

Capítulo VII: Imunoterapia oral ao pêssego







Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar

Chapter VII: Peach oral immunotherapy Guidelines for of oral immunotherapy for food allergy

Data de receção / Received in: 05/01/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/06/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (3): 163-181

Isabel Carrapatoso¹ , Daniela Abreu² , Ângela Gaspar³ , Sara Prates⁴ , Célia Costa⁵ , Ana Reis-Ferreira⁶ , pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

⁵ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

⁶ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Gaia, Portugal

Contribuições dos autores: Todos os autores contribuíram para a concetualização, análise, redação do manuscrito original e revisão do manuscrito final.

RESUMO

Com o objetivo de uniformizar procedimentos sobre imunoterapia oral na alergia alimentar em Portugal, o Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) elaborou as “Normas de Orientação em Imunoterapia Oral na Alergia Alimentar”. A presente página educacional apresenta o sétimo capítulo das normas, onde se efetua uma revisão sobre os alérgenos do pêssego, perfis de sensibilização, manifestações clínicas, enquadramento epidemiológico, bem como a evidência atual sobre os esquemas de imunoterapia oral e sublingual publicados, pretendendo comentar e discutir os protocolos existentes.

Contrariamente à imunoterapia oral para os alimentos descritos nos restantes capítulos, no caso do pêssego o alvo é uma proteína ubiquitária no reino vegetal, pelo que a aquisição de tolerância permanente se traduz na possibilidade de ingestão de vários alimentos não relacionados taxonomicamente.

A qualidade de vida dos doentes com alergia ao pêssigo e síndrome LTP é fortemente condicionada pela restrição de múltiplos alimentos vegetais, pela evolução da alergia com sensibilização e gravidade crescentes, bem como pela ausência de rotulagem obrigatória. Acreditamos que uma imunoterapia bem sucedida modificará completamente a qualidade de vida dos doentes com esta alergia.

Palavras-chave: Alergia alimentar, cofatores, imunoterapia oral, imunoterapia sublingual, LTP, pêssigo.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

With the aim of standardizing procedures on oral immunotherapy in food allergy in Portugal, the “Food Allergy” Interest Group of the Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) has developed the Guidelines on Oral Immunotherapy in Food Allergy. This educational page presents the seventh chapter of the guidelines, which reviews peach allergens, sensitization profiles, clinical manifestations and epidemiological data. It also summarizes the current evidence on published oral and sublingual immunotherapy regimens, with the goal of commenting on and discussing existing protocols.

Unlike oral immunotherapy for other foods described in the previous chapters, peach allergy targets a ubiquitous plant protein. This implies that achieving permanent tolerance could enable patients to consume several taxonomically unrelated foods.

The quality of life of patients with peach allergy and lipid transfer protein (LTP) syndrome is severely compromised by the need to restrict multiple plant foods, the progressive increase in sensitization and severity, and the lack of mandatory labeling. We believe that successful immunotherapy has the potential to radically transform the quality of life of patients affected by this condition.

Keywords: Food allergy, cofactors, oral immunotherapy, sublingual immunotherapy, LTP, peach.

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A alergia alimentar tem vindo a ser encarada nas últimas décadas como um problema de saúde pública, abrangendo tanto os países ocidentais como as economias emergentes (1). Acompanhando o aumento global no registo de casos graves de alergia alimentar, com crescente recurso a serviços de urgência

hospitalar nomeadamente por situações de anafilaxia, a alergia ao pêssigo tem assumido uma importância progressiva (2). Esta alergia, habitualmente enquadrada na alergia a frutos da família botânica das rosáceas, merece particular preocupação nos países mediterrânicos, designadamente pelo seu carácter abrangente, envolvendo frequentemente outros alimentos de origem vegetal, mas também pela sua evolução, podendo progredir no tempo

não só para sensibilização a novos alimentos, mas também para quadros clínicos potencialmente mais graves (3). Importa ainda salientar que o pêssigo e outros alimentos envolvidos nestas alergias, com exceção dos frutos secos e do amendoim, não fazem parte das listas obrigatórias de rotulagem impostas na legislação (4).

A família *Rosaceae* inclui três grandes subfamílias botânicas, *Amygdaleae*, *Maleae* e *Rosoideae*, abrangendo um grande número de espécies comestíveis de frutos, bagas e sementes. A subfamília *Amygdaleae* inclui a amêndoa (*Prunus dulcis*), o pêssigo (*Prunus persica*), a cereja (*Prunus avium*), o alperce (*Prunus armenica*) e a ameixa (*Prunus domestica*). Os frutos comestíveis mais representativos da família *Maleae* são a maçã (*Malus domestica*) e a pera (*Pyrus communis*). A família *Rosoideae* inclui sobretudo bagas, como o morango (*Fragaria vesca*), a framboesa (*Rubus idaeus*) e a amora (*Rubus fruticosus*) (5).

O consumo de frutos da família *Rosaceae* tem sido largamente promovido nos últimos anos pela sua riqueza em nutrientes com propriedades benéficas para a saúde, como vitaminas A, B e C, carotenoides, compostos fenólicos e minerais, salientando-se cálcio, fósforo, potássio e magnésio. No seu conjunto, estes nutrientes têm propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antitumorais e reguladoras do metabolismo lipídico e da glicose, conferindo a estes frutos um importante papel numa dieta equilibrada saudável (6-8).

O pêssigo é um fruto originário do Norte da China, sendo atualmente os pessegueiros cultivados praticamente em todo o mundo. A China assegura cerca de 60% de toda a produção mundial de pêssigos, seguida pela Espanha (6%), que é o país com maior produção na Europa (9). Como para outros frutos da família das rosáceas, existe uma grande variedade de espécies de pêssigo com interesse comercial, exibindo diferentes formas, tamanhos e características da polpa, da pele e das sementes. Estas diferenças podem ter repercussões em termos de alergenidade do fruto, como já foi demonstrado em diferentes espécies de maçãs (10, 11). A alergia ao pêssigo pode manifestar-se com grande variabilidade clínica,

de sintomas ligeiros e localizados com a síndrome de alergia oral (SAO), a manifestações graves e potencialmente fatais, como a anafilaxia. Esta variabilidade é dependente da interação de vários fatores, nomeadamente do perfil de sensibilização alérgica, distribuição geográfica, presença de cofatores e cossensibilizações.

Esta norma pretende efetuar uma revisão sobre a evidência atual da imunoterapia oral e sublingual a pêssigo, explorando diversos artigos publicados, com o objetivo de comentar e discutir os variados protocolos existentes. Para melhor enquadramento desta terapêutica, é efetuada uma revisão sobre os principais alérgenos do pêssigo, perfis de sensibilização e respetivas manifestações clínicas, considerando, ainda, aspetos epidemiológicos.

ALERGÉNIOS DO PÊSSEGO E PERFIS DE SENSIBILIZAÇÃO

Estão atualmente identificadas sete proteínas que foram classificadas como alérgenos no pêssigo, encontrando-se seis registadas no banco de dados da OMS/IUIS (Organização Mundial de Saúde / *International Union of Immunological Societies*), correspondendo a Pru p 1, Pru p 2, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7 e Pru p 9 (12). Todos são classificados como alérgenos alimentares, exceto o Pru p 9, reconhecido como um aeroalérgeno importante na sensibilização ao pólen de pessegueiro, estando associado a sintomas de rinoconjuntivite e asma (13). Estudos realizados em Espanha demonstraram uma sensibilização a Pru p 9 semelhante em crianças, adolescentes e adultos residentes na mesma área geográfica. Embora classificado como um alérgeno *minor*, é considerado relevante em doentes alérgicos ao pêssigo, especialmente em contexto ocupacional (14, 15). Adicionalmente, foi também identificada a Pru p 5, presente na polpa do pêssigo e classificada como alérgeno alimentar, estando já inserida na base de dados Allergome® (16). Contudo, a Pru p 5 ainda não foi incluída em nenhuma família de proteínas pela

ausência de informação disponível. Além disso, pela sua expressão ser altamente variável, a relevância clínica do Pru p 5 ainda é incerta, estando muito provavelmente associada a episódios intermitentes de alergia ao consumo de polpa relatados por alguns doentes alérgicos ao pêssogo (17).

A Tabela I enumera os diversos alergénios do pêssogo e as suas respetivas famílias moleculares, caracterizando-os do ponto de vista bioquímico e relacionando-os com os perfis de sensibilização na alergia ao pêssogo (18-20).

De uma maneira geral, os panalergénios identificados no pêssogo são Pru p 1, Pru p 3 e Pru p 4. A sensibilização a Pru p 1 é frequentemente encontrada na Europa Central e do Norte, onde a exposição ao pólen de bétula é elevada. Os doentes com sensibilização a Pru p 1 podem apresentar sintomas com outras frutas da família *Rosaceae*, bem como avelã, cenoura e aipo, por reatividade cruzada com proteínas PR-10 presentes nestes alimentos. Por outro lado, no caso do pêssogo, a Pru p 3 é o principal alergénio (21, 22), sendo a sensibilização a Pru p 3 predominante nos países do Sul da Europa. O pericarpo – conjunto dos tecidos que constituem o pêssogo e envolvem as sementes – possui alta concentração de proteínas transportadoras de lípidos (do inglês *lipid transfer proteins* – LTP), sendo a pele do pêssogo sete vezes mais rica em LTP do que a polpa (23). Num estudo realizado em Portugal numa população de adultos com alergia ao pêssogo, em que se avaliou simultaneamente a sensibilização a Pru p 1, Pru p 3 e Pru p 4 através da determinação de IgE específica aos monocomponentes, verificou-se que o Pru p 3 foi o principal alergénio encontrado, com uma prevalência de sensibilização superior a 90% (24). Neste estudo, a sensibilização ao Pru p 1 foi inferior a 5% e consistente com a baixa prevalência de sensibilização ao pólen de bétula. Posteriormente, um estudo também realizado numa população portuguesa de indivíduos adultos com alergia ao pêssogo confirmou que a sensibilização ao Pru p 3 (75%) foi a mais prevalente a LTP, quando se utilizou um método *multiplex* de determinação de IgE específicas (25).

A Pru p 3 apresenta reatividade cruzada importante com LTP contidas nas demais frutas da família *Rosaceae* (ex. maçã, ameixa, cereja e alperce), bem como em diversos alimentos vegetais (ex. alface, tomate, cebola e cenoura), frutos secos (ex. noz, avelã e amêndoa), amendoim e cereais (ex. milho, trigo) (18, 26-28), sendo as manifestações clínicas variáveis, de sintomas ligeiros de SAO a reações alérgicas sistêmicas graves, incluindo anafilaxia (29, 30). Devido à ampla distribuição entre alimentos vegetais e pólenes, as LTPs são consideradas panalergénios, sendo a Pru p 3 habitualmente o marcador primário de sensibilização (31). Além disso, as LTP de diversos alimentos vegetais e pólenes podem reagir de forma cruzada entre si, causando sensibilização e, eventualmente, sintomas aquando da ingestão de vários alimentos vegetais não relacionados taxonomicamente, condição conhecida como síndrome LTP (32).

Um outro panalergénio descrito no pêssogo é a profilina Pru p 4, que reage de forma cruzada com profilinas de outros membros da família *Rosaceae* (ex. maçã e cereja), profilinas de outros alimentos vegetais (ex. melão) e de pólenes de famílias não relacionadas (ex. *Artemisia vulgaris*, *Betula alba*, *Corylus avellanus*). Embora sendo descrito como outro panalergénio do pêssogo, a extensão da sensibilização a esta proteína específica é ainda desconhecida, sendo considerado um alergénio *minor* na alergia ao pêssogo, embora com grande impacto em doentes polissensibilizados a vários pólenes e alimentos vegetais (33-35).

A sensibilização aos alergénios Pru p 7 e Pru p 2 parece ser mais restrita a determinadas regiões geográficas. Assim, a sensibilização a Pru p 7 parece ser mais comum em áreas com elevada exposição ao pólen de cipreste (36). Esta proteína apresenta reatividade cruzada com outras giberelinas (GRP-*Gibberellin-regulated protein*) presentes em vários frutos das famílias *Rosaceae* (ex. alperce e romã) e *Rutaceae* (ex. laranja), bem como pólenes da família *Cupressaceae* (36-38). O sintoma alérgico típico da sensibilização ao Pru p 7 é a anafilaxia, pelo que a

Tabela 1. Caracterização dos principais componentes moleculares alergénicos do pêssigo e sua relevância clínica.
(Adaptado de 18-20)

Componente molecular	Família molecular	Peso molecular	Estabilidade	Sensibilização	Padrão sensibilização/ Reatividade cruzada	Particularidades	Manifestações clínicas predominantes
Pru p 1	PR-10 Proteínas de defesa	18 KDa	Sensível ao calor e digestão proteolítica	Via respiratória Sensibilização primária a proteínas homólogas de Bet v 1; Elevada homologia estrutural entre Pru p 1 e Bet v 1	Sensibilização primária a pólenes; Sensibilização secundária a frutos frescos, secos, outros alimentos vegetais por reatividade cruzada a PR-10	Panalergénio Sensibilização predominante em países da Europa Central e do Norte Presente na polpa e pele do pêssigo	SAO a vegetais crus. Ingestão de pêssigo cozinhado habitualmente tolerada
Pru p 2	TLP ou proteínas de defesa PR- 5	25–28 KDa	Resistente ao calor e digestão proteolítica	Pouco investigada, admite-se sensibilização pelas vias digestiva, respiratória e cutânea	Reatividade cruzada com castanha e pólen de plátano e com outras TLP ainda desconhecidas	Alergénio <i>major</i> (Espanha)	Anafilaxia
Pru p 3	nsLTP1	10 KDa	Resistente ao calor e digestão proteolítica	Via digestiva, respiratória e cutânea	Reatividade cruzada a nsLTP de frutas e, frutos secos, cereais e outros alimentos vegetais sem relação taxonómica	Panalergénio; Sensibilização predominante em países do Sul da Europa; Alergénio <i>major</i> Presente na polpa e predomínio na pele do pêssigo	Espectro de gravidade variável, desde SAO até anafilaxia
Pru p 4	Profilina	14 KDa	Sensível ao calor e digestão proteolítica	Via respiratória Sensibilização primária a profilinas	Sensibilização primária a pólenes Reatividade cruzada a profilinas de pólenes e de alimentos vegetais (melão e maçã)	Panalergénio Alergénio <i>minor</i> presente na polpa e pele de pêssigo	SAO a vegetais crus, a ingestão de pêssigo cozinhado é habitualmente tolerada
Pru p 5	Sem informação disponível atualmente	17 KDa	Sem informação disponível atualmente	Via digestiva?	Sem informação disponível atualmente	Alergénio <i>minor</i> Presente na polpa do pêssigo 57% homologia sequencial com a Hev b 5 97% homologia sequencial com Pru ar 5	Episódios intermitentes de alergia ao consumo de polpa de pêssigo
Pru p 7	GRP	6.9 KDa a proteína de menores dimensões; mobilidade eletroforética e comportamento cromatográfico semelhante a Pru p 3	Resistente ao calor e digestão proteolítica	Via respiratória e digestiva	Frutos das famílias <i>Rosaceae</i> e <i>Rutaceae</i> Pólenes da família <i>Cupressaceae</i>	Alergénio <i>major</i> Presente na polpa e pele de pêssigo	Anafilaxia
Pru p 9	PR-1 Proteínas de defesa	18 KDa		Via respiratória	Sensibilização a pólen de pessegueiro	Alergénio <i>minor</i> presente no pólen de pessegueiro, fisiopatologia ainda pouco conhecida	Asma e Rinite ocupacionais

PR – Pathogenesis-related protein group; TLP – Thaumatin-like protein; nsLTP1 – non-specific lipid-transfer protein 1;
GRP – Gibberellin-regulated protein; Bet v 1 – alergénio major de bétula da família PR-10; SAO – Síndrome de alergia oral

sensibilização a este alergénio é considerada um fator de risco para reações alérgicas graves a frutas frescas (39). Verificou-se que a Pru p 7 e a Pru p 3 possuem mobilidade eletroforética e comportamentos cromatográficos semelhantes, bem como pesos moleculares próximos (respetivamente 7 e 10 kDa), o que poderá significar a presença oculta de Pru p 7 em preparações comerciais de Pru p 3 para testes cutâneos, com possíveis falsos positivos (40). O diagnóstico diferencial só é possível com recurso ao doseamento de IgE específica para os mono-componentes.

Por fim, a Pru p 2 poderá ser considerada um alergénio *major* de acordo com a região geográfica analisada. De facto, Palacín e colaboradores demonstraram que esta proteína apresenta ligação à IgE em mais de metade dos soros de doentes alérgicos ao pêssego (41). Neste caso, poderão ocorrer casos de reatividade cruzada com taumatinas (TLP-*Thaumatococcus* *protein*) de outros alimentos (ex. castanha) ou pólenes (ex. plátano), embora ainda haja pouca evidência experimental do perfil de reatividade cruzada dentro das TLP (42).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ALERGIA AO PÊSSEGO E ENQUADRAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

A prevalência de sensibilização ao pêssego parece ser próxima de 8% entre alguns países europeus (Espanha, Suíça, Holanda, Bulgária, Islândia, Polónia) (43). No entanto, um estudo em que o diagnóstico de alergia ao pêssego foi confirmado através de prova de provocação oral (44) revelou uma prevalência da alergia ao pêssego inferior à sensibilização, variando entre 0,14% e 1,06% para Espanha, Suíça, Países Baixos, Lituânia, Grécia, Islândia e Polónia.

Uma avaliação recente, realizada em Portugal, demonstrou que os frutos frescos foram a segunda causa (17%) de anafilaxia alimentar, com destaque particular para as rosáceas e o kiwi (45).

Em Portugal, a alergia ao pêssego é um diagnóstico comum na consulta de Imunoalergologia, embora não existam estudos epidemiológicos que permitam aferir a sua prevalência exata. Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo avaliando todas as crianças encaminhadas para um serviço de Imunoalergologia com suspeita de alergia alimentar, sendo que em 9% delas foi diagnosticada alergia a LTPs. O pêssego foi o alimento desencadeante mais frequente em 62% dos casos. Neste estudo, mais de metade das crianças tiveram a primeira reação antes dos 12 anos e 12% antes dos três anos de idade, o que reforça a importância de considerar esse diagnóstico em bebés e crianças pequenas como sugerido pelos autores (46).

A alergia mais frequente ao pêssego é IgE-mediada, com aparecimento de sintomas de poucos minutos até duas horas após a ingestão do mesmo, excetuando nos casos de anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de pêssego, em que os sintomas surgem tipicamente duas a quatro horas após (47). Para além da ingestão, a inalação ou o contacto cutâneo poderão também determinar o desenvolvimento de sensibilização e alergia (48).

A alergia ao pêssego é uma condição clínica bastante complexa, já que os possíveis quadros clínicos dependem de diversas variáveis que interagem entre si, determinando manifestações clínicas localizadas ou sistémicas e gravidade variável (48). Uma destas variáveis relaciona-se com as características dos alergénios responsáveis pelo processo de sensibilização. A estabilidade proteica durante o processamento alimentar e a digestão gastrointestinal explicam as reações habitualmente mais graves com Pru p 2, Pru p 3 e Pru p 7. Por outro lado, pela sua labilidade, os alergénios Pru p 1 e Pru p 4 estão habitualmente associados a reações localizadas e ligeiras, como a SAO (18).

Globalmente, a sensibilização molecular mais frequente na alergia ao pêssego envolve a Pru p 1 e a Pru p 3 (49). No entanto, a alergia alimentar IgE-mediada é habitualmente classificada em dois padrões clínicos principais, com características geográficas peculiares: as **síndromes**

pólenes-alimento (PFAS, do inglês *Pollen-food allergy syndrome*) e a **sensibilização alimentar primária**.

Síndromes pólenes-alimento/ síndromes pólenes-pêssego

As síndromes pólenes-alimento caracterizam-se pela existência de alergia alimentar a alimentos vegetais decorrente de uma sensibilização primária e prévia a pólenes. Estas síndromes têm uma grande importância epidemiológica, sendo responsáveis por mais de 60% das alergias alimentares nos adolescentes e adultos (19, 50). Clinicamente, podem atingir simultaneamente um ou mais órgãos-alvo, sendo o sintoma mais frequente a SAO (51). Contudo, até 8% desenvolvem reações sistémicas, como urticária, dispneia e anafilaxia, até 3% na ausência de sintomas com início na orofaringe (51, 52). Para além de SAO, a urticária aguda generalizada, com ou sem angioedema, e a urticária de contacto são sintomas frequentemente observados na PFAS, ao passo que os sintomas gastrointestinais ou respiratórios isolados são raros (51).

A PFAS apresenta diferentes padrões de distribuição geográfica dependendo das proteínas que desencadeiam esta síndrome. No Norte e Centro da Europa, as proteínas homólogas da Bet v I são os principais sensibilizantes, devido à abundância de pólenes de bétula e amieiro. Os sintomas clínicos são principalmente induzidos pelo consumo de frutos da família *Rosaceae* contendo PR-10, como é o caso da maçã e do pêssego. No Sul da Europa, nomeadamente na região mediterrânea, a PFAS pode ser causada por uma distribuição mais abrangente de pólenes durante todo o ano, contribuindo para um padrão de sensibilização diferente (53, 54).

Na alergia ao pêssego, as famílias alérgicas envolvidas na **síndrome pólen-pêssego** podem ser panalergénios: PR-10, profilinas e LTP, mas também TLP e GRP. A alergia ao pêssego apresenta-se, assim, como altamente relevante, visto a presença de diversos panalergénios no pêssego contribuir para a extensa reatividade cruzada com significado clínico, abrangendo não só frutos da família das rosáceas, como também numerosos vegetais

pertencentes a famílias botânicas não relacionadas taxonomicamente.

A anafilaxia na PFAS tem sido bem correlacionada com o consumo de frutas específicas da família *Rosaceae*, como pêssego e maçã. De facto, a presença de comorbidades (dermatite atópica), alergia simultânea a um grande número de frutas ou legumes, ingestão em jejum e/ou período polínico e a presença de cofatores (atividade física, consumo de álcool, uso de anti-inflamatórios não esteroides) pode aumentar a gravidade dos sintomas e o risco de anafilaxia (55). Pelo exposto se compreende que a **síndrome pólen-pêssego** é considerada uma síndrome bastante complexa pela sua grande heterogeneidade em desencadeantes (diferentes proteínas alérgicas como desencadeantes primários), pela possibilidade de múltiplas sensibilizações e pela ocorrência de diversas manifestações clínicas com gravidade variável. Contudo, é importante salientar não ser consensual que a sensibilização ao alérgénio Pru p 3 possa ser considerada dentro da síndrome pólen-pêssego, visto o contributo da sensibilização polínica primária a LTP ser variável, de acordo com a coorte avaliada (48, 56).

Alergia ao pêssego dependente de sensibilização a Pru p 7

Recentemente, foi descrita uma alergia ao pêssego com critérios de gravidade e características clínicas peculiares, dependente da sensibilização a Pru p 7. Esta alergia é predominantemente observada em adolescentes e adultos e em áreas com alta exposição ao pólen de cipreste. A elevada homologia entre a GRP do cipreste (Cup s 7) e a Pru p 7 explica a ocorrência desta síndrome de reatividade cruzada pólen-pêssego com maior gravidade clínica comparativamente às PFAS já descritas (39). Além disso, dada a sua elevada estabilidade térmica e resistência à digestão proteolítica, a Pru p 7 poderá também ser responsável por uma sensibilização primária ao pêssego por via digestiva (57).

Até ao momento, a reatividade cruzada com significado clínico foi descrita entre as GRP do pêssego (Pru p

7), alperce (Pru m 7), cereja (Pru av 7), laranja (Cit s 7), romã (Pun g 7), pimento (Cap a 7), morango (Fra a GRP) e maçã (Mal d GRP) (58, 59).

Para além de se caracterizar habitualmente por manifestações clínicas graves, a alergia a Pru p 7 está habitualmente associada a monossensibilização ao grupo das GRP (39, 57).

Alergia ao pêssigo dependente de sensibilização a Can s 3

Os autores alertam para a possibilidade de sensibilização por via respiratória/cutânea associada a outras LTP, nomeadamente à LTP da cânabis (Can s 3). Após a sua identificação em 2007, surgiram várias descrições de doentes primariamente sensibilizados a esse alérgeno, com desenvolvimento posterior de sensibilização a LTP de alimentos, um fenómeno designado síndrome cânabis-fruta/vegetais (do inglês *cannabis fruit/vegetable syndrome*) (60, 61).

Sensibilização alimentar primária ao pêssigo

A alergia alimentar primária ao pêssigo, decorrente da sensibilização através da ingestão do alimento, está principalmente relacionada com o panalérgeno Pru p 3. A sensibilização a Pru p 3 ocorre frequentemente em idades precoces, como noutras sensibilizações por via digestiva, podendo ser isolada (monossensibilização) ou múltipla (síndrome LTP) (50). Nos países mediterrânicos e na Península Ibérica, a alergia às LTP representa a causa mais frequente de alergia alimentar primária e anafilaxia dependente de alimentos em idade adulta (44, 62, 63). A sensibilização a Pru p 3 pode ser assintomática ou apresentar grande variabilidade de manifestações clínicas, embora as mais frequentes sejam a SAO e a urticária de contacto. Os sintomas gastrointestinais podem ocorrer isoladamente ou em associação com as manifestações cutâneas, respiratórias ou cardiovasculares (64).

A cossensibilização a proteínas PR-10 e/ou profilinas parece associar-se a menor risco de reações graves e maior prevalência de SAO (18, 48, 65).

Como nas PFAS, os cofatores são determinantes na expressão clínica e gravidade dos sintomas dos doentes com alergia alimentar primária ao pêssigo (66). Uma das situações na qual os cofatores têm uma importância fulcral diz respeito aos casos de anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (FDEIA, do inglês *Food-dependent exercise induced anaphylaxis*), provocada pela combinação de ingestão alimentar e exercício físico realizado no intervalo de até quatro horas após a ingestão, com os sintomas surgindo até uma hora após o início do exercício (20, 30). Em doentes com FDEIA ao pêssigo, o Pru p 3 é o alérgeno mais frequentemente envolvido, seguido pelo Pru p 7 (67, 68). Também a LTP do trigo, Tri a 14, poderá estar envolvida na FDEIA das síndromes LTP mais abrangentes, com alergia e sensibilização não só a frutos de rosáceas, mas também a cereais (26, 28).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA ALERGIA AO PÊSSIGO

Como para qualquer outra alergia alimentar IgE-mediada, o diagnóstico da alergia ao pêssigo implica a combinação de uma história clínica compatível com uma reação imediata ao pêssigo associada à demonstração de sensibilização IgE. Nos casos em que o diagnóstico é incerto, a realização de uma prova de provocação oral poderá ser necessária para estabelecer um diagnóstico definitivo (69). Os possíveis padrões de sensibilização descritos apontam para aspetos particulares a considerar na colheita da história clínica, como a caracterização detalhada dos sintomas, a sua evolução e gravidade, a relação com a possível inalação ou contacto direto, para além da ingestão de pêssigo, o estado do alimento (cru/com ou sem pele ou processado) e quantidade ingerida, a existência de outras alergias/sensibilizações simultâneas, a interferência e relevância de cofatores, bem como a possibilidade de ocorrência de FDEIA (20).

Na demonstração de sensibilização IgE-mediada poderão ser realizados testes cutâneos com extratos co-

merciais de pêssego e/ou ricos em Pru p 3, bem como testes cutâneos picada-picada com o próprio alimento. Analiticamente, podem ser avaliadas as IgE específicas para o extrato comercial de pêssego ou os componentes moleculares. O doseamento de IgE específica para os componentes moleculares poderá fornecer informações fundamentais acerca do padrão de sensibilização do doente e prever o risco de reações graves (18, 40). Adicionalmente, o recurso ao alimento em natureza reveste-se de particular importância na pesquisa de eventuais sensibilizações aos alérgenos lábeis Pru p 1 e Pru p 4, já que estes podem ser destruídos pelo processamento na preparação de extratos comerciais para testes por picada (20).

O tratamento da alergia alimentar ao pêssego segue os princípios gerais do tratamento das alergias alimentares IgE-mediadas, como já foi descrito no Capítulo I (70). Esses princípios aplicam-se também para os doentes alérgicos ao pêssego. Interessa considerar algumas particularidades nas intervenções imediatas e a curto prazo, nomeadamente realçar a importância da caracterização do perfil de sensibilização do doente, permitindo identificar aqueles com maior risco de reações graves.

Para evitar adequadamente o pêssego, os doentes devem ser educados a reconhecer a eventual presença deste em produtos comerciais, o que se revela uma tarefa difícil, já que o pêssego não consta da lista de declaração obrigatória para rotulagem. A indicação de evicções alimentares adicionais a seguir torna-se particularmente complexa, nomeadamente nos casos mais graves, dado que em muitos doentes a alergia ao pêssego é uma alergia em evolução, progredindo frequentemente para alergias mais abrangentes, envolvendo não só frutos da família das rosáceas, mas também de outras famílias de alimentos vegetais não relacionados taxonomicamente (3). Muitas vezes, nestes casos é necessário realizar múltiplos testes cutâneos e/ou doseamento de IgE específica a múltiplos alimentos e componentes moleculares e, por vezes, provas de provocação oral. Na educação dos doentes e seus conviventes, é importante transmitir algumas noções de reatividade cruzada a diversos alimentos ve-

getais numa linguagem adequada à literacia do doente, tentando sobretudo fornecer informação sobre sinais de alarme na ingestão alimentar que possam indiciar que se tornou alérgico a mais um alimento. O ensino do reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas de uma possível reação alérgica e da importância de evitar cofatores, assim como saber com prontidão quando e como administrar o tratamento prescrito, nomeadamente o dispositivo autoinjeter de adrenalina, são fundamentais.

Nos doentes com alergia grave ao pêssego, particularmente naqueles com síndrome LTP abrangendo um grande número de alimentos vegetais, a imunoterapia surge como uma opção de tratamento muito atrativa, tendo como objetivo a dessensibilização e eventualmente indução de tolerância imunológica, reduzindo o risco de reações acidentais graves ou mesmo permitindo o consumo regular do(s) alimento(s) proibido(s). Daqui se depreende que a imunoterapia ao pêssego, contrariamente à de outros alimentos referida em capítulos anteriores, é fundamentalmente dirigida a uma proteína alérgica, ubiquitária no reino vegetal e marcador da sensibilização ao grupo das LTP.

Revisão da evidência clínica e científica

Em situações de alergia alimentar, as normas de orientação existentes apenas recomendam a evicção do alimento e o tratamento de reações agudas. Contudo, em situações de PFAS ou síndrome LTP, a existência de sintomas com vários alimentos, mesmo não relacionados taxonomicamente, condiciona significativamente a qualidade de vida destes doentes. Alguns estudos demonstraram que a imunoterapia ao pêssego pode influenciar a evolução da síndrome LTP, diminuindo a ocorrência de novas sensibilizações (71).

Em 2009, surgiram os primeiros relatos da possibilidade de realização de imunoterapia específica com extrato de Pru p 3 para doentes alérgicos ao pêssego sensibilizados a este alérgeno (27, 72). Ao passo que o estudo de Pereira e colaboradores recorreu à utilização de uma imunoterapia produzida pela empresa Bial-Aris-

Tabela 2. Protocolos de imunoterapia ao pêssego, Pru p 3, descritos na literatura (27, 71-82, 84).

Autor, ano	Tipo estudo	N (sob ITO)	Idade (anos)	Gravidade*	slgE (kU/L) mediana (intervalo)	Produto usado e modo de utilização	Dose inicial (µg)	Esquema indução	Dose manutenção	Adesão ITO [#]	Anafilaxia durante ITO
Pereira, 2009	Caso clínico	1	Mulher, 40 anos	Reações locais: SAO, urticária/angioedema, flushing facial ou rinoconjuntivite	pêssego: 1,5 rPru p 3: 3,5	SLIT com Pru p 3 (40 µg/ml) Roxall deglutido	30	Um dia	10 µg 5 dias/semana, durante um ano	100%	0
Fernández-Rivas, 2009	RCT (DBPC)	37 grupo intervenção e 19 controlos	Grupo intervenção Média (SD) 29(6) Intervalo 18-65	Reações imediatas após ingestão de pêssego (excluídos se hipotensão)	rPru p 3: 3,07	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,4 ; 2 ; 10 ; 50 µg/ml), feita a partir de extrato de pêssego deglutido	0,22; 1,12; 5,60; 28; 50	Cinco dias	10 µg 3 dias/semana, durante 6 meses	89% (33/37)	0
Costa, 2015	Estudo prospetivo	8	Média (intervalo) 26 (19-41)	História de dois ou mais episódios sugestivos e reprodutíveis de reações adversas imediatas após a ingestão de pêssego	–	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,05 ; 0,5; 5; 50µg/mL)	0,242	Quatro dias	10µg diariamente, durante 1 ano		
Gomez, 2017	Estudo prospetivo	36	Mediana (min-max) 31 (25–35)	Reações ligeiras, moderadas e graves	pêssego: 16,9	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,4 ; 2 ; 10 ; 50 mg/mL) deglutido	26,4; 110; 900; 1000	Quatro dias	200 µg diariamente, durante 1 ano		0
Palomares, 2018	Estudo retrospectivo	15	Mediana (intervalo interquartil): 30 (18-33)	Sintomas ligeiros a moderados	pêssego: 14,6	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (50 µg/mL)	26,4; 110; 900; 1000	Quatro dias	200 µg diariamente	–	–
Navarro, 2019	Estudo prospetivo	24	Média (intervalo): 26 (5–42)	Anafilaxia prévia com alimentos contendo LTP	rPru p 3: 7,43	SLIT & OIT com sumo Granini® (Pru p 3: 21,16 µg/mL) 1/1000; 1/100; 1/10; 1/1	Estadio 1: 1-5 gotas SL e depois expelir; estadio 2: 1-5 gotas SL e depois deglutir; estadio 3: 0,25-5mL SL e depois deglutir; estadio 4 10;25;65;100mL no mesmo dia	Tempo médio: 3,6 meses	200 ml sumo, ≥3 dias por semana (duração indefinida)	71% (17/24)	0
Moura, 2019	Estudo prospetivo	Protocolo standard: 5 Protocolo ultra-rush: 10	Média (intervalo) 23 (17-35)	Anafilaxia prévia com alimentos contendo LTP	Pêssego: 22,9 rPru p 3: 23,3	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,05;0,5;5; 50µg/mL)	Protocolo standard: 0,242 µg Protocolo ultra-rush: 31,92 µg	Protocolo standard: 4 dias Protocolo ultra-rush: 2 dias	10µg diariamente (média [intervalo], meses: 20 [3-54])	(8/15 continuavam tratamento à data da publicação)	0
González Pérez, 2020	Estudo retrospectivo	18	Média (desvio-padrão) e intervalo: 31±12 16–59	Anafilaxia e/ou urticária/angioedema	rPru p 3: 6,51	SLIT com Pru p 3 (ALK-Abello)	–	–	–	100%	0

Autor, ano	Tipo estudo	N (sob ITO)	Idade (anos)	Gravidade*	slgE (kU/L) mediana (intervalo)	Produto usado e modo de utilização	Dose inicial (µg)	Esquema indução	Dose manutenção	Adesão ITO#	Anafilaxia durante ITO
Beitia, 2021	Estudo prospetivo	29	Média (intervalo) 24 (6-43)	Reações graves ou locais múltiplas, com alimentos contendo LTP	rPru p 3: 9,27	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (50µg/mL)	0,242 µg	4 dias	12,5µg diariamente, durante 3 anos	76% (22/29)	3 doentes
García-Gutiérrez, 2021	Caso clínico	1	Mulher, 46 anos	Anafilaxia com alimentos contendo LTP	rPru p 3: 3.9	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (50µg/mL)	0,05;0,2;0,4;0,8 mL	Dois dias	10µg diariamente, durante 3 anos	100%	0
Silva, 2023	Estudo retrospectivo	Protocolo standard: 41 Protocolo rush: 10	Média (desvio-padrão) Protocolo standard: 16 ± 10 Protocolo rush: 11 ± 6 (início dos sintomas de síndrome LTP)	~30% com anafilaxia em ambos os grupos	rPru p 3: 6.7 (protocolo standard) e 5.7 kUA/L (protocolo rush)	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,05 ; 0,5 ; 5 ; 50 µg/mL)	Protocolo standard: 0,24 ; 2,2 ; 36 ; 40 Protocolo rush: 2,44 ; 100	Protocolo standard: 4 dias Protocolo rush: 2 dias	10 µg diariamente (não dizem a duração)	-	0
Martín Iglesias, 2023	Estudo prospetivo	45	Média (desvio-padrão) min-max 33 (13) 16-63	Sintomas moderados a graves com alimentos contendo LTP		SLIT Pru p 3 ALK-Abello (50 µg/mL) + OIT Granini®	SLIT Pru p 3: 1-4-8 gotas (não especificadas doses) OIT Granini®: 0.1-1-3mL	SLIT Pru p 3: 2 dias OIT Granini®: 5 dias	SLIT Pru p 3: 10 µg diariamente, durante 40 dias OIT Granini®: aumento 10% diariamente até atingir 199mL, 42 dias manter 200ml 3xs/semana (duração indefinida)	100%	0
González Pérez, 2023	Estudo retrospectivo	25	Média (min-max): 37 (20-61)	Anafilaxia	-	SLIT com Pru p 3 (ALK-Abello) 50 µg/mL	-	-	-	100%	0
Parra, 2024	Estudo prospetivo	22	19-43	Anafilaxia prévia com alimentos contendo LTP	Valor rPru p 3 por doente	SLIT com Pru p 3 ALK-Abello (0,05-0,5-5-50µg/mL) deglutido	16,46 µg	Um dia	8µg diariamente, durante 6 meses		

*: gravidade das reações alérgicas; #: definida como a percentagem de doentes que atingiu a dose de manutenção; slgE: imunoglobulina E específica; ITO: imunoterapia oral; RCT: *randomized clinical trial*.

tegui® para um doente em particular, o estudo publicado por Fernández-Rivas e colaboradores e financiado pela empresa ALK-Abelló® viria a ser o início da comercialização do único produto, até ao momento, disponível para realização de imunoterapia ao pêssigo. Este produto era vendido em Espanha e Portugal sob a forma de uma imunoterapia sublingual, com quatro doses crescentes de Pru p 3 (0,05, 0,5, 5, e 50 µg/ml) e produzido através da extração de Pru p 3 de culturas de pêssigo. Atualmente, este produto apenas se encontra comercializado em território espanhol.

Desde 2009, vários autores demonstraram a utilidade clínica da imunoterapia ao pêssigo, conforme se encontra resumido na Tabela 2. Da análise desta tabela podemos constatar que a maioria da evidência é relativa a pequenas séries de casos, sobretudo em idade adulta e oriunda da região mediterrânea, onde a sensibilização a Pru p 3 predomina. De facto, apenas dois estudos incluíram crianças (73, 74) e somente um teve em conta a idade de aparecimento dos primeiros sintomas com alimentos contendo LTP (75).

A seleção dos doentes candidatos a imunoterapia foi diferente entre os estudos, tendo sido incluídos doentes com sintomas ligeiros, moderados e/ou graves a um ou mais alimentos contendo LTP, o que torna complexa a comparação entre os resultados obtidos. Não obstante, a adesão reportada foi sempre superior a 50% e os efeitos adversos foram reduzidos.

Os diversos trabalhos tiveram sempre em consideração a quantificação dos níveis de Pru p 3 do produto utilizado, não fazendo referência a outro alérgeno do pêssigo que fosse importante dessensibilizar. Contudo, os protocolos variaram consideravelmente entre si, desde a dose (µg a mg) de Pru p 3 a administrar, duração da fase de indução e manutenção, bem como a forma de administração (deglutido *versus* expelido). Mais concretamente, a fase de indução com o produto comercializado, habitualmente de duração de quatro dias, foi realizada em dois (71, 76, 77) e apenas num dia (78) por alguns autores, tendo sido inclusive comparadas durações diferentes em

dois estudos (75, 76). Adicionalmente, a duração da fase de manutenção no momento de avaliação dos resultados também diferiu entre os estudos, podendo ser de seis meses (27, 78), um ano (79, 80) e três anos (71, 74), esta última de acordo com as recomendações do produtor. Nalgumas coortes, a duração da fase de manutenção foi diferente entre os doentes incluídos ou não foi referida na publicação (75, 76, 81). Salientamos o facto de este tratamento ser financiado pelo próprio doente.

A efetividade da imunoterapia, isto é, a avaliação do efeito da mesma durante o período de tratamento, foi realizada através de prova de provocação oral (71, 72, 74, 77, 79, 81, 82), mas também analiticamente (27, 71, 73, 76, 79, 81, 82), por reavaliação da sensibilização (27, 79, 83) e analisando a gravidade das reações alimentares após ingestões acidentais (74). Os autores salientam o estudo de Costa e colaboradores, em que, para além da reavaliação por testes cutâneos e doseamento de IgE e IgG4 específicas, os autores recorreram ao teste de ativação de basófilos para determinar a expressão de CD63 nos basófilos ativados por Pru p 3 em três concentrações diferentes, antes e após um mês, seis meses e 12 meses de imunoterapia (79).

A dessensibilização completa foi atingida na generalidade dos casos com taxas que variaram de 71% a 100%. A descrição de falha do tratamento associou-se a efeitos adversos na fase de manutenção (73, 76).

A aquisição de tolerância permanente foi avaliada em diversos estudos pela ingestão de alimentos que previamente causavam sintomas (73, 74, 77, 84), mas também por determinação das variações dos níveis de IgE e IgG4 específicas (82, 84). Nos estudos que efetuaram prova de provocação no final do tratamento, não foi indicado o intervalo de tempo entre o término do mesmo e a realização da prova (71, 72, 74, 77, 79, 81, 82), o que dificulta a valorização de um resultado de tolerância permanente *versus* dessensibilização completa.

Dois estudos avaliaram a qualidade de vida antes e após imunoterapia através da utilização do *Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Adult Form* (FAQLQ-AF), ten-

do demonstrado uma melhoria significativa da qualidade de vida após tratamento (77, 84).

Como já foi referido, a imunoterapia da ALK-Abelló® era o único produto comercializado para imunoterapia ao pêssigo. No entanto, a dificuldade em obter quantidades significativas de Pru p 3 para garantir o fornecimento resultou na sua escassez e na necessidade de procurar alternativas. Assim, Navarro e colaboradores descreviam em 2019 e pela primeira vez a utilização de um sumo comercializado em Espanha denominado Granini® para realização de imunoterapia ao pêssigo, no qual a concentração de Pru p 3 foi quantificada como sendo 21,16 µg/mL e pouco variável entre lotes (73). Mais re-

centemente, Martin Iglesias e colaboradores realizaram uma avaliação prospetiva de 45 doentes submetidos a um protocolo misto, isto é, recorrendo inicialmente a imunoterapia sublingual, seguido da utilização do sumo de pêssigo Granini® (77).

Até ao momento, não existem estudos comparativos dos diferentes tipos de imunoterapia ao pêssigo descritos na literatura. Na Tabela 3 encontram-se os aspetos que os autores desta revisão consideram mais relevantes, comparando as duas formas de tratamento.

Após a revisão da evidência existente de imunoterapia ao pêssigo, os autores consideram relevante enfatizar algumas questões. Em primeiro lugar, os estudos publi-

Tabela 3. Vantagens e inconvenientes dos diferentes tipos de imunoterapia oral ao pêssigo

	Imunoterapia com concentrado de pêssigo	Imunoterapia enriquecida em Pru p 3
Evidência científica	Insuficientemente investigada	Embora mais estudada do que a imunoterapia oral, ainda não recomendada, dada a escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo
Processo de aquisição do extrato	Simple (possibilidade de utilização de um sumo de pêssigo comercializado)	Complexo (dependente de extração de Pru p 3 de culturas de pêssigo, para preparação de uma vacina)
Quantificação do alérgeno Pru p 3	Ausente (método não estabelecido)	Presente
Concentração do alérgeno Pru p 3	Possível variabilidade de acordo com o lote do produto	Constante e conhecida
Estabilidade do alérgeno Pru p 3	Possível degradação proteica durante o armazenamento, até ao prazo de validade	Teoricamente, estável dentro do prazo de validade
Protocolo de indução	Mais simples de implementar na prática clínica (o produto administrado tem apenas uma concentração)	Complexidade dos protocolos (existência de vários frascos, com concentrações progressivas)
Protocolo de manutenção	Quantidade diária a administrar é elevada	Quantidade diária a administrar é baixa
Duração do tratamento	Desconhecida	Definida pelo produtor (3 anos)
Diversidade de protocolos	Grande variabilidade	Grande variabilidade
Efeitos adversos	Maior risco teórico (pela maior quantidade de proteína)	Menor risco teórico
Eficácia	Pouco conhecida	Demonstrada através de pequenas séries de casos
Custo	Reduzido	Elevado

cados contemplam pequenas séries de casos, ocorrendo uma variação considerável nos critérios de inclusão, nomeadamente no que respeita ao tipo e gravidade de sintomas aquando da ingestão de alimentos contendo LTP, não sendo definido também o limiar de reatividade previamente à imunoterapia. Por outro lado, o tipo de estudos realizados, com objetivos e finalidades distintas, também tornou complexa a comparação dos resultados obtidos. Em segundo lugar, a avaliação de eficácia não se encontra padronizada no que concerne à sua definição (dessensibilização completa ou tolerância permanente), ao momento da sua realização e o que deve incluir (avaliação subjetiva da ingestão diária de frutas/vegetais e/ou da sensibilização, estudo imunológico, prova de provocação oral, scores de gravidade após ingestões acidentais). De facto, os autores consideram que, nalguns casos, poderá ter sido considerada uma avaliação de eficácia quando, na realidade, a designação mais adequada seria efetividade, visto ter sido determinada no final do tratamento, desconhecendo-se o período de suspensão do mesmo (27, 72, 77).

Os métodos de determinação analítica variaram consideravelmente, desde a quantificação de IgG4 e IgE total, à determinação da IgE específica por ensaios *multiplex* e *singleplex*. É importante salientar a maior sensibilidade diagnóstica da IgE específica para o monocomponente Pru p 3, nomeadamente em doentes com IgE total baixa (85, 86).

No que respeita aos efeitos adversos, nenhum dos artigos incluídos nesta revisão considera a ocorrência de esofagite eosinofílica no decurso ou final do tratamento. Além disso, a avaliação prévia ao tratamento de sintomas compatíveis com esofagite eosinofílica não é sistematicamente considerada. Contudo, existem casos descritos na literatura de doentes com esofagite eosinofílica e síndrome LTP (87, 88), o que demonstra que as duas patologias podem coexistir. Assim, consideramos importante despistar sintomas sugestivos de esofagite eosinofílica antes de propor uma imunoterapia ao pêssego. Também a avaliação do eventual desenvolvimento de esofagite eosinofílica no decurso da imunoterapia, como efeito adverso

ou manifestação concomitante é necessária, à semelhança do descrito na imunoterapia oral ao leite e ao ovo.

Atualmente, as *guidelines* de imunoterapia com alérgenos da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI, do inglês *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) não recomendam a imunoterapia com pêssego, dada a escassez da evidência disponível (89). Além disso, não existe, até ao momento, evidência de eficácia de formulações para doentes sensibilizados a outros componentes alérgenos do pêssego, além da Pru p 3, bem como da utilização de imunoterapia ao pêssego em doentes sensibilizados a outras LTP na ausência de sensibilização a Pru p 3 (90).

Situação atual da imunoterapia ao pêssego e necessidades futuras

A qualidade de vida dos doentes com alergia ao pêssego e síndrome LTP é fortemente condicionada pela restrição de múltiplos alimentos vegetais, pela evolução da alergia com sensibilização e gravidade crescentes, bem como pela ausência de rotulagem obrigatória. Acreditamos que uma imunoterapia bem-sucedida modificará completamente a qualidade de vida dos doentes com esta alergia. Não existe atualmente, no mercado português, um tratamento standardizado de imunoterapia para alergia a LTP. A disponibilidade de uma imunoterapia comercializada e controlada laboratorialmente, com eficácia e segurança confirmadas, seria o ideal. Na sua ausência, a alternativa poderá ser uma imunoterapia oral, recorrendo a produtos alimentares comercializados em que exista a possibilidade de quantificação da dose de Pru p 3 existente no produto e comparação entre lotes e marcas. Nos dois estudos publicados até ao momento com protocolos de imunoterapia oral a pêssego, o doseamento de Pru p 3 no sumo Granini® foi efetuado com recurso a imunoensaio ELISA (73, 77). Este método demonstrou ser reprodutível e seletivo, com limiares de deteção da proteína abaixo dos valores presentes nos produtos analisados (91). Contudo, o método ELISA necessita da utilização de um anticorpo anti-Pru p 3, neste

momento indisponível no mercado, sendo uma limitação à padronização de uma imunoterapia oral.

Embora a evidência científica aponte para uma alergia mais prevalente na região do mediterrâneo, cada vez têm sido descritos mais casos noutras localizações (22, 92), pelo que acreditamos que a importância e utilidade da imunoterapia ao pêssego se venha a tornar mais abrangente e universal com a globalização da distribuição dos produtos alimentares e dos próprios hábitos de consumo. Neste sentido, os autores consideram premente ultrapassar as limitações inerentes ao tratamento desta síndrome, nomeadamente através da disponibilidade de uma imunoterapia ou, em alternativa, desenvolvendo técnicas que permitam aferir a concentração de Pru p 3 em produtos alimentares adaptáveis a uma imunoterapia oral.

Por fim, destacam-se alguns aspetos considerados fundamentais em investigações futuras que incluam o tratamento de doentes com síndrome LTP:

- definição dos critérios de inclusão de doentes, incluindo idade, gravidade e comorbilidades alérgicas;
- caracterização da sensibilização dos doentes com recurso a testes cutâneos por picada com extrato comercial de Pru p 3, bem como doseamento de IgE total e IgE específica para Pru p 3;
- avaliação do limiar de reatividade previamente ao início de imunoterapia, através de prova de provocação oral;
- definição da duração da fase de indução e de manutenção;
- avaliação definida de alterações imunológicas no decurso da imunoterapia, idealmente: basal, final da fase de indução, a cada seis meses no primeiro ano da fase de manutenção e posteriormente a cada 12 meses;
- definição do intervalo de tempo entre o término do tratamento e a realização da prova de provocação oral, para avaliação da tolerância permanente;
- definição de eficácia, isto é, capacidade do doente tolerar alimentos que previamente causavam sintomas;
- avaliação do desenvolvimento de efeitos adversos durante e após imunoterapia, nomeadamente doenças eosinofílicas gastrointestinais.

À parte destas recomendações, os autores reforçam a importância do seguimento regular do doente com síndrome LTP sem tratamento dirigido, atendendo ao risco de evolução da alergia, envolvimento de cofatores e necessidade de revisão da técnica de utilização do dispositivo autoinjeter de adrenalina.

Agradecimentos

Aos Drs. Carlos Lozoya, Filipe Benito-Garcia, Graça Sampaio, Joana Gomes e Susana Piedade, do Grupo de Trabalho das “Normas de Orientação em Imunoterapia Oral na Alergia Alimentar” do Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC, pela contribuição na revisão do presente texto e na elaboração de restantes capítulos das normas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Isabel Carrapatoso  0000-0002-4819-9229

Daniela Abreu  0000-0001-7369-3723


Ângela Gaspar  0000-0001-8330-8016

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Ana Reis-Ferreira  0000-0002-2446-8551

Autor correspondente

Isabel Carrapatoso 

Serviço de Imunoalergologia

Unidade Local de Saúde de Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto

3004-561 Coimbra

E-mail: icarrapatoso@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: Is prevalence increasing? (1445-5994 (Electronic)).
2. Poirat E, He F, Gould LH, Hadler JL. Deaths, hospitalizations, and emergency department visits from food-related anaphylaxis, New York City, 2000-2014: Implications for Fatality Prevention. *J Public Health Manag Pract* 2020;26(6):548-56.DOI: 10.1097/phh.0000000000001137.
3. Betancor D, Gomez-Lopez A, Villalobos-Vilda C, Nuñez-Borque E, Fernández-Bravo S, De Las Heras Gozalo M, et al. LTP Allergy follow-up study: Development of allergy to new plant foods 10 years later. *Nutrients* 2021;13(7).DOI: 10.3390/nut13072165.
4. Europeia U. Regulamento (UE) N.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Outubro de 2011 relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios. *Jornal Oficial da União Europeia* 2011;22:18-63.
5. Xiang Y, Huang CH, Hu Y, Wen J, Li S, Yi T, et al. Evolution of rosaceae fruit types based on nuclear phylogeny in the context of geological times and genome duplication. *Mol Biol Evol*. 2017;34(2):262-81.DOI: 10.1093/molbev/msw242.
6. Figueira I, Tavares L, Jardim C, Costa I, Terrasso AP, Almeida AF, et al. Blood-brain barrier transport and neuroprotective potential of blackberry-digested polyphenols: an in vitro study. *Eur J Nutr* 2019;58(1):113-30.DOI: 10.1007/s00394-017-1576-y.
7. Bento C, Goncalves AC, Silva B, Silva LR. Peach (*Prunus persica*): Phytochemicals and health benefits. *Food Reviews International* 2022;38(8):1703-34.
8. Sandoval-Ramírez BA, Catalán Ú, Calderón-Pérez L, Companys J, Plagà L, Ludwig IA, et al. The effects and associations of whole-apple intake on diverse cardiovascular risk factors. A narrative review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(22):3862-75.DOI: 10.1080/10408398.2019.1709801.
9. Canton H. Food and agriculture organization of the United Nations—FAO. The Europa directory of international organizations 2021: Routledge; 2021. p. 297-305.
10. Matthes A, Schmitz-Eiberger M. Apple (*Malus domestica* L. Borkh.) Allergen Mal d 1: Effect of cultivar, cultivation system, and storage conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2009;57(22):10548-53.DOI: 10.1021/jf901938q.
11. Sancho AI, Foxall R, Rigby NM, Browne T, Zuidmeer L, van Ree R, et al. Maturity and storage influence on the apple (*Malus domestica*) allergen Mal d 3, a nonspecific lipid transfer protein. *J Agric Food Chem* 2006;54(14):5098-104.DOI: 10.1021/jf0530446.
12. Goodman RE, Breiteneder H. The WHO/IUIS allergen nomenclature. *Allergy* 2019;74(3):429-31.
13. Victorio Puche L, Somoza ML, López-Sánchez JD, Garrido-Arandia M, Díaz-Perales A, Blanca M. Peach Tree Pollen and *Prunus persica* 9 Sensitisation and Allergy in Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(3):212-20.DOI: 10.1159/000502352.
14. Blanca M, Victorio Puche L, Garrido-Arandia M, Martín-Pedraza L, Romero Sahagún A, López-Sánchez JD, et al. Pru p 9, a new allergen eliciting respiratory symptoms in subjects sensitized to peach tree pollen. *PLoS One* 2020;15(3):e0230010.DOI: 10.1371/journal.pone.0230010.
15. Somoza ML, Pérez-Sánchez N, Victorio-Puche L, Martín-Pedraza L, Esteban Rodríguez A, Blanca-López N, et al. Subjects develop tolerance to Pru p 3 but respiratory allergy to Pru p 9: A large study group from a peach exposed population. *PLoS One* 2021;16(8):e0255305.DOI: 10.1371/journal.pone.0255305.
16. ALLERGOME [updated 2023. Allergome database, the platform for allergen knowledge]. Available from: <https://www.allergome.org/>.
17. Giangrieco I, Ricciardi T, Alessandri C, Farina L, Crescenzo R, Tuppo L, et al. ENEA, a peach and apricot IgE-binding protein cross-reacting with the latex major allergen Hev b 5. *Mol Immunol* 2019;112:347-57.DOI: 10.1016/j.molimm.2019.05.007.
18. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI molecular allergology user's guide 2.0. *Pediatric Allergy and Immunology* 2023;34:e13854.
19. Costa J, Mafra I. Rosaceae food allergy: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2023;63(25):7423-60.DOI: 10.1080/10408398.2022.2045897.
20. Barni S, Caimmi D, Chiera F, Comberlati P, Mastrorilli C, Pelosi U, et al. Phenotypes and endotypes of peach allergy: What is new? *Nutrients* 2022;14(5).DOI: 10.3390/nut14050998.
21. Pastorello EA, D'Ambrosio FP, Pravettoni V, Farioli L, Giuffrida G, Monza M, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):371-7. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90090-3.
22. Scheurer S, van Ree R, Vieths S. The Role of Lipid Transfer Proteins as Food and Pollen Allergens Outside the Mediterranean Area. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21(2):7.DOI: 10.1007/s11882-020-00982-w.
23. Petersen A, Kleine-Tebbe J, Scheurer S. Stable plant food allergens I: lipid-transfer proteins. *Molecular allergy diagnostics: innovation for a better patient management* 2017:57-75.
24. Rodrigues-Alves R, Lopez A, Pereira-Santos MC, Lopes-Silva S, Spinola-Santos A, Costa C, et al. Clinical, anamnestic and serological features of peach allergy in Portugal. *International archives of allergy and immunology* 2009;149(1):65-73.
25. Silva MIT, Paulino M, Costa C, Duarte FC, Barbosa MP, Santos MCP. Síndrome LTP: Caracterização do perfil clínico e molecular de sensibilização – método ALEX® MacroArray. *Rev Port Imunoalergologia* 2021;29(4):253-62.
26. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10(5):326-35.DOI: 10.1007/s11882-010-0128-9.
27. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized dou-

- ble-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64(6):876-83. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01921.x.
28. Pastorello EA, Farioli L, Stafylarakis C, Scibilia J, Mirone C, Pravettoni V, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(4):386-7.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2014.01.012.
 29. Salcedo G, Sánchez-Monge R, Barber D, Díaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins: an interface between plant defence and human allergy. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771(6):781-91. DOI: 10.1016/j.bbali.2007.01.001.
 30. Mota I, Gaspar Â, Benito-Garcia F, Correia M, Arêde C, Piedade S, et al. Anaphylaxis caused by lipid transfer proteins: an unpredictable clinical syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46(6):565-70. DOI: 10.1016/j.aller.2018.04.002.
 31. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40(10):1442-60. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.
 32. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42(10):1529-39. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04071.x.
 33. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Martínez A, Figueredo E, Palacios R, de-Las-Heras M, et al. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):688-94. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70343-x.
 34. Rodríguez-Pérez R, Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003;58(7):635-40. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00198.x.
 35. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Bolver T, Quirce S, García-Ara C. Peach allergy in Spanish children: Tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(2):168-72. DOI: 10.1111/pai.12037.
 36. Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):174-95. DOI: 10.1007/s12016-017-8602-y.
 37. Tuppo L, Giangrieco I, Alessandri C, Ricciardi T, Rifaiani C, Ciancamerla M, et al. Pomegranate chitinase III: Identification of a new allergen and analysis of sensitization patterns to chitinases. *Mol Immunol* 2018;103:89-95. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.09.009.
 38. Tuppo L, Alessandri C, Pasquariello MS, Petriccione M, Giangrieco I, Tamburrini M, et al. Pomegranate cultivars: Identification of the new IgE-binding protein pommaclein and analysis of antioxidant variability. *J Agric Food Chem* 2017;65(13):2702-10. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00092.
 39. Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, Ehrenberg AE, Östling J, Poisson A, et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy* 2019;49(4):526-36. DOI: 10.1111/cea.13345.
 40. Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, et al. Peamaclein--a new peach allergenic protein: Similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2013;43(1):128-40. DOI: 10.1111/cea.12028.
 41. Palacín A, Tordesillas L, Gamboa P, Sanchez-Monge R, Cuesta-Herranz J, Sanz ML, et al. Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clin Exp Allergy* 2010;40(9):1422-30. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03578.x.
 42. Palacín A, Rivas LA, Gómez-Casado C, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: A multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS One* 2012;7(9):e44088. DOI: 10.1371/journal.pone.0044088.
 43. Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, Van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010;65(9):1182-8. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02346.x.
 44. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, et al. Food allergy in adults: Substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1920-8.e11. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.044.
 45. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. *Rev Port Imunoalergologia* 2019;27(4):289-307.
 46. Lopes JB, Santa C, Valente C, Presa AR, Sousa MJ, Ferreira AR. Allergy to lipid transfer proteins (LTP) in a pediatric population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2023;55:86-93.
 47. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Basaggio Conrado A, Deschildre A, Gerds J, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy* 2022;77(9):2634-52. DOI: 10.1111/all.15318.
 48. Asero R, Pravettoni V, Scala E, Villalta D. Lipid transfer protein allergy: A review of current controversies. *Clin Exp Allergy* 2022;52(2):222-30. DOI: 10.1111/cea.14049.
 49. Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, Sánchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62(4):408-14. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01284.x.
 50. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 2021;11(3):e12010. DOI: 10.1002/ctlt.12010.
 51. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993;71(5):470-6.

52. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):881-90.DOI: 10.1067/mai.2001.118515.
53. Mastroianni C, Tripodi S, Caffarelli C, Perna S, Di Rienzo-Busincio A, Sfika I, et al. Endotypes of pollen-food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: A molecular classification. *Allergy*. 2016;71(8):1181-91.DOI: 10.1111/all.12888.
54. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(6):561-78.DOI: 10.1080/1744666x.2020.1774366.
55. Kim M, Ahn Y, Yoo Y, Kim DK, Yang HJ, Park HS, et al. Clinical Manifestations and Risk Factors of Anaphylaxis in Pollen-Food Allergy Syndrome. *Yonsei Med J* 2019;60(10):960-8.DOI: 10.3349/ymj.2019.60.10.960.
56. Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, Wang HY, Liu ML, Mao WL, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):224-6.e1-3.DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.015.
57. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis* 2017;5(4):469-79.DOI: 10.1002/iid3.180.
58. Iizuka T, Barre A, Rougé P, Charpin D, Scala E, Baudin B, et al. Gibberellin-regulated proteins: Emergent allergens. *Front Allergy* 2022;3:877553.DOI: 10.3389/falgy.2022.877553.
59. Tuppo L, Alessandri C, Giangrieco I, Tamburrini M, Arriaza RH, Chruszcz M, et al. When the frequencies of sensitization and elicitation of allergic reaction do not correlate-the case of apple gibberellin-regulated protein tested in an Italian population. *Front Allergy* 2021;2:745825.DOI: 10.3389/falgy.2021.745825.
60. Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC, De Blay F. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(6):193-5.
61. Decuyper, II, Van Gasse AL, Cop N, Sabato V, Faber MA, Mertens C, et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy* 2017;72(2):201-6.DOI: 10.1111/all.13043.
62. Asero R, Antonicevili L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150(3):271-7. DOI: 10.1159/000222679.
63. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anaphylaxis: A decade of a nationwide allergy society registry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;32(1):23-32. DOI: 10.18176/jiaci.0515.
64. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy* 2018;48(1):6-12.DOI: 10.1111/cea.13053.
65. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy* 2015;70(8):933-43.DOI: 10.1111/all.12635.
66. Ridolo E, Barone A, Ottoni M, Peveri S, Montagni M, Nicoletta F. Factors and co-factors influencing clinical manifestations in nsLTPs allergy: Between the good and the bad. *Front Allergy* 2023;4:1253304. DOI: 10.3389/falgy.2023.1253304.
67. Skypala JJ, Bartra J, Ebo DG, Antje Faber M, Fernández-Rivas M, Gomez F, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy* 2021;76(8):2433-46.DOI: 10.1111/all.14797.
68. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42(11):1643-53.DOI: 10.1111/cea.12011.
69. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):906-20.DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.001.
70. Gaspar Â, Lozoya C, Carrapatoso I, Prates S, Piedade S. Capítulo I: Da epidemiologia ao tratamento da alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2024;32(4):187-94.
71. García-Gutiérrez I, Medellín DR, Noguera-Mellado B, Lillo Ordoñez MC, Abreu MG, Nogales LJ, et al. Treatment with lipid transfer protein sublingual immunotherapy: Slowing down new sensitizations. *Asia Pac Allergy* 2021;11(1):e6.DOI: 10.5415/apallergy.2021.11.e6.
72. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009;2:6553.DOI: 10.1186/1757-1626-2-6553.
73. Navarro B, Alarcón E, Claver Á, Pascal M, Díaz-Perales A, Cisteró-Bahima A. Oral immunotherapy with peach juice in patients allergic to LTPs. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:60.DOI: 10.1186/s13223-019-0374-x.
74. Beitia JM, Vega Castro A, Cárdenas R, Peña-Arellano MI. Pru p 3 sublingual immunotherapy in patients with lipid transfer protein syndrome: Is it worth? *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182(5):447-54.DOI: 10.1159/000512613.
75. Silva MIT, Paulino M, Duarte FC, Pedro E, Costa C. Safety of 2-day rush induction protocol in sublingual immunotherapy with Pru p 3. *Exploration of Asthma & Allergy* 2023;1(4):142-52.
76. Moura AL, Pereira C, Regateiro FS, Azevedo J, Todo Bom A, Carrapatoso I. Pru p 3 sublingual immunotherapy ultra-rush protocol is safe and clinically effective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51(5):206-12.DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.99.
77. Martín Iglesias MA, García Rodríguez R, Palacios Cañas A, Meneses Sotomayor JV, Clar Castello M, Feo Brito F. Combined LTP sublingual and oral immunotherapy in LTP syndrome: Efficacy and safety. *J Clin Med* 2023;12(5).DOI: 10.3390/jcm12051823.
78. Zamarro Parra MS, Petryk Petryk Y, Carbonell Zamoran J, Carbonell Martínez A. Ultrafast regimen for Pru p3 sublingual immunotherapy (SLIT-Peach®) in patients with anaphylactic LTP-syn-

- drome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2024;56(4):183-7.DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.285.
79. Costa AC, Melo A, Duarte F, Pereira-Barbosa M, Santos MCP. Eficácia e tolerância de imunoterapia sublingual com Pru p 3 em doentes com alergia grave ao pêssigo – evolução clínica e imunológica ao longo de 12 meses. *Rev Port Imunoalergologia* 2015;23(1):11-9.
 80. Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy* 2017;47(3):339-50.DOI: 10.1111/cea.12901.
 81. Palomares F, Gomez F, Bogas G, Campo P, Perkins JR, Diaz-Perales A, et al. Immunological changes induced in peach allergy patients with systemic reactions by Pru p 3 sublingual immunotherapy. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(3).DOI: 10.1002/mnfr.201700669.
 82. González Pérez A, Escudero Pastor AI, Sola Martínez RA, Carbonell Martínez A. Evolution of laboratory parameters in patients with lipid transfer protein syndrome after 3 years of immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2023;51(3):80-4.DOI: 10.15586/aei.v51i3.790.
 83. García BE, González-Mancebo E, Barber D, Martín S, Tabar AI, Díaz de Durana AM, et al. Sublingual immunotherapy in peach allergy: monitoring molecular sensitizations and reactivity to apple fruit and Platanus pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(6):S14-20.
 84. González Pérez A, Carbonell Martínez A, Escudero Pastor AI, Navarro Garrido C, Miralles López JC. Pru p 3 oral immunotherapy efficacy, induced immunological changes and quality of life improvement in patients with LTP syndrome. *Clin Transl Allergy* 2020;10:20.DOI: 10.1186/s13601-020-00325-y.
 85. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014;4:28.DOI: 10.1186/2045-7022-4-28.
 86. Canonica GW, Ansotegui JJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA&#x-b2;LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013;6.DOI: 10.1186/1939-4551-6-17.
 87. Armentia A, Martín-Armentia S, Martín-Armentia B, Santos-Fernández J, Álvarez R, Madrigal B, et al. Is eosinophilic esophagitis an equivalent of pollen allergic asthma? Analysis of biopsies and therapy guided by component resolved diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46(2):181-9.DOI: 10.1016/j.aller.2017.11.001.
 88. Castro Jiménez A, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R, Feo Brito F, Borja Segade J, Galindo Bonilla PA, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of eosinophilic esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42(5):407-14.DOI: 10.1016/j.aller.2013.04.004.
 89. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815.DOI: 10.1111/all.13319.
 90. Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Roqué i Figuls M, Bartra Tomas J, Reyes JM, Pineda de la Losa F, et al. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(11): Cd010522.DOI: 10.1002/14651858.CD010522.pub2.
 91. Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, García-Casado G, et al. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem* 2002;50(26):7738-41.DOI: 10.1021/jf0258398.
 92. Skypala IJ, Cecchi L, Shamji MH, Scala E, Till S. Lipid transfer protein allergy in the United Kingdom: Characterization and comparison with a matched Italian cohort. *Allergy* 2019;74(7):1340-51. DOI: 10.1111/all.13747.