

Alergia alimentar: definições, epidemiologia e imunopatogênese

Food allergy: definitions, epidemiology and immunopathogenesis

Jaqueline Maria Siqueira Ferreira¹
Flávia Carmo Horta Pinto²

Unitermos:

Hipersensibilidade alimentar. Alérgenos. Alimentos.

Key words:

Food hypersensitivity. Allergens. Food.

Endereço para correspondência:

Flávia Carmo Horta Pinto
Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Bairro Cha-
nadour - Divinópolis, MG, Brasil - CEP 35501-296
E-mail: fcarmo3@hotmail.com

Submissão

21 de novembro de 2011

Aceito para publicação

6 de março de 2012

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as alergias alimentares, focando principalmente na incidência e predisposição, nos tipos de alérgenos alimentares, na imunopatogênese e nas manifestações clínicas. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura, onde as bases consultadas foram PubMed, LILACS, SciELO e ScienceDirect. **Resultados:** A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas e a alergia alimentar apresenta-se como uma importante causa desse aumento. A alergia alimentar é definida como uma resposta imunológica adversa aos alimentos protéicos, que afeta cerca de 6% das crianças e 4% dos adultos. As reações alérgicas induzidas pelo alimento são responsáveis por uma variedade de sintomas que envolvem a pele, trato gastrointestinal e respiratório, podendo ser mediada por IgE ou não mediada por IgE (celular). Os principais alimentos responsáveis por essas reações incluem ovo, leite, amendoim, soja, nozes, castanhas, trigo, peixe e crustáceos. Como esses alimentos fazem parte do cardápio diário da maioria da população, tornam-se necessários estudos atuais de caracterização do alérgeno e dos mecanismos imunológicos que irão fornecer uma melhor compreensão da imunopatologia dessas doenças e novas formas mais específicas de diagnóstico e de terapêutica.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to conduct a literature review on food allergies, focusing mainly on the incidence and predisposing factors, types of food allergens, immunopathogenesis and clinical manifestations. **Methods:** A literature review was performed by consulting the following databases: PubMed, LILACS, SciELO, ScienceDirect. **Results:** The prevalence of allergic diseases has increased in recent decades and food allergy is as a major cause of such increase. Food allergy is defined as an adverse immune response to protein foods, which affects about 6% children and 4% adults. The food-induced allergic reactions are responsible for a variety of symptoms involving the skin, gastrointestinal and respiratory tracts and may be or not IgE-mediated (cellular). The main foods responsible for these reactions include egg, milk, peanuts, soy, nuts, wheat, fish and crustaceans. Since these foods are part of the daily menu of most population, current studies are necessary to characterize the allergen and immune mechanisms that will provide a better understanding of the immunopathology of these diseases and new more specific forms of diagnosis and therapy.

1. Professora de Microbiologia, Laboratório de Microbiologia, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), São João Del-Rei, MG, Brasil.
2. Professora de Patologia, laboratório de Microscopia, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), São João Del-Rei, MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

A maioria dos indivíduos ingere cerca de três refeições ao dia, fazendo com que o alimento esteja envolvido em uma grande variedade de distúrbios. Um balanço insuficiente ou inapropriado dos alimentos na dieta pode causar condições patológicas como obesidade ou desnutrição. Os alimentos e seus aditivos podem ser uma fonte de infecção, doenças tóxicas ou alergias¹.

A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas e a alergia alimentar é um importante fator responsável por esse aumento². A alergia alimentar é definida como uma resposta imunológica adversa aos alimentos protéicos, que afeta cerca de 6% das crianças e 4% dos adultos. As reações alérgicas induzidas pelo alimento são responsáveis por uma variedade de sintomas que envolvem a pele, trato gastrointestinal e respiratório, podendo ser mediada pela imunoglobulina E (IgE) ou não mediada por IgE (celular)^{3,4}.

As alergias alimentares tornaram-se um grande problema mundial de saúde nas duas últimas décadas e estão associadas a um impacto negativo significativo na qualidade de vida da população. Os riscos ao bem-estar aumentam à medida que os alimentos consumidos em uma população são cada vez mais processados e complexos, além de conter rótulos inadequados^{5,6}.

Muitos alérgenos alimentares estão sendo caracterizados a nível molecular, o que tem contribuído para a compreensão crescente da imunopatogênese de muitas doenças alérgicas, podendo acarretar em novas abordagens de diagnóstico e imunoterapia⁷. Devido ao tema alergia alimentar ser conflitante e muitas vezes incompreendido, este artigo de revisão apresenta uma atualização, enfatizando principalmente incidência e predisposição da alergia alimentar, tipos de alérgenos alimentares, imunopatogênese e manifestações clínicas.

MÉTODO

A revisão de literatura foi realizada com base em periódicos nacionais e internacionais, abordando assuntos na área de alergia alimentar. As bases consultadas foram: PubMed, LILACS, SciELO, ScienceDirect; de textos didáticos e revisões publicadas, tendo como critérios de inclusão os trabalhos mais representativos nessa área.

ABSORÇÃO DE ANTÍGENOS DA DIETA

O intestino está rotineiramente exposto a uma variedade de macromoléculas, de diversas origens, que podem agir como antígenos. A penetração desses antígenos pela via digestiva pode causar repercussões sistêmicas, como tolerância oral ou imunização oral⁸.

Vários estudos têm demonstrado que a indução da tolerância ou da imunização depende de diversos fatores, tais como idade, raça e linhagem, microbiota intestinal, natureza e dose do antígeno, entre outros⁹.

Alguns mecanismos responsáveis pelo impedimento da imunização desencadeada por antígenos alimentares se

relacionam com o próprio intestino. As células epiteliais, o glicocálix, as microvilosidades intestinais, as *tight junctions* entre as células epiteliais, o peristaltismo intestinal, a produção de muco e enzimas digestivas funcionam como barreira não imunológica à penetração de material antigênico pela via digestiva^{10,11}. Um exemplo de barreira imunológica é gerado pela produção de imunoglobulina A (IgA), que é específica ao antígeno e produzida tanto no lúmen da mucosa como no soro. Essa IgA se liga a moléculas antigênicas, dificultando sua penetração no organismo¹².

A imaturidade ou a deficiência desses mecanismos podem comprometer a integridade da mucosa intestinal e permitir o quadro de imunização sistêmica. A atividade proteolítica intestinal não alcança níveis maduros até aproximadamente dois anos de idade, e as microvilosidades intestinais estão imaturas, levando a uma alteração na ligação do antígeno e transporte pelas células epiteliais da mucosa^{13,14}. Além disso, o recém-nascido necessita de imunoglobulina A e imunoglobulina M (IgM), cujas concentrações estão ausentes no nascimento e continuam baixas durante os primeiros meses de vida¹⁵. Assim, são várias as consequências imunopatológicas que podem ser desencadeadas pela via digestiva, entre elas a alergia alimentar.

ALERGIA ALIMENTAR: DEFINIÇÕES

A alergia alimentar é definida como uma resposta imunológica adversa aos antígenos alimentares. A Organização Mundial de Alergia (*World Allergy Organization*) propôs, em 2003, uma nova nomenclatura, definindo a alergia alimentar como um grupo de distúrbios gastrointestinais com resposta imunológica anormal ou exagerada, que aparecem após a ingestão de determinadas proteínas alimentares que podem ser mediadas por IgE ou não¹⁶⁻¹⁸.

Outras reações adversas aos alimentos não mediadas imunologicamente podem ser causadas por vários mecanismos, como deficiências de enzimas digestivas (intolerância à lactose) ou toxinas (intoxicação alimentar por estafilococos), bem como aversões psicológicas¹⁹. Entretanto, a hipersensibilidade alimentar (geralmente usada como sinônimo de alergia alimentar) pode ser definida como uma reação clínica adversa reprodutível após a ingestão de alérgenos presentes nas proteínas dos alimentos, mediada por uma resposta imunológica anormal²⁰⁻²².

O termo hipersensibilidade deve ser usado para descrever sintomas ou sinais reprodutíveis causados pela exposição a um estímulo definido em uma dose tolerada por pessoas normais²³. Por outro lado, intolerância alimentar é a denominação que se aplica a qualquer reação adversa aos alimentos de caráter não imunológico, podendo ser o resultado de diversos fatores, como contaminação, reações farmacológicas, tóxicas ou neuropsicológicas²⁴.

Um outro termo utilizado nos estudos da alergia alimentar é a atopia, que é caracterizada por uma combinação geneticamente determinada e "ambientalmente" induzida por uma superprodução de anticorpos IgE ao alérgeno alimentar ou inalante, bem como uma desregulação das células T supressoras²⁵.

A sensibilização alérgica provavelmente representa uma expressão da falência dos mecanismos de tolerância²⁶.

INCIDÊNCIA E PREDISPOSIÇÃO

Durante as últimas décadas, a prevalência das doenças alérgicas tem aumentado em todo o mundo, especialmente nos países industrializados²⁷. Cerca de 6% das crianças com menos de três anos de idade e aproximadamente 4% da população adulta são afetados por várias desordens alérgicas induzidas por alimento^{28,29}.

Os dados da literatura relatam vários fatores que predis põem um indivíduo às reações anafiláticas induzidas por alimentos, incluindo história pessoal ou familiar de atopia, idade e dieta. Pacientes atópicos com asma têm risco aumentado de desenvolvimento mais grave de reações alérgicas alimentares^{30,31}. Além desses, outros fatores não genéticos, como quantidade de exposição, estado nutricional do indivíduo e presença de infecção crônica ou doenças virais agudas, foram implicados no desenvolvimento da alergia³².

Os estudos iniciais na década de 1920 demonstraram que, casais alérgicos apresentavam proporção mais alta de filhos alérgicos do que os casais não alérgicos³³. Quando se estuda um grande número de famílias, constata-se que há probabilidade superior a 50% de crianças apresentarem alergia quando os pais são alérgicos. Mesmo quando um dos pais é alérgico, a probabilidade ainda é de 30%³⁴.

A idade é um fator importante na predisposição do indivíduo em desenvolver reação anafilática induzida por alimento. A alergia alimentar aparece principalmente nos primeiros dois anos de vida, onde a dieta alimentar é diferente dos outros membros da família, e diminui com a idade. Alguns adultos podem perder a sensibilidade a um alimento se eles evitarem sua ingestão por um tempo prolongado; em outros, porém, observa-se aumento dessa sensibilidade³⁵⁻³⁷. Os alimentos introduzidos durante o primeiro ano de vida, como leite de vaca, ovo, soja, trigo e amendoim, possuem maior capacidade de induzir reação anafilática. Reações alérgicas a leite, ovo, soja, e trigo geralmente são abandonadas com a idade, mas a sensibilidade alimentar a amendoim, peixe e crustáceos, muitas vezes, persiste na idade adulta³⁸⁻⁴⁰.

Essas diferenças podem estar relacionadas com o metabolismo desses alergenios. O próprio alimento que induz a hipersensibilidade pode ser responsável pelo "abandono" da alergia alimentar com a idade, tornando esses indivíduos tolerantes. Por exemplo, uma criança alérgica a trigo, leite e ovo perde a reatividade clínica ao trigo depois de um ano de vida, ao leite, após dois anos, e ao ovo, após cinco anos⁴¹.

Como já mencionado anteriormente, essa suscetibilidade aumentada em crianças pode ser explicada pela imaturidade dos sistemas imune e gastrointestinal^{42,43}. Vários estudos têm sugerido que amamentação exclusiva pode produzir tolerância oral, prevenindo alergia alimentar e dermatite atópica. Baixas concentrações de anticorpos específicos

IgM, IgA e imunoglobulina G (IgG) são detectadas nessas crianças tolerantes⁴⁴. A alergia alimentar na fase infantil tem sido relacionada até mesmo com o desenvolvimento de colite ulcerativa e doença de Crohn na fase adulta⁴⁵.

Em relação à dieta, sua influência na alergia alimentar pode ocorrer por vários fatores, porque a prevalência de uma alergia alimentar específica também depende do hábito alimentar da população. Diferentes populações e nacionalidades podem consumir mais certos alimentos e a exposição aumentada pode resultar em maior prevalência de determinada alergia alimentar⁴⁶. Nos Estados Unidos, o amendoim é um dos agentes mais comuns nas alergias alimentares. Os americanos ingerem várias toneladas de amendoim diariamente. Em contraste, na Escandinávia, onde o peixe é altamente consumido, a incidência de reações alérgicas por bacalhau está aumentada^{47,48}. No Brasil, os casos de alergia alimentar também aumentam, mas não há estimativa dos afetados, pois os dados são escassos e de obtenção muito difícil, uma vez que as manifestações clínicas são variadas e se confundem com outras reações adversas a alimentos⁴⁹. Qualquer alimento é potencialmente alergênico, mas alguns causam mais reações alérgicas que outros.

ALERGENOS ALIMENTARES

Durante os últimos 10 anos, muitos alergenios foram identificados e caracterizados tanto bioquimicamente como imunologicamente. Esses estudos demonstraram que a resposta alérgica depende da integridade estrutural da proteína, onde epítopos ligantes a IgE são responsáveis pela atividade funcional alergênica⁵⁰.

Os alimentos que causam reações imunológicas têm propriedades comuns, sendo termolábeis e de peso molecular entre 18 e 36 KDa. Mas não se sabe o motivo de alguns alimentos serem mais alergênicos que outros⁵¹.

A lista de alimentos que potencialmente podem induzir uma reação anafilática é ilimitada e, na teoria, qualquer proteína alimentar é capaz de causar uma reação anafilática. Certos alimentos são citados mais frequentemente, sendo responsáveis por cerca de 80 a 90% das reações verificadas na alergia alimentar, tais como ovo, leite, amendoim, soja, nozes, castanhas, trigo, peixe e crustáceos. A alergia aos aditivos e conservantes geralmente é rara⁵²⁻⁵⁵. Todavia, a acessibilidade aumentada às frutas frescas e vegetais de toda parte do mundo e o apetite insaciável para uma dieta mais diversificada e natural têm resultado em aumento de reações alérgicas a frutas, como kiwi e mamão papaya, e grãos, como gergelim, papoula e canola⁵⁶.

No leite de vaca podem ser encontradas pelo menos vinte proteínas, mas apenas cinco têm importância alergênica especial, como as proteínas termolábeis albumina sérica bovina, gamaglobulina, alfa-lactalbumina e as proteínas termoestáveis beta-lactoglobulina e caseína. As reações a antígenos isolados são incomuns, geralmente duas ou mais proteínas estão envolvidas⁵⁷. A beta-globulina é a mais importante, sendo resistente ao aquecimento e à ação das

enzimas proteolíticas no trato gastrointestinal, o que favorece a absorção de uma molécula relativamente íntegra. O cozimento do leite pode reduzir sua alergenicidade apenas nos indivíduos alérgicos às proteínas termolábeis⁵⁸.

Os casos mais frequentes de hipersensibilidade alimentar em crianças estão relacionados com a ingestão de produtos do ovo de galinha. A alergia ao ovo afeta 0,5% das crianças saudáveis, 5% dos bebês atópicos e 50% das crianças com dermatite atópica^{59,60}. A clara de ovo é um complexo de pelo menos 24 frações de proteínas diferentes, entre os principais alérgenos já identificados, salientam-se a ovoalbumina (Gal d 1), o ovomucóide (Gal d 3) e a conalbumina (Gal d 2), que constituem 54%, 11% e 12% da proteína total da clara, respectivamente⁶¹.

Uma exposição e sensibilização prévias a alérgenos alimentares teoricamente precedem à reação anafilática inicial. Dados recentes sugerem que a sensibilização também pode ocorrer no útero. Muitas vezes as crianças são sensibilizadas por alimentos passados através do leite materno durante a lactação⁶². A sensibilização cruzada também pode ser observada entre dois ou mais membros de uma mesma família de alimento. Indivíduos alérgicos a amendoim também se mostram alérgicos a outros membros da mesma família, como ervilhas, feijão, lentilhas e soja⁶³.

O controle da exposição a alérgenos alimentares representa uma forma de tratar e prevenir a alergia alimentar. No futuro próximo, a manipulação de alimentos através da engenharia molecular e imunológica fornecerá estratégias mais promissoras para a prevenção de doenças alérgicas⁶⁴. Para isso, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos causados pela alergia alimentar devem ser melhor compreendidos.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A alergia é uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos. Segundo Gell e Combs, as reações alérgicas podem ser classificadas em quatro tipos: tipo I – reação anafilática, tipo II – citotóxica, tipo III – reação por complexos antígeno-anticorpo, e tipo IV – reação de imunidade celular. A reação de hipersensibilidade imediata, ou tipo I, é a responsável pela maioria das reações alérgicas a alimentos em indivíduos sensíveis⁶⁵.

O mecanismo envolvido na hipersensibilidade imediata tipo I é bem conhecido. O desenvolvimento da resposta mediada por IgE a um alérgeno é o resultado de uma série de interações moleculares e celulares envolvendo as células apresentadoras de antígeno, linfócito T e linfócitos B⁶⁶. A mucosa gastrointestinal apresenta uma barreira física, constituída pelo muco, junções entre as células epiteliais e enzimas, e uma barreira imunológica constituída pela secreção da imunoglobulina IgA. Após atravessarem essas barreiras, os antígenos da dieta podem entrar na mucosa intestinal através das células M situadas na placa de Peyer⁶⁷. Os macrófagos residentes nessa placa fagocitam, processam e apresentam peptídeos unidos ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) Classe II para os linfócitos Th, os quais apresentam um receptor

de célula T (TCR). Essa interação é o “primeiro” sinal que leva à proliferação dos linfócitos T e síntese de citocinas, gerando um “segundo” sinal que promove uma resposta Th2. Os linfócitos Th2 liberam interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, que causam a ativação e a diferenciação dos linfócitos B, em plasmócitos, que são responsáveis pela síntese do anticorpo IgE antígeno-específico. Os linfócitos T e B migram, então, das placas de Peyer para os linfonodos mesentéricos; desses trafegam para o ducto torácico chegando à circulação sanguínea. Da circulação, os linfócitos ativados retornam à mucosa digestiva e passam a residir na lâmina própria. Os anticorpos IgE antígeno-específicos se ligam a receptores específicos presentes na superfície dos mastócitos e basófilos^{68,69}.

Quando novamente ingerido, o antígeno forma ligações com várias IgEs (*crosslinking*) ligadas aos mastócitos, o que estimula a abertura dos canais de cálcio, além de ativar a fosfolipase C. O cálcio, então, liga-se à calmodulina, formando um complexo que é capaz de ativar enzimas. O inositol trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG) ativam a proteína C presente na membrana. Ocorre, então, a fosforilação de proteínas perigranulares pela proteína C ativada e pelo complexo calmodulina/cálcio. Após a fosforilação das proteínas perigranulares, há degranulação dos mastócitos com liberação da histamina, serotonina, ECF-A (fator quimiotático para eosinófilos da anafilaxia), NCF-A (fator quimiotático para neutrófilos da anafilaxia), e mediadores derivados da matriz do grânulo, como heparina e tripsina. Esses mediadores geram muitas modificações locais que são responsáveis pelas manifestações clínicas da alergia alimentar^{70,71}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ÓRGÃOS ENVOLVIDOS

As manifestações clínicas da alergia alimentar mediada por IgE podem envolver um ou mais órgãos-alvo, tais como pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular. Tipicamente, os sintomas aparecem após a ingestão ao alimento, dentro de poucos minutos a 2 horas⁷².

Como descrito anteriormente, a alergia alimentar pode ser amplamente classificada como sendo mediada ou não mediada por IgE. Nas reações mediadas por anticorpos IgE, o aparecimento dos sinais e sintomas após a ingestão geralmente é agudo. Essa reação ativa os mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos, resultando na sensibilização. Após uma exposição subsequente, os alérgenos alimentares se ligam a moléculas IgE específicas e liberam os mediadores químicos responsáveis pelos sintomas clássicos⁷³. As primeiras modificações referem-se a eventos vasculares, com início após 15 a 30 minutos. Tais eventos incluem a vasodilatação gerada pela histamina, prostaglandina D₂ (PGD₂) e pelo fator ativador de plaquetas (PAF), e o aumento da permeabilidade vascular, desencadeada pela ação da histamina, leucotrieno C₄ e PAF em receptores das células endoteliais. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular geram o eritema na pele e o

edema no subcutâneo, trato respiratório ou digestório^{74,75}. Tanto no trato respiratório como no digestório, mediadores como histamina e PGD₂ podem estimular a produção de muco. No trato respiratório, PAF, histamina e PGD₂ induzem a broncoconstrição e, no trato gastrointestinal, histamina, prostaglandinas e PAF geram um desequilíbrio eletrolítico com perda de íons e água, levando a um estado de diarreia e aumento da permeabilidade a macromoléculas⁷⁶.

Devido ao estímulo quimiotático do leucotrieno B₄, ECF-A, NCF-A e PAF, ocorrem os efeitos posteriores da anafilaxia. Após três a doze horas, ocorre uma reação inflamatória celular associada com um número aumentado de eosinófilos, basófilos e linfócitos T⁷⁷. Essas células podem liberar radicais livres e gerar, assim, lesão tecidual. Sendo assim, podem-se listar sintomas frequentemente provocados em vários órgãos-alvos durante as reações alérgicas induzidas por alimento. A pele pode apresentar urticária, rubor, erupção prurítica eritematosa e dermatite atópica. O trato gastrointestinal apresenta inchaço dos lábios, língua ou mucosa oral, náusea, paralisia abdominal ou cólica, vômito ou refluxo, e diarreia. No trato respiratório, pode ocorrer congestão nasal, edema laringeal, disфонia e espirros⁷⁸. Uma anafilaxia grave frequentemente está associada com a ingestão de crustáceos, peixes, amendoim e nozes⁷⁹.

A alergia alimentar não mediada por IgE apresenta sintomas subagudos ou crônicos, sendo supostamente mediada pelas células T. Um terceiro grupo de doenças crônicas atribuídas à alergia alimentar parece ser uma reação mista das respostas mediadas por IgE e pelas células T⁸⁰.

CONCLUSÃO

Nos últimos cinco anos, observa-se enorme crescimento nos estudos na área de alergia alimentar. Uma das mudanças mais notáveis é a preocupação com o problema, já que os estudos epidemiológicos apontam que 6% das crianças menores de 3 anos de idade e cerca de 4% da população em geral são afetados por alergias alimentares. Os estudos atuais de caracterização do alérgeno e dos mecanismos imunológicos devem fornecer melhor compreensão da imunopatologia dessas doenças e novas formas mais específicas de diagnóstico e terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
2. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.
3. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58(4):457-66.
4. Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):351-62.
5. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):558-73.
6. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008;29(2):189-200.
7. Inorvaia C, Mauro M, Pravettoni V, Inorvaia S, Riario-Sforza GG. Anaphylaxis: an update on its understanding and management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):124-9.
8. Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology*. 1993;104(2):622-39.
9. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications. *Adv Immunol*. 1999;73:153-264.
10. Mattila P, Joenväärä S, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Renkonen R. Allergy as an epithelial barrier disease. *Clin Transl Allergy*. 2011;1(1):5.
11. Kamdar T, Bryce PJ. Immunotherapy in food allergy. *Immunotherapy*. 2010;2(3):329-38.
12. Mestecky J, Russell MW. Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol Lett*. 2009;124(2):57-62.
13. Cardona V, Mar Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):424-30.
14. Pereira PB, Silva CP. Alergia a proteína do leite de vaca em crianças: repercussão da dieta de exclusão e dieta substitutiva sobre o estado nutricional. *Pediatrics*. 2008;30(2):100-6.
15. Correa JMM, Zuliani A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(6):441-6.
16. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista Gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.
17. Enrique E. Immunotherapy in the treatment of food allergy. Does it have a future? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):143-5.
18. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
19. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121(3):827-35.
20. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008;29(2):189-200.
21. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21(3):183-92.
22. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista Gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.
23. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
24. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):467-83.
25. Wahn U. The significance of environmental exposure on the progression of allergic diseases. *Allergy*. 2011;66(Suppl 95):7-9.
26. Kamdar T, Bryce PJ. Immunotherapy in food allergy. *Immunotherapy*. 2010;2(3):329-38.
27. Julge K, Vasar M, Björkstén B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1854-61.
28. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
29. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):327-49.
30. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1344-50.
31. Wahn U. The significance of environmental exposure on the progression of allergic diseases. *Allergy*. 2011;66(Suppl 95):7-9.
32. Burks W, Bannon GA, Sicherer S, Sampson HA. Peanut-induced anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(3):165-72.
33. Rocklin RE. Clinical and immunologic aspects of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and/or allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72(4):323-38.
34. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58(4):457-66.

35. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
36. Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):351-62.
37. Wang J. Management of the patient with multiple food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):271-7.
38. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):85-97.
39. Kurowski K, Boxer RW. Food allergies: detection and management. *Am Fam Physician*. 2008;77(12):1678-86.
40. Cardona V, Mar Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):424-30.
41. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121(3):827-35.
42. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.
43. Pereira PB, Silva CP. Alergia a proteína do leite de vaca em crianças: repercussão da dieta de exclusão e dieta substitutiva sobre o estado nutricional. *Pediatria*. 2008;30(2):100-106.
44. Bradley J, McCluskey J. *Clinical immunology*. Oxford:Oxford University Press;1997.
45. Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):41-4.
46. Madsen CB, Crevel R, Chan CH, Dubois AE, DunnGalvin A, Flokstra-de Blok BM, et al. Food allergy: stakeholder perspectives on acceptable risk. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;57(2-3):256-65.
47. Burks W, Bannon GA, Sicherer S, Sampson HA. Peanut-induced anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(3):165-72.
48. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1344-50.
49. Sole D, Jacob CMA, Pastorino AC, Neto AP, Burns DA, Sarinho ES, ET al. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(4):311-6.
50. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):210-5.
51. Bradley J, McCluskey J. *Clinical immunology*. Oxford:Oxford University Press;1997.
52. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
53. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229-35.
54. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy*. 2011;66(7):948-54.
55. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
56. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *Allergy*. 1999;103(5 Pt 1):717-28.
57. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):407-26.
58. Cardona V, Mar Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):424-30.
59. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(6):1047-59.
60. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):210-5.
61. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008;29(2):189-200.
62. DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):289-94.
63. Burks W, Bannon GA, Sicherer S, Sampson HA. Peanut-induced anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(3):165-72.
64. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.
65. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):717-28.
66. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1215-23.
67. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008;29(2):189-200.
68. Boden SR, Wesley Burks A. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. *Immunol Rev*. 2011;242(1):247-57.
69. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):639-46.
70. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):310-5.
71. Bansal G, Xie Z, Rao S, Nocka KH, Druey KM. Suppression of immunoglobulin E-mediated allergic responses by regulator of G protein signaling 13. *Nat Immunol*. 2008;9(1):73-80.
72. Cardona V, Mar Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):424-30.
73. Boden SR, Wesley Burks A. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. *Immunol Rev*. 2011;242(1):247-57.
74. Incorvaia C, Mauro M, Pravettoni V, Incorvaia S, Riario-Sforza GG. Anaphylaxis: an update on its understanding and management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):124-9.
75. Mahoney EJ, Veling MC, Mims JW. Food allergy in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):815-33.
76. Boden SR, Wesley Burks A. Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. *Immunol Rev*. 2011;242(1):247-57.
77. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):639-46.
78. Cardona V, Mar Guilarte M, Luengo O. Alergia a alimentos. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(11):424-30.
79. Bradley J, McCluskey J. *Clinical immunology*. Oxford:Oxford University Press;1997.
80. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.

Local de realização do trabalho: Laboratório de Microscopia, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), São João Del-Rei, MG, Brasil.