% (IC 95% [0,12;0,60]); Laranja 0,32%(IC 95% [0,10;0,54])], ao passo que os frutos manga, melancia, figo, pêra, dióspiro, cereja, tangerina e anona foram os menos auto-reportados [Frequência (Q1) e Frequência (Q2): 0,00(IC 95% [0,00;0,00])-0,08%(IC 95% [0,00;0,19])] (*Figura 1.4*).

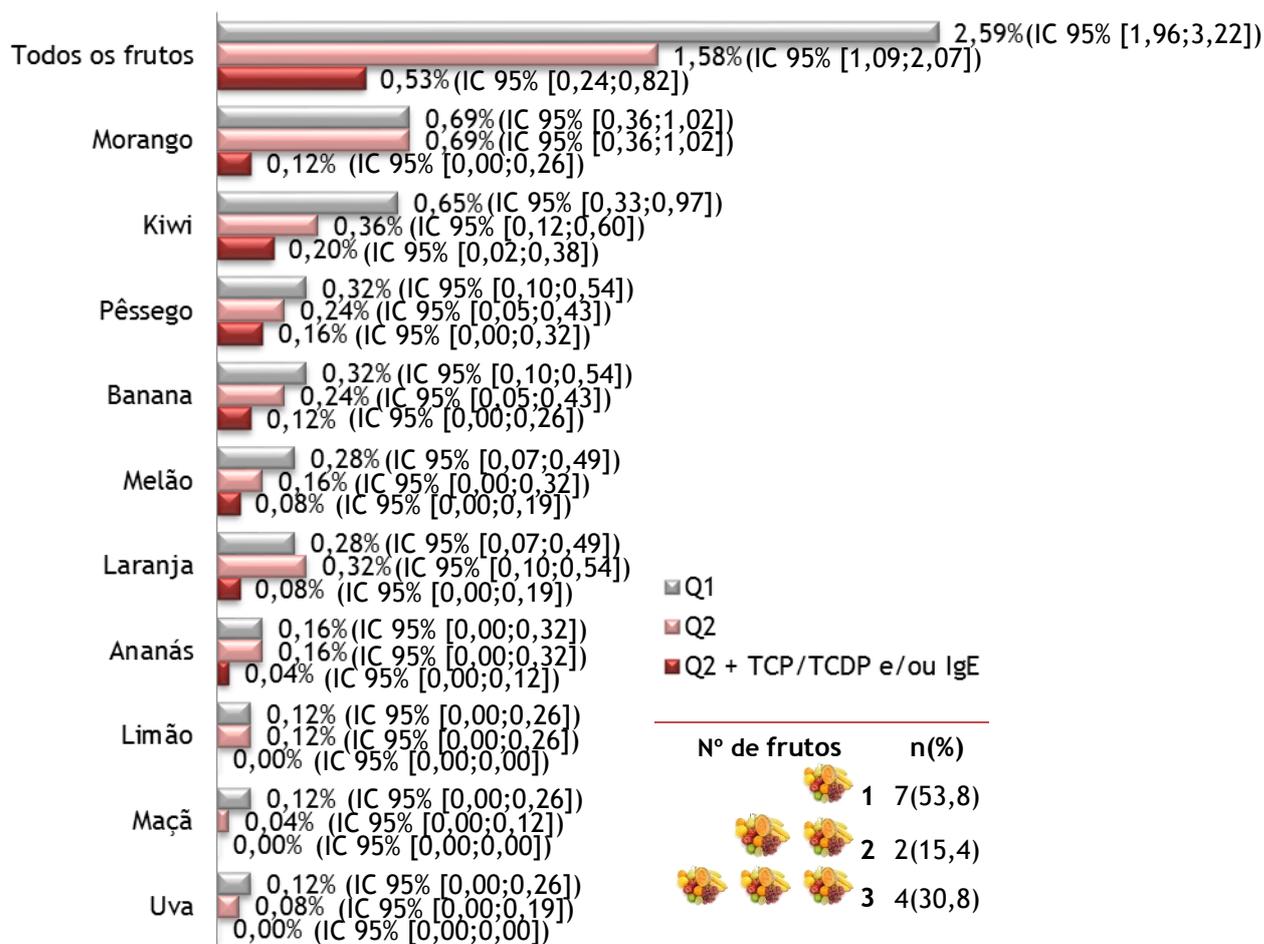


Figura 1.4 Frequências da RAF/AAF por Q1, Q2 e Q2 + TCP/TCDP e/ou IgE específica

IC: Intervalo de Confiança . TCP: Testes Cutâneos por Picada . TCDP: Testes Cutâneos por Dupla Picada . IgE: Imunoglobulina E . AAF: Alergia Alimentar a Frutos

Quanto à clínica das RAFs, auto-reportadas em Q2, predominou a clínica mucocutânea localizada, seguida da gastrointestinal (Todos os frutos: Mucocutânea 86,7%; Mucocutânea localizada 74,4%; Gastrointestinal 24,4%). A maioria das crianças reportou apenas um grupo sintomático e o início da sintomatologia nas primeiras 2 horas (Todos os frutos: Reacção isolada 84,4%; Reacção imediata 56,1%). A anafilaxia como manifestação de RAFs foi rara, tendo-se apenas registado um caso de gravidade ligeira para a uva (Todos os frutos: Anafilaxia 2,2%; Uva: Anafilaxia ligeira 100,0%).

Após confirmação por testes *in vivo* e *in vitro*, a frequência das AAFs foi de 0,40% (10/2470) quando baseada em TCP positivos, de 0,48% (12/2470) quando avaliada por IgE específica e de 0,53% (13/2470) quando avaliada por TCP e IgE específica. Cerca de 2/3 das crianças apresentaram AA confirmada, apenas a frutos frescos (9/13). Os frutos frescos mais implicados foram o kiwi, seguido do pêssigo, da banana e do morango [Frequência (AAF): Kiwi 0,20%; Pêssego 0,16%; Banana 0,12%; Morango 0,12%]. A maioria das crianças com reacções eram alérgicas a apenas um fruto, embora também uma elevada percentagem de crianças estivesse sensibilizada a três frutos [Frequência (nº de Frutos frescos): 1 Fruto 53,8%; 2 Frutos 15,4%; 3 Frutos 30,8%]. Em contraste, os frutos manga, melancia, figo, pêra, dióspiro, cereja, tangerina e anona foram mais raramente confirmados como agentes sensibilizadores (Frequência por TCP e/ou IgE específica de 0,00-0,04%) (**Figura 1.4**). A sintomatologia mais comumente associada à AAF foi a mucocutânea localizada, nomeadamente o SAO (Todos os frutos: Mucocutânea 84,6%; Mucocutânea localizada 54,5%; SAO 54,5%), seguida da gastrointestinal, da respiratória e da anafilaxia (Todos os frutos:

Tabela 1.5 Caracterização clínica da AAF*

	Todos os Frutos	Kiwi	Pêssego	Banana	Morango	Melão	Laranja
Total, n(%)	13(100,0)	5(100,0)	4(100,0)	3(100,0)	3(100,0)	2(100,0)	2(100,0)
Mucocutânea	11(84,6)	3(60,0)	4(100,0)	3(100,0)	3(100,0)	2(100,0)	2(100,0)
Localizada	6(54,5)	2(66,7)	3(75,0)	1(33,3)	2(66,7)	1(50,0)	1(50,0)
Generalizada	5(45,5)	1(33,3)	1(25,0)	2(66,7)	1(33,3)	1(50,0)	1(50,0)
SAO	6(54,6)	2(66,7)	3(75,0)	2(66,7)	2(66,7)	1(50,0)	0(0,0)
Gastrointestinal	3(23,1)	2(40,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)
Respiratória	3(23,1)	2(40,0)	1(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)
Anafilaxia	3(23,1)	2(40,0)	1(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)
Ligeira	1(33,3)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Moderada	2(66,7)	1(50,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)
Outra	3(23,1)	2(40,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(33,3)	2(100,0)	1(50,0)
Isolada	10(76,9)	3(60,0)	3(75,0)	3(100,0)	3(100,0)	1(50,0)	1(50,0)
Mista	3(23,1)	2(40,0)	1(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)
Imediata	11(84,6)	5(100,0)	4(100,0)	3(100,0)	2(66,7)	2(100,0)	1(50,0)
Tardia	2(15,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	1(50,0)

* Sintomas auto-reportados em Q2

AAF: Alergia Alimentar a Frutos . SAO: Síndrome de Alergia Oral

Gastrointestinal 23,1%; Respiratória 23,1%; Anafilaxia 23,1%). Não foram reportadas reacções do tipo cardiovascular. No que diz respeito à Anafilaxia, 2/3 dos casos foram de gravidade moderada, não se tendo identificado nenhuma reacção grave.

A maioria das RAFs foi imediata e unissintomática (Todos os frutos: Reacção imediata 84,6%; Reacção isolada 76,9%). Para cada fruto em particular, o fenótipo clínico mucocutânea localizada também foi o mais comum, excepto para a banana, na qual houve um predomínio do fenótipo mucocutânea generalizada (Banana: Mucocutânea generalizada 66,7%). O SAO apresentou uma frequência de 40,0-100,0%, não tendo sido associado à laranja. Os frutos implicados em reacções anafiláticas foram o kiwi, o pêsego, o melão, a laranja e o figo, dos quais a maioria também apresentou gravidade moderada (Anafilaxia moderada: Kiwi 50,0%; Pêssego: 100,0%; Melão: 100,0%; Laranja: 100,0%). Em relação ao tempo de aparecimento dos sintomas, apenas na melancia se verificou uma latência superior a 2 horas. À semelhança de todos os frutos, a reacção mais comumente encontrada foi unissintomática, excepto para o figo, no qual se verificou uma reacção mista respiratória e gastrointestinal (Figo: Gastrointestinal 100,0%; Respiratória 100,0%; Reacção mista 100,0%) (**Tabela 1.5**).

Quanto à reactividade cruzada, 55,6% das crianças com AAF apresentaram sensibilização para o látex, sendo de 100% para os frutos melão e melancia. Todas as crianças com AAF tinham polinose associada. Os principais frutos envolvidos na Síndrome frutos-pólenes com manifestação clínica de SAO foram a pêra, a melancia, o ananás e o pêsego. Destes, 80% das crianças com AAF da família Rosaceae (morango, pêra e pêsego) apresentaram sensibilização polínica para as gramíneas [Todos os frutos: Látex + 5/9 (valor de p 0,00); Pólenes + 11/11 (valor de p 0,00); Morango, Pêra e Pêssego: Gramíneas + 4/5 (valor de p 0,17)] (**Tabela 1.6**).

Tabela 1.6 Caracterização da hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* da reactividade cruzada com a AAF

		Todos os Frutos	Kiwi	Pêssego	Banana	Morango	Melão	Laranja
	Total, n(%)	13(100,0)	5(100,0)	4(100,0)	3(100,0)	3(100,0)	2(100,0)	2(100,0)
Látex	IgE específica + valor de p	5/9(55,6) 0,00	2/5(40,0)	NA	1/3(33,3)	NA	2/2(100,0)	NA
Pólenes	TCP + valor de p	11/11(100,0) 0,00	4/4(100,0)	4/4(100,0)	2/2(100,0)	3/3(100,0)	2/2(100,0)	2/2(100,0)
Gramíneas	TCP + valor de p	8/9(88,9) 0,01	3/3(100,0)	3/3(100,0)[†]	0/1(0,0)	3/3(100,0)[†]	2/2(100,0)	1/1(100,0)

Significância estatística: valor de p determinado segundo o teste χ^2 de Pearson ou teste exacto de Fischer, para as variáveis categóricas

†: valor de p 0,17, considerando os frutos morango, pêra e pêsego como o grupo das Rosáceas

AAF: Alergia Alimentar a Frutos . IgE: Imunoglobulina E . NA: Não Aplicável . TCP: Testes Cutâneos por Picada

Seguidamente, analisaram-se os possíveis factores de risco para a AAF (**Tabela 1.7**). Recorrendo à análise univariável, o género masculino e a atopia foram factores de risco estatisticamente significativos para o desenvolvimento de AAF (valor de p: género Masculino 0,04; Atopia 0,00). O género masculino representou um risco de cerca de 4,25 vezes superior de desenvolver AAF, quando comparado com a RAF [Odds Ratio (OR) do género Masculino:

4,25], enquanto que o género feminino tem um efeito protector de cerca de 76% (OR do género Feminino: 0,24). Todas as crianças com AAF foram atópicas, enquanto que na RAF foram apenas cerca de 54% (Atopia: AAF 100,0%; RAF 53,8%). Quando aplicada a regressão logística multivariável, nenhum dos factores anteriores se mostrou estatisticamente significativo.

Tabela 1.7 Factores de risco da AAF

	Grupo AAF (n=13)	Grupo RAF (n=26)	OR[IC 95%](OR _a [IC 95%])	valor de p(*)
Genéticos				
Antecedentes Familiares de				
Doença alérgica, n(%)	11(84,6)	18(69,2)	2,44[0,44;13,67]	0,30
Dermatite Atópica	0(0,0)	2(7,7)	I	0,30
Rinite	9(69,2)	13(50,0)	2,25[0,55;9,18]	0,25
Conjuntivite	7(53,8)	10(38,5)	1,870[0,49;7,18]	0,36
Asma	6(46,2)	9(34,6)	1,62[0,42;6,29]	0,48
RAA/AA	5(38,5)	9(34,6)	1,18[0,30;4,69]	0,81
Outras	2(15,4)	9(34,6)	0,34[0,06;1,90]	0,21
Ambientais				
Pré-natais				
Género Masculino, n(%)	9(69,2)	9(34,6)	4,25[1,02;17,73](0,25[0,05;1,23])	0,04(0,08)
Pós-natais				
Idade (anos), média±δ	7,23±1,79	7,27±2,01	0,952[0,675;1,343]	0,78
Atopia, n(%)	13(100,0)	14(53,8)	I(I)	0,00(0,99)
Antecedentes Pessoais de				
Doença alérgica, n(%)	10(76,9)	15(57,7)	2,44[0,54;11,03]	0,24
Dermatite Atópica	8(61,5)	8(30,8)	3,60[0,89;14,50]	0,07
Rinite	8(61,5)	11(42,3)	2,18[0,56;8,51]	0,26
Conjuntivite	6(46,2)	9(34,6)	1,62[0,42;6,29]	0,48
Asma	5(38,5)	4(15,4)	3,44[0,73;16,10]	0,11
Outras	0(0,0)	13(50,0)	I	0,20
Idade de introdução dos alimentos sólidos (em meses), n(%)				
< 4	0(0,0)	2(7,6,9)		
4 - 6	12(100,0)	24(92,3)	I	0,32
Idade de introdução dos frutos frescos (em meses), n(%)				
< 6	1(8,3)	1(5,0)	1,67[0,27;10,33]	0,58
6 - 12	1(0,38)	4(20,0)	0,36[0,04;3,71]	0,38
> 12	10(83,3)	15(75,0)	1,67[0,27;10,33]	0,58

O modelo de Regressão logística não viola os pressupostos de normalidade e inexistência de outliers, mas viola os pressupostos de independência dos resíduos e multicolinearidade

Significância estatística: valor de p determinado segundo o teste χ^2 de Pearson ou teste exacto de Fischer, para as variáveis categóricas e teste Mann-Whitney U, para a variável contínua

AAF: Alergia Alimentar a Frutos . RAF: Reacção Adversa a Frutos . OR: Odds Ratio; OR_a: Odds Ratio ajustado . IC: Intervalo de Confiança . I: Indeterminado . RAA: Reacção Adversa a Alimentos . AA: Alergia Alimentar
 valor de p para o OR_a . Valores a negrito: valor de p < 0,05

Finalmente, analisou-se a concordância dos testes de hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro*. Para todos os frutos, das 13 crianças testadas, 76,9% (10/13) tiveram TCP/TCDP positivos e 92,3% (12/13) tiveram IgE específica positiva para o fruto suspeito, excepto a banana, o morango, o ananás e a pêra, para os quais não se obteve nenhum resultado positivo por TCP/TCDP [TCP/TCDP +/IgE específica +: Banana 0,0%(0/3)/100,0%(3/3); Morango 0,0%(0/3)/100,0%(3/3); Ananás 0,0%(0/1)/100,0%(1/1); Pêra 0,0%(0/1)/100,0%(1/1)] (**Tabela 1.8**).

Tabela 1.8 Caracterização da hipersensibilidade *in vivo* e *in vitro* da AAF

	Todos os Frutos	Kiwi	Pêssego	Banana	Morango	Melão	Laranja
Total, n(%)	13(100,0)	5(100,0)	4(100,0)	3(100,0)	3(100,0)	2(100,0)	2(100,0)
Frutos frescos TCP/TCDP +	10/13(76,9)	4/5(80,0)	2/4(50,0)	0/3(0,0)	0/3(0,0)	2/2(100,0)	1/2(50,0)
IgE específica +	12/13(92,3)	3/4(75,0)	4/4(100,0)	3/3(100,0)	3/3(100,0)	1/1(100,0)	1/2(50,0)
TCP/TCDP e/ou IgE específica +	13/13(100,0)	5/5(100,0)	4/4(100,0)	3/3(100,0)	3/3(100,0)	2/2(100,0)	2/2(100,0)

AAF: Alergia Alimentar a Frutos . TCP: Testes Cutâneos por Picada . TCDP: Testes Cutâneos por Dupla Picada

Discussão

A prevalência real das RAs e das AAs a alergénios vegetais ainda é incerta, particularmente para o grupo alimentar dos frutos, sendo praticamente desconhecida para cada fruto em particular.(24) Este estudo determina, pela primeira vez, dados epidemiológicos da AAF na população pediátrica portuguesa. A frequência auto-reportada por questionário foi 3-5 vezes superior à frequência determinada por testes *in vivo* e *in vitro* [Frequência (Q1/AAF): 4,9; Frequência (Q2/AAF): 3,0]. Quando realizado um questionário específico para a AA em consulta (Q2), a frequência das RAFs auto-reportada foi cerca de 1,6 vezes inferior, comparativamente a um questionário preliminar não presencial (Q1) [Frequência (Q1/Q2): 1,6]. À semelhança deste estudo, outros têm demonstrado que a prevalência dos frutos baseada apenas por questionário é, geralmente, superior à prevalência baseada em testes de hipersensibilidade,(24,26,32,33) provavelmente devido à natureza heterogénea do grupo alimentar dos frutos frescos e à dificuldade dos pais em distinguir, nos seus filhos, o não gostar do alimento de uma RAA.(32) Neste estudo, a discrepância entre a RAF e a AAF foi semelhante à de Venter *et al*.(33) embora Roehr *et al*.(34) tenham reportado proporções maiores de RAFs (10 vezes), comparativamente à AAF. A laranja e o morango foram os frutos mais implicados nas RAFs, tal como ocorreu noutros estudos (Laranja 0,6% (4-15 anos)(35) a 0,8% (5-6 anos)(36) e Morango 0,6% (4-15 anos)(35) a 0,8% (5-6 anos)(33,36)), que não se confirmaram por testes de hipersensibilidade, provavelmente devido ao facto destes estimularem directamente os mastócitos a libertarem histamina, mimetizando uma AAF verdadeira.(24,32) A frequência de AAFs estimada em crianças foi idêntica à dos restantes países europeus, geralmente <1% (determinada por TCP),(24,37,38) sendo o Kiwi (2-14 anos: 0,8%(37)) e o Pêssego(39) os mais frequentemente implicados. No entanto, a metodologia dos diferentes estudos e a heterogeneidade dos grupos etários estudados, dificultaram a comparação entre eles.(32)

O predomínio das faixas etárias acima dos 6 anos, demonstra que a AAF tende a aparecer mais tardiamente na infância, tal como foi descrito por Crespo *et al*(40)(80% das AAFs aparecem após os 2 anos), Fernández-Rivas *et al*(11,41) (> 16 anos: ~40%) e Morais de Almeida *et al*(26) (maior proporção de AAFs após os 12 anos).

Os alimentos habitualmente implicados em AA em crianças são o ovo, o leite e o amendoim,(26,41,42) tal como observado num estudo transversal recente em Espanha, que apesar de verificar que os frutos frescos foram o principal grupo alimentar envolvido na AA para todas as faixas etárias (1/3), este teve menor relevância na faixa pediátrica, ocupando o terceiro lugar entre os 6 e os 15 anos.(41) No entanto, na população pediátrica da Cova da Beira, os frutos frescos foram o principal grupo na faixa etária dos 3 aos 11 anos. Esta elevada frequência em crianças (pois os frutos frescos são um dos grupos mais comuns em



adultos(32)), parece estar relacionada com uma importante variante geográfica dos hábitos alimentares da região mediterrânica, cuja dieta é rica em frutos frescos,(11,32,39,43) bem como, o aumento do consumo de frutos exóticos nos países ocidentais.(26,32) Para além disto, o leite e o ovo são grupos alimentares mais frequentes na faixa etária inferior a 2 anos (grupo etário não avaliado no presente estudo), podendo explicar, em parte, a elevada frequência de outros grupos alimentares que não o ovo ou o leite.(26,40,41) Assim, a AAF parece estar a representar uma fatia cada vez maior das AAs na população pediátrica, tal como exposto por Warner,(44) similar a outros países europeus.(32,37) A AA a 3 ou mais frutos representou uma percentagem significativa, evidenciando a elevada reactividade cruzada entre os frutos frescos, também descrito em outros estudos, nomeadamente Crespo *et al*,(40) verificando que 1/3 das reacções alérgicas a 3 ou mais alimentos são atribuíveis ao grupo dos frutos.

A AAF apresentou um predomínio clinicamente significativo da sintomatologia mucocutânea, particularmente o SAO, enquanto que a sintomatologia gastrointestinal e respiratória foram menos reportadas. Este fenótipo também tem sido reportado em muitos estudos,(26,41,44) embora Rancé *et al*(37) tenham identificado igual proporção de sintomatologia cutânea e gastrointestinal (Frutos exóticos: Mucocutânea 44,8%; Gastrointestinal 44,8%). As reacções anafiláticas desencadeadas por frutos são relativamente comuns quando comparadas com outros grupos alimentares, tal como reportado num estudo em Espanha.(41) No entanto, a ocorrência de anafilaxia grave é rara, também verificado por Rancé *et al*(37)(Frutos exóticos: Choque anafilático 0,0%).

A predominância do SAO está provavelmente relacionada com a polinose (Síndrome frutos-pólenes) e uma reactividade cruzada com alergénios lábeis da Classe 2 (Profilinas), presentes nos frutos ingeridos e nos pólenes inalados.(11,32,41) Em relação à polinose, Loureiro *et al*(45) verificaram que a Cova da Beira é a zona de Portugal com valores mais elevados de pólenes, sendo a sensibilização a aeroalergénios superior na população pediátrica. Este estudo também verificou maior associação da Síndrome frutos-pólenes com os frutos da família Rosaceae (pêra e pêsego),(32) mas também com as famílias Cucurbitaceae (melancia) e Bromeliaceae (ananás).

A sensibilização ao látex tem sido associada à AAF, mas com uma prevalência mais elevada na população em geral (84% por IgE específica para o látex(20)), comparativamente à frequência da população pediátrica, determinada pela primeira vez neste estudo. Tal como o presente estudo, que verificou uma sensibilização simultânea entre os frutos melancia e melão e o látex, também García Ortiz *et al*(20) demonstraram maior prevalência da Síndrome frutos-látex para os frutos da família Cucurbitaceae.

No presente estudo foi determinado pela primeira vez o perfil de risco associado à AAF. Os factores de risco estatisticamente significativos foram o género masculino e a história pessoal

de atopia, quando comparado com as crianças com RAF. Em relação ao primeiro, a frequência do género masculino foi 2,25 vezes superior na AAF, o que está de acordo com a literatura descrita.(16,46,47) Esta variabilidade de género é bastante evidente até aos 8 anos, embora se mantenha até aos 20 anos, idade a partir da qual esta relação se inverte,(47) devido à presença da hormona sexual esteróide feminina, o estrogénio, que após a puberdade estimula a função das células Th₂, através da estimulação dos receptores de estrogénios existentes nos mastócitos.(46,47) No entanto, para o grupo RAF, o género feminino foi 1,89 vezes superior ao género masculino, provavelmente porque as filhas, e consequentemente as mães, apresentam uma percepção da qualidade de vida inferior, maior ansiedade e stress, comparativamente aos filhos/pais. Assim, ocorre uma maior auto-reportagem por parte do género feminino em relação ao masculino.(46,47) Relativamente ao segundo, já foi descrito como factor de risco para a AA,(48) dado que a presença de uma doença atópica é um factor de risco para desenvolver outras doenças atópicas, nomeadamente crianças com dermatite atópica, em idade precoce, apresentam um risco duas vezes superior de desenvolver AA.(21)

De um modo geral, este estudo parece demonstrar para as AAFs, tal como Cocco *et al* para as AAs, que a melhor abordagem diagnóstica de um doente com suspeita de AAF é obtida através da realização concomitante dos testes *in vivo* e *in vitro*.(4) No entanto, para determinados frutos, os testes *in vitro* parecem ser mais relevantes, particularmente para a banana, morango, ananás e pêra. Estudos prévios, já avaliaram a utilidade dos TCP, como meio de avaliação clínica da reactividade a alergénios alimentares, nomeadamente para o ovo, leite, amendoim e trigo,(49) contudo para todos os frutos e cada fruto em particular, não existem estudos da aplicabilidade daqueles.

Pontos fortes do estudo

O presente estudo tem vários pontos fortes. Em primeiro lugar, este é o primeiro estudo em Portugal e um dos primeiros, em termos mundiais, em que a população-alvo é uma população pediátrica num contexto situado fora da realidade hospitalar de uma consulta de imunoalergologia. Isto permite um cálculo de frequência de AAF mais próximo do real. Em segundo lugar, a AG estudada foi muito superior à necessária, segundo a prevalência da AAF para um intervalo de confiança de 95%, taxa de resposta por questionário e uma margem de erro de 2%; este aspecto permitiu procurar maximizar um desenho de eventual estudo de caso-controlo inserido “nested case-control study”, para o cálculo de eventuais factores de risco. Em terceiro lugar, foi usado um questionário que está em fase final de validação para a população pediátrica dos 3-11 anos da Cova da Beira. Em quarto lugar, foi efectuado um cálculo de frequências pontuais das RAFs/AAF em vez de frequências cumulativas, evitando sobrestimativas das mesmas.(26) Em quinto lugar, e de forma extremamente importante, o cálculo de frequências das RAFs e das AAFs foi baseado em estudos biológicos *in vivo* (TCP e TCDP) e serológicos (IgE específica) e não apenas em questionários, o que permitiu ter valores



de prevalência mais próximos dos valores reais, uma vez que valores de prevalência baseados apenas em questionários tendem a fornecer prevalências sobrestimadas.(24,26,32) Em sexto lugar, o uso não só de extractos comerciais em TCP mas também de frutos frescos em TCDP, o que permitiu potencialmente reduzir a percentagem de falsos negativos associados aos TCP com extractos comerciais, que é elevada com este grupo alimentar.(32) Em sétimo lugar, a selecção dos extractos a testar efectuada com base na história clínica, evitando falsos positivos devido a sensibilização por reacções cruzadas, que pode ocorrer em cerca de 50% dos casos em que se usa um conjunto de alergénios standard.(32) Em oitavo lugar, a determinação da frequência para cada fruto individualmente e para o grupo alimentar frutos frescos, pois a maioria dos estudos determina a prevalência apenas para os grupos alimentares mais comuns.(24,32) Em nono lugar, deve-se chamar a atenção para o facto de que a taxa de resposta ao Q1 foi bastante aceitável, em comparação com outros estudos, evitando prevalências sobrestimadas. Em décimo lugar, é importante referir que houve o cuidado de aplicar um segundo questionário em consulta (Q2) para confirmação de RAF reportada em Q1 através da história clínica detalhada, visto que esta última é um elemento-chave no diagnóstico de AAs.(32) Finalmente, embora o número de casos detectados seja baixo, a determinação de um potencial perfil de risco de AAF, em comparação com a RAF, poderá ser importante.

Limitações do estudo

Embora o presente estudo tenha muitos pontos fortes, é necessário salientar as suas principais limitações. Em primeiro lugar, não se obteve a confirmação das RAFs e das AAFs pela PPO, nomeadamente a Prova de provocação oral duplamente cega e controlada por placebo (PPODCCP) (considerada o padrão de ouro no diagnóstico de AA(4,23,29,37,38)), facto que pode ter sub ou sobrestimado a prevalência real (por não identificação dos casos com história clínica sugestiva mas testes de hipersensibilidade negativos e, a associação errónea de sintomatologia sugestiva a sensibilização a frutos, respectivamente), embora esta não permita identificar o mecanismo envolvido na resposta alérgica. Em segundo lugar, apesar da taxa de resposta ao Q1 ter sido razoável, a subpopulação que não respondeu ao questionário Q1 (38,9%) pode não ser idêntica à população que respondeu ao Q1, nomeadamente por um viés de método (visto depender do empenho de cada agrupamento de escolas na distribuição dos questionários Q1), ou por um viés de selecção, inerente aos estudos de prevalência baseados em populações.(33) Para além disso, a possível ausência de atopia ou de RAF na subpopulação que não respondeu ao questionário também poderá ter tido importância, já que um grupo com estas características tem menos tendência a responder ao questionário,(24,33) o mesmo acontecendo nos casos de RAFs ligeiras, sem repercussão na qualidade de vida da criança, ou de RAFs facilmente excluíveis da dieta. Alguns dos encarregados de educação também recusaram participar neste estudo, por seguimento regular em consulta de imunoalergologia. Em terceiro lugar, apesar deste estudo parecer

demonstrar uma forte associação entre a AAF e os factores de risco género masculino e atopia, esta associação deve ser interpretada com cautela, dado o reduzido número de crianças com AAFs detectadas, apesar da razão do número de crianças do Grupo AAF, comparativamente ao Grupo RAF ser razoável (razão AAF/RAF de 1:2). Finalmente, outros tipos de viés poderão ter tido influência, como acontece neste tipo de estudos de prevalência: o viés de memória, também reportado por Rancé *et al*(37) e Ramesh,(32) associado às respostas por questionários, sobretudo quando a criança deixou de comer o alimento de forma regular na sua alimentação e a subjectividade da percepção dos pais de possíveis reacções a frutos; e, o viés de selecção da população-alvo inerente à inclusão apenas de crianças inscritas em estabelecimentos de ensino público.

Implicações práticas futuras

Este estudo permitirá melhorar a assistência aos doentes com AAF da Cova da Beira, ao conhecer as suas características clínicas e serológicas e os principais frutos envolvidos, no sentido de melhorar os métodos de confirmação de uma AAF mediada por IgE e otimizar a terapêutica, nomeadamente a evicção dos frutos alergénicos da dieta.(38) É necessário sensibilizar as entidades responsáveis pela regulamentação da indústria farmacêutica, alimentar e cosmética, nomeadamente no processo de fabrico e rotulagem dos produtos comercializados que contenham frutos. Esta visa a prevenção de eventos alérgicos por evicção de RAFs ocultas (4% de todas as RAFs por alergénios ocultos e 5,2% de reacções anafiláticas),(32,50,51) pois a legislação portuguesa actualmente vigente (rotulagem obrigatória dos ingredientes que constituem mais de 2% do produto final(52)) embora razoável, poderá ser ainda insuficiente. Assim, apesar das reacções anafiláticas graves serem incomuns nos frutos frescos, a sua rotulagem independente da quantidade torna-se necessária dada a frequência de reacções associadas a estes, nesta população estudada e a gravidade das mesmas, predominantemente inerente à subfamília Prunoideae. Mais estudos de âmbito nacional poderão definir com melhor clareza o cumprimento dos critérios para rotulagem(51) obrigatória das AAFs. Igualmente importante, será otimizar medidas para a redução do contacto com os frutos frescos e, látex e pólenes com reactividade cruzada conhecida,(40) mais do que recomendações em relação à idade ideal para o primeiro contacto com aqueles, tendo em conta o maior risco para as crianças do género masculino e atopia pessoal. A AAF pré-existente poderá ser considerada um factor de risco adicional para alergia ao látex no futuro, devendo ser avaliada na abordagem e seguimento de uma criança com AAF diagnosticada. Estudos futuros que incluam a determinação da prevalência das AAF em outros grupos etários (nomeadamente os adultos), permitirão conhecer a frequência das AAFs na população da Cova da Beira (e, posteriormente, noutras regiões do país). Mais estudos, com uma dimensão amostral superior a este, serão necessários para avaliar os melhores métodos de diagnóstico no estudo de uma criança com suspeita de AAF e o perfil de risco associado. O recurso à PPODCCP e o uso de técnicas de biologia molecular para determinação dos



alergénios moleculares envolvidos na reacção alérgica, permitirão a determinação mais precisa da frequência de RAF/AAF.(53)



Conclusão

Na Cova da Beira, os frutos frescos foram o principal grupo alimentar (> a 1/3) envolvido na AA, para a faixa etária dos 3 aos 11 anos. A frequência de AAF por Questionário foi cerca de 3-5 vezes superior à frequência determinada por testes de hipersensibilidade. A frequência de AAF mediada por IgE em crianças foi cerca de 0,5%, semelhante a outros países europeus. Os frutos mais implicados foram o kiwi e o pêsego. O fenótipo clínico mais frequente foi imediato e unissintomático, sendo a principal manifestação a mucocutânea localizada, com predomínio do SAO. Os frutos frescos foram associados a reacções anafiláticas, embora não se tenha identificado nenhum caso grave.

Em crianças, os frutos frescos parecem apresentar uma elevada sensibilização cruzada com o látex e os pólenes, nomeadamente para os frutos da família Cucurbitaceae e, famílias Rosaceae, Cucurbitaceae e Bromeliaceae, respectivamente.

O perfil de risco de AAF incluiu o género masculino e a atopia pessoal.

Na abordagem de uma criança com uma história clínica sugestiva de AAF, podem ser efectuados quer os TCP/TCDP, quer as IgE específicas, excepto para os frutos das famílias Rosaceae (pêra e morango), Bromeliaceae (ananás) e Musaceae (banana), para os quais deve ser determinada a IgE específica.



Referências bibliográficas

1. Sampson HA. Food allergy. Parte 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999 May;103(5 Pt 1):717-28.
2. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 May;113(5):805-19.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 Sep;56(9):813-24.
4. Cocco RR, Camelo-Nunes IC, Pastorino AC, Silva L, Sarni ROS, Filho NAR, et al. Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. *Rev Paul Pediatr* 2007;25(3):258-65.
5. Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr* 2006;26:539-65.
6. Ghaffar A. Hypersensitivity reactions. *J Med Microbiol* 2002;(19-20):1-6. Available from:
URL:<http://www.bums.ac.ir/shares/education/education/DrNaseri/Hypersensitivity.pdf>.
7. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatric Allergy Immunol* 2009 Feb;20(1):5-11.
8. Weaver LT, Laker MF, Nelson R, Lucas A. Milk feeding and changes in intestinal permeability and morphology in the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 May-Jun;6(3):351-8.
9. Carrapatoso I, Faria E, Rodrigues F, Todo-Bom A, Loureiro C, Chieira C. Padrões clínicos de hipersensibilidade a frutos. Estudos *in vivo* e *in vitro*. *Rev Port Imunoalergol* 2006;14(2):127-40.
10. Joffe M, Robertson A. The potential contribution of increased vegetable and fruit consumption to health gain in the European Union. *Public Health Nutr* 2001 Jan;4(4):893-901
11. Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, de Durana DA. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Dec;19(8):675-81.
12. International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Subcommittee, the World Health Organisation. Allergen Nomenclature. [Online]. 1986 [cited 2008 Aug 30]. Available from: URL:<http://www.allergen.org/index.php>.
13. Partnership of US, Canadian and Mexican organizations, Taxonomic specialists. Integrated Taxonomic Information System. [Online]. 2009 Dez 24. Available from: URL:<http://www.itis.gov/index.html>.
14. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr* 2004 Feb;7(1A):245-50.



15. Rodrigues SS, Franchini B, Graça P, de Almeida MD. A new food guide for the Portuguese population: development and technical considerations. *J Nutr Educ Behav* 2006 May-Jun;38(3):189-95.
16. Hidalgo-Castro EM, Rio-Navarro BE, Sienra-Monge JLL. Risk factors in food allergy. *Rev Alerg Mex* 2009 Sep-Oct;56(5):155-61.
17. Kaza U, Knight AK, Bahna SL. Risk factors for the development of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:182-6.
18. Rougé P, Borges J-P, Culerrier R, Brulé C, Didier A, Barre A. Les allergies alimentaires aux fruits. *Rev Fr Allergol* 2009 Oct;49 Suppl 1:23-7.
19. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jul;106(1 Pt 1):27-36.
20. García Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998 May;53(5):532-6.
21. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jun;121(6):1331-6.
22. Ramalho H, Labandeiro L, Cerqueira Rui, Preto EM, Braga C, Moura J. Alergia na idade pediátrica: Avaliação dos métodos de rastreio laboratorial. *Rev Port Imunoalergol* 2001 Jan-Mar;8(4):209-14.
23. Falcão H, Cunha L. Protocolo de estudo de reacções a alimentos numa consulta de alergia alimentar de um hospital pediátrico. *Rev Port Imunoalergol* 2003;11:117-20.
24. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008 May;121(5):1210-8.
25. Bento ML, Armando F, César-Ramos JM. Epidemiology of food allergy in Portugal. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl 23:38-40.
26. De Almeida MM, Prates S, Pargana E, Arêde C, Godinho N, Tavares C, et al. Alergia alimentar em crianças numa consulta de imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999 Out-Dez;7(3):167-71.
27. Fernandes A, Bento ML, César-Ramos JM. Alergia alimentar - Casuística da Consulta de Alergia Alimentar do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria. *Cad Imun-Alerg Pediatr* 1995;10(3):13-8.
28. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2ª ed. Lisboa(Portugal): Editora Santos; 2010. p. 1-232.
29. Grupo de Interesse de Alergia Alimentar da SPAIC. Alergia Alimentar. *Rev Port Imunoalergol* 2009;17(Supl 1):5-40.
30. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006 Apr;47(4):373-80.



31. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007 Aug;62(8):857-71.
32. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Apr;34(2):217-30.
33. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 Aug;17(5):356-63.
34. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004 Oct;34(10):1534-41.
35. Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, Beuker RJ, Radder JJ, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among schoolchildren in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998 Aug;52(8):577-81.
36. Van Bockel-Geelkerken M, Meulmeester JF. [Prevalence of putative food hypersensitivity in young children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992 Jul 11;136(28):1351-6.
37. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005 Feb;35(2):167-72.
38. Baral VR, Hourihane JO. Food allergy in children. *Postgrad Med J* 2005 Nov;81(961):693-701.
39. Madsen C. Prevalence of food allergy/intolerance in Europe. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997 Nov;4(1-2):163-7.
40. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995 Feb;6(1):39-43.
41. Fernández-Rivas M. Food Allergy in *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:37-44.
42. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999 Feb;10(1):33-8.
43. Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Kapsokefalou M, et al. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 May;22(3):283-9.
44. Warner JO. The changing face of paediatric allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Feb;20(1):1-2.
45. Loureiro G, Rabaça MA, Blanco B, Andrade S, Chieira C, Pereira C. Aeroallergens sensitization in an allergic paediatric population of Cova da Beira, Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005 Jul-Aug;33(4):192-8.



46. DunnGalvin A, Hourihane JO, Frewer L, Knibb RC, Oude Elberink JN, Klinge I. Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review. *Allergy* 2006 Nov;61(11):1336-43.
47. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy* 2008 May;63(5):610-5.
48. Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C, et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009 Sep;64(9):1246-55.
49. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
50. Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):168-72.
51. Bousquet J, Björkstén B, Brujinzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO, et al. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy* 1998;53 Suppl 47:3-21.
52. Diário da República, Decreto-Lei nº 150/05, 5 de Agosto.
53. Alessandri C, Zennaro D, Zaffiro A, Mari A. Molecular allergology approach to allergic diseases in the paediatric age. *Ital J Pediatr* 2009 Oct 5;35(1):29.



Lista de Anexos

Anexo 1.1 – Autorização do estudo

Anexo 1.2 – Aprovação do questionário Q1 pela Direcção-Geral de Inovação e de Desenvolvimento Curricular (DGIDC)



Alergia alimentar a frutos nas crianças

Para: Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar da Cova da Beira,
Dr. João Casteleiro
De: Prof. Doutor Luís Taborda Barata
Data: 16 de Maio de 2011
Nº de páginas: 1
Assunto: Pedido de incorporação de mais um elemento no Estudo de prevalência das alergias alimentares na Cova da Beira

Ex^{mo}. Senhor

Presidente do Conselho de Administração,

Venho por este meio solicitar a incorporação da aluna Elisa Mafalda da Fonseca Gravito Soares na linha de investigação intitulada "Estudo da prevalência e das características clínicas, serológicas da alergia alimentar em crianças e adultos portugueses", previamente autorizada pelo CHCB, E.P.E. – projecto nº 20/2009, no âmbito da dissertação de mestrado intitulada "Alergia alimentar a frutos em crianças", Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, orientada pelo Prof. Doutor Luís Taborda Barata e co-orientada pela Dr^a Arminda Jorge.

Grato pela atenção,

(Luís Taborda Barata)

Anexo 1.1 Autorização do estudo



----- Original Message -----

From: mime-noreply@gepe.min-edu.pt

To: tabordabarata@fcsaude.ubi.pt; tabordabarata@fcsaude.ubi.pt

Sent: Friday, June 12, 2009 3:49 PM

Subject: Monotorização de Inquéritos em Meio escolar: Inquérito nº 0039100001

Exmo(a)s. Sr(a)s.

O pedido de autorização do inquérito n.º 039100001, com a designação *Estudo da prevalência de alergias alimentares em crianças dos 3 aos 11 anos de idade*, registado em 23-04-2009, foi aprovado.

Avaliação do inquérito:

Exmo. Senhor Dr. Luis Taborda Barata

Venho por este meio informar que o pedido de realização de questionário em meio escolar é autorizado uma vez que, submetido a análise, cumpre os requisitos de qualidade técnica e metodológica para tal.

Com os melhores cumprimentos

Joana Brocardo
Directora-Geral
DGIDC

Observações:

Sem observações

Anexo 1.2 Aprovação do questionário Q1 pela Direcção-Geral de Inovação e de Desenvolvimento Curricular (DGIDC)