



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA ALMEIDA AGUIAR AMADO CAMELO

***Fatores Preditivos para a Persistência de Alergia ao Ovo em  
Crianças Portuguesas***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE SÓNIA LEMOS

DOUTOR FRANCISCO CAMELO

FEVEREIRO DE 2023

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

*Artigo Científico*

**Fatores Preditivos para a Persistência de Alergia ao Ovo em Crianças Portuguesas**

Ana Margarida Almeida Aguiar Amado Caramelo<sup>1</sup>

Professor Doutor Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo<sup>1,2</sup>

Mestre Sónia Cristina Gaspar de Lemos<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina

<sup>3</sup> Serviço de Pediatria do Ambulatório, Alergologia e Imunodeficiências, Hospital Pediátrico de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Email: [anamaaacaramelo@gmail.com](mailto:anamaaacaramelo@gmail.com)

Coimbra, Portugal

Fevereiro de 2023

## ÍNDICE

RESUMO .....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO .....	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	10
DISCUSSÃO .....	18
CONCLUSÃO.....	21
AGRADECIMENTOS.....	22
REFERÊNCIAS .....	23

## RESUMO

**Introdução:** A alergia ao ovo constitui uma das principais alergias alimentares em crianças. As suas manifestações são múltiplas, podendo envolver simultaneamente vários sistemas de órgãos. Atualmente, a melhor forma de gerir esta condição é através da evicção deste alimento, tarefa nem sempre fácil, obrigando a um cuidado redobrado na procura ativa de vestígios de ovo nos diferentes alimentos. Por outro lado, a evicção total de ovo na alimentação pode conduzir a dietas desajustadas, dado este ser uma fonte importante de proteínas e outros nutrientes. Assim, a alergia ao ovo impacta de forma elevada criança e familiares. Foi objetivo deste estudo caracterizar esta alergia alimentar numa amostra de crianças e identificar fatores preditivos para a sua persistência.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, no qual se procedeu à análise dos processos clínicos eletrónicos de crianças com diagnóstico de alergia IgE mediada ao ovo, seguidas na consulta de alergologia do Serviço de Pediatria do Ambulatório do Hospital Pediátrico de Coimbra entre 2017 e 2021. A partir desta consulta obtiveram-se dados relevantes ao estudo. Estes foram tratados recorrendo ao programa IBM® SPSS® v28. Recorreu-se a análise de sobrevivência usando gráficos de Kaplan-Meier por forma a concluir acerca da história natural desta condição, e ao teste Log-rank e regressão de Cox para concluir acerca de possíveis fatores preditores para a persistência da alergia ao ovo.

**Resultados:** Estudaram-se 57 crianças com diagnóstico de alergia ao ovo IgE mediada. A idade mediana à observação foi de 6 anos, e 63,2% eram do sexo masculino. Sintomas cutâneos foram a primeira manifestação mais comum (45,6%), e 38,6% das crianças apresentou anafilaxia como primeira manifestação. No momento da recolha de dados, 57,9% das crianças não havia adquirido, ainda, tolerância. Asma e sensibilização a aeroalergénios associaram-se a uma resolução mais tardia da alergia (HR 0,26; IC95% [0,10; 0,66],  $p = 0,005$  e HR 0,39; IC95% [0,16; 0,93],  $p = 0,034$ , respetivamente).

**Conclusões:** O tempo mediano estimado para que as crianças estudadas adquiram tolerância foi de 8,7 anos após diagnóstico. Diagnóstico concomitante de asma e sensibilização a aeroalergénios foram os fatores encontrados que mais provavelmente poderão estar associados a uma persistência da alergia em estudo.

**Palavras-chave:** Alergia ao ovo, história natural, tolerância, preditores, crianças

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Egg allergy is one of the main food allergies in children. Its manifestations are multiple and may involve several organ systems simultaneously. The best way to manage this condition is to avoid this food, which is not always easy and requires extra attention when it comes to actively looking for traces of eggs in different foods. On the other hand, complete avoidance of eggs in diet can lead to maladjusted diets, as they are an important source of protein and other nutrients. In this way, egg allergy has a high impact on the child and their family. The aim of this study was to characterize this type of food allergy in a sample of children and identify predictive factors for its persistence.

**Material and Methods:** Retrospective study, in which the electronic clinical files of children with a diagnosis of IgE-mediated egg allergy followed in the allergology consultation of the Ambulatory Pediatrics service of the Hospital Pediátrico de Coimbra from 2017 to 2021 were analysed. From this query, data relevant to the study was obtained and processed using the IBM® SPSS® v28 program. Survival analysis was performed with Kaplan-Meier graphs to draw conclusions about the natural history of this condition and a Log-rank test as well as the Cox regression were used to conclude about possible predictive factors for the persistence of egg allergy.

**Results:** Fifty-seven children diagnosed with IgE-mediated egg allergy were studied. The median age at observation was 6 years and 63.2% were male. Cutaneous symptoms were the most common first manifestation (45.6%) and 38.6% of the children presented anaphylaxis as the first manifestation. At the time of data collection, 57.9% of the children had not yet acquired tolerance. Asthma and sensitization to aeroallergens were associated with a later resolution of egg allergy (HR 0.26; CI95% [0.10; 0.66],  $p = 0.005$  and HR 0.39; CI95% [0.16; 0.93],  $p = 0.034$ , respectively).

**Conclusions:** The estimated median time for the studied children to acquire egg tolerance was 8.7 years after diagnosis. Concomitant diagnosis of asthma and sensitization to aeroallergens were found as the factors that are most likely associated with the persistence of the allergy under study.

**Key-words:** Egg allergy, Natural history, Tolerance, Predictors, Children

## INTRODUÇÃO

A alergia alimentar é definida como uma hiper-reação do sistema imunitário a proteínas inócuas (alergénios) presentes em determinados alimentos, tais como o leite de vaca ou o ovo(1) e manifesta-se, mais comumente, entre o primeiro e o segundo ano de vida.(2) Dependendo da alergia alimentar, esta pode desaparecer ao longo do tempo, como acontece com a alergia ao leite e ao ovo, ou permanecer durante a vida adulta.(2)

De entre as alergias alimentares, a alergia ao ovo é uma das formas mais comuns,(3, 4) sendo a sua prevalência ultrapassada apenas pela alergia ao leite de vaca.(4-6) Uma meta-análise de 2014(4) revelou uma prevalência Europeia de 2.5% de alergia ao ovo auto-relatada, diminuindo para 0.2% quando confirmada objetivamente através de um teste de provocação oral.

Manifestações cutâneas (como angioedema, urticária e eritema), gastrointestinais e respiratórias são os sintomas mais comuns em crianças com alergia ao ovo IgE mediada,(1, 3, 7, 8) sendo a anafilaxia a manifestação menos comum, quando comparada com as previamente elencadas.(3, 8) Estas manifestações podem ocorrer desde poucos minutos até 2 horas após contacto com o alimento,(7) e resultam da reação do sistema imune a proteínas alergénicas presentes no ovo.(1)

As proteínas da clara do ovo (ovomucoide, ovalbumina, ovotransferrina e lisozima) são mais alergénicas do que as encontradas na gema (albumina – também designada de  $\alpha$ -levitina ou Gal d 5 –, e glicoproteína 42 da gema – YGP42)(1, 7-9) e, embora a proteína mais prevalente da clara seja a ovalbumina (Gal d 2), a mais alergénica é, na verdade, a ovomucoide (Gal d 1) devido à sua resistência ao calor e a ácidos.(1, 3, 7-9) Proteínas alergénicas sensíveis ao calor como a ovalbumina (Gal d 2), ovotransferrina (Gal d 3), lisozima (Gal d 4) e a Gal d 5 da gema perdem o seu epítipo conformacional quando sujeitas a temperaturas elevadas, o que resulta numa atenuação do seu potencial alergénico.(3, 8-10)

Atualmente, a forma de gerir esta patologia é através da evicção alimentar.(1, 3, 8, 10) Contudo, sendo o ovo uma importante fonte de nutrientes, está largamente presente na alimentação da população em geral e é um constituinte importante de vários produtos alimentares. Por esta razão, a sua evicção torna-se difícil, o que pode conduzir a ingestas acidentais(8) ou até problemas nutricionais derivados de dietas desajustadas.(3) Daqui resulta incómodo não só para a criança, como também para os familiares, e até mesmo para a comunidade escolar.(8) Deste modo, torna-se necessário desenvolver alternativas. Uma solução possível poderá ser a imunoterapia oral.(11)

Na maioria das crianças diagnosticadas com alergia ao ovo, há aquisição de tolerância até à idade escolar,(10) estimando-se que metade destas supere esta condição até um ano após o seu diagnóstico,(12) e que a maioria o faça até aos 6 anos de idade,(13) embora muitas sejam as divergências de estudo para estudo no que toca à idade de resolução da alergia.(14, 15)

Anafilaxia, elevados níveis de IgE específica do ovo, pápulas de maior tamanho nos testes Prick cutâneos, alergias alimentares concomitantes e eczema de início precoce, são alguns dos fatores que têm sido associados a uma resolução mais tardia desta condição.(6, 13, 15-17)

Face às diferenças de estudo para estudo no que respeita aos fatores preditivos para a resolução de alergia ao ovo IgE mediada, ao défice de estudos na população portuguesa e, tendo em conta o elevado impacto desta patologia não só nas crianças, mas também nos familiares e conviventes, o presente estudo procura identificar fatores preditivos para a aquisição de tolerância ao ovo e caracterizar uma amostra de crianças com esta alergia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo onde se incluíram todas as crianças com diagnóstico de alergia ao ovo IgE mediada seguidas na consulta de alergologia do Serviço de Pediatria do Ambulatório do Hospital Pediátrico de Coimbra, desde 1 de janeiro de 2017 a 31 de janeiro de 2021 (4 anos), tendo sido obtido um total de 70 crianças com este diagnóstico.

Foram incluídas neste estudo todas as crianças com diagnóstico de alergia ao ovo IgE mediada, a qual foi definida como a presença de sintomas após ingestão ou contacto com ovo, até um máximo de 2 horas após a dita ingestão/contacto, associada a um teste prick-to-prick positivo, isto é, um tamanho da pápula  $\geq 3$  mm ao controlo negativo, e/ou um valor de IgE específica do ovo  $\geq 0,35$  kU/L.

Tolerância foi definida como tendo a criança apresentado uma prova de provocação oral negativa, isto é, ausência de sintomas até 2 horas após a ingestão de ovo em meio hospitalar, ou consumo regular do alimento sem manifestações acompanhantes.

Todas as crianças com diagnóstico de alergia ao ovo não IgE mediada foram excluídas do presente estudo.

Das 70 crianças com alergia ao ovo IgE mediada acompanhadas neste serviço entre 2017 e 2021, 13 foram removidas do estudo por perda de seguimento em consulta. Todas as outras foram consideradas aptas para participação no estudo, obtendo-se, assim, um total de 57 casos.

Os dados necessários à realização do estudo foram obtidos através da consulta dos processos clínicos eletrónicos destas crianças, tendo esta informação sido obtida sob a forma de anonimato irreversível, dispensando consentimento informado.

Através desta consulta recolheram-se os seguintes dados: sexo, idade atual, idade da primeira reação e manifestações clínicas acompanhantes, tamanho da pápula ao diagnóstico, valores de IgEs específicas relativos à clara do ovo, gema, ovoalbumina e ovomucoide, e idade de aquisição de tolerância. Foram também levantadas informações relativamente à capacidade de tolerar ovos bem cozinhados, à presença de história familiar de atopia, diagnóstico concomitante de asma, eczema ou rinite alérgica, e presença simultânea de outras alergias alimentares ou de sensibilização a aeroalergénios.

O diagnóstico de outras alergias alimentares foi feito através da presença de manifestações alérgicas perante contacto/ingestão de determinados alimentos e teste cutâneo positivo ou valor de IgE específica para esse alimento  $\geq 0,35$  kU/L.



Sensibilização a aeroalergénios foi definida como a presença de reação perante alergénios inalantes nos testes cutâneos e/ou valores de IgE específicas  $\geq 0,35$  kU/L.

Asma, eczema e rinite alérgica foram condições diagnosticadas pelo médico alergologista responsável pela consulta, tendo em conta a clínica e, quando indicados, exames complementares de diagnóstico.

Anafilaxia foi definida de acordo com os critérios clínicos do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas - NIAID/FAAN.(18)

Relativamente aos valores de IgEs, estes foram recolhidos utilizando a metodologia FEIA (*fluoroenzyme immunoassay*) sob a forma qualitativa, em classes: classe 0  $< 0,35$  kU/L; classe I  $\geq 0,35$  kU/L e  $< 0,7$  kU/L; classe II  $\geq 0,7$  kU/L e  $< 3,5$  kU/L; classe III  $\geq 3,5$  kU/L e  $< 17,5$  kU/L; classe IV  $\geq 17,5$  kU/L e  $< 50,0$  kU/L; classe V  $\geq 50$  kU/L e  $< 100$  kU/L; classe VI  $\geq 100$  kU/L.

A colheita destes valores não foi realizada de forma metódica, tendo a sua solicitação seguido critérios definidos pelo médico responsável pela consulta.

Considerou-se capaz de tolerar ovos cozinhados toda a criança com prova de provocação oral negativa a ovo cozinhado e/ou ingestão regular de ovo cozinhado em casa, sem ocorrência de sintomas.

O teste cutâneo realizado para confirmação do diagnóstico da alergia foi o teste prick-to-prick, no qual se avaliou a reação a gema crua, gema cozida, clara crua e clara cozida. Para efeitos estatísticos, no processamento de dados, considerou-se sempre a pápula de maior tamanho ao diagnóstico.

Recorreu-se ao programa IBM® SPSS® *Statistics* versão 28.0 para tratamento de dados e obtenção de conclusões.

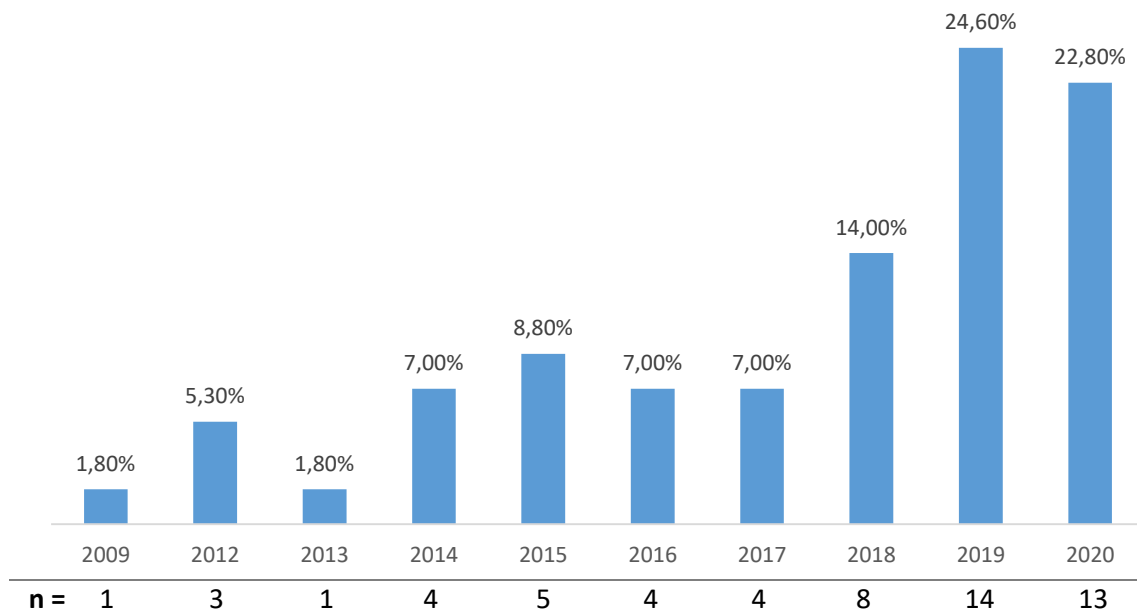
Para avaliar a história natural desta condição procedeu-se à realização de uma curva de Kaplan-Meier e, por forma a identificar quais os fatores possivelmente associados a uma aquisição mais tardia de tolerância, recorreu-se à regressão de Cox e teste Log Rank, quando indicado, considerando-se como estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

Para caracterização da amostra, procedeu-se ao cálculo de medidas de tendência central e à obtenção de tabelas de frequência.

O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, tendo como referência interna OBS\_SF\_166\_2022.

## RESULTADOS

Um total de 70 crianças foi diagnosticado como tendo alergia ao ovo IgE mediada. Destas, apenas 57 foram incluídas no presente estudo, tendo sido removidas 13 por perda de seguimento. A **figura 1** mostra o número de diagnósticos por ano e respetiva percentagem.



**Figura 1** – Frequência absoluta e relativa de diagnósticos de alergia ao ovo IgE mediada por ano.

### Caracterização da amostra

Das 57 crianças com alergia ao ovo IgE mediada, a maioria (63,2%) era do sexo masculino. A idade mediana à data de recolha de dados foi de 6,0 anos e a média de 6,7 anos, com um valor mínimo de idade correspondente a 2,9 anos e um valor máximo de 17,9 anos.

A maioria das crianças apresentou uma primeira reação após o primeiro ano de idade. Não se identificaram manifestações antes dos 3 meses. Estes e outros dados relativos à idade da primeira reação alérgica podem ser encontrados na **tabela 1**.

**Tabela 1** – Idade aquando da primeira reação alérgica.

<b>Idade da 1ª reação<sup>1</sup></b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentagem (%)</b>
[3,6]	3	5,3
]6,9]	9	15,8
]9,12]	15	26,3
≥ 13	30	52,6

<sup>1</sup> em meses

Manifestações cutâneas foram os sintomas iniciais mais comuns, perfazendo um total de 45,6% (**tabela 2**). Quando abordadas de forma isolada, anafilaxia foi a primeira manifestação mais comum (38,6%), à qual se seguiram urticária (22,8%) e erupção cutânea (17,5%). Não se verificaram queixas respiratórias isoladas, como tosse, dispneia ou estridor, nem queixas cardiovasculares ou neurológicas.

**Tabela 2** – Manifestações clínicas aquando da primeira reação.

<b>Manifestações</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentagem (%)</b>
<b>Cutâneas</b>		
Urticária	13	22,8
Erupção Cutânea	10	17,5
Angioedema	3	5,3
<b>Gastrointestinais</b>		
Vómitos	5	8,8
Dor abdominal	1	1,8
Anafilaxia	22	38,6
> 1 sintoma <sup>1</sup>	3	5,3

<sup>1</sup> Refere-se à ocorrência de dois ou mais sintomas diferentes, afetando um mesmo sistema de órgãos – por exemplo, vômitos e diarreia.

No que diz respeito ao diagnóstico concomitante de outras comorbilidades alérgicas, sensibilização a aeroalergénios foi a condição mais identificada (50,9%), seguida de eczema atópico (49,1%), asma e outras alergias alimentares (43,9%). Quarenta por cento (40,0%) das crianças com alergia alimentar apresentava alergia a mais do que um alimento, e alergia ao leite de vaca foi a alergia mais comumente encontrada (24,0%).

Relativamente à história familiar, mais de metade das crianças (54,4%) apresentava antecedentes de atopia na família. A **tabela 3** sumariza estes achados.

**Tabela 3** – Características atópicas/alérgicas das 57 crianças diagnosticadas com alergia ao ovo IgE mediada.

<b>Característica</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentagem (%)</b>
Asma	25	43,9
Eczema atópico	28	49,1
Rinite Alérgica	19	33,3
Sensibilização a aeroalergénios	29	50,9
Alergia Alimentar	25	43,9
Leite de Vaca	6	24
Trigo	1	4
Fruta	3	12
Frutos de Casca Rija	5	20
> 1 Alimento	10	40
História Familiar de Atopia	31	54,4
Tolerância ao ovo cozinhado	44	77,2

## Evolução natural e fatores preditivos

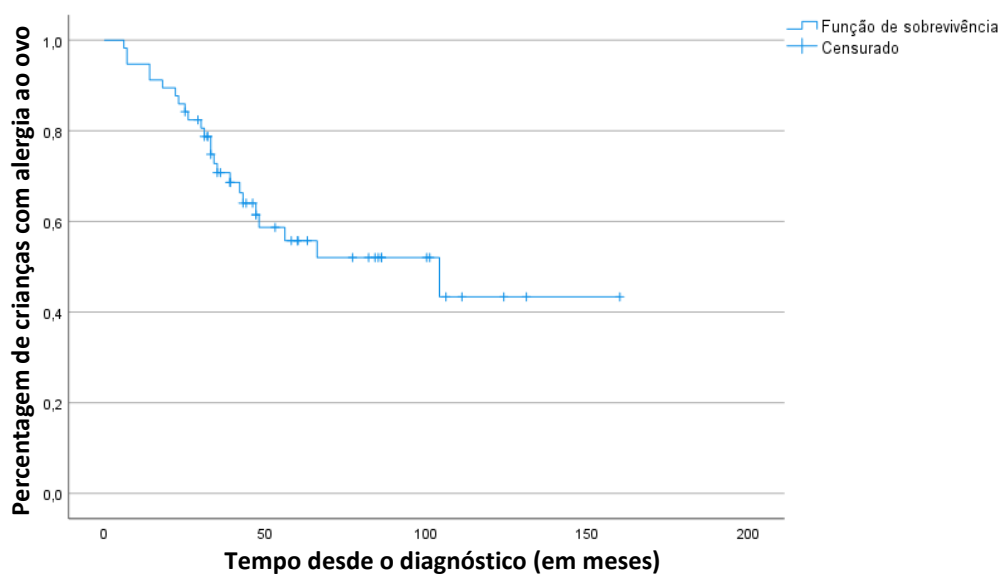
Um total de 33 crianças (57,9%) não tinha adquirido tolerância até ao momento da recolha dos dados. Nas crianças onde se verificou resolução da alergia, a idade média para a aquisição de tolerância foi de 4,0 anos, e a mediana de 3,0 anos, tendo a maior parte (33,3%) adquirido tolerância 2 a 3 anos após ter sido estabelecido o diagnóstico, como mostra a **tabela 4**.

**Tabela 4** – Tempo, após o diagnóstico, até à aquisição de tolerância.

Tempo após o diagnóstico <sup>1</sup>	Frequência (n)	Percentagem (%)
]0, 1]	3	12,5
]1, 2]	5	20,8
]2, 3]	8	33,3
]3, 4]	5	20,8
]4, 5]	1	4,2
]5, 6]	1	4,2
> 6	1	4,2

<sup>1</sup>em anos

Na **figura 2** encontra-se representada a curva de Kaplan-Meier obtida, relativa à aquisição de tolerância ao ovo na amostra de crianças integradas no estudo. Estima-se que o tempo mediano para aquisição de tolerância ao ovo seja de 8,7 anos após o diagnóstico.



**Figura 2** – Curva de Kaplan-Meier relativa à aquisição de tolerância ao ovo na amostra de crianças estudada.

Após análise com regressão de Cox concluiu-se que crianças com diagnóstico de asma e crianças com sensibilização a aeroalergénios têm menor probabilidade de vir a adquirir tolerância (HR de 0,26 com IC a 95% [0,10; 0,66] e  $p = 0,005$ ; HR de 0,39 com IC a 95% [0,16; 0,93] e  $p = 0,034$ , respetivamente), como mostra a **tabela 5**.

Nesta mesma tabela encontram-se os valores  $p$  obtidos através da análise com regressão de Cox para cada uma das variáveis estudadas, bem como o *hazard ratio*. Nos casos em que se verificou associação estatisticamente significativa pela regressão de Cox procedeu-se, também, à análise com teste Log Rank – tendo sido obtido um valor  $p$  para cada uma destas variáveis –, e à obtenção de um valor de tempo mediano até à aquisição de tolerância, ou tempo médio até à ocorrência deste mesmo evento, quando não foi possível obter a mediana.

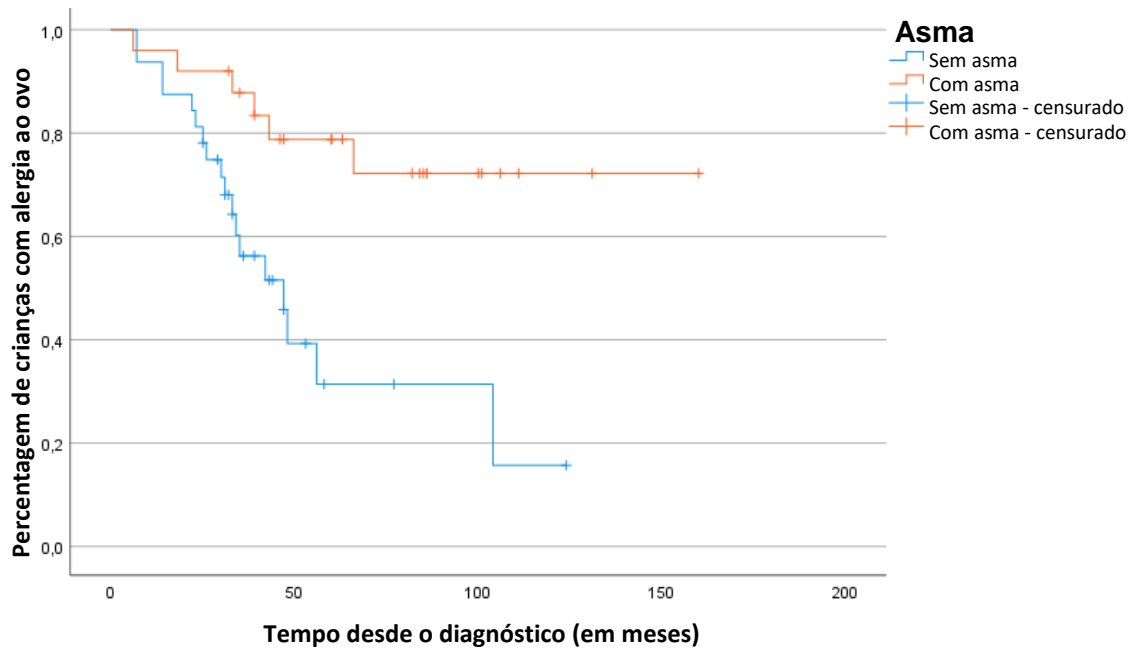
Para as variáveis asma e sensibilização a aeroalergénios obtiveram-se as respetivas curvas de Kaplan-Meier (**figuras 3a e 3b**).

**Tabela 5** – Fatores avaliados relativamente à possível associação com aquisição de tolerância ao ovo.

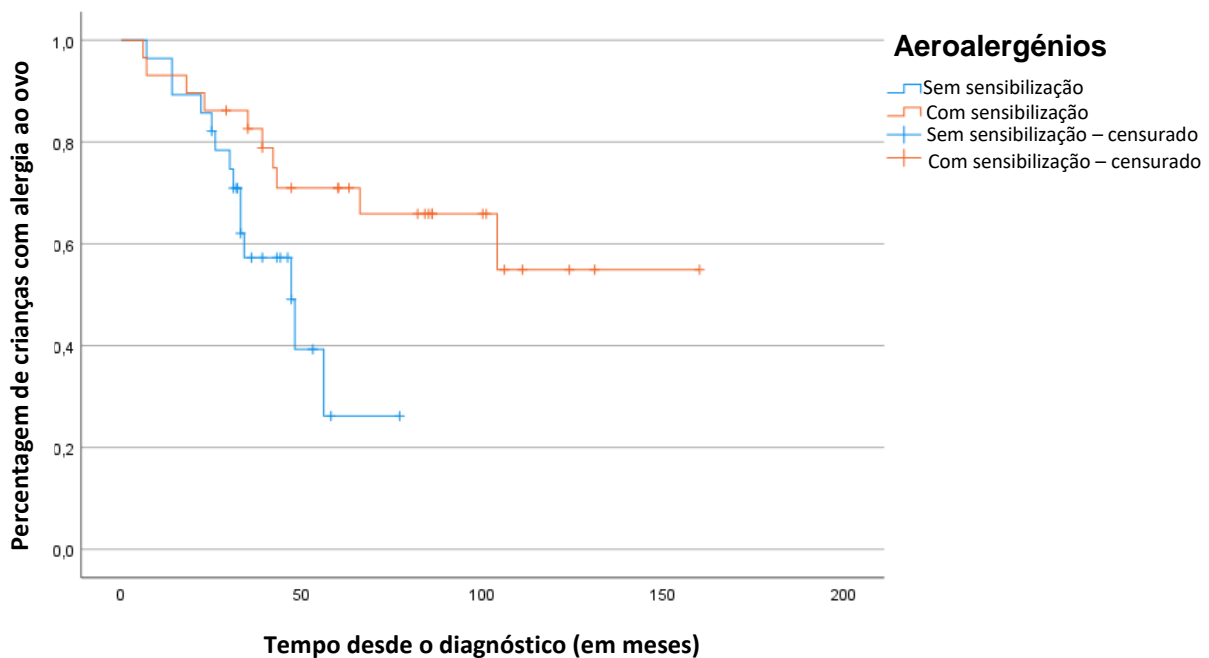
Fator	Regressão de Cox		Teste Log Rank	
	HR (95% IC)	$p$	Tempo mediano até à tolerância (95% IC)	$p$
Sexo				
Masculino	1,13 (0,49 – 2,61)	0,772		
(categoria de referência = <b>sexo feminino</b> )				
Idade da 1ª manifestação	0,74 (0,51 – 1,08)	0,113		
Sintomas na 1ª manifestação				
Anafilaxia	0,43 (0,17 – 1,10)	0,077		
Cutâneos <sup>1</sup>	2,17 (0,96 – 4,91)	0,064		
Gastrointestinais <sup>1</sup>	0,95 (0,28 – 3,23)	0,938		
> 1 sintoma	1,02 (0,14 – 7,73)	0,981		

Características atópicas				
Asma	0,26 (0,10 – 0,66)	0,005	125,9 (102,4 – 149,5) <sup>2</sup> 58,5 (41,3 – 75,6) <sup>3</sup>	0,003
Eczema Atópico	1,12 (0,50 – 2,50)	0,783		
Rinite Alérgica	0,54 (0,22 – 1,35)	0,188		
Sensibilização a aeroalergénios	0,39 (0,16 – 0,93)	0,034	110,6 (86,3 – 134,9) <sup>4</sup> 46,8 (36,9 – 56,7) <sup>5</sup>	0,029
Alergia Alimentar	0,53 (0,22 – 1,27)	0,153		
Leite de Vaca	0,28 (0,04 – 2,13)	0,220		
Trigo	–	0,982		
Fruta	2,16 (0,49 – 9,46)	0,306		
Frutos de Casca Rija	0,36 (0,05 – 2,69)	0,317		
> 1 Alimento	0,57 (0,17 – 1,94)	0,365		
História Familiar	0,83 (0,37 – 1,87)	0,659		
Tolerância ao ovo cozinhado	3,72 (0,87 – 15,86)	0,076		
Tamanho da pápula ao diagnóstico	0,68 (0,41 – 1,14)	0,145		
IgEs				
IgE Clara	0,07 (0,002 – 2,78)	0,154		
IgE Gema	0,39 (0,07 – 2,12)	0,275		
IgE Ovoalbumina	4,05 (0,72 – 22,83)	0,113		
IgE Ovomucoide	2,53 (0,46 – 13,76)	0,284		

**Abreviaturas:** HR – Hazard Ratio; IC – intervalo de confiança. <sup>1</sup>Sintomas cutâneos: urticária, angioedema e erupção cutânea; sintomas gastrointestinais: vômitos e diarreia. <sup>2</sup>Tempo médio até à aquisição de tolerância em indivíduos com asma. <sup>3</sup>Tempo médio até à aquisição de tolerância em indivíduos sem asma. <sup>4</sup>Tempo médio até à aquisição de tolerância em indivíduos com sensibilização a aeroalergénios. <sup>5</sup>Tempo médio até à aquisição de tolerância em indivíduos sem sensibilização a aeroalergénios.



**Figura 3a** – Curva de Kaplan-Meier relativa à relação entre a presença concomitante de asma e a aquisição de tolerância ao ovo na amostra de crianças estudada.



**Figura 3b** – Curva de Kaplan-Meier relativa à relação entre a presença concomitante de sensibilização a aeroalergénios e a aquisição de tolerância ao ovo na amostra de crianças estudada.



A análise com as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para a aquisição de tolerância ao ovo permitiu obter valores de 2,2; 3,9 e 8,7 anos (26, 47 e 104 meses, respectivamente) até à aquisição de tolerância em 25%, 50% e 75% das crianças sem diagnóstico de asma, respectivamente. Em comparação, verificou-se um valor mais elevado – 5,5 anos (66 meses) – para a aquisição de tolerância ao ovo em apenas 25% das crianças diagnosticadas com asma (**figura 3a**).

Para o caso da sensibilização a aeroalergénios, estimou-se que 25% das crianças com esta condição adquiriria tolerância ao fim de 3,5 anos (42 meses) após o diagnóstico. Nas crianças sem sensibilização a aeroalergénios, 25% atingiria a tolerância ao fim de 2,5 anos (30 meses), e 50% ao fim de 3,9 anos (47 meses) (**figura 3b**).

Do mesmo modo e, de acordo com o teste Log-rank, verificou-se a existência de diferença estatisticamente significativa na probabilidade de aquisição de tolerância entre o grupo de crianças com asma e o grupo de crianças sem asma ( $p = 0,003$ ), e entre o grupo de crianças com sensibilização a aeroalergénios e o grupo sem sensibilização ( $p = 0,029$ ).

## DISCUSSÃO

Este estudo procurou colmatar o déficit de dados nacionais relativos à história natural da alergia ao ovo em idade pediátrica. Adicionalmente, tentou identificar possíveis fatores preditivos para a resolução de alergia ao ovo.

Foi estudado um total de 57 crianças com este diagnóstico, com uma idade mediana de 6 anos à data de tratamento dos dados e uma maioria correspondente ao sexo masculino.

A alergia ao ovo manifestou-se essencialmente após o primeiro ano de idade, ao contrário do reportado por outros estudos,(7, 10) sendo sintomas cutâneos os mais comumente relatados nesta primeira reação, à semelhança do que tem sido descrito.(9, 15, 16)

Anafilaxia é referida na literatura como sendo uma forma de manifestação da alergia ao ovo raramente reportada.(3, 8) Contrariamente ao que tem sido identificado, a amostra estudada apresentou uma ocorrência relativamente mais elevada de manifestações anafiláticas (38,6%). Este valor mostrou-se superior ao obtido num estudo retrospectivo,(16) efetuado numa amostra de crianças chinesas acompanhadas desde os três anos de idade numa clínica de alergologia inserida num hospital de referência terciária, no qual se identificou a ocorrência de manifestações anafiláticas numa primeira reação ao ovo em 13 das 76 (17,1%) crianças seguidas.

Relativamente às características atópicas identificadas nesta amostra, a percentagem de crianças com diagnóstico simultâneo de eczema atópico (49,1%) foi inferior à identificada noutros estudos.(15, 16, 19) No que toca à alergia alimentar, não se identificaram casos de alergia ao amendoim como são frequentemente reportados,(6) estando mesmo descrita uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência desta alergia e a aquisição mais tardia de tolerância ao ovo.(6, 16)

Embora a maior parte dos estudos descreva uma resolução da alergia ao ovo até à idade escolar na grande maioria das crianças alérgicas,(9, 15) muitas são as divergências de estudo para estudo no que toca à idade em que ocorre aquisição de tolerância, com alguns estudos descrevendo uma resolução mais tardia, na adolescência ou em idade adulta.(9)

Na Turquia,(15) um estudo relatou uma resolução de alergia ao ovo em 45% das crianças diagnosticadas com esta condição aos 2 anos de idade, 66% aos 4 anos e 71% aos 6 anos. Um estudo Australiano(14) reportou resultados semelhantes, com aquisição de tolerância em 47% da amostra estudada aos 2 anos de idade.

Savage et al. (2007)(6) descreveu valores de aquisição de tolerância em 19% das crianças aos 4 anos, 55% aos 8 anos, 76% aos 12 anos e 91% aos 16 anos. No entanto, quando aplicados critérios mais estritos de tolerância, os valores obtidos foram inferiores: 4% de crianças adquiriram tolerância aos 4 anos, 12% aos 6 anos, 37% aos 10 anos e 68% aos 16 anos.

Um estudo retrospectivo realizado na população chinesa(16) reportou aquisição de tolerância em 71% da amostra estudada ao fim de 3 anos após primeira reação. Já na Coreia do Sul(19), a idade mediana para a aquisição de tolerância foi de 5,6 anos de *follow-up*. Em Espanha(20) 16% de crianças alérgicas adquiriu tolerância no primeiro ano de *follow-up*, 52% aos 3 anos e 66% aos 5 anos, e Xepapadaki et al. (2015)(12) concluiu que ao fim de 1 ano de diagnóstico, 50% das crianças havia adquirido tolerância ao ovo. Os valores obtidos para a amostra integrada no presente estudo foram superiores aos reportados por estes artigos, tendo sido obtida uma idade mediana de 8,7 anos (104 meses) após o diagnóstico para a resolução da alergia.

As diferenças inter-estudos observadas podem encontrar justificação nas diferentes metodologias aplicadas em cada estudo – nomeadamente no que respeita ao tamanho da amostra, critérios de inclusão e definição de tolerância e tempo de *follow-up* -, bem como diferenças sociais, culturais e nutricionais entre os diferentes países onde tais estudos foram realizados.

Já a aquisição mais tardia de tolerância ao ovo identificada na amostra analisada poderá ser explicada pelo facto de o Hospital Pediátrico de Coimbra se tratar de um centro de referência terciária e, por isso, acompanhar crianças com formas mais graves de alergia. Esta poderá ser também uma justificação para a percentagem mais elevada de reações anafiláticas, evidenciando-se um viés de seleção.

O presente estudo mostrou que diagnóstico concomitante de asma e evidência de sensibilização a aeroalergénios poderão ser fatores preditivos para a persistência desta alergia. Por outro lado, outras comorbilidades atópicas concomitantes, como eczema atópico e outras alergias alimentares, não se associaram a uma aquisição mais tardia de tolerância, como foi concluído noutros estudos.(7, 10, 15, 16)

Capacidade de ingerir ovo cozinhado tem sido associada a uma maior resolução da alergia ao ovo, tendo sido concluído que crianças com uma ingesta de ovo cozinhado igual ou superior a cinco unidades por mês têm 3 vezes maior probabilidade de vir a adquirir tolerância do que aquelas que ingerem uma quantidade inferior à referida.(14) A amostra de crianças analisada apresentou uma percentagem relevante de crianças com tolerância ao ovo

cozinhado – em concordância com estudos prévios(7, 14) –, não se tendo verificado, no entanto, uma associação significativa entre este fator e a resolução da alergia.

Sintomas gastrointestinais, sintomas cutâneos e anafilaxia são manifestações que têm sido associadas a uma alergia persistente ao ovo.(15, 20) Na amostra analisada não foi possível obter tais conclusões, assim como não foi possível identificar associações estatisticamente significativas entre aquisição de tolerância e fatores como idade da primeira reação, história familiar de doença alérgica, valores de IgE específica do ovo perante a primeira manifestação, ou o tamanho da pápula nos testes cutâneos como previamente identificadas em estudos asiáticos.(16, 19)

Por fim, a literatura refere o perfil evolucionar dos valores de IgE específica do ovo e do tamanho da pápula nos testes cutâneos como possíveis fatores preditivos para a aquisição de tolerância.(21) O presente estudo não abordou esta associação, em parte por se tratar de um estudo retrospectivo e os dados essenciais à obtenção de um perfil evolucionar não se encontrarem disponíveis na maioria dos processos clínicos eletrônicos destas crianças.

As limitações deste estudo prendem-se, não só com o facto de este ter sido realizado num único centro, sendo este um hospital de referência terciária, e, portanto, com um acompanhamento superior de crianças com alergia severa, originando um viés de seleção, mas também com o facto de o método utilizado para diagnosticar alergia ao ovo não ser o considerado como método de eleição (prova de provocação oral duplamente cega e controlada com placebo). Por outro lado, trata-se de um estudo retrospectivo, com aquisição de informações unicamente a partir do processo clínico da criança, resultando no défice de alguns dados, nomeadamente relativos a IgEs específicas de alérgenos do ovo, o que poderá ter tido implicações na obtenção de conclusões relativamente à possibilidade de este ser um fator preditor para a aquisição de tolerância.

## **CONCLUSÃO**

Este estudo permitiu concluir que a idade mediana estimada para a aquisição de tolerância ao ovo é de 8,7 anos desde o diagnóstico, e que asma e sensibilização a aeroalergénios foram fatores identificados como possíveis preditores para a persistência de alergia ao ovo nesta amostra.

É fundamental identificar fatores que possam predizer uma aquisição mais precoce de tolerância ao ovo, por forma a minimizar os desajustes nutricionais, e o peso desta condição no dia-a-dia da criança, da sua família e comunidade escolar, e daí a necessidade de mais estudos deste tipo a nível nacional, particularmente de caráter prospetivo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Sónia Lemos e ao meu co-orientador, Prof<sup>o</sup> Doutor Francisco Caramelo, por toda a ajuda prestada e a disponibilidade dispensada, as quais foram essenciais à realização deste trabalho.

Aos meus pais e irmão por terem tornado esta jornada mais fácil.

À minha família pelo apoio incondicional.

E aos meus amigos pelas memórias criadas.

## REFERÊNCIAS

1. Dona DW, Suphioglu C. Egg Allergy: Diagnosis and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14).
2. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1631-7.
3. Hasan SA, Wells RD, Davis CM. Egg hypersensitivity in review. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):26-32.
4. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
5. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46.
6. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413-7.
7. Tan JW, Joshi P. Egg allergy: an update. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(1):11-5.
8. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:124-30.
9. Mathew P, Pflieger JL. Egg Allergy. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
10. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):244-50.
11. Ghobadi Dana V, Fallahpour M, Shoormasti RS, Nabavi M, Bermanian MH, Fateh M, et al. Oral Immunotherapy in Patients with IgE Mediated Reactions to Egg White: A Clinical Trial Study. *Immunol Invest.* 2022;51(3):630-43.
12. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350-7.
13. Peters RL, Guarnieri I, Tang MLK, Lowe AJ, Dharmage SC, Perrett KP, et al. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the HealthNuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):657-65.e13.
14. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):485-91.
15. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):434-8.e1.
16. Ngai NA, Leung ASY, Leung JCH, Chan OM, Leung TF. Identification of predictors for persistence of immediate-type egg allergy in Chinese children. *Asia Pac Allergy.* 2021;11(4):e41.

17. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-9.
18. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*. 2006;47(4):373-80.
19. Kim M, Lee JY, Yang HK, Won HJ, Kim K, Kim J, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):103-10.
20. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):304-9.
21. Kim JH. Clinical and Laboratory Predictors of Egg Allergy Resolution in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 11. Korea (South)2019. p. 446-9.