



Vanessa Sofia Ferreira Branquinho

## Alergias e Intolerâncias Alimentares: Leite e Trigo Alimentos Complexos?

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Conceição G. B. O. Castilho e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Vanessa Sofia Ferreira Branquinho

# **Alergias e Intolerâncias Alimentares: Leite e Trigo – Alimentos Complexos?**

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Maria da Conceição Gonçalves Barreto Oliveira Castilho  
e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

julho de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Vanessa Sofia Ferreira Branquinho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011158044, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2016.

---

(Vanessa Sofia Ferreira Branquinho)

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Índice de figuras.....                         | 2  |
| Índice de tabelas.....                         | 2  |
| Abreviaturas.....                              | 3  |
| Resumo .....                                   | 4  |
| Abstract .....                                 | 5  |
| 1. Introdução.....                             | 6  |
| 2. Metodologia.....                            | 7  |
| 3. Alergia alimentar .....                     | 8  |
| 3.1. Definição.....                            | 8  |
| 3.2. Prevalência e fatores de risco .....      | 8  |
| 3.3. Sintomas.....                             | 9  |
| 3.4. Tipos de alergias .....                   | 9  |
| 3.5. Mecanismo de ação .....                   | 10 |
| 3.6. Diagnóstico .....                         | 11 |
| 3.7. Terapêutica .....                         | 12 |
| 3.7.1. Farmacológica.....                      | 12 |
| 3.7.2. Não farmacológica .....                 | 12 |
| 3.7.3. Futuras abordagens .....                | 12 |
| 3.8. Alergia à proteína do leite de vaca ..... | 13 |
| 3.9. Alergia ao trigo.....                     | 15 |
| 4. Intolerância alimentar.....                 | 17 |
| 4.1 Intolerância à lactose .....               | 17 |
| 4.2. Intolerância ao glúten não-celíaca .....  | 23 |
| 5. Legislação dos rótulos.....                 | 25 |
| 6. Papel do farmacêutico.....                  | 27 |
| 7. Conclusão .....                             | 27 |
| Bibliografia .....                             | 29 |

## Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> – Classificação das reações adversas a alimentos  | 8  |
| <b>Figura 2</b> – O mecanismo de ação da reação alérgica a alimentos                                    | 12 |
| <b>Figura 3</b> – Diferenças de absorção normal (A) e absorção na FDEIA (B)                             | 17 |
| <b>Figura 4</b> – Estrutura da lactose  | 18 |
| <b>Figura 5</b> – Diferenças entre a digestão normal da lactose e a digestão da lactose na intolerância | 20 |
| <b>Figura 6</b> – Classificação de algumas patologias associados ao glúten                              | 24 |

## Índice de tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> – Manifestações mais comuns na alergia alimentar | 8  |
| <b>Tabela 2</b> – Alergénios do leite                            | 14 |
| <b>Tabela 3</b> – Alergénios (proteínas) da farinha do trigo     | 16 |
| <b>Tabela 4</b> – Sintomas da intolerância à lactose             | 20 |

## Abreviaturas

**AAF** – *Amino-acid based formula* (fórmula com aminoácidos)

**AGA** – Anticorpos anti-gliadina

**APLV** – Alergia à proteína de leite de vaca

**BAL** – Bactérias do ácido láctico

**eHF** – *Extensively hydrolyzed formula* (fórmula extensivamente hidrolisada)

**EMA** – *Endomysial antibody* (Anti-endomísio)

**EIA** – *Exercise-Induced Anaphylaxis* (anafilaxia induzida pelo exercício)

**ESPGHAN** – *The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

**FALCPA** – *Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act*

**FDEIA** – *Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis* (anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimentos)

**HLA** – *Human Leucocyte Antigen*

**IGNC** – Intolerância ao glúten não celíaca

**IgA** – Imunoglobulina A

**IgE** – Imunoglobulina E

**IgG** – Imunoglobulina G

**IL-3/4** – Interleucina 3/4

**LTT** – *Lactose tolerance test* (teste de tolerância à lactose)

**NASPGHAN** – *The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

**NIAID** – *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction* (reação de cadeia polimerase)

**pHF** – *Partially hydrolyzed formula* (fórmula parcialmente hidrolisada)

**TTG** – *Tissue transglutaminase* (transglutaminase)

**TPO** – Teste de provocação oral

**Treg** – Linfócitos T reguladores

**WAO** – *World Allergy Organization*

## Resumo

As alergias e intolerâncias alimentares têm vindo a afetar cada vez mais um elevado número de pessoas. O trigo e o leite são alimentos que figuram na alimentação diária de grande parte da população, sendo também os alimentos mais associados às alergias e intolerâncias alimentares. O leite poderá desencadear reações alérgicas à proteína do leite de vaca e intolerância à lactose. Quanto ao trigo, pode estar associada a alergia ao trigo e a intolerância ao glúten não-celíaca, tendo esta última um mecanismo diferente daquele que apresenta a doença celíaca. O cumprimento da legislação e a correta rotulagem relacionada com os alimentos que contêm substâncias ou produtos que provocam alergias ou intolerâncias é fundamental para salvaguardar a segurança das pessoas que têm este tipo de reações adversas alimentares. A presente monografia aborda as alergias e intolerâncias alimentares direcionadas ao trigo e ao leite com foco nos mecanismos de ação, sintomas, diagnóstico e terapêutica. A legislação direcionada à menção dos constituintes que provocam alergias ou intolerância irá também ser abordada.

**Palavras-chave:** alergias alimentares, intolerâncias alimentares, leite, lactose, trigo, glúten, rótulo, legislação

## **Abstract**

Food allergies and intolerances have come to affect an increasingly large number of people. Wheat and milk are foods that are part of the daily diet of much of the population, and are the most associated with food allergies and food intolerances. The milk may trigger allergic reactions to the protein in cow's milk and cause lactose intolerance. As for wheat, it may be associated with wheat allergy and intolerance to non-coeliac gluten sensitivity, the latter having a different mechanism present in celiac disease. Compliance with legislation and the correct labeling related to the foods that contain substances that cause allergies or intolerances, is critical to ensuring the safety of people who have this type of adverse food reactions. This paper targets allergies and food intolerances to wheat and milk with focus on actions, symptoms, diagnosis and therapy. The legislation directed at the mention of the constituents that cause allergies or intolerances, will also be discussed.

**Key-words:** food allergies, food intolerances, milk, lactose, wheat, gluten, label, law

## I. Introdução

A alimentação tem um papel fulcral na vida de cada ser, sendo esta uma necessidade básica, é um dos fatores que mais afeta a saúde. Atualmente, o acesso aos alimentos está ao alcance de (quase) toda a população, no entanto é necessário saber escolhê-los. “Nós somos o que comemos”, é uma expressão que caracteriza da melhor maneira a importância da alimentação do dia-a-dia do ser humano. A diversidade de alimentos deve-se principalmente à sociedade multicultural, e com esta há uma variedade imensa de produtos, que nem sempre são bem tolerados por algumas pessoas, causando diversas reações adversas (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013). As reações adversas aos alimentos podem ser classificadas como tóxicas ou não tóxicas (Figura 1). As reações não tóxicas podem ser consideradas imunológicas - alergias ou não-imunológicas - intolerâncias, sendo que as mais comuns nas crianças são as reações imunológicas e nos adultos ocorre maioritariamente reações não-imunológicas.

Há estudos que indicam que existe uma relação entre as alergias e as intolerâncias alimentares, a componente psicológica e os fatores de stress. Os testes psicoimunoneurológicos demonstram que em casos de stress, os mastócitos são estimulados através do sistema noradrenérgico o que poderá provocar a libertação de histamina, desencadeando manifestações de alergias (ZOPF *et al.*, 2009). Neste sentido, a qualidade de vida do doente e da família são afetados substancialmente, pois há uma constante ameaça à exposição do alergénio, necessidade de vigilância e preocupação com uma possível reação. Algumas das consequências são o isolamento social, a ansiedade, a depressão e mau empenho escolar, o que demonstra que as alergias e intolerâncias alimentares têm influência na vertente biopsicossocial do doente e dos que o rodeiam (ANTOLÍN-AMÉRIGO *et al.*, 2016).

As alergias e as intolerâncias alimentares são consideradas umas das principais patologias da realidade atual. Mais de 20% da população dos países desenvolvidos têm alergias ou intolerâncias alimentares, prevalência que está a aumentar cada vez mais ao longo dos anos (ZOPF *et al.*, 2009).

A alergia e intolerância são conceitos que muitas vezes são confundidos. A alergia é uma reação exagerada do sistema imunitário em relação a um determinado alimento enquanto que a intolerância é uma reação adversa do organismo a alimentos e é causada por mecanismos não imunológicos. Portanto, assim não existe uma “alergia à lactose”, mas sim

uma intolerância à lactose (Associação Portuguesa de Alergias e Intolerâncias Alimentares, 2013).



**Figura I** – Classificação das reações adversas a alimentos.

(Adaptado de ZOPF et al., 2009)

O leite e o trigo são alimentos consumidos por uma grande percentagem da população, no entanto, esta pode estar sujeita ou não, às diversas reações imunológicas. Portanto, tanto o leite como o trigo podem ser responsáveis por diversas patologias, diminuindo a qualidade de vida dos consumidores. É por isto, importante que estes dois alimentos e os seus constituintes sejam mencionados nos rótulos para que o consumidor, conhecendo as suas “limitações”, tenha o direito de fazer a sua escolha quanto ao alimento que irá consumir.

É neste sentido que a presente monografia tem como objetivo, abordar a complexidade das alergias e intolerâncias alimentares, mais especificamente relativamente ao leite e ao trigo. Para isso, abordar-se-á as definições, mecanismos de ação, técnicas de diagnóstico e tratamento, relativamente à intolerância à lactose, alergia à proteína do leite de vaca, intolerância ao glúten (não-celíaca) e alergia ao trigo. E por fim, incidir-se-á na rotulagem deste tipo de alimentos e a sua importância, uma vez que é essencial fornecer este tipo de informação a todo tipo de população que tenha reações adversas devido a alimentos.

## 2. Metodologia

Na realização desta monografia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com recurso a livros e à base de dados da PubMed, com o objetivo de identificar estudos e artigos científicos sobre as alergias e intolerâncias alimentares, mais especificamente, em relação ao leite de vaca e ao trigo. A pesquisa foi executada entre dezembro de 2015 e abril de 2016,

tendo por base artigos de 2006 (inclusive) até à atualidade. Só foram selecionados artigos em português e inglês. Os termos mesh utilizados na pesquisa foram “*food allergies*”, “*food intolerance*”, “*cow’s milk allergy*”, “*lactose intolerance*”, “*gluten intolerance*”, “*wheat allergy*”.

### 3. Alergia alimentar

#### 3.1. Definição

A alergia alimentar é uma resposta inadequada do sistema imunitário após a exposição a uma substância estranha de alimentos, o alergénio. Quando o sistema imunitário reage de uma forma exagerada a um alergénio, designa-se de reação de hipersensibilidade. (Stallergenes Greer, 2015) De acordo com a definição do NIAID (US National Institute of Allergy and Infectious Diseases) a alergia alimentar é “*an adverse health effect arising from a specific immune response that occurs reproducibly on exposure to a given food*”.

#### 3.2. Prevalência e fatores de risco

A prevalência das alergias alimentares tem vindo a aumentar nos países desenvolvidos, sem razões ainda definidas, afetando 6% das crianças e 3% dos adultos (SCHRYVER *et al.*, 2014).

As alergias alimentares, normalmente, surgem nas idades mais precoces, nos primeiros anos de vida, no entanto, a maioria destas alergias tende a desaparecer na adolescência e na idade adulta, embora uma minoria destas persista (SAVAGE e JOHNS, 2015).

Crianças e adultos com patologias alérgicas como a dermatite atópica e a asma apresentam um risco elevado de desenvolver alergias alimentares. Porém, existem outros fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de alergias, como por exemplo, o historial familiar. Estudos efetuados com crianças, de um ano de idade, diagnosticadas com alergia alimentar, demonstraram que, comparando com as crianças que não tinham familiares com alergias, o risco aumenta 40% se houver um familiar direto com qualquer tipo de alergia e 80% se houver dois familiares (SAVAGE e JOHNS, 2015).

Os alimentos responsáveis pelas reações alérgicas em crianças são o leite, os ovos e o trigo. Já nos adultos, o peixe, o marisco e moluscos e amendoins e frutos de casca rija, estão entre os principais alimentos problemáticos (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013).

### 3.3. Sintomas

As manifestações mais comuns da alergia alimentar ocorrem a nível gastrointestinal, respiratório, cutâneo e sistémico (Tabela I). As manifestações sistémicas são as mais graves, embora não ocorram com tanta frequência e são as que mais trazem preocupações para os médicos, pois pode ocorrer morte se não houver uma ação rápida. A anafilaxia pode surgir com outras manifestações clínicas: cutâneas (80%), respiratórias (70%) e ainda gastrointestinais e cardiovasculares (TODO BOM *et al.*, 2013).

**Tabela I** – Manifestações mais comuns na alergia alimentar.

| Manifestações            | Sintomas   |
|--------------------------|--|
| <b>Gastrointestinais</b> | Dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos, regurgitações prolongadas, refluxo gastroesofágico, diarreia, obstipação, sangue nas fezes |
| <b>Respiratórias</b>     | Asma, rinite, pieira   |
| <b>Cutâneas</b>          | Urticária, angioedema, dermatite atópico (eczema)  |
| <b>Sistémicas</b>        | Anafilaxia   |

(Adaptado de TODO BOM *et al.*, 2013; VANDENPLAS e GREEF, 2014; VANDENPLAS *et al.*, 2014)

Existem dois tipos de reações relacionadas com as alergias alimentares: as imediatas e as tardias (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013).

As imediatas ocorrem poucos minutos após a ingestão do alimento, normalmente são mediadas por Imunoglobulinas E (IgE) e os sintomas mais comuns são o choque anafilático, urticária e angioedema (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013).

As tardias, normalmente não mediadas por IgE, podem ocorrer entre algumas horas a alguns dias após a ingestão do alimento e os sintomas são fadiga, falta de concentração, hiperatividade, insónia, asma, indigestão, cólicas, diarreia e inflamação e lesões na pele (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013).

### 3.4. Tipos de alergias

Do ponto de vista imunopatológico, existem três grandes grupos na alergia alimentar: mediada por IgE, que se manifesta clinicamente por urticária, angioedema e anafilaxia; mista-mediada por IgE e células (linfócitos e eosinófilos e respetivos mediadores) em que surge a dermatite atópica, gastroenterite e esofagite eosinofílica; não mediada por IgE que está associada a enterocolite e doença celíaca (TODO BOM *et al.*, 2013).

### 3.5. Mecanismo de ação

A alergia alimentar ocorre em duas etapas: a sensibilização e a reação propriamente dita. A etapa de sensibilização ocorre quando a pessoa é exposta pela primeira vez a um determinado alimento, o que acontece, por vezes, ainda antes do nascimento. O sistema imunitário produz, assim, uma grande quantidade de IgE específicas para aquele alimento. O indivíduo, nesta fase, não apresenta qualquer tipo de sintomas. A etapa da reação propriamente dita manifesta-se quando há um segundo contacto com o alimento, mesmo que seja em pequena quantidade, sendo que o sistema imunitário reage, desencadeando uma reação alérgica (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2012).

Neste mecanismo de ação estão envolvidas várias células do sistema imunológico: linfócitos T efetores e reguladores, linfócitos B produtores de imunoglobulinas, células dendríticas, células efectoras (mastócitos e basófilos) e mediadores inflamatórios (histaminas, citocinas, entre outros). (Figura 2)

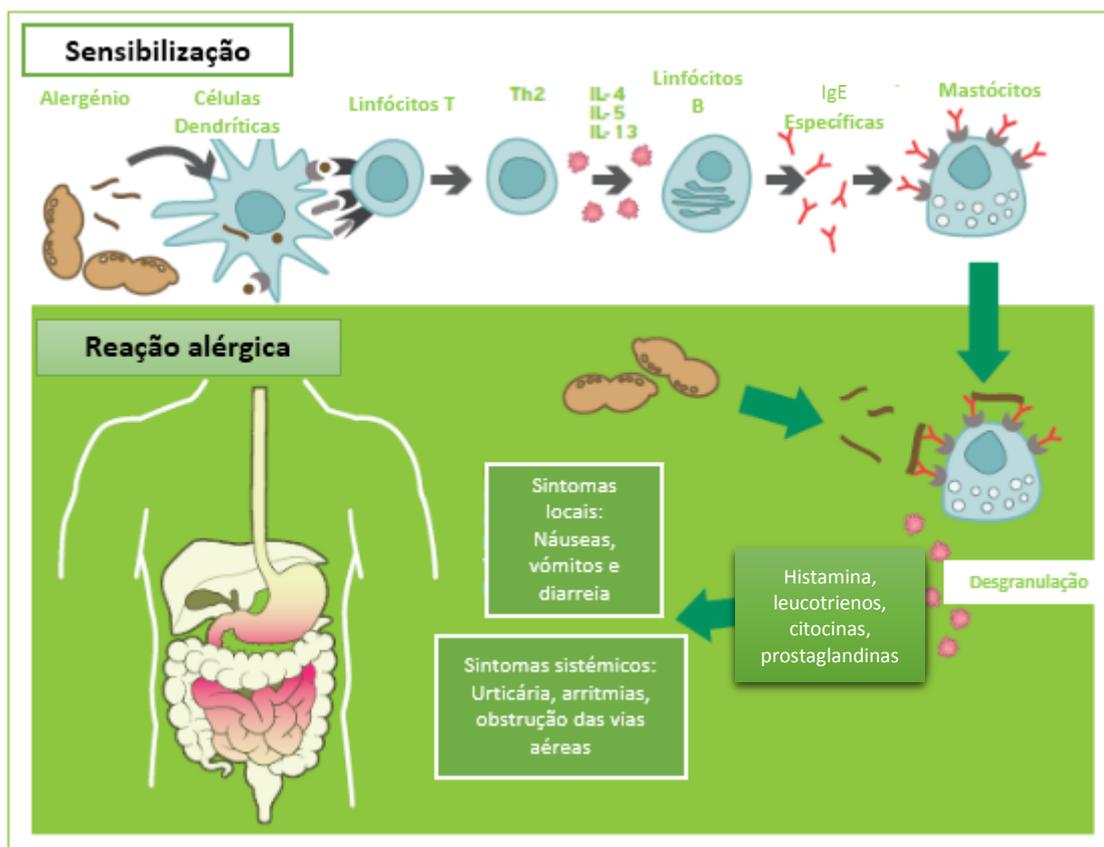
As alergias alimentares mediadas por IgE iniciam-se por uma interação do composto alergénio do alimento às células dendríticas. As células “apresentam” os alergénios às células T CD4+, as quais se diferenciam em linfócitos Th2. É através das citocinas IL-3 e IL-4 (interleucinas 3 e 4) que os linfócitos Th2 promovem a produção de anticorpos IgE, através dos linfócitos B. Os IgE são incorporados nos mastócitos e basófilos, presentes na pele e mucosas, terminando assim a etapa da sensibilização (JO *et al.*, 2014).

Na situação anterior, verifica-se uma diminuição da atividade ou produção dos linfócitos Treg (linfócito T regulador – supressor), estas células inativam as linfócitos Th2, inibindo a resposta inflamatória da reação alérgica (JO *et al.*, 2014). Nesta etapa, os linfócitos T de memória “lembram” este primeiro contacto, que ocorreu entre o organismo e o alergénio, durante um intervalo de tempo bastante longo que pode durar vários anos (Stallergenes Greer, 2015).

Numa segunda exposição ao alergénio, a reação alérgica é desencadeada pela ligação do alergénio aos mastócitos ou basófilos, através dos IgE específicos, anteriormente produzidos. Este processo leva à desgranulação dos mastócitos, libertação de pequenos grânulos que contêm substâncias químicas, mediadores inflamatórios (histamina, citocinas, leucotrienos, prostaglandinas, entre outros). Estes são responsáveis por todos os sintomas característicos das reações alérgicas alimentares, causando, por exemplo, alterações morfológicas e funcionais da mucosa intestinal (VITALITI *et al.*, 2012; JO *et al.*, 2014;).

Foi demonstrado que as alergias infantis, por exemplo, à proteína do leite de vaca e ao trigo, podem surgir devido à pequena quantidade e baixo desenvolvimento dos linfócitos

Treg, sendo que a alergia desaparece na adolescência ou na idade adulta devido ao desenvolvimento deste tipo de linfócitos, inibindo, assim, as reações alérgicas em qualquer exposição ao “antigo” alergénio (VITALITI *et al.*, 2012).



**Figura 2** – O mecanismo de ação da reação alérgica a alimentos.  
(Adaptado de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2012)

### 3.6. Diagnóstico

Dois terços dos sintomas descritos pelas crianças e mais de 90% pelos adultos não resultam de reações imunológicas. É, por isso, importante fazer um correto diagnóstico que seja preciso e específico para um posterior tratamento eficaz desta patologia, evitando assim restrições de alimentos sem a adequada substituição por alimentos alternativos, que podem levar à deficiência nutricional e ao atraso no crescimento das crianças (TEUFEL *et al.*, 2007).

O diagnóstico inicia-se com a análise da dieta diária e de todas as quantidades dos alimentos que fazem parte desta, utilizando questionários. Recorre-se também aos testes laboratoriais como testes cutâneos o *prick-test*, altamente específico e sensível. Este teste consiste numa introdução dos alergénios dos alimentos suspeitos na epiderme. A leitura é feita após 15 a 20 minutos e se surgirem sinais de urticária e eritema significa que o indivíduo apresenta anticorpos IgE para aquele alimento (TEUFEL *et al.*, 2007).

O doseamento de IgE específica sérica é outro método de diagnóstico, no entanto, a partir de um elevado valor de IgE, raramente, se faz um diagnóstico correto, portanto estes resultados têm de ser interpretados com prudência (TEUFEL *et al.*, 2007).

Existem ainda testes de provocação oral (TPO) em que o indivíduo ingere uma grande quantidade do alimento suspeito. Para a sua realização é exigido pessoal especializado em ambiente hospitalar e é fundamental uma vigilância de pelo menos 2 horas após a sua realização, tendo sempre em conta todas as consequências que podem advir (CARRAPATOSO e MATOS, 2012).

### **3.7. Terapêutica**

#### **3.7.1. Farmacológica**

O tratamento farmacológico aplica-se apenas à sintomatologia num episódio alérgico. Para as reações alérgicas mais leves inclui o uso de anti-histamínicos, o grupo de fármacos mais prescritos, e os corticosteroides. A adrenalina (auto-injetores de epinefrina), é outro dos fármacos muito prescritos, sendo utilizados para reações alérgicas sistémicas graves (LE *et al.*, 2008; CIANFERONI, 2016) .

#### **3.7.2. Não farmacológica**

A supressão dos alimentos é o melhor método não farmacológico perante uma situação de alergia alimentar. Para isso, é necessária uma avaliação e vigilância para evitar os alérgenos cuja presença em alguns alimentos não é muito evidente (Stallergenes Greer, 2012).

#### **3.7.3. Futuras abordagens**

Como futuras abordagens terapêuticas a imunoterapia específica do alérgeno é uma das opções ainda em estudo. Esta terapia consiste na administração, de forma controlada, de quantidades muito pequenas do alérgeno, anteriormente diagnosticado, por via oral, sublingual e subcutânea. Ocorre uma exposição ao alérgeno, de modo a dessensibilizar o organismo a esse alérgeno ou vai haver uma perda de capacidade de resposta, devido à exposição contínua (SOLÉ *et al.*, 2012). A produção de anticorpos monoclonais anti-IgE é uma terapia não específica do alérgeno. Estes ligam-se aos anticorpos IgE, diminuindo a atividade dos mastócitos e basófilos na libertação de histamina, sendo por isso, também uma das possíveis estratégias para a “cura” das alergias alimentares. A fórmula *FAHF*, baseada na medicina tradicional chinesa, é uma fórmula baseada em plantas medicinais para a alergia alimentar que demonstrou ter eficácia na prevenção da anafilaxia por reduzir a desgranulação dos mastócitos e consequente libertação de histamina (NOWAK-WĘGRZYN e SAMPSON, 2011).

### 3.8. Alergia à proteína do leite de vaca

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma reação imunológica inadequada a algumas proteínas do leite, sendo as principais a caseína e a  $\beta$ -lactoglobulina (JO *et al.*, 2014). O leite de vaca contém 30-35 g de proteína por litro, sendo que 80% é caseína e 20% são proteínas do soro (MATEU *et al.*, 2008). As caseínas podem classificar-se em  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ - e  $\kappa$ -caseínas (Bos d 8) e correspondem a 32%, 10%, 28% e 10%, respectivamente, da proteína total do leite. A  $\beta$ -lactoglobulina (BLG, Bos d 5), corresponde a 10% (KATTAN *et al.*, 2011). Na tabela 2 pode visualizar-se os alergénios do leite de vaca.

**Tabela 2 – Alergénios do leite de vaca.**

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Bos d 8</b>     | <b>Caseína</b>                           |
| Bos d 4            | $\alpha$ - lactoalbumina                 |
| <b>Bos d 5</b>     | <b><math>\beta</math>-lactoglobulina</b> |
| Bos d 6            | Albumina serica bovina                   |
| Bos d 7            | Imunoglobulinas bovinas                  |
| Bos d lactoferrina | Lactoferrina                             |

(Adaptado de *TODO BOM et al.*, 2013)

A APLV é uma reação que pode ser mediada por IgE (54%) como pode ser não mediada por IgE (46%) (VANDENPLAS e GREEF, 2014).

Na alergia mediada por IgE, os sintomas mais comuns são: urticaria, angioedema, vômitos, diarreia, eczema e anafilaxia (VANDENPLAS *et al.*, 2014).

Na alergia não-mediada por IgE, o refluxo gastro esofágico, obstipação, enterocolite e esofagite eosinofílica, são as consequências mais comuns, como já foi referenciado anteriormente. (VANDENPLAS *et al.*, 2014).

A APLV é uma das mais comuns alergias alimentares, tendo uma prevalência, na Europa, entre 1,9% e 4,9%. Devido à sua introdução precoce na alimentação das crianças, esta é das primeiras alergias a surgir, tendo uma incidência de 2-3% no primeiro ano de vida. (VANDENPLAS *et al.*, 2014) No entanto, durante a adolescência e na idade adulta, esta alergia tem tendência a desaparecer. Apenas uma minoria das crianças com APLV, se tornam adultos com este tipo de alergia. Segundo o estudo de MOTALA e FIOCCHI (2012), o qual

envolveu 807 pessoas com APLV mediada por IgE, as taxas de resolução deste problema foram: 19% aos 4 anos de idade, 42% aos 8 anos de idade, 64% aos 12 anos de idade e 79% aos 16 anos de idade.

O melhor método de prevenção é a amamentação até, pelo menos, aos 4 meses de idade e, idealmente, até aos 6 meses. No entanto, se a amamentação não for possível, introduzem-se fórmulas extensivamente hidrolisadas (eHF), fórmulas com aminoácidos (AAF) ou fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF) para minimizar o risco de desenvolver uma reação alérgica (VANDENPLAS e GREEF, 2014; LIFSCHITZ e SZAJEWSKA, 2015). Das fórmulas apresentadas eHF e AAF devem ser a primeira escolha dado que na fórmula pHF existe a possibilidade de conter resíduos do alergénio. (MOTALA e FIOCCHI, 2012).

Depois de confirmado o diagnóstico da APLV, o melhor tratamento é a eliminação do leite de vaca e de todos os produtos que contenham vestígios de leite na alimentação. Também o leite de cabra ou de ovelha devem ser evitados, pois também contém proteínas que são responsáveis pela alergia. A melhor alternativa e a mais escolhida é a bebida de soja, uma vez que é bem tolerado e demonstrou ser eficaz em 85-90% das crianças com APLV (Vandenplas *et al.*, 2014).

A NASPGHAN (*The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) e a ESPGHAN (*The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) também recomendam bebidas de soja como uma alternativa, no entanto estas só podem ser introduzidas a partir dos 6 meses de idade. Esta é uma boa alternativa às fórmulas eHF, pois são mais baratas e têm um sabor mais agradável. No entanto, antes desta bebida ser introduzida, deve estabelecer-se a tolerância que a criança tem à soja. Normalmente, as crianças com APLV mediada por IgE toleram melhor as fórmulas com soja do que as crianças com APLV não-mediada por IgE (LIFSCHITZ e SZAJEWSKA, 2015).

É importante que as bebidas alternativas ao leite de vaca sejam incorporadas na alimentação das crianças, pois a eliminação do leite de vaca sem uma correta substituição pode levar a deficiências de macro e micronutrientes desencadeando atrasos no crescimento e a uma saúde mais débil. Devido a esta preocupação, a WAO (World Allergy Organization) publicou, em 2010, uma *guideline* “Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy”, que inclui recomendações para alimentação das crianças com APLV (FIOCCHI *et al.*, 2010).

A imunoterapia oral, como forma de tratamento de APLV, continua a ser estudada, pelo que não está a ser aplicada na prática clínica (LIFSCHITZ e SZAJEWSKA, 2015).

### 3.9. Alergia ao trigo

O *Triticum aestivum* é o tipo de trigo mais comum e mais utilizado na alimentação. O trigo é um cereal de alto valor nutricional que faz parte de vários alimentos como pão, massa, pizza e bebidas, por exemplo, a cerveja (CIANFERONI, 2016).

A alergia ao trigo é outro dos tipos de alergias mais comuns em crianças. Esta alergia atinge 3% da população infantil dos Estados Unidos da América (CIANFERONI, 2016). Tal como a alergia ao leite, esta alergia pode desaparecer na adolescência e na idade adulta. Cerca de 20% das crianças deixam de ter a alergia ao trigo aos 4 anos, 52% aos 8 anos, 66% aos 12 anos e 76% aos 18 anos (SAVAGE e JOHNS, 2015).

Este tipo de alergia pode, também, ser mediada por IgE sendo caracterizada por reações imediatas e pela presença de anticorpos IgE específicos para o trigo. Quando a alergia é não-mediada por IgE, a gastrite e a esofagite eosinofílica são comuns. As reações mediadas por IgE podem desencadear uma alergia alimentar, pela ingestão do trigo, ou uma alergia respiratória, pela sua inalação, sendo esta a causa da “asma do padeiro”, a qual se deve às longas horas de exposição à farinha do trigo e atinge 1-10% dos padeiros (CIANFERONI, 2016).

São diversas as proteínas responsáveis pelo desencadear da reação alérgica. O teor de proteína existente num grão de trigo corresponde a 10-15% do seu peso. Estas proteínas podem classificar-se em solúveis ou insolúveis em solução salina. As proteínas solúveis, em solução salina, representam 15-20% das proteínas totais e são as inibidoras da  $\alpha$ -amilase/tripsina (Tri a 28 e Tri a 29.01) e as proteínas transportadoras de lípidos (Tri a 14). Os restantes 80% são as proteínas insolúveis, em solução salina, que incluem o glúten e a gliadina ( $\omega$ -5-gliadina), tabela 3, (CIANFERONI, 2016).

**Tabela 3 – Alergénios (proteínas) da farinha do trigo.**

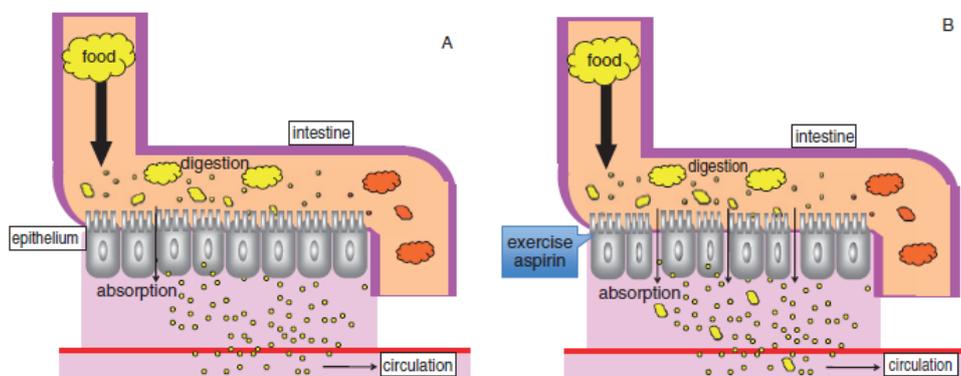
| <b>Alergénios</b>                        | <b>Abreviatura</b>     |
|--|------------------------|
| Inibidoras da $\alpha$ -amilase/tripsina | Tri a 28 e Tri a 29.01 |
| Peroxidase                               | Tri a Bd36 kd          |
| Tioredoxina                              | Tri a 25               |
| Proteínas transportadoras de lípidos     | Tri a 14               |
| Inibidores da serino protease            | Tri a 29               |
| Gliadina                                 | $\omega$ -5-gliadina   |
| Tiol redutase                            | Tri a 27               |

(Adaptado de CIANFERONI, 2016)

Estas proteínas são resistentes a altas temperaturas, estando presentes, independentemente do alimento ser ou não cozinhado, desencadeando sempre alergia (CIANFERONI, 2016).

Os sintomas mais comuns são a urticária, angioedema, dermatite atópica, asma, rinite alérgica, dor abdominal, vômitos, diarreia, dores de cabeça, anafilaxia e anafilaxia induzida pelo exercício (American College of Allergy, 2014).

Mais de 50% das crianças com este tipo de alergia tiveram uma reação anafilática devido à ingestão do trigo. A anafilaxia induzida pelo exercício é uma reação rara relacionada com a atividade física, que pode ser fatal (SILVA *et al.*, 2013). Este tipo de anafilaxia pode ser induzido pelo consumo de alimentos (FDEIA – *Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*), que apenas ocorre se houver atividade física após o consumo, ou pode ocorrer independentemente do consumo destes (EIA - *Exercise-Induced Anaphylaxis*). O consumo de alimentos com trigo é das causas mais comuns de FDEIA e pode manifestar-se em qualquer idade, sem que a pessoa tenha alguma alergia alimentar previamente diagnosticada (CIANFERONI, 2016). Existem estudos que indicam que a ómega 5- gliadina e o glúten são os maiores responsáveis pelo desencadeamento de FDEIA relacionado com o trigo. Este tipo de anafilaxia desencadeia-se por exercício físico intenso e prolongando, uma vez que há uma maior absorção dos alérgenos imunorreativos na forma não-digerida, no trato gastrointestinal, para a circulação sanguínea e consequente desgranulação de mastócitos, levando a um aumento dos níveis de histamina no organismo (Figura 3). Outro fenómeno que ocorre neste tipo de exercício é a conversão dos linfócitos Th1 em Th2, havendo, assim produção de citocinas. Também é induzida a libertação de mediadores dos mastócitos IgE-dependentes. Os anticorpos IgE detetados neste tipo de anafilaxia são muitas vezes específicos do trigo (MORITA *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2013).



**Figura 3** – Diferenças de absorção normal (A) e absorção na FDEIA (B).

(Adaptado de MORITA *et al.*, 2009)

O diagnóstico é, tal como em todas as alergias alimentares, baseado no historial da pessoa tendo em conta os sintomas, as situações em que surgiram esses sintomas, ou seja, qual o tempo que decorreu entre a ingestão do alimento com trigo e as reações, se ocorreu após o exercício físico ou após o contacto com a farinha. Assim haverá uma melhor perceção se é uma reação alérgica mediada por IgE, não mediada por IgE, FDEIA ou alergia respiratória, para, posteriormente, se recorrer aos melhores métodos para confirmar o diagnóstico (CIANFERONI, 2016).

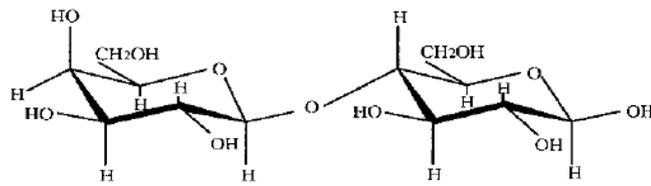
A forma ideal de prevenção e tratamento será evitar o trigo, tanto na forma de ingestão como de inalação. Nos Estados Unidos da América, desde 2005, que a FALCPA (*Food Allergen Labeling And Consumer Protection Act of 2004*) promove uma boa leitura e interpretação dos rótulos dos alimentos, ajudando na prevenção de reações anafiláticas acidentais (CIANFERONI, 2016). As pessoas com alergia ao trigo devem ter muita atenção a todos os componentes que estão discriminadas nos rótulos das embalagens, atendendo o trigo faz parte da composição de inúmeros alimentos.

## 4. Intolerância alimentar

A intolerância alimentar é uma reação adversa ao alimento em que o sistema imunitário não se encontra envolvido. Este tipo de reação deve-se a alterações ou distúrbios do metabolismo de algum ou alguns componentes do alimento. Não apresenta sintomas tão graves como a alergia alimentar e cada tipo de intolerância tem as suas características individuais, tanto no mecanismo de ação, como nos sintomas, diagnóstico e tratamento (Associação Portuguesa de Alergias e Intolerâncias Alimentares, 2013).

### 4.1. Intolerância à lactose

A lactose (galactose  $\beta$ -1,4 glucose) é um dissacárido presente no leite dos mamíferos, sendo que a quantidade é variável, 7,2 g/100 ml no leite humano e 4,7 g/100 ml no leite de vaca (Figura 4). A intolerância à lactose é cada vez mais prevalente em todo o mundo. Aproximadamente, 75% da população mundial deixa de digerir adequadamente a lactose em alguma altura da vida, enquanto que 25% continua com esta capacidade sem significativas alterações (RIENZO *et al.*, 2013).



**Figura 4** – Estrutura da lactose.

(Adaptado de YANG *et al.*, 1998)

A lactose é composta por galactose e glucose e a enzima lactase é responsável pela sua hidrólise, para haver posterior absorção dos respetivos monossacáridos. Esta enzima, a lactase-florizina, é uma  $\beta$ -galactosidase que é codificada pelo gene LCT que está localizado no cromossoma 2 (2q21) (MATTAR *et al.*, 2010).

A hidrólise da lactose ocorre no jejuno, no intestino delgado, onde se encontra uma baixa concentração de bactérias, apenas uma pequena porção de lactose é fermentada. A lactase encontra-se na membrana da mucosa intestinal e, portanto, os monossacáridos são absorvidos através dos enterócitos para a corrente sanguínea. A glucose é usada como fonte de energia e a galactose irá fazer parte da composição de glicolípidos e glicoproteínas do organismo (LOMER *et al.*, 2008; RIENZO *et al.*, 2013).

Desde a 8<sup>a</sup> semana de gestação que a atividade da lactase pode ser detetada na membrana da mucosa intestinal, sendo que esta atividade vai aumentando progressivamente entre as 34 semanas até ao nascimento, altura em que atinge o pico. Contudo, a partir do primeiro mês de vida, esta atividade diminui (DENG *et al.*, 2015).

A deficiência em lactase pode classificar-se em congénita, primária ou secundária:

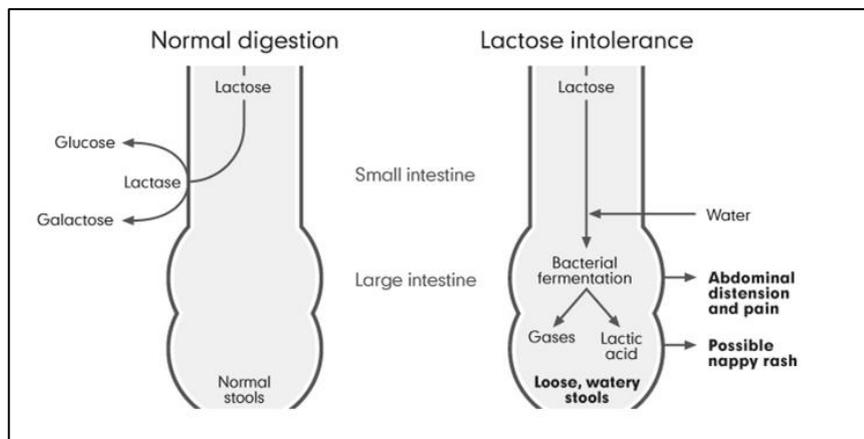
- **Congénita** caracteriza-se por uma alteração genética muito rara em que as crianças nascem sem a capacidade de produzir a enzima lactase. As diarreias aquosas, um dos sintomas característicos, ocorrem logo após a ingestão do leite materno. É uma condição persistente ao longo de toda a sua vida, sendo que a única opção de tratamento é a eliminação de lactose na sua alimentação diária.

- **Primária** (lactase não-persistente) afeta dois terços da população mundial, sendo que ocorre devido a modificações genéticas. Atinge sobretudo Ásia, África e Austrália, ao contrário do Norte da Europa, em que a prevalência desta patologia é relativamente baixa.

- **Secundária** (lactase persistente), a mucosa intestinal encontra-se danificada devido a doenças gastrointestinais, síndrome do cólon irritável, colite ulcerosa, doença celíaca e infeções virais, bacterianas ou parasitárias. Sendo uma situação reversível, apenas se deve eliminar a lactose enquanto a mucosa não estiver recuperada (LOMER *et al.*, 2008; RIENZO *et al.*, 2013).

O genótipo determina a persistência ou não-persistência da lactase através de polimorfismo do alelo C/T 13910. O genótipo CC está associado à não-persistência da lactase, ou seja, à deficiência primária da lactase, enquanto que o genótipo TT está associado à persistência da lactase. O genótipo CT indica uma expressão intermédia dos níveis de lactase (RIENZO *et al.*, 2013).

Independentemente da causa da deficiência de lactase, esta intolerância resulta de uma má absorção da lactose. Este composto, passando para o intestino grosso, aumenta a pressão osmótica o que leva a um aumento de água e eletrólitos, resultando em diarreias aquosas (Figura 5). No intestino grosso, a lactose é hidrolisada em galactose e glucose pela  $\beta$ -galactosidase presente nas bactérias do ácido láctico (BAL). As BAL são bactérias gram-negativas e alguns exemplos são *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus*. Os monossacáridos são, então, fermentados pela flora bacteriana intestinal levando à produção de ácidos gordos de cadeia curta e gases, como o hidrogénio ( $H_2$ ), o dióxido de carbono ( $CO_2$ ) e o metano ( $CH_4$ ), causando distensão abdominal, cólicas e flatulência e até obstipação (LOMER *et al.*, 2008). Após a absorção intestinal, os gases são expelidos pela respiração, servindo assim como uma das ferramentas para diagnóstico (MATTAR *et al.*, 2010).



**Figura 5** – Diferenças entre a digestão normal da lactose e a digestão da lactose na intolerância.

(Adaptado de Food Allergy Nottingham Service, 2013)

Os sintomas característicos da intolerância à lactose, geralmente, não ocorrem se houver, pelo menos, 50% da atividade da lactase. Estes sintomas afetam, sobretudo, o sistema gastrointestinal, no entanto, podem surgir manifestações cutâneas ou sistêmicas (Tabela 4).

**Tabela 4** – Sintomas da intolerância à lactose.

| Sintomas  | Frequência (%) |
|---|----------------|
| Cólicas, distensão abdominal, borborismo, flatulência | 100            |
| Náuseas e vômitos                                     | 78             |
| Diarreia  | 70             |
| Obstipação  | 30             |
| Dor de cabeça e tontura                               | 86             |
| Dor muscular e nas articulações                       | 71             |
| Cansaço   | 63             |
| Dermatite atópica, rinite e asma                      | 40             |

(Adaptado de MATTHEWS et al., 2005)

A tolerância à lactose depende de vários fatores incluindo a dose consumida, a quantidade de lactase existente no intestino, a ingestão de lactose com outros tipos de alimentos, tempo do trânsito intestinal e quantidade e tipo de bactérias presentes no intestino. Normalmente, a dose tolerada pelos doentes com deficiência da lactase primária é de 12 g diários (equivalente a 240 ml de leite), principalmente se for ingerida com outros alimentos e se for distribuída ao longo do dia. Algumas pessoas, até aos 18 g diários não têm qualquer sintoma, contudo, a partir deste valor começam já a surgir sintomas (DENG et al., 2015).

Muitas vezes, a eliminação da lactose na alimentação diária não é suficiente para eliminar estes sintomas. Esta situação ocorre devido a outro problema, por exemplo, a síndrome do colón irritável. Esta síndrome atinge 9-12% da população e caracteriza-se por dores e distensão abdominal, obstipação e/ou diarreia. A intolerância à lactose não leva ao desenvolvimento desta síndrome, já o contrário não é assim. Doentes com esta patologia apresentam uma maior sensibilidade à lactose em comparação com pessoas com o intestino saudável, sendo que 45% dos doentes com síndrome do colón irritável tem intolerância à lactose (LOMER et al., 2008).

Para diagnosticar esta intolerância, muitas vezes é suficiente um período de teste com uma dieta isenta de lactose, verificando assim, se os sintomas desaparecem ou não. No entanto, há situações em que é necessário fazer exames para confirmar o diagnóstico. O teste de tolerância à lactose (LTT), teste respiratório de hidrogénio, deteção da atividade da lactase através da biopsia do jejuno e teste genético, são alguns exemplos destes exames.

No teste de tolerância à lactose o doente ingere 50 g de lactose (1 litro de leite) dissolvido em água. São recolhidas amostras de sangue antes do doente ingerir a lactose (5 minutos antes), no momento em que a ingere (0 minutos) e seguidamente de 15 em 15 minutos até atingir 1 hora. Tendo em conta o valor da lactose aos -5 e 0 minutos como

padrão, faz-se uma avaliação da variação do valor nos momentos após a ingestão da lactose. Se este valor tiver um aumento maior que 20 mg/dl, conclui-se que o doente é tolerante à lactose, uma vez que esta foi devidamente hidrolisada e a glicose foi absorvida para a corrente sanguínea. Caso não haja alterações de valores da glicose, o doente poderá ser intolerante à lactose. Apesar de ser um teste com baixos custos, é pouco utilizado pois é desconfortável para o doente caso este seja intolerante à lactose, pois a elevada quantidade desta leva a desencadear os vários sintomas característicos (RIENZO *et al.*, 2013).

O **teste respiratório de hidrogénio** é um teste de baixo custo, não invasivo, apresenta uma boa sensibilidade (77,5%), excelente especificidade (97,6%) e indiretamente avalia a presença ou não da lactase. Antes da realização do teste, os doentes não podem consumir hidratos de carbono no jantar do dia anterior, devem evitar antibióticos, pelo menos, um mês antes do teste (a presença da flora bacteriana é fundamental para a produção de hidrogénio), devem ter um jejum de 12 horas, não podem fumar e fazer exercício físico (aumenta o hidrogénio expirado), pelo menos, 30 minutos antes do teste e devem lavar a boca com 20 ml de cloro-hexidina 0,05% antes de o iniciarem. O doente ingere 25 g de lactose, caso seja adulto e 1 mg/kg, caso seja criança. Em seguida, é determinada a quantidade de hidrogénio expirado de 30 em 30 minutos durante 4 horas. Este teste é considerado positivo para intolerância à lactose caso haja um aumento de 20 p.p.m. de hidrogénio em relação à quantidade de gás expirado sem administração da lactose. Este fenómeno ocorre porque o gás libertado pela fermentação da lactose, pelas bactérias do cólon, é transportado pela corrente sanguínea, sendo eliminado pelos pulmões no ar expirado (MATTAR *et al.*, 2010; RIENZO *et al.*, 2013).

A **deteção da atividade da lactase** através da biopsia do jejuno, por endoscopia, é um método direto e invasivo. Para a dosagem da atividade da enzima existem vários métodos, por exemplo o teste rápido da lactase que é um método colorimétrico mediante a reação hidrolítica da lactose. Quando a hidrólise da lactose é inexistente, ou seja, quando não há actividade da lactase, não há reação colorimétrica. Uma das desvantagens deste teste, uma vez que a lactase não se distribui uniformemente ao longo do intestino, é o facto de se medir a sua atividade apenas num único ponto. (RIENZO *et al.*, 2013).

O **teste genético** é usado para detetar o alelo responsável pela deficiência em lactase, com a validação do polimorfismo LCT-13910C/T, através da técnica de reação de cadeia da polimerase (PCR) (MATTAR *et al.*, 2010).

Para além do teste genético e do teste rápido da lactase terem custos elevados, uma outra desvantagem deve-se ao facto de não existir possibilidade de identificar a presença dos

sintomas, uma vez que os doentes não ingerem lactose durante o procedimento, dificultando a observação dos sintomas aquando do diagnóstico da intolerância à lactose (DENG *et al.*, 2015).

O tratamento da intolerância à lactose tem como objetivo principal a melhoria dos sintomas, tendo assim como foco a qualidade de vida do doente, não incidindo, portanto, na resolução da má digestão da lactose. Inicialmente, recomenda-se a restrição temporária (2-4 semanas) da lactose na dieta, ou seja, eliminação do leite e seus derivados na alimentação, até os sintomas desaparecerem, em caso de deficiência da lactose primária. (MATTAR *et al.*, 2010; RIENZO *et al.*, 2013; DENG *et al.*, 2015)

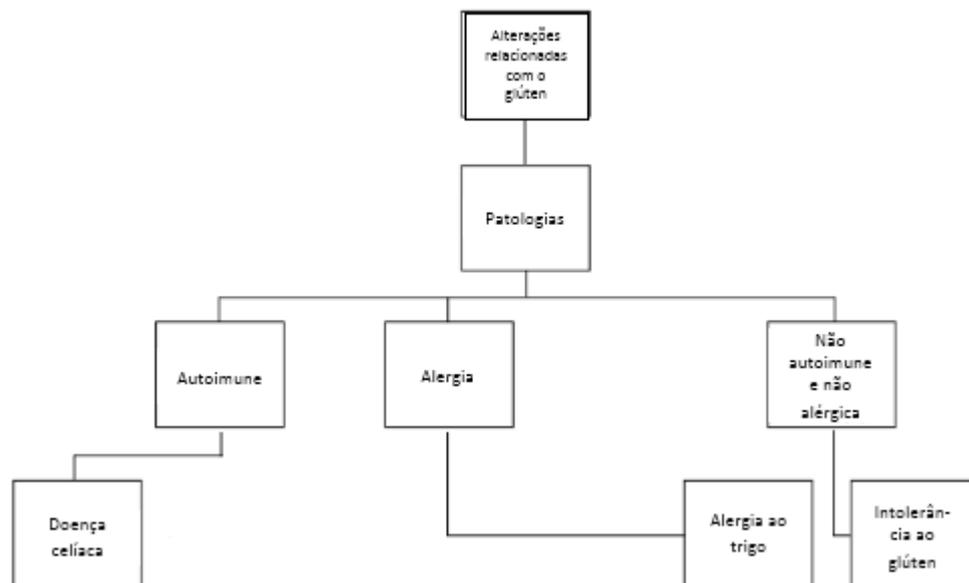
Na deficiência da lactose secundária, aqueles alimentos devem ser evitados até o problema subjacente estar controlado. A eliminação total e definitiva daqueles produtos deve ser acautelada, pois pode desencadear défices nos níveis de cálcio, fósforo e vitaminas, podendo levar à diminuição da densidade mineral óssea e fraturas. Para evitar estas carências, após a exclusão inicial destes produtos, pode haver uma reintrodução gradual e progressiva da lactose de acordo com os limites tolerados por cada indivíduo, que pode ir de 12 a 18 g, por exemplo. No mercado, existem cada vez mais, produtos com baixo teor de lactose, sendo esta uma ótima opção de substituição aos leites e derivados tradicionais (MATTAR *et al.*, 2010; RIENZO *et al.*, 2013; DENG *et al.*, 2015).

A lactase exógena é outra das terapêuticas utilizadas, sendo indicada para doentes que não se adaptam com facilidade à restrição dos produtos que contêm lactose na dieta diária. Esta lactase é obtida a partir de *Aspergillus oryzae* e *Kluyveromyces lactis*, que podem ser adicionadas ao leite. Esta enzima exógena tem a capacidade de desdobrar a lactose em glucose e galactose e assim promover uma boa digestão e tolerância em relação a este açúcar (DENG *et al.*, 2015)

Mais recentemente, estudos revelaram que o uso de probióticos com *Lactobacillus casei Shirota* e *Bifidobacterium breve Yakult*, durante 4 semanas, melhorou os sintomas característicos da intolerância à lactose, reduzindo a produção de hidrogénio, sendo que este efeito persistiu durante 3 meses, após a suspensão da ingestão do probiótico. Contudo, também foi demonstrado que o consumo de leite que continha *Lactobaccillus acidophilus* não reduziu os sintomas gastrointestinais. É, por isso, uma opção ainda em estudo que não é totalmente recomendada nos intolerantes à lactose (DENG *et al.*, 2015).

## 4.2. Intolerância ao glúten não-celíaca

O glúten é um conjunto de proteínas que são constituídas por gliadinas (proteínas monoméricas, solúveis em soluções aquosas alcoólicas) e gluteninas. O glúten faz parte da constituição do endosperma do grão de alguns cereais, por exemplo, o trigo. Apesar do consumo do trigo, e de outros cereais, ter um papel fundamental na história da humanidade, cada vez mais os seus componentes, como é o caso do glúten, estão associados a diversas patologias, tais como: alergia ao trigo, doença celíaca e intolerância ao glúten não-celíaca (IGNC) (Figura 6). A prevalência destas patologias associadas ao consumo do glúten é de 5%, a nível mundial, a qual tem vindo a aumentar (ELLI *et al.*, 2015). Esta situação pode dever-se à expansão mundial da Dieta Mediterrânica, que inclui diversos produtos que contêm glúten. Outra das razões também poderá ser o aumento do uso de pesticidas na agricultura que levam à degradação do glúten tornando-o tóxico ao organismo (TOVOLI *et al.*, 2015).



**Figura 6** – Classificação de algumas patologias associadas ao glúten.

(Adaptado de TOVOLI *et al.*, 2015)

A doença celíaca e a alergia ao trigo são doenças que têm sido extensivamente estudadas, enquanto que a intolerância ao glúten não-celíaca é uma condição mais recente, que continua em estudo, tendo sido referenciada, pela primeira vez em 1980. (ELLI *et al.*, 2015). Maioritariamente, é uma situação que afeta os adultos, sendo que o primeiro caso, em crianças, apenas foi descrito em 2012 (CZAJA-BULSA, 2015).

A prevalência da IGNC ainda não está completamente definida. No Reino Unido, por exemplo, 13% da população diz apresentar esta intolerância, no entanto, apenas 1% tem IGNC com diagnóstico confirmado pelo médico (CZAJA-BULSA, 2015; ELLI *et al.*, 2015).

A IGNC é caracterizada-se por sintomas intestinais, tais como dores abdominais, diarreia, náuseas, flatulência, e extraintestinais, como dores de cabeça, dores nos músculos e articulações, fadiga crónica, *foggy mind*, anemia, dificuldades de concentração e depressão (CZAJA-BULSA, 2015). Existem alguns estudos que referem que esta patologia pode estar associada a condições neurológicas e psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia e ataxia, no entanto, esta relação ainda está a ser investigada (NIJEOPER *et al.*, 2014). Os sintomas intestinais e extraintestinais, geralmente, ocorrem após a ingestão do glúten e desaparecem com a restrição completa deste na alimentação.

Atualmente, não há testes laboratoriais específicos para detetar esta patologia. Assim, o diagnóstico da IGNC é bastante complexo, acabando por ser confirmado a partir de resultados negativos no diagnóstico da doença celíaca ou da alergia alimentar. Normalmente, os sintomas relacionados com a IGNC surgem algumas horas ou dias após a ingestão de glúten, enquanto que, por exemplo, na alergia ao trigo os sintomas surgem até 2 horas depois (CZAJA-BULSA, 2015).

Cerca de metade dos doentes com IGNC, possuem o gene HLA (*human leucocyte antigen*)-DQ2 e DQ8, no entanto, na doença celíaca, 95% dos doentes também possuem este gene, sendo assim a nível genético este não é um bom marcador da IGNC, sendo um marcador característico da doença celíaca. (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS; NIJEOPER *et al.*, 2014; CZAJA-BULSA, 2015; ELLI *et al.*, 2015; TOVOLI *et al.*, 2015).

A nível histológico, não há alterações a nível do duodeno, sendo que o resultado da biópsia desta zona do sistema gastrointestinal, neste tipo de patologia, é normal, eliminando assim a possibilidade de ser doença celíaca. (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS; NIJEOPER *et al.*, 2014; CZAJA-BULSA, 2015; ELLI *et al.*, 2015; TOVOLI *et al.*, 2015).

A nível serológico, poderão ser detetados anticorpos anti-gliadina (IgG-AGA), que apenas são produzidos em 50% dos doentes. Os doentes celíacos também produzem IgG-AGA, no entanto, o doente com IGNC quando elimina o glúten da sua dieta, estes anticorpos deixam de ser produzidos e 40% dos doentes celíacos continuam a produzi-los. Existem outros anticorpos que ajudam na distinção entre a doença celíaca e a IGNC, sendo eles a anti-transglutaminase (TTG) IgG ou IgA e anti-endomísio (EMA) IgA, que são apenas produzidos na doença celíaca. (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS; NIJEOPER *et al.*, 2014; CZAJA-BULSA, 2015; ELLI *et al.*, 2015; TOVOLI *et al.*, 2015).

A confirmação do diagnóstico da IGNC ocorre quando os testes serológicos são negativos para a alergia ao trigo e para a doença celíaca, quando a nível histopatológico o intestino não apresenta lesões significativas e quando os sintomas desaparecem com uma dieta isenta glúten (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS; NIJEONBER *et al.*, 2014; CZAJA-BULSA, 2015; ELLI *et al.*, 2015; TOVOLI *et al.*, 2015).

O tratamento mais eficaz para a IGNC é restrição completa do glúten na dieta. Com este tipo de alimentação os sintomas desaparecem instantaneamente, no entanto uma reposição do glúten faz reaparecê-los. Um estudo feito em oito mulheres demonstrou que houve um alívio imediato das dores abdominais e da diarreia crónica, com a eliminação do glúten na alimentação, mas esta sintomatologia ressurgiu de imediato com a reentrada deste na dieta (MAKHARIA *et al.*, 2015).

O consumo de alimentos sem glúten tem vindo a crescer, havendo uma estimativa de aumento de 10,4% entre 2014 e 2019 (ELLI *et al.*, 2015). Este aumento deve-se não só aos doentes celíacos, aos alérgicos ao trigo e aos intolerantes ao glúten não-celíacos, mas também a pessoas que pretendem ter uma alimentação ausente de glúten por opção própria, sem terem nenhuma destas patologias associada (TOVOLI *et al.*, 2015).

A doença celíaca é uma doença autoimune que ocorre em indivíduos com predisposição genética, tendo o gene HLA-DQ2 e DQ8 e tem uma prevalência mundial de 0,6-1 %. Há uma reação imunológica, mediada pelos linfócitos T, contra o próprio intestino delgado aquando do consumo de glúten, mesmo em pequenas quantidades. Daí todos os sintomas serem semelhantes às outras patologias associadas ao consumo de cereais. A alimentação sem glúten deve ser mantida, neste tipo de doentes, para toda a vida (TOVOLI *et al.*, 2015). Esta doença é muitas vezes confundida com a IGNC, daí a importância de fazer um diagnóstico correto para haver uma boa distinção entre as patologias. Se por um lado, a intolerância manifesta-se por períodos mais ou menos longos na vida de um indivíduo, por outro lado a doença celíaca tem uma componente imunológica e genética e manifesta-se de forma permanente e definitiva (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS).

## 5. Legislação dos rótulos

A eliminação ou diminuição do consumo de certos alimentos que desencadeiam alergias ou intolerâncias nem sempre é uma tarefa fácil. Para facilitar e transmitir maior confiança às pessoas que têm estas limitações na alimentação, quanto à escolha dos

alimentos para a sua dieta, surge o Regulamento (EU) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011. Este regulamento tem como objetivo a defesa do consumidor em relação às informações dos géneros alimentícios, em particular, à rotulagem destes. Ou seja, garante que os consumidores tenham direito à informação para que possam tomar decisões relativamente ao alimento que pretendem adquirir. As novas regras de rotulagem deste regulamento são aplicadas desde 13 de dezembro de 2014.

Nos termos da legislação as substâncias ou produtos que provocam alergias ou intolerâncias são: cereais que contêm glúten, crustáceos, ovos, peixes, amendoins, soja, leite (incluindo produtos com lactose), frutos de casca rija, aipo, mostarda, sementes de sésamo, dióxido de enxofre e sulfitos (concentrações superiores a 10 mg/kg ou 10 mg/l), tremoços e moluscos, e todos os produtos derivados destes. De acordo com este regulamento, é obrigatório não só o nome do alimento, a quantidade líquida e da data de validade, mas também a presença das substâncias acima referidas, independentemente do tamanho da embalagem. Outros dos requisitos obrigatórios é a indicação destas substâncias, sendo que devem ser realçadas pelo tipo de letra, estilo ou cor de fundo, em relação ao resto da lista de ingredientes, de modo a que os consumidores as identifiquem com facilidade. Na ausência da lista de ingredientes deve incluir-se a menção “contém” seguido da substância responsável pela alergia ou intolerância. Nos estabelecimentos de restauração e cafetaria os alergénios também deverão ser indicados nos alimentos que se fornecem sem embalar ou que se embalam no ponto de venda (Regulamento (UE) n.º 1169/2011).

Relativamente a género alimentícios destinados apenas a pessoas com intolerância ao glúten, em 2009 surgiu o Regulamento (CE) n.º 41/2009 da Comissão de 20 de janeiro de 2009, implementando-se assim, os requisitos para a rotulagem dos alimentos adequados a pessoas com intolerância ao glúten. Os alimentos que contenham na sua composição um ou mais ingredientes provenientes do trigo ou outros cereais (centeio, cevada, aveia) não podem conter mais de 100 mg/kg de glúten, apresentando assim a menção “teor muito baixo de glúten”. Se o teor de glúten não for superior a 20 mg/kg contém a menção “isento de glúten” (Regulamento (CE) n.º 41/2009).

É fundamental que todos estes constituintes estejam presentes nos rótulos dos alimentos de uma forma clara, legível e destacada e que as empresas de produtos alimentares cumpram estes requisitos com o máximo rigor. A rotulagem dá o direito ao consumidor de conhecer e selecionar os produtos que farão parte da sua alimentação, prevenindo assim sintomas característicos de intolerância ou alergia alimentares e evitando, em alguns casos, a morte.

## 6. Papel do farmacêutico

O farmacêutico é um agente de saúde pública e um prestador de cuidados de saúde, tendo sempre como foco a saúde do doente.

No âmbito das alergias e intolerâncias alimentares o farmacêutico pode intervir na diferenciação das duas patologias, que são muito confundidas pela população, em relação à origem, sintomatologia e terapêutica. O farmacêutico também deve preocupar-se em esclarecer dúvidas em relação a estas perturbações, respondendo assim às necessidades específicas dos doentes, havendo uma diminuição dos riscos associados. A sensibilização para a interpretação de rótulos também deve fazer parte da intervenção dos farmacêuticos, uma vez que a exclusão de alimentos é uma tarefa difícil, dado que muitas vezes a sua presença nos alimentos nem sempre é perceptível. É importante que o farmacêutico sensibilize os utentes e que os informe da relevância da deteção destas patologias, salientando a possível melhoria na qualidade de vida. No dia-a-dia, na farmácia comunitária, por exemplo, podem surgir casos em que há suspeita de uma possível alergia ou intolerância alimentar pela história clínica e pela sintomatologia, em que o farmacêutico pode reencaminhar para a especialidade médica mais correta e dar o aconselhamento mais adequado para a situação. Cabe, assim, ao farmacêutico assegurar um adequado nível de qualidade de vida ao utente, zelando pela sua saúde e bem-estar, a todos os níveis, a alimentação incluída.

## 7. Conclusão

As alergias e as intolerâncias alimentares continuam a ser uma realidade no século XXI, sendo que atinge diversas populações e faixas etárias, havendo uma evolução crescente na sua prevalência. Noutros tempos, os sintomas associados a estas patologias não eram devidamente valorizados e as causas não eram corretamente investigadas. Atualmente, há uma preocupação acrescida na realização de diagnósticos exatos e no tratamento de cada patologia, tendo em conta as diferentes origens e causas.

Os alimentos incluídos na alimentação são importantes para a sobrevivência e para a saúde do ser-humano, no entanto, cada alimento tem as suas propriedades e cada ser-humano apresenta diversas maneiras de reagir a um alimento, devido às características heterogêneas individuais. O leite e o trigo são alimentos do dia-a-dia da população de diversos locais do mundo, sendo dos mais importantes e mais comuns alimentos na história

da humanidade. Apesar disso, estes alimentos não são “inofensivos”, apresentam uma complexidade de substâncias (como as proteínas), que podem representar um problema muito grave para diversas pessoas, levando a episódios que podem ir desde diarreia até à morte.

Do leite pode surgir, alergia à proteína do leite de vaca e intolerância à lactose, sendo duas patologias completamente distintas no seu mecanismo de ação, com diferentes formas de diagnóstico, terapias e população incidente. A alergia à proteína do leite de vaca é das primeiras alergias a surgir na vida de um ser-humano e por isso, é a mais comum na infância.

O trigo, é um cereal que faz parte de diversos alimentos, tais como pão e massa. A alergia ao trigo e a intolerância ao glúten não-celíaca são patologias que podem atingir os consumidores de alimentos contendo trigo. A intolerância ao glúten não-celíaca, é uma patologia descoberta mais recentemente, havendo uma clara distinção em relação à doença celíaca, também esta associada ao consumo de cereais, nomeadamente o trigo.

Cada uma destas condições tem mecanismos de ação, sintomas, testes de diagnóstico, tratamento e faixas etárias diferentes, sendo que as alergias têm uma maior incidência nas crianças e as intolerâncias atingem outras idades.

A saúde de pessoas, com estes tipos de sensibilidade, exige diversos cuidados com a alimentação, nomeadamente à composição de cada alimento que é consumido. É neste sentido que a legislação sobre rotulagem relativamente a substâncias responsáveis por alergias ou intolerâncias e o seu cumprimento se tornou fulcral para a defesa da saúde. Cada indivíduo tem as suas necessidades e limitações na alimentação e, portanto, é um direito “saber o que está a comer”. De acordo com o referido, cada pessoa deve gerir toda a sua dieta, usando como suporte as informações dos rótulos, por forma a evitar sintomas, desde os mais leves até à morte.

## Bibliografia

AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, Asthma & Immunology - Wheat Allergy, 2014. [Em linha] [Acedido a 1 de junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://acaai.org/allergies/types/food-allergies/types-food-allergy/wheat-gluten-allergy>

ANTOLÍN-AMÉRIGO, D., MANSO, L., CAMINATI, M. - Quality of life in patients with food allergy. **Clinical and Molecular Allergy**. 14:1 (2016) 4.

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE ALERGIAS E INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES - Definições e Sintomas, 2013. [Em linha] [Acedido a 16 de junho 2016]. Disponível na Internet: <http://www.alimenta.pt/alerrias-e-intolerancias/definicoes-e-sintomas/>

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS - Diagnóstico de Doença Celíaca. [Em linha] [Acedido a 11 de junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.celiacos.org.pt/doenca-celiaca/diagnostico.html>

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE CELÍACOS - Definição de Doença Celíaca. [Em linha] [Acedido a 13 de junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.celiacos.org.pt/doenca-celiaca/definicao.html>

CARRAPATOSO, I., MATOS, P. - Alergias Versus Intolerância Alimentar. Boletim CIM (2012).

CIANFERONI, A. - Wheat allergy: diagnosis and management. **Journal of Asthma and Allergy**. 9 (2016) 13–25.

CZAJA-BULSA, G. - Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance.

**Clinical Nutrition.** 34:2 (2015) 189–194.

DENG, Y., MISSELWITZ, B., DAI, N., FOX, M.. - Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. **Nutrients.** 7:9 (2015) 8020–8035.

ELLI, L., BRANCHI, F., TOMBA, C., VILLALTA, D., NORSA L., FERRETTI, F., RONCORONI, L., BARDELA M. - Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. **World Journal of Gastroenterology.** 21:23 (2015) 7110–9.

EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (EAACI) - Food Allergy & Anaphylaxis Public Declaration. (2012) 17.

FIOCCHI, A., BROZEK, J., SCHUNEMANN, H., BAHNA, S., BERG., A., BEYER, K., BOZZOLA, M. - World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. (2010).

FOOD ALLERGY NOTTINGHAM SERVICE - Are you sure it's lactose intolerance and not delayed cow's milk allergy?, 2013. [Em linha] [Acedido a 4 junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://foodallergynottingham.co.uk/news/are-you-sure-its-lactose-intolerance-and-not-delayed-cows-milk-allergy>

JO, J., GARSSSEN, J., KNIPPELS, L., SANDALOVA, E. - Role of cellular immunity in cow's milk allergy: Pathogenesis, tolerance induction, and beyond. **Mediators of Inflammation.** 14 (2014) 10.

KATTAN, J., COCCO, R., JARVINEN, K. - Milk and Soy Allergy. **Pediatric Clinics of North America.** 58:2 (2011) 407–426.

KIM, C., FIGUEROA, A., PARK, C., KWAK, Y., KIM, K., SEO, D., LEE, H.- Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. **Nutrition Research and Practice.** 7:5 (2013) 347–351.

LE, T., LINDNER, T., PASMANS, S., GUIKERS, C., HOFFEN, E., BRUIJINZEEL-KOOMEN, C., KNULST, A.. - Reported food allergy to peanut, tree nuts and fruit: Comparison of clinical manifestations, prescription of medication and impact on daily life. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.** 63:7 (2008) 910–916.

LIFSCHITZ, C., SZAJEWSKA, H. - Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. **European Journal of Pediatrics.** 174:2 (2015) 141–150.

LOMER, M., PARKES, G., SANDERSON, J. - Review article: Lactose intolerance in clinical practice - Myths and realities. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. 27:2 (2008) 93–103.

MAKHARIA, A., CATASSI, C., MAKHARIA, G. - The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: A clinical dilemma. **Nutrients**. 7:12 (2015) 10417–10426.

MATEU, N., VIZUETE, A., PINEDO, A., CARRILLO, C., CÓCERA, C., CASADO, J., SOSA, E. - **Recomendaciones en nutrición y hábitos de vida saludable desde la Oficina de Farmacia**. International Marketing & Communication. ISBN: 978-84-7867-052-9.

MATTAR, R., FERRAZ, D., MAZO, C. - Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Rev Assoc Med Bras** 56:2 (2010) 230- 236.

MATTHEWS, S., WAUD, J., ROBERTS, A., CAMPBELL, A. - Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. **Postgraduate Medical Journal**. 81:953 (2005) 167–173.

MORITA, E., MATSUO, H., CHINUKI, Y., TAKAHASHI, H., DAHLSTORM, J., TANAKA, A. - Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis—Importance of Omega-5 Gliadin and HMW-Glutenin as Causative Antigens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. **Allergology International**. 58:4 (2009) 493–498.

MOTALA, Cassim; FIOCCHI, Alessandro - Cow's Milk Allergy in Children, 2012. [Em linha] [Acedido a 29 de maio de 2012]. Disponível na Internet: [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/cows\\_milk\\_allergy\\_in\\_children/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/cows_milk_allergy_in_children/)

NIJEBOER, P., BONTKES, H., MULDER, C., BOUMA, G. - Nonceliac Gluten Sensitivity — Is it Really the Gluten? **Gastrointestin Liver Dis**. 22:4 (2013) 435–440.

NOWAK-WĘGRZYN, A., SAMPSON, H. - Future therapies for food allergies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 127:3 (2011) 558–573.

Regulamento (CE) n.º 41/2009 da Comissão de 20 de Janeiro de 2009. Jornal Oficial da União Europeia (2009) 4–6.

Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Outubro de 2011. Jornal Oficial da União Europeia (2011) 18–63.

RIENZO, T., D'ANGELO, G., D'AVERSA, F., CAMPANALE, M., CESARIO, V., MONTALTO, M., GASBARRINI, A., OJETTI, V.- Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. 17:Suppl 2 (2013) 18–25.

SAVAGE, J., JOHNS, C. - Food Allergy Epidemiology and Natural History Food allergy Epidemiology Natural history Peanut Milk Egg. **Immunology and Allergy Clinics of North America**. 35:1 (2015) 45–59.

SCHRYVER, S., MILL, J., MILL, C. - Diagnosis and management of food allergies : new and emerging options : a systematic review. **Journal of Asthma and Allergy**. (2014) 141–164.

SILVA D., DELGADO L., MOREIRA, A. - Anafilaxia induzida pelo exercício. **Rev. Medicina Desportiva informa**. 4:2 (2013) 20–24.

SOLÉ, D., AMANCIO, O., JACOB, C., COCCO, R., SARNI, R., SUANO, F. - Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. **Rev. bras. alerg. imunopatol**. 35:6 (2012) 203–233.

STALLERGENES GREER - A evicção dos alergénios, 2012. [Em linha] [Acedido a 25 de junho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.stallergenes.pt/tudo-sobre-a-alergia/os-tratamentos/a-eviccao-dos-alergenios.html>

STALLERGENES GREER - A reacção alérgica ,2015. [Em linha] [Acedido a 27 de maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.stallergenes.pt/tudo-sobre-a-alergia/o-que-e-a-alergia/a-reacao-alergica.html>

TEUFEL, M., BIEDERMANN, T., RAPPS, N., HAUSTEINER, C., HENNINGSEN, P., ENCK, P., ZIPFEL, S. - Psychological burden of food allergy. **World Journal of Gastroenterology**. 13:25 (2007) 3456–3465.

TUDO BOM, A., CARRAPATOSO, I., LOUREIRO, C., PINTO,A.- **Alergia Alimentar**. Imprensa da Universidade de Coimbra (2013).

TOVOLI, F., MASI, C., GUIDETTI, E., NEGRINI, G., PATERINI, P., BOLONDI, L.- Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. **World Journal of Clinical Cases**. 3:3 (2015) 275–84.

VANDENPLAS, Y., ABUABAT, A., AL-HAMMADI, S., ALY, G.- Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**. 17:2 (2014) 61–73.

VANDENPLAS, Y., GREEF, E., DEVREKER, T. - Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr March**. 171:171 (2014) 2234–8646.

VITALITI, G., CARLA C., ALFINA, C., DOMENICO, P., ELENA, L. - The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). **Italian journal of pediatrics**. 38 (2012) 35.

YANG, Q., GOLDSTEIN, I., MEI H., ENGELKE, D. - DNA ligands that bind tightly and selectively to cellobiose. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 95:10 (1998) 5462–5467.

ZOPF, Y., BAENKLER, H., SILBERMANN, A., HAHN, E., RAITHEL, M.- The differential diagnosis of food intolerance. **Deutsches Ärzteblatt International**. 106:21 (2009) 359–69.

ZUKIEWICZ-SOBCZAK, W., WROBLEWSKA, P., ADAMCZUK, P., KOPCZYNSKI, P. - Causes, symptoms and prevention of food allergy. **Postepy Dermatologii i Alergologii**. 30:2 (2013) 113–116.