



**Governo do Distrito Federal
Secretaria de Estado de Saúde
Hospital Regional da Asa Sul
Residência Médica em Pediatria**

Alergia Alimentar

**Luciana de Sena
Orientadora: Elisa de Carvalho
Residência Médica em Pediatria**

**Brasília –DF
SES/DF
2007**



**Governo do Distrito Federal
Secretaria de Estado de Saúde
Hospital Regional da Asa Sul
Residência Médica em Pediatria**

Alergia Alimentar

Luciana de Sena

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Elisa de Carvalho.

**Brasília –DF
SES/DF
2007**

Luciana de Sena

Alergia Alimentar

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação da preceptora Dra. Elisa de Carvalho.

Banca examinadora:

Dra. Elisa de Carvalho

Brasília, DF
SES/DF
Janeiro, 2007

Agradecimentos

Agradeço a Dra Elisa de Carvalho pela paciência e orientação ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Dr Bruno Vaz pela compreensão e carinho durante todo o período da residência médica.

Agradeço aos meus colegas pelo estímulo, apoio e companheirismo, agora e sempre.

Agradeço a Deus por Sua proteção e inspiração durante este trabalho.

Resumo

A alergia alimentar, definida como uma resposta imune às proteínas alimentares, afeta cerca de 6% das crianças e 3-4% dos adultos. Reações alérgicas induzidas por alimentos são responsáveis por uma variedade de sintomas envolvendo a pele, o trato gastrointestinal e o trato respiratório, podendo ser causada por mecanismos não mediados por IgE (celulares). Nossa compreensão sobre como a alergia alimentar representa uma alteração da tolerância oral normal está em evolução. Apesar de qualquer alimento ser capaz de provocar uma reação, relativamente poucos deles são responsáveis pela vasta maioria das reações alérgicas: leite, ovos, amendoins, castanhas, peixes e frutos-do-mar. Um seguimento adequado para o diagnóstico inclui uma história minuciosa, acompanhada por exames laboratoriais, dietas de eliminação e modificações alimentares para sua confirmação. Muitos alérgenos alimentares têm sido caracterizados em nível molecular, o que tem aumentado nossa compreensão sobre a imunopatogênese da alergia alimentar e poderá levar a novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. Atualmente, o manejo das alergias alimentares consiste na educação do paciente em evitar a ingestão dos alérgenos desencadeantes e no início da terapia em caso de ingestão acidental.

Abstract

Food allergy, defined as an adverse immune response to food proteins, affects as many as 6% of young children and 3% to 4% of adults. Food-induced allergic reactions are responsible for a variety of symptoms involving the skin, gastrointestinal tract, and respiratory tract and might be caused by IgE-mediated and non-IgE-mediated (cellular) mechanisms. Our understanding of how food allergy represents an abrogation of normal oral tolerance is evolving. Although any food can provoke a reaction, relatively few foods are responsible for the vast majority of significant food-induced allergic reactions: milk, egg, peanuts, tree nuts, fish, and shellfish. A systematic approach to diagnosis includes a careful history, followed by laboratory studies, elimination diets, and often food challenges to confirm a diagnosis. Many food allergens have been characterized at a molecular level, which has increased our understanding of the immunopathogenesis of food allergy and might soon lead to novel diagnostic and therapeutic approaches. Currently, management of food allergy consists of educating the patient to avoid ingesting the responsible allergen and to initiate therapy in case of a unintended ingestion.

SUMÁRIO

- 1.0 INTRODUÇÃO, 8**
- 2.0 OBJETIVOS, 10**
- 3.0 MÉTODOS, 11**
- 4.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, 12**
 - 4.1 CONCEITOS E TERMINOLOGIA, 12**
 - 4.2 PATOGÊNESE, 14**
 - 4.2.1 INDUÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL, 16**
 - 4.2.2 GENÉTICA, 21**
 - 4.2.3 ALÉRGENOS ALIMENTARES, 21**
 - 4.3 QUADRO CLÍNICO, 22**
 - 4.3.1 MANIFESTAÇÕES DO TRATO GASTRINTESTINAL, 23**
 - 4.3.2 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS, 30**
 - 4.3.3 MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS, 33**
 - 4.4 DIAGNÓSTICO, 34**
 - 4.4.1 EXPOSIÇÃO ORAL AO ALIMENTO, 36**
 - 4.4.2 TESTES LABORATORIAIS, 41**
 - 4.5 TRATAMENTO, 45**
 - 4.6 EVOLUÇÃO, 50**
 - 4.7 PREVENÇÃO DA ALERGIA ALIMENTAR, 51**
- 5.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS, 54**

1.0 Introdução

A alergia alimentar (AA) é uma reação adversa às proteínas alimentares mediada por uma resposta imune em pacientes predispostos geneticamente. A resposta imunológica gera uma variedade de sintomas e manifestações clínicas expressas em diversos sistemas orgânicos, tais como a pele, o trato respiratório e o gastrointestinal. Quanto à prevalência, acomete cerca de 6% das crianças e 3 a 4% dos adultos. As alergias alimentares afetam especialmente as crianças por estas apresentarem a barreira intestinal imatura e um sistema imunológico que ainda está desenvolvendo a sua habilidade de tolerar as proteínas alimentares. A identificação e a eliminação das proteínas alergênicas da dieta devem levar à resolução dos sintomas. Na criança, o maior representante alimentar é a proteína do leite de vaca (2,5%), embora seja comum a presença de alergia a várias proteínas, como a de ovos (1,3%), amendoins (0,8%), trigo (0,4%), castanhas (0,2%), peixes (0,1%) e mariscos (0,1%).¹ O reconhecimento e diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) são difíceis, uma vez que não há um teste único ou combinação de exames que definam este diagnóstico. Em países desenvolvidos, a APLV afeta entre 2% e 7,5% das crianças, especialmente nos primeiros meses de vida. Em recente inquérito epidemiológico brasileiro, realizado em consultórios de gastroenterologistas pediátricos com 9.478 crianças, 7,3% apresentaram suspeita de alergia alimentar. Entre estas, o alimento envolvido foi o leite de vaca em 540 (77%); soja em 61(8,7%); ovo em 19 (2,7%) e outros alimentos em 80 (11,6%). Nota-se a importância da APLV no contexto dos pacientes com alguma alergia alimentar e também da pediatria como um todo.² A prevalência da alergia alimentar é maior nos primeiros anos de vida, afetando cerca de 6% das crianças abaixo de 3 anos de idade. Comumente a maioria das crianças com APLV inicia as manifestações clínicas no

primeiro ano de vida e desenvolve a tolerância, em 80% dos casos, aos 5 anos de vida.^{1,7} Cerca de 60% das crianças com APLV apresentam reações alérgicas mediadas por IgE, 25% delas mantêm esta sensibilidade até a segunda década de vida e em 35% dos casos, estes pacientes também irão manifestar alergia a outros alimentos.³ Embora se acreditasse que as pessoas alérgicas raramente adquiriam a tolerância à proteína do amendoim, nozes e frutos do mar, especificamente para a proteína do amendoim, este fato ocorre em 20% das crianças, por volta dos 5 anos de idade (a recorrência também é possível)⁴. Estudos recentes, na Inglaterra e nos EUA, têm demonstrado que a alergia ao amendoim dobrou na última década em crianças. Adultos geralmente têm mais alergia a mariscos (2%), amendoins (0,6%), castanhas (0,5%) e peixes (0,4%). Reações a frutas e vegetais são comuns (cerca de 5%) mas, usualmente, não severas. Alergia a sementes (ex. gergelim) têm apresentado aumento em sua incidência.¹ Cerca de 35% das crianças com dermatite atópica, moderada a grave, apresentam alergia alimentar mediada por IgE e cerca de 6 a 8% das crianças asmáticas têm chiado induzido por alimentos.^{5,13} Além disto, a alergia alimentar parece ser a única causa mais importante de anafilaxia fora dos hospitais e provavelmente leva ao atendimento de cerca de 30 casos tratados nas emergências dos hospitais a cada ano, nos EUA.⁶

2.0 Objetivos

2.1 Geral:

Oferecer ao pediatra geral noções mais apuradas sobre os conceitos de alergia alimentar, enfatizando a alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

2.2 Específico:

Apresentar as manifestações clínicas da alergia alimentar na infância, bem como o seu manejo terapêutico, habilitando o pediatra a reconhecê-las e aplicar estes conhecimentos em sua prática diária.

3.0 Métodos

Revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional abrangendo artigos originais, capítulos de livros, manuais e sites de instituições ligadas à pesquisa sobre alergia alimentar.

4.0 Revisão Bibliográfica

4.1 Conceitos e terminologia

Denomina-se reação adversa a um alimento qualquer resposta clínica anormal seguida à ingestão de um alimento ou aditivo alimentar. As reações adversas a alimentos dividem-se em reações tóxicas e não tóxicas. As reações não tóxicas podem ser de intolerância ou de hipersensibilidade^{1,7}. Aversões alimentares também podem mimetizar reações adversas, mas não são reproduzidas quando o paciente ingere o alimento durante estudos cegos.

INTOLERÂNCIA ALIMENTAR: manifestação adversa a um alimento não relacionada a mecanismo imunológico. É causada por alimentos que contêm substâncias tóxicas ou com propriedades farmacológicas (como a cafeína, tiramina), contaminantes químicos ou microbianos, ou que causam reações idiossincrásicas e/ou doenças metabólicas (frutosemia, fenilcetonúria, por exemplo), ou ainda, ocorre devido a deficiências enzimáticas (como a intolerância à lactose).³

Quanto à intolerância à lactose, na maioria da população o padrão da atividade lactásica durante o desenvolvimento é caracterizado por um aumento durante o período fetal tardio que prossegue até elevados níveis por volta do nascimento. A produção de lactase declina na infância tardia, alcançando um nível estacionário na idade pré-escolar e baixos níveis de atividade na idade adulta.

1. Deficiência primária de lactase (congênita): Anormalidade genética muito rara, herdada por mecanismo autossômico recessivo, na qual a atividade lactásica na borda em escova intestinal inexistente ou é muito baixa no lactente, ao nascimento. Clinicamente, esse transtorno é controlado por dieta isenta de lactose.

2. Redução da atividade de lactase com a idade: Refere-se à redução normal da atividade lactásica com o aumento da idade. A idade na qual a atividade lactásica declina e a frequência da má digestão da lactose dependerá de fatores étnicos e da integridade da mucosa intestinal..

3. Deficiência secundária da lactase: É uma deficiência de lactase temporária e adquirida, resultante de lesão da mucosa intestinal. Essa hipolactasia secundária é mais frequente em lactentes e crianças do que em adultos. Uma vez que a lactase é uma enzima da borda em escova, qualquer condição que cause lesão da mucosa intestinal pode induzir uma diminuição da atividade lactásica. A lactase é a primeira enzima a ser afetada e a última a ser recuperada, e tem sido demonstrado que a atividade da lactase declina com o aumento do grau de injúria intestinal em crianças de 24 meses de idade ou menos. Além da gastroenterite infecciosa, outras doenças e condições podem afetar a mucosa do jejuno como as graves infecções por parasitas (giardíase), enteropatia por sensibilidade ao glúten (doença celíaca), desnutrição, administração de alguns antibióticos e doença de Crohn envolvendo o intestino delgado.⁸

ALERGIA ALIMENTAR: Reação adversa ao componente protéico do alimento e envolve mecanismo imunológico. As substâncias que causam esta reação anormal no sistema imunológico são chamadas de alérgenos. Estas proteínas alergênicas tendem a ser relativamente resistentes à desnaturação por calor ou degradação pelas proteases gastrintestinais.^{1,3,9} A alergenicidade das proteínas pode ser reduzida por tratamento enzimático ou térmico combinado ao enzimático, ou ainda por ultrafiltração. Apenas fórmulas contendo aminoácidos puros são

consideradas não-alergênicas. No caso da alergia ao leite de vaca, as reações são direcionadas contra as frações protéicas, tais como beta-lactoglobulina e caseína. Estas duas frações são as mais alergênicas e as mais resistentes ao calor. Há, porém, pelo menos 20 proteínas no leite de vaca que podem funcionar como alérgenos.¹⁰

Intolerância à lactose e alergia à proteína do leite de vaca são condições frequentemente confundidas, tanto por familiares como por profissionais de saúde. É fundamental determinar o diagnóstico preciso, em virtude da diferença básica na terapia nutricional destas duas condições. Na intolerância à lactose, leite e derivados podem ser consumidos em quantidades pequenas, enquanto que na APLV, a dieta deve ser absolutamente isenta dos mesmos.^{10,11}

4.2 PATOGÊNESE

A alergia ocorre por uma disfunção no sistema imune, que reage de maneira exagerada e inadequada a substâncias que são inaladas ou ingeridas, e que normalmente são bem toleradas¹². Os primeiros meses de vida são o período crítico durante o qual a exposição aos alérgenos pode levar à sensibilização e subsequente desenvolvimento de manifestações alérgicas. A atividade enzimática é menor no período neonatal e o sistema de defesa pela IgA não é totalmente maduro até os 4 anos de idade. Conseqüentemente, o estado imaturo da barreira mucosa desempenha um importante papel neste aumento da prevalência das infecções gastrintestinais e alergia alimentar vista nos primeiros anos de vida^{1,13}. Em crianças saudáveis, o desenvolvimento fisiológico do sistema imune envolve o equilíbrio entre a resposta Th2 (envolvida com a alergia e que predomina ao nascimento) e a resposta Th1 (relacionada à proteção imunológica).¹³

Em lactentes com predisposição genética para o desenvolvimento da alergia e em um número considerável de lactentes com fatores de risco não facilmente identificáveis, este equilíbrio não ocorre. A exposição ambiental precoce exerce importante influência e, assim, a alergia alimentar aumenta conforme as condições materiais melhoram.¹⁴

A principal porta de entrada para substâncias estranhas, microrganismos e antígenos alimentares é o trato gastrointestinal, e por isto mesmo é o maior órgão imunológico do organismo. A barreira gastrointestinal é formada por uma extensa superfície de mucosa, onde ocorrem a absorção de alimentos e eliminação dos produtos não desejados, através de propriedades celulares e físico-químicas. A barreira física é formada pela junção das células epiteliais através das junções firmes intercelulares e pela camada de muco, que coleta partículas, bactérias e vírus e ainda por outros fatores químicos, como o trefoil, que auxilia na restauração da integridade da barreira, e das enzimas da borda em escova e luminais, sais biliares e pH extremos, os quais, em conjunto, destroem o patógeno ou tornam os antígenos não imunogênicos¹⁴. Em adição, a IgA, o mais abundante isotipo de imunoglobulina na secreção mucosa, provê proteção contra antígenos bacterianos. Para a propriedade de desenvolvimento da função da barreira mucosa e o trabalho imunoregulador, as infecções bacterianas, lipopolissacarídeos de bactérias Gram negativas e microflora comensal do trato gastrointestinal (TGI) parecem ser estimulantes necessários para o desenvolvimento da resposta imune Th1 (“hipótese da higiene”)^{3,8, 15,16}.

O sistema imune tem dois mecanismos de ação principais:

- Imunidade inata (ou não específica), que fornece proteção imediata contra patógenos invasores.
- Imunidade adquirida (ou específica), treinada para reconhecer os antígenos invasores e intensificar a resposta imunológica.

A resposta do sistema imune inato (células natural Killer, polimorfonucleares, macrófagos, células epiteliais e “TOLL-LIKE receptors”) e a resposta adaptativa (linfócitos intraepiteliais e da lâmina própria, placas de Peyer, IgA secretora e citocinas) promovem, em conjunto, uma barreira ativa aos antígenos estranhos. Contudo, em recém-nascidos, a imaturidade de vários componentes da barreira intestinal e do sistema imune reduz a eficiência da barreira mucosa. Por exemplo, a atividade enzimática imatura do período neonatal e do sistema IgA secretor, até os 4 anos de vida, podem ser responsáveis pelo aumento da prevalência de infecções gastrintestinais e alergia alimentar. Ainda assim, após o amadurecimento da barreira mucosa intestinal, 2% dos antígenos alimentares são absorvidos e transportados através da mucosa intestinal, de forma imunologicamente intacta.¹⁷

4.2.1 INDUÇÃO DA TOLERÂNCIA ORAL

O trato gastrintestinal está em constante contato com antígenos alimentares estranhos através da ingestão alimentar. No entanto, raramente ocorrem sintomas clínicos devido ao desenvolvimento da tolerância oral¹⁸. A tolerância oral, descrita por Chase em 1946, refere-se ao estado de inibição ativa da resposta a um antígeno por meio de uma exposição prévia, pela via oral. As proteínas ingeridas da dieta são sujeitas a degradação e destruição de seus epítomos conformacionais pela acidez gástrica e enzimas digestivas luminiais resultando, em muitos casos, na destruição de epítomos imunogênicos da proteína. Outros fatores que se relacionam com a digestão das proteínas são a peristalse intestinal e o efeito protetor do muco produzido pelas células intestinais, prevenindo o contato do epitélio com algumas proteínas. Aquelas proteínas da dieta que escapam da digestão luminal e, conseqüentemente têm contato com o epitélio, podem

gerar um série de modificações na resposta imunológica¹⁸ Os mecanismos da tolerância oral não estão totalmente esclarecidos, mas estudos recentes sugerem a participação de várias células apresentadoras de antígenos, especialmente as células epiteliais intestinais, células dendríticas e células T reguladoras^{1,18}

Cinco diferentes tipos de células T foram identificados na imunidade da mucosa intestinal: células Th3, uma população de células CD4 que secretam o fator de crescimento e transformação- β (TGF- β); as células Tr1, células CD4+ que secretam IL-10; células T reguladoras CD4+CD25+; células T supressoras CD8+ e células T gama δ .^{1, 19}

As células epiteliais intestinais podem processar o antígeno e apresentá-lo à célula T, sobre o complexo MHC classe II. Porém, não geram um segundo estímulo, fato fundamental para o processo de tolerância oral aos alimentos.

Por outro lado, as células dendríticas da lâmina própria e a placa de Peyer expressam as citocinas IL-10 e IL-4, contribuindo para a tolerância oral. Nos últimos anos, tem surgido grande interesse no papel da microbiota comensal intestinal na resposta imune da mucosa, estimada em 10^{12} e 10^{14} bactérias por grama de tecido colônico. A microbiota intestinal é bem estabelecida nas primeiras 24h após o nascimento e permanece relativamente estável ao longo da vida, dependendo da flora bacteriana materna, da genética e do ambiente local. A importância da microbiota intestinal no desenvolvimento da tolerância oral é sugerida por trabalhos experimentais, em que ratos, submetidos a ambiente estéril desde o nascimento, apresentaram falha no desenvolvimento da tolerância oral^{1, 18, 20}

Há uma hipótese de que a alergia alimentar represente uma predisposição genética individual à quebra da tolerância imunológica aos alimentos. Após a ingestão de proteína estranha, a proteína intacta (ou seus peptídeos) é absorvida através da barreira mucosa, passando

a interagir com os linfócitos T e B, direta ou indiretamente através da colaboração de células apresentadoras de antígenos. Estas são representadas pelos macrófagos e células dendríticas ou células especializadas (células M). Ambos os caminhos envolvem um processo imunológico ativo, onde a célula T reconhece o antígeno, via interação do receptor da célula T (RCT) com o complexo de moléculas de histocompatibilidade maior (MHC classes I e II).¹⁹

A resposta do sistema imune utiliza dois caminhos diferentes na apresentação do antígeno:

- Caminho externo, em que o antígeno externo é processado no caminho endocítico e apresenta-se à célula T, sobre a membrana da célula apresentadora de antígeno com uma molécula MHC classe II
- Caminho endógeno, em que o antígeno endógeno é processado no caminho citosólico e apresentado na membrana da célula alvo com uma molécula de classe MHC I.

Para a geração de uma resposta imune completa, as células T necessitam de dois sinais distintos para ativação e subsequente proliferação em células efetoras:

1. sinal inicial gerado pela interação do complexo CAA- CD3
2. sinal de co- estímulo, provido pela interação entre CD28 e a CAA.

A maioria das proteínas absorvidas no intestino delgado é apresentada aos linfócitos T e B e mediada pelo MHC classe II na ausência de células dendríticas, resultando em ausência de resposta imunológica, ou seja, tolerância. Porém, se a célula escapar da digestão, alcançar o íleo terminal, for processada pela célula M e as células dendríticas e a célula T receber sinais distintos, ocorrerá então a sua ativação através do sistema MHC II, resultando em resposta imune completa e alergia alimentar. Neste ponto, as células T e B são ativadas nas placas de Peyer e preparadas para atravessar os folículos linfóides, no sistema linfático, e se dirigir para a

circulação. A ativação dos linfócitos T e B e a migração para algum alvo específico como trato gastrointestinal, sistema respiratório, pele ou SNC ocorrem através de um processo chamado *homing*.^{19, 20}

A manifestação clínica da AA é o resultado do dano imunológico mediado pela interação dos antígenos alimentares com elementos contíguos à mucosa associados ao tecido linfóide (MALT) em órgãos afetados, o que parece ser modulado pelo relativo desequilíbrio das respostas Th1/ Th2. As alterações clínicas associadas à AA são IgE mediadas ou não IgE mediadas ou formas mistas e são classificadas de acordo com o sistema MALT envolvido e órgão afetado.^{3,8,14}

- Reação mediada por IgE :o anticorpo IgE alimentar específico se liga ao receptor de alta afinidade sobre a superfície dos mastócitos e basófilos. Estas células são ativadas, liberando mediadores (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), com conseqüente vasodilatação, contração da musculatura lisa e influxo de outras células inflamatórias. Ocorrem então sintomas relacionados não somente ao trato gastrointestinal, como vômitos, dor abdominal, diarreia, prurido orofaríngeo, mas também sintomas cutâneos como urticária, angioedema, sintomas respiratórios altos e baixos (rinite ou chiado) e sintomas cardiovasculares, incluindo o choque anafilático. Assim, as reações gastrintestinais mediadas por IgE geralmente são agudas e raramente limitas ao TGI.^{3,8,14}
- Reação não mediada por IgE ou mediada por células: sintomas subagudos e crônicos presumidamente causadas por determinadas proteínas alimentares. Ocorrem em virtude da elaboração de várias citocinas secretadas por células apresentadoras de antígenos, após reconhecimento das proteínas alimentares envolvidas.³ Exemplos mais comuns são a doença celíaca, a enteropatia do leite de vaca e a enterocolite pela proteína alimentar.^{21,22}

- Reações mistas (IgE e células): alergias que se apresentam com sintomas crônicos causados por reatividade mediada por IgE. Um exemplo é o desenvolvimento de sintomas gastrintestinais agudos durante exposição alimentar em crianças com dermatite atópica.³

Quadro 1 – Manifestações clínicas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido

Manifestações	IgE	Mistas	Células
Digestivas	Síndrome de alergia oral Anafilaxia gastrintestinal Choque Anafilático (manifestação generalizada)	Esofagite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Proctocolite Enterocolite Enteropatia Doença celíaca RGE Constipação
Cutâneas	Urticária e angioedema Rash morbiliforme	Dermatite atópica	Dermatite de contato Dermatite herpetiforme
Respiratórias	Rinite aguda Broncoespasmo	Asma	Hemossiderose Pulmonar Induzida por Alimentos (S. Heiner)

Adaptado de Sampson HA Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805-19

4.2.2 GENÉTICA

O processo alérgico que resulta na alergia alimentar envolve genes que regulam o processamento de antígenos no intestino, que desenvolvem a resposta imune e o direcionamento para o órgão alvo envolvido no processo alérgico. Um gene que tem sido investigado é o N-acetiltransferase 2 (NAT2). Muitos genes responsáveis por doenças atópicas também estão implicados na AA e há muitos a serem descobertos, principalmente aqueles associados à resposta imune.²³

4.2.3 ALÉRGENOS ALIMENTARES

Os principais alimentos que causam AA são o leite, o ovo e o amendoim, na faixa etária pediátrica. Já em adultos os mais comuns são o amendoim, nozes, peixe e mariscos. Os hábitos alimentares regionais e métodos de preparo dos alimentos desempenham papel importante na prevalência da AA em vários países. A sensibilização dos alérgenos alimentares pode ocorrer no trato gastrintestinal (alergia alimentar de classe 1) ou em consequência da sensibilização a inalantes alérgenos (classe 2). Os principais alérgenos alimentares da classe 1 são glicoproteínas solúveis em água, do tamanho de 70 Kd e estáveis após a ação do calor, do ácido e da protease. Já os de classe 2 são sensibilizados após inalarem o pólen (ex. síndrome da alergia oral).

A maioria dos alérgenos de classe 2 possui epítomos termolábeis, susceptíveis à degradação enzimática, porém difíceis de ser isolados, dificultando a obtenção de extrato padrão satisfatório para teste cutâneo. Nos últimos 5 anos, porém, foram extraídos, de foram isolada e

recombinada, a maioria dos DNA dessas proteínas, permitindo a obtenção de material mais apropriado para o diagnóstico e tratamento num futuro próximo^{7, 8, 24}.

4.3 Quadro clínico

As manifestações da AA ocorrem no início da infância e geralmente envolvem o trato gastrointestinal na maioria das vezes, mas também podem ser sistêmicas. As principais manifestações no trato gastrointestinal são: dor, náuseas, vômitos e diarreia. Pode haver má absorção ou perda entérica de proteína, com edema e déficit de crescimento. Não há especificidade de sinais e sintomas. As doenças alérgicas, metabólicas, processos inflamatórios e distúrbios da motilidade gastrointestinal podem produzir sinais e sintomas semelhantes. Torna-se fundamental observar dados de ocorrência do quadro sintomático quando da introdução de novos grupos alimentares, em especial nos lactentes. Muitos iniciam as manifestações quando há interrupção do aleitamento materno exclusivo, quando passam a receber fórmulas à base do leite de vaca, embora parte dos lactentes apresente o início dos sintomas durante o aleitamento materno exclusivo, devido à presença de frações alergênicas de proteínas consumidas pela mãe.^{25,26}

Quando se discute *failure to thrive* (déficit de crescimento), a alergia alimentar é parte obrigatória no diagnóstico diferencial. *Failure to thrive* deve ser caracterizada em crianças com idade inferior a 2 anos de idade que tenham peso abaixo do percentil 5 em mais de uma consulta, peso para idade inferior a 80% do valor de referência ou evolução negativa do peso que cruze mais de 2 linhas dos seguintes percentis: 90, 75, 50, 25, 10 e 5. O déficit nutricional pode ser

conseqüente, também, da adoção de dietas de exclusão do leite de vaca inapropriadas para atender às necessidades nutricionais.

4.3.1 Manifestações do trato gastrintestinal

A *hipersensibilidade gastrintestinal imediata* ocorre minutos ou poucas horas após a exposição ao alérgeno. As reações podem ser de intensidade variável e incluem náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia. A diarreia pode acompanhar os sintomas iniciais após algumas horas. O mecanismo envolvido, nesta reação, é mediado por anticorpos IgE e dirigido contra a proteína alimentar. Estes anticorpos IgE promovem a liberação de mediadores específicos, tais como histamina, através dos mastócitos. Em muitos casos, há concomitância de manifestações atópicas, como urticária e/ou sintomas respiratórios. Crianças com doenças atópicas têm maior prevalência de alergia alimentar ; cerca de 35% com dermatite moderada a severa têm alergia alimentar IgE mediada e 6 a 8 % de crianças asmáticas têm crises induzidas por alimentos^{1,3, 27} Exposições repetitivas podem resultar em reação anafilática grave. As proteínas responsáveis pelas reações de hipersensibilidade imediata são geralmente: leite de vaca, ovo, trigo e soja, com a característica de desaparecimento dos sintomas ao longo da infância, enquanto que no caso do amendoim, nozes e frutos do mar, os sintomas persistem, após a sua ingestão, ao longo da vida. As crianças com dermatite atópica e anticorpo específico IgE após a exposição oral à proteína alergênica, habitualmente apresentam manifestações gastrintestinais. Estimativas recentes sugerem que a alergia alimentar mediada por IgE afeta 3.5% a 4 % dos americanos^{1,3}

A *Síndrome da alergia oral (Síndrome alimento-pólen)* é, em geral, descrita em crianças maiores. Um número significativo de pacientes apresenta alergia respiratória aos aero-alérgenos e, concomitantemente, alergia a vegetais, tais como morango, banana, kiwi, tomate, pêra, nozes e cenoura. Os adolescentes e adultos têm história sazonal de rinite alérgica e alergia alimentar, com sensibilização prévia através da rota respiratória de pólenes que contêm proteínas homólogas às aquelas encontradas nestes vegetais e frutas. Estas proteínas são termolábeis e não causam alergia, se ingeridas após o seu cozimento. As reações são de caráter imediato, com edema de lábios, intumescimento da língua, prurido e inchaço palpebral. Cerca de 9% dos indivíduos apresentam reações alérgicas restritas à boca e 1 a 2% reações graves. Os testes cutâneos usando extratos frescos das frutas responsáveis são caracteristicamente positivos.

A *Esofagite eosinofílica e a Gastrenterite eosinofílica* são quadros que têm sido descritos em crianças maiores, inclusive adolescentes. O mecanismo envolvido é tanto mediado por célula quanto mediado por anticorpos IgE (misto). Os sintomas básicos são náuseas, disfagia, vômitos e dores epigástricas. Muitos pacientes demonstram atopia e manifestações respiratórias. Uma parte deles têm eosinofilia no sangue periférico (cerca de 50% dos pacientes).⁷ A pHmetria esofágica é normal na maior parte dos casos e a resposta ao tratamento habitual anti-refluxo é negativa. O esôfago muitas vezes é acometido no terço médio. A biópsia revela hiperplasia da camada basal, alongamento das papilas e significativo aumento de eosinófilos na mucosa, atingindo número acima de 20, por campo de 400 vezes de aumento. O curso evolutivo pode ser crônico, com recaídas durante toda a infância, podendo progredir para a vida adulta. O tratamento inclui esteróide oral, além da dieta de exclusão, nos casos com envolvimento de hipersensibilidade às proteínas alimentares, embora não exerça ação benéfica em alguns casos.

Orenstein et al ²⁸ observaram 13/19 crianças portadoras de esofagite eosinofílica, com Rast ou Prick teste positivo; 12/13 crianças desta série foram submetidas à dieta de exclusão de alérgenos, sendo que 10/12 crianças com aderência à dieta apresentaram resolução dos sintomas. Sete dos 10 pacientes receberam medicações simultaneamente (esteróide:3; medicação anti-refluxo:3; cromoglicato de sódio e fundoplicatura :1), sendo observado que os escapes da dieta de exclusão foram acompanhados de recorrência dos sintomas. Kelly et ²⁹ al avaliaram 10 pacientes que foram submetidos sem sucesso ao tratamento clínico para RGE ou fundoplicatura, porém, na revisão da biópsia esofágica apresentavam eosinofilia exuberante. Estes pacientes foram submetidos à fórmula de aminoácidos. Oito de 10 pacientes evoluíram com resolução dos sintomas e 2 apresentaram redução significativa dos sintomas em 2-6 semanas após o uso da dieta especial. Os pacientes também apresentaram redução do número de eosinófilos de 40 para 0,5/campo de alta resolução. Os alérgenos identificados foram: leite de vaca, soja, ovo, amendoim e trigo. A correlação entre o provável alimento causal e o teste cutâneo foi pequena.³⁰

As crianças com *Proctite/ Proctocolite induzida por proteínas alimentares* apresentam, geralmente, aparência saudável, porém há presença de pequena quantidade de estrias e muco visível nas fezes e raramente anemia. O início das manifestações ocorre nos primeiros meses de vida, com média de idade de diagnóstico de 2 meses. O diagnóstico diferencial inclui causas infecciosas, fissuras anais e doença intestinal inflamatória. A falta de sintomas sistêmicos, vômitos, diarreia e de déficit de crescimento, auxiliam a diferenciação com outras doenças alérgicas do trato alérgicas do trato gastrintestinal. O gatilho desencadeador da doença é, geralmente, o leite de vaca e, menos frequentemente, a soja. A maioria das crianças manifesta a doença enquanto está recebendo o leite materno, como resultado da ingestão de proteínas maternas excretadas no leite materno. A doença também tem sido observada em algumas crianças

recebendo hidrolisados de caseína. O exame endoscópico é raramente indicado, mas, quando realizado, pode mostrar edema e erosões. A biópsia revela infiltração eosinofílica e, às vezes, hiperplasia nodular linfóide. O mecanismo envolvido na doença não é conhecido, mas não está associado à IgE e o teste cutâneo (Prick teste) e o Rast são caracteristicamente negativos. O diagnóstico é obtido através do desaparecimento dos sinais clínicos após a eliminação da proteína alimentar causal da dieta. Para as crianças alimentadas com leite materno deve-se orientar a eliminação do leite de vaca e derivados por parte da mãe (e, algumas vezes, a soja, o ovo e outros alimentos). O sangramento intestinal geralmente cessa após 72h de exclusão das proteínas causadoras dos sintomas. Se a manipulação da dieta materna não for capaz de cessar o sangramento intestinal da criança, outros diagnósticos devem ser excluídos, com a realização de cultura de fezes e biópsia intestinal. Apenas se a dieta materna ficar muito restrita, nos casos de alergia a múltiplos alimentos, deve-se pensar na substituição do leite materno pelas fórmulas infantis com proteína hidrolisada, medida esta que, na maioria dos casos, conduz à resolução do sangramento intestinal. Algumas vezes, em crianças que mantêm o sangramento intestinal, apesar de estarem recebendo fórmulas hidrolisadas, a substituição por fórmulas de aminoácidos é necessária. A doença é resolvida ao redor de 1-2 anos de idade e a proteína alimentar causal poderá então ser reintroduzida gradualmente na dieta. Como a doença não é mediada por IgE, exceto quando há a concomitância de manifestações de doença atópica, não são necessários os testes para detecção de anticorpos IgE^{30,31}.

A Enteropatia por alergia alimentar é caracterizada pela diarreia protraída, vômitos, má absorção e déficit de crescimento, com início dessas manifestações na infância. A enteropatia perdedora de proteína pode levar ao edema, distensão abdominal e, às vezes, anemia. De acordo com a extensão do processo, podem ocorrer esteatorréia moderada e perda fecal de graus

variáveis. Outros diagnósticos devem ser considerados, como infecção, alterações metabólicas, linfangiectasia e doença celíaca.^{30,31} A doença é causada pela reação imune, mais comumente à proteína do leite de vaca e, algumas vezes, a outras proteínas, como a soja, outros grãos de cereais, ovo e frutos do mar. O diagnóstico baseia-se na combinação de achados clínicos, manifestações após a ingestão de alguns alimentos, melhora dos sintomas após a eliminação dos mesmos e exames endoscópicos e biópsia. A biópsia intestinal revela alterações variáveis nos vilos do intestino delgado, aumento do comprimento das criptas, linfócitos intraepiteliais e alguns eosinófilos. Embora sem ser específico, o aumento da alfa-1 antitripsina nas fezes pode ser útil ao diagnóstico e mesmo para o seguimento dos casos; entretanto, o diagnóstico definitivo exige os testes de exclusão e desencadeamento. O mecanismo imune envolvido é a resposta da célula T e não é associado a anticorpos IgE. Embora a apresentação possa simular a doença celíaca, esta enteropatia tem a característica de se resolver após 1-2 anos de idade, mas pode persistir até o final da infância.

Enterocolite às proteínas alimentares decorre de uma reação imunológica mediada por células, com envolvimento do intestino delgado e grosso. Ocorre em geral nos primeiros meses de vida ou logo após o desmame. Os sintomas observados em crianças com enterocolite às proteínas são similares, porém mais graves do que na enteropatia às proteínas alimentares. Também podem ser produzidos tanto pelo leite de vaca quanto pelas fórmulas à base de soja. Outras proteínas podem estar implicadas, incluindo o arroz, a aveia, outros grãos de cereais e aves domésticas. Devem ser lembrados os diagnósticos diferenciais, como as enterocolites não alérgicas, tais como, infecciosa e neonatal.³⁰

Durante a ingestão crônica e intermitente da proteína alimentar causal, as crianças podem apresentar vômitos, diarreia, desidratação, letargia, acidose e meta-hemoglobinemia. Algumas vezes, essas crianças podem ter aspecto toxemiado, acompanhado de aumento do número de

polimorfonucleares no sangue periférico. A resolução dos sintomas ocorrerá após a exclusão apropriada dos alérgenos da dieta. Uma característica desta apresentação é o início tardio dos sintomas após a reintrodução da proteína (cerca de 2 h), usando-se a exposição oral do alimento suspeito, para confirmação diagnóstica. Esta confirmação inclui então a pesquisa negativa de outras causas, melhora clínica após a exclusão da proteína causal, reação positiva após a exposição oral à proteína causal, resultando em vômitos e diarreia e evidências de inflamação gastrointestinal através de exames de fezes para pesquisa de sangue, eosinófilos e aumento de leucócitos. Deve-se ter cautela na realização da exposição oral, devido ao risco potencial de choque anafilático em 20% dos pacientes. O diagnóstico é feito sem a biópsia na maioria dos casos, mas quando realizado, em crianças sintomáticas, pode revelar abscessos crípticos e inflamação celular difusa, com predomínio de plasmócitos. A biópsia de delgado revela edema, inflamação aguda, e leve dano das vilosidades. O mecanismo envolvido nesta condição é uma resposta à célula T específica ao leite, com a elaboração do fator de necrose tumoral. Eventualmente, uma pequena parcela de pacientes pode também apresentar formação de anticorpo anti IgE. Muitos alimentos são causadores desta resposta imunológica que reflete um problema global na tolerância imune destas crianças. O tratamento deve considerar a possibilidade de alergia à proteína do leite de vaca e da soja, simultaneamente e, portanto, as fórmulas infantis extensamente hidrolisadas estão indicadas. Se os sintomas não desaparecerem, as fórmulas à base de aminoácidos devem ser introduzidas. É aconselhável que se retarde a introdução de outros alimentos, principalmente grãos. A maioria das crianças melhora da alergia alimentar após os 2- 3 anos de vida, outras mantêm a hipersensibilidade ao longo da infância.³⁰

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) em lactentes, que se inicia com a introdução do leite de vaca na dieta, ou que não responde ao tratamento habitual, pode ser decorrente de alergia alimentar^{32,33}. É estimado que 16 a 42% das crianças com alergia ao leite de

vaca apresentem o refluxo como manifestação secundária. Podem acompanhar a DRGE a esofagite, a má absorção intestinal, diarreia e dermatite atópica. Um grupo de estudo demonstrou, em crianças portadoras de DRGE associado à hipersensibilidade à proteína do leite de vaca, que a pHmetria esofágica exibia sinais fásicos, com gradual e prolongada queda no pH, após a ingestão de leite de vaca, em contraste com o padrão de pH visto no RGE típico, onde há múltiplas e súbitas quedas no pH. No entanto, este padrão fásico não foi encontrado por outros autores. De qualquer maneira, uma parcela das crianças com DRGE apresentava como causa a APLV. Desta maneira, diante de uma criança com diagnóstico de DRGE e sintomas adicionais de APLV e/ou pouca resposta ao tratamento, deve-se tentar a exclusão da proteína do leite de vaca.³⁰

Há muitas evidências da associação entre *cólica infantil* e APLV. Crianças com APLV apresentam alta frequência de cólicas (44%), com desaparecimento das mesmas após o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas, quando comparado à administração de antiácido ou fórmula com baixo teor de lactose. Uma metanálise de 27 trabalhos também concluiu que a cólica infantil deve ser preferencialmente tratada por redução do estímulo alergênico, com substituição de fórmula de leite de vaca por fórmula hidrolisada, pois os dados são menos convincentes ou incompletos com o uso de soja ou fórmulas com baixo teor de lactose. Os autores também sugerem a exclusão de leite de vaca na dieta de mães lactantes.³⁰

A constipação intestinal crônica refratária aos tratamentos habituais tem sido associada à alergia alimentar em crianças ao redor de 1 ano de idade. Em geral, estas crianças apresentam concomitância de doença atópica, inflamação de mucosa retal e anticorpo IgE específico para o leite de vaca. A proporção de pacientes suspeitos desta apresentação clínica e que respondem à suspensão do leite de vaca varia de 28 a 68%. Assim, recomenda-se que, diante de crianças com atopia e constipação intestinal crônica, resistentes ao tratamento habitual, o leite de vaca seja retirado.^{32,33}

A doença celíaca representa uma resposta imune permanente aos alimentos que contêm glúten. Os sintomas típicos da doença incluem vômitos, diarreia, esteatorréia e distensão abdominal, com início nos primeiros anos de vida. Porém, outros sintomas e sinais atípicos podem retardar o diagnóstico, tais como baixa estatura, anemia, constipação intestinal e enteropatia perdedora de proteína. A doença é causada pela resposta aumentada da célula T específica à gliadina pela diaminação da gliadina produzida pela transglutaminase tecidual. Os pacientes são, em mais de 95%, HLA- DQ2/ DQ8.^{21,22}

4.3.2 Manifestações cutâneas

A pele constitui um órgão alvo frequentemente envolvido na hipersensibilidade alimentar. As manifestações clínicas na pele compreendem: dermatite atópica, urticária e angioedema.^{3,30}

Cerca de 30% das crianças com *Dermatite atópica* (DA), moderada a grave, têm alergia alimentar. A maioria dos estudos recentes tem demonstrado uma resposta mediada por IgE após a ativação dos mastócitos, induzida por alérgenos, com reação de hipersensibilidade caracterizada por infiltração de linfócitos e monócitos. O tipo de expressão de citocinas nos infiltrados de linfócitos da dermatite atópica aguda é predominantemente o tipo Th2 (IL 4, IL 5 e IL13). Estas citocinas promovem o influxo, a ativação e a concentração de eosinófilos no local. O diagnóstico da Dermatite atópica inclui uma história clínica completa para obtenção de detalhes a respeito de alguma reação aguda após a ingestão de um alimento particular.^{3,30}

O diagnóstico de AA na DA é complicado por vários fatores relacionados à doença:

1. a resposta clínica após a ingestão repetida do alimento causal não é homogênea, dificultando a relação causa-efeito;

2. outros gatilhos ambientais, como alérgenos irritantes e infecções, podem ter papel na doença;
3. os pacientes podem ter a habilidade de gerar IgE a múltiplos alimentos, tornando difícil a interpretação dos dados laboratoriais.

Pacientes com DA terão frequentemente testes cutâneos e Rast positivos a muitas espécies animais e famílias vegetais, indicando reação simultânea imunológica, porém, nem sempre representa uma reação simultânea intra-botânica ou intra-espécie.

Um estudo avaliou a reação simultânea de alguns legumes em 69 crianças com DA através do Prick teste, Rast e análise de imunoblot. A reatividade imunológica foi demonstrada na maioria dos pacientes. Contudo, apenas 2 pacientes eram sintomáticos a mais de 1 legume quando foram submetidos à exposição oral. Ambos os pacientes tinham história de reação alérgica grave à exposição ao amendoim e reação leve à soja.³⁰

Outro estudo similar com grãos de cereais demonstrou significativa reação simultânea IgE, mas pouca reatividade simultânea clínica (20%). Além disso, 50% das crianças que eram alérgicas ao leite tinham um teste cutâneo positivo ou Rast à carne vermelha, mas somente 10% dessas crianças exibiam sintomas clínicos.³⁰

Na prática, não é necessária a retirada de todos os alimentos dentro da mesma família botânica quando apenas um deles é o suspeito de provocar sintomas alérgicos. A maioria das crianças adquire a tolerância ao leite, ovo, trigo e soja. Os pacientes que são alérgicos ao amendoim, nozes, peixe e mariscos são menos prováveis de perder sua reatividade clínica. Cerca de 20% dos pacientes com reação ao amendoim precocemente podem perder a sensibilidade. Aproximadamente 30% das crianças com DA e AA perdem sua reatividade clínica depois de 1 a 3 anos com estrita aderência à dieta de exclusão. Interessante observar que a reatividade clínica desaparece mais rapidamente do que a medida de IgE específico alimentar através do Prick ou

Rast. As crianças com AA e DA devem ser seguidas regularmente e com apropriada exposição oral, para se determinar se houve ou não desaparecimento da sensibilidade alimentar.³⁴

A *Urticária* é caracterizada por eritema transitório, lesões cutâneas elevadas, que podem exibir clareamento central, com a presença de intenso prurido. A lesão típica resulta da reação inflamatória que induz à transudação localizada de fluidos de pequenos vasos sanguíneos e capilares dilatados da superfície da derme. A urticária é chamada de aguda quando a duração for menor de 6 semanas e crônica quando ultrapassar este período. A urticária aguda tende a ocorrer em pacientes atópicos e, em contraste, a urticária crônica, não tem uma causa bem definida. Os alimentos podem induzir urticárias através da formação de IgE específica à proteína alimentar. Os alimentos mais causadores de urticária são: ovo, amendoim, nozes, trigo, peixe e marisco. Numerosos corantes alimentares, aditivos e outros ingredientes, tais como tartrazina, ligações azo e não azo, salicilatos, derivados de ácido benzóico e metassulfitos têm sido implicados como causa de urticária, através de mecanismo não bem esclarecido. O diagnóstico da AA com manifestação de urticária inclui a história, exame físico, testes laboratoriais (Prick, Rast), sintoma com a exposição e desaparecimento com a dieta de exclusão do alimento. A eliminação da dieta deve ser instituída somente em pacientes que têm diagnóstico clínico de reação induzida por alimento ou por teste laboratorial, por um período, para se determinar se a urticária é causada pelo alimento suspeito. Se houver um grande número de alimentos envolvidos, a exposição oral pode ser necessária para comprovar se o teste de IgE positivo específico tem realmente correlação clínica. Em geral os pacientes apresentam-se sensitivos a um ou dois alimentos. Às vezes, é necessário, além da dieta da exclusão, o uso de anti-histamínicos, para os episódios de urticárias agudas.³⁰

A *Dermatite herpetiforme* é uma doença papulovesicular crônica, frequentemente associada à enteropatia sensitiva ao glúten, assintomática. A histologia das lesões de pele mostra

infiltração granulocítica na junção derme-epiderme, associada a edema e formação de bolha. A histologia das lesões do intestino é similar à da doença celíaca, embora geralmente menos grave. Em geral, o tratamento da dermatite herpetiforme consiste na remoção do glúten da dieta e no uso de agentes farmacológicos (como corticóides e dapsona).³⁰

4.3.3 Manifestações respiratórias

A ocorrência de manifestações respiratórias associadas à alergia alimentar é estimada em 20 a 30 % dos casos.³ Há descrições de rinite, broncoespasmo e associação de ambos após a ingestão e inalação de alérgenos. A fisiopatologia destes sintomas respiratórios baseia-se na resposta mediada por anticorpos IgE. A exposição é geralmente através da ingestão, mas em alguns casos, através da inalação de partículas alimentares transportadas pelo ar. Asma crônica ou isolada ou a rinite induzida por alimentos é rara. É importante reconhecer que a AA precoce na infância é uma marca indicativa de risco potencial de desenvolvimento de alergia respiratória.³⁵ O papel da AA na otite média é controverso e extremamente raro. A asma pode ocorrer por consumo de aditivos alimentares, porém também é uma ocorrência rara. Estudos usando a exposição oral cega têm demonstrado que os alimentos podem causar hiperreatividade e asma. Assim, a presença de alergia alimentar deve ser considerada em pacientes de risco, incluindo aqueles com exacerbação de asma aguda e grave, asma desencadeada após a ingestão de um alimento particular e asma acompanhada por outra manifestação de AA (como anafilaxia, dermatite atópica moderada a grave). A reação asmática desencadeada por AA é geralmente acompanhada de reação grave. As queixas respiratórias crônicas, como rinite e asma, geralmente

não são relacionadas à AA, embora esta causa, em pacientes, deva ser investigada³⁰. A alergia respiratória induzida por alimentos pode se manifestar sob 3 formas:

1. anafilaxia induzida por alimentos
2. rinite induzida por alimentos
3. asma induzida por alimentos

A síndrome de Heiner é definida por uma reação adversa pulmonar em relação ao alimento. É caracterizada por uma reação imune à proteína do leite de vaca, com precipitação de anticorpos IgG. Isto resulta em infiltrados pulmonares, hemossiderose pulmonar, pneumonia recorrente, anemia e atraso no crescimento.¹³

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico acurado da AA é crucial não apenas para o tratamento correto, mas também para evitar dietas desnecessárias.

A história detalhada continua sendo a principal fonte para o processo diagnóstico, permitindo correlacionar o sintoma e a ingestão do alimento e o provável mecanismo alergênico envolvido. Além disso, em casos selecionados, com provável alergia alimentar mediada por IgE, testes cutâneos ou Rast e exposição alimentar duplo-cega, placebo-controle podem ser de valia. O diário da dieta é útil complemento da história clínica, especialmente em doenças crônicas. O padrão ouro para o diagnóstico da alergia alimentar é o teste de provocação duplo-cego, controlado e com placebo, independentemente do tipo de mecanismo imunológico envolvido. A dieta de eliminação do (s) alérgeno (s) tem o objetivo diagnóstico e terapêutico. É importante estabelecer o tipo de hipersensibilidade alimentar em questão, através da predominância do órgão alvo e

mecanismo de resposta. As reações mediadas por IgE são tipicamente de início rápido, enquanto as alterações não mediadas por IgE, ocorrem após horas ou dias após a ingestão do alimento. Algumas doenças podem envolver ambos os mecanismos, mediado por IgE e não mediado por IgE e são variáveis no seu tempo de início da reação alérgica. Há alguns detalhes importantes da história clínica para serem verificados:

1. descrição dos sinais e sintomas
2. sincronizar a partir da ingestão o início dos sintomas
3. frequência com as quais as reações têm ocorrido
4. tempo da mais recente ocorrência
5. quantidade de alimento necessário para provocar a reação
6. fatores associados
7. medicação
8. reprodutibilidade, especialmente para sintomas subjetivos (comportamento, dor de cabeça)
9. potencial de reação de contato (contaminação com outros alimentos, pó)

O exame físico deve ser iniciado pela pele, à procura de dermatite atópica (eczema) ou urticária, especialmente em dermatite atópica grave e urticária temporal relacionada à ingestão de alimentos. Na AA são comuns os sintomas gastrintestinais, porém ocasionalmente há déficit de crescimento, particularmente em crianças com alergia a múltiplos alimentos com restrição grave da dieta e recebimento de poucas calorias. As crianças podem ter sintomas respiratórios como rinite, sinusite, otite média aguda recorrente ou crônica, tosse crônica e asma, porém, na maioria das vezes, estão associados a manifestações gastrintestinais. Um consenso realizado em Washington em 1998 estabeleceu alguns critérios para o diagnóstico de alergia alimentar entre as doenças gastrintestinais que estão resumidos abaixo:

- relação temporal com sintomas característicos após ingestão de alimentos particulares
- exclusão de causas anatômicas, metabólicas, infecciosas e inflamatórias
- achados patológicos consistentes com uma causa alérgica (como eosinofilia)
- confirmação da relação entre a ingestão da proteína específica e os sintomas através de uma exposição clínica ou exposições repetidas
- evidência de anticorpo específico IgE alimentar, estabelecendo uma doença mediada por IgE
- associação com doença atópica (dermatite, asma)
- falha na resposta à terapia convencional baseada nas causas anatômicas, funcionais, metabólicas e infecciosas
- melhora dos sintomas com a eliminação das proteínas envolvidas
- resposta clínica ao tratamento para inflamação alérgica
- similaridades com síndromes clínicas ou presumidamente causadas por alergia alimentar
- falta de outra explicação para a reação semelhante à clínica de alergia

4.4.1 Exposição oral ao alimento

Na prática clínica, em nosso meio, o diagnóstico presuntivo de AA deve basear-se principalmente em dados clínicos, tais como história clínica detalhada, antecedentes familiares e/ou individuais de manifestações alérgicas, afastando-se outras causas anatômicas, metabólicas, infecciosas e inflamatórias, e a avaliação das características clínicas. Excepcionalmente realiza-se

o diagnóstico definitivo, exceto em meio acadêmico, através do teste de provocação, que consiste inicialmente no desaparecimento dos sintomas, após a exclusão e recidiva quando o alimento suspeito em causar alergia é reintroduzido. Um exemplo de contra-indicação relativa de exposição oral é a história clínica de anafilaxia após a ingestão isolada de alimento, com evidência de anticorpo específico IgE para o alimento causal. Em geral, se há uma remota possibilidade de reação aguda ou grave, a supervisão médica é mandatória. Se muitos alimentos foram eliminados da dieta, devido à presumida reação não IgE mediada e uma reação aguda não é esperada, adicionar o alimento tolerado previamente à dieta em casa. Nestes casos, adicionar um novo alimento a cada 5 dias enquanto se monitora a ocorrência dos sintomas. Para a exposição oral a alimentos feita sob supervisão médica, deve-se levar em consideração a possibilidade de reação anafilática e o médico deve estar preparado para as reações potenciais com medicamentos e equipamentos adequados. Pode ser prudente a realização da exposição em hospital, se a exposição é de risco: teste positivo a anticorpos IgE específicos, reação prévia grave, paciente asmático ou síndrome de enterocolite.^{30,36}

Protocolo de desencadeamento aberto com leite de vaca (segundo E.Isolauri)³⁷

No teste de desencadeamento aberto, tanto o médico como os pais sabem que a fórmula utilizada na alimentação contém proteína do leite de vaca. O teste deve ser iniciado sob supervisão médica e se estender por uma semana. O teste de desencadeamento só deverá ser realizado após algumas semanas de dieta de exclusão, tempo este necessário para que ocorra uma normalização das alterações morfológicas e funcionais do trato digestório, resolução do quadro clínico e consistente melhora do estado nutricional. Geralmente, isto ocorre entre 6 e 8 semanas.

O médico umedece uma gaze com uma fórmula láctea modificada derivada do leite de vaca e encosta na pele do paciente, para verificar se ocorre uma reação imediata cutânea eritematosa pelo contato. O mesmo procedimento pode ser feito na mucosa oral, com o objetivo de verificar se ocorre o aparecimento de edema labial.

Se o paciente permanecer assintomático pode ingerir cerca de 10 ml da fórmula e, a seguir, aumentar o volume administrado a cada 20 min, até completar 1 ou 2 horas. Caso o paciente permaneça assintomático, sem lesões cutâneas, vômitos, diarreia e manifestações respiratórias, o teste de desencadeamento pode ser continuado no domicílio do paciente, e os volumes de fórmula láctea devem ser aumentados progressivamente, até a quantidade normalmente consumida diariamente. Os pais deverão anotar qualquer manifestação que a criança apresente.

Os pacientes que não apresentarem manifestações clínicas compatíveis com alergia alimentar devem ter agendadas reavaliações 7 e 30 dias após o início do desencadeamento. Se não ocorrerem sintomas neste período, o teste é considerado negativo. Se, em contrapartida, houver alguma reação adversa, o paciente deve ser reavaliado, a qualquer tempo, pelo médico e o teste deve ser interrompido (teste de desencadeamento positivo).

Sintomas sugestivos de alergia à proteína do leite de vaca são observados em 5 a 15% dos lactentes. No entanto, quando um adequado procedimento diagnóstico (dieta de eliminação/provocação) é realizado, o diagnóstico é confirmado em apenas 1 de cada 3 “casos suspeitos”. Isto ocorre, fundamentalmente, por 2 motivos:

1. hipótese diagnóstica errada
2. caráter potencialmente auto-limitado do quadro de alergia alimentar, com desenvolvimento de tolerância ao alérgeno antes que se indique o desencadeamento.

Nesta categoria inclui-se a situação na qual existe falta de interesse do médico e da

família para realizar o desencadeamento em um paciente bem adaptado à dieta, no sentido de poupá-lo do desconforto de um eventual teste positivo. Deve ser lembrado que uma expressiva parcela dos pacientes desenvolve tolerância ao leite de vaca após a idade de 1 ou 2 anos.

Protocolo de desencadeamento duplo-cego controlado por placebo (segundo E. Isolauri)³⁷

A fórmula utilizada como placebo é constituída por um composto de aminoácidos sintéticos (Neocate®) e a fórmula-teste é preparada pela adição de leite de vaca desnatado ao composto de aminoácidos (Neocate®). O placebo e a fórmula com leite de vaca devem ter aspecto e odor semelhantes.

Uma seqüência de randomização computadorizada deve ser criada para que não se permita que os membros da equipe e pais dos pacientes reconheçam qual fórmula está sendo utilizada.

No primeiro dia de desencadeamento, doses crescentes de placebo ou fórmula-teste devem ser administradas por via oral (1ml, 5ml, 10ml, 50ml e 100ml), com intervalos aproximados de 30 min. Este esquema pode ser modificado, na dependência do grau da hipersensibilidade ao leite de vaca por lactentes jovens, que pode resultar em choque anafilático.

O período de teste, tanto para o placebo quanto para a fórmula com leite de vaca, deve ser de 1 semana, permitindo que se identifiquem reações alérgicas tardias e evitando a necessidade de repetição do teste de desencadeamento e de novos períodos de dietas de exclusão (*washout-period*). A utilização da fórmula de aminoácidos por uma semana funciona, na prática, como um período de exclusão. Este período, no qual não há exposição a qualquer proteína heteróloga, pode prestar-se tanto para o diagnóstico quanto para o início do tratamento.

O desencadeamento é iniciado no hospital e, se não ocorrerem reações nas primeiras horas após a ingestão de volumes adequados para a idade, o procedimento pode ser continuado no domicílio do paciente.

Durante 7 dias, devem ser registradas todas as reações que o paciente apresentar (erupções cutâneas, prurido, vômitos, irritabilidade, sintomas respiratórios e características das fezes). Os pacientes devem ser reavaliados pelo médico se surgirem reações adversas. Confirmado o reaparecimento de manifestações de alergia, o teste de desencadeamento deve ser interrompido. O intervalo em relação ao início do aparecimento da manifestação, o tipo de reação e a quantidade de fórmula ou placebo recebida devem ser registrados.

A alergia à proteína do leite de vaca é definida como a ocorrência de uma reação adversa inequívoca durante o teste de desencadeamento. Pacientes com desencadeamento negativo devem continuar recebendo a fórmula do leite de vaca de forma aberta, para detecção de eventuais resultados falso-negativos durante o desencadeamento duplo-cego controlado por placebo.

Pacientes com alergia à proteína do leite de vaca devem ser submetidos a desencadeamento novamente em intervalos de 6 a 12 meses, para determinar se desenvolveram tolerância à proteína heteróloga, evitando-se a manutenção de dieta restritiva desnecessariamente.

A fórmula de aminoácidos é escolhida para o desencadeamento por sua provada característica de não gerar reações alérgicas.³⁸ As fórmulas com proteínas extensivamente hidrolisadas podem ser utilizadas, mas reações adversas alérgicas a estes produtos têm sido registradas.³⁹

O preparo das fórmulas para o estudo duplo-cego controlado com placebo, de acordo com Isolauri, deve respeitar a seguinte composição:

1. fórmula com leite de vaca: Neocate® (66%) e leite desnatado em pó(33%). Por exemplo:
20g de Neocate® + 10g de leite em pó desnatado + 180 ml de água
2. Placebo: Neocate®30g + 180 ml de água.

A análise deste método de desencadeamento duplo-cego controlado por placebo demonstra que este procedimento é de difícil aplicação na maior parte dos serviços médicos do país. No entanto, não se deve deixar de lado a importância para o paciente e para os serviços de saúde dos testes de desencadeamento (sejam abertos ou duplo-cegos controlados por placebo) no estabelecimento correto do diagnóstico do paciente, reduzindo-se, assim, as possibilidades de diagnósticos falso-positivos ou falso-negativos.

4.4.2 Testes laboratoriais

Os testes laboratoriais na avaliação da AA incluem testes específicos e não específicos para a avaliação dos sintomas gastrintestinais. Os fatores que reforçam a necessidade do uso de testes para anticorpos alimentares IgE específicos são a cronicidade dos sintomas e a associação com doenças atópicas (asma, dermatite atópica e anafilaxia a alimentos).⁴⁰Os testes para anticorpos alimentares IgE específicos (*radioallergosorbent*-RAST e o teste cutâneo imediato-Prick teste) serão úteis para o diagnóstico, embora possam ocorrer falsos positivos em alguns pacientes. Por último, o teste para o anticorpo alimentar IgE específico deve ser necessário para se afastar o potencial para reação aguda grave antes de induzir ao desafio os pacientes com doenças atópicas ou possível história de reação aguda. Nas doenças crônicas, não associadas a doenças atópicas, os testes para anticorpos alimentares IgE específicos são tipicamente negativos. O Prick ou o teste cutâneo de escoriação, utiliza uma agulha bifurcada ou uma lança com extrato glicerinado do alimento e um controle positivo apropriado (histamina) e um negativo (salina glicerinada). A resposta local indica a presença de anticorpo alimentar IgE específico(formação de pápula > 3mm é considerada positiva).O teste Prick cutâneo negativo é comum devido ao

excelente valor preditivo negativo (>95%). Infelizmente, o valor preditivo positivo é baixo (<50%). Assim, um teste cutâneo isolado não pode ser considerado como prova da hipersensibilidade clínica. O teste intradérmico com extrato alimentar é contra-indicado por causa do alto índice falso-positivo e tem sido associado com reações sistêmicas, incluindo reação anafilática fatal. No RAST, os testes são feitos no sangue, em busca de anticorpos IgE específicos. O Prick teste, embora muito sensível, é menos específico que o Rast. Os dois testes, portanto, complementam-se.⁴¹

Os pacientes podem apresentar teste cutâneo positivo e RAST a muitos membros da família botânica ou espécie animal. Isto representa uma reatividade imunológica clínica. Por exemplo, a maioria dos pacientes alérgicos a amendoim terá testes cutâneos positivos para pelo menos algum outro membro da família leguminosa (como ervilha, soja ou feijão verde) mas sem apresentar sintomas clínicos após a sua ingestão. Deve ser realizada a confirmação pela exposição oral se a alergia não é aparente na história clínica. Os alimentos selecionados para os testes devem ser limitados àqueles com suspeita de provocar sintomas clínicos, para diminuir o teste cutâneo falso positivo. Uma questão a ser considerada é se a proteína de extratos comerciais viáveis para testes de frutas e vegetais estão intactas ou em degradação. O uso de alimentos frescos é necessário para obter melhores resultados. Alguns investigadores têm avaliado o uso de testes com a oclusão do alimento na pele, além do Prick teste, para o diagnóstico de AA não mediada por IgE, primariamente em pacientes com dermatite atópica e enteropatia.

Embora os testes de oclusão do alérgeno na pele mostrem um resultado promissor em identificar o alérgeno nas reações não mediadas por IgE, até o momento não há reagente padrão ou método de aplicação e interpretação. É comum a presença de uma leve irritação no teste de oclusão e há necessidade de outros trabalhos, para aquisição de maior experiência e interpretação dos resultados. Nos casos de história de reação anafilática após exposição a determinado alimento

e teste cutâneo ou RAST (sangue) positivo, a reintrodução do alimento suspeito após longo período de dieta de exclusão pode provocar reação grave, como previamente relatado. Consequentemente, tal exposição deve ser planejada e sob restrita supervisão do médico. Na síndrome de enterocolite, com teste cutâneo/RAST negativo a alimentos, este risco não costuma ocorrer.

A tecnologia de microsérie de proteínas tem pelo menos 3 vantagens importantes em relação à determinação do IgE *in vitro* :

1. permite avaliar milhares de alergênicos em paralelo
2. necessita de apenas pequenas quantidades de soro(50 mcg) para detecção simultânea de milhares de alérgenos
3. necessita de menos alérgenos do que os testes *in vitro* usados correntemente.

Em crianças maiores de 1 ano, o teste cutâneo negativo para os alérgenos maiores tem alta acurácia preditiva negativa, virtualmente excluindo reação mediada por IgE para a maioria dos alérgenos alimentares. A acurácia preditiva positiva é menor ou igual a 50% e, além disso, um teste cutâneo positivo com uma história clínica vaga, frequentemente indica a necessidade da exposição oral. Contudo, somente 40% dos pacientes com o teste cutâneo positivo irão experimentar sintomas alérgicos se ingerirem o alimento.

Em crianças menores de 1 ano a acurácia preditiva negativa do teste cutâneo é menor, provavelmente de 80 a 85%, porque o número de mastócitos e o grau de sensibilização podem ser insuficientes para se detectar a resposta cutânea.⁴¹

Recentes avanços tecnológicos têm permitido aos investigadores mapear os epítomos dos maiores alérgenos alimentares e determinar onde os anticorpos IgE ligam-se a essas proteínas nos indivíduos alérgicos. No mapeamento dos maiores alérgenos alimentares (como ovo e leite) tem sido notado que algumas conformações e seqüências de epítomos podem ser responsáveis por

reações alérgicas. Contudo, alguns indivíduos que possuem um anticorpo IgE para uma determinada seqüência de epítomos, reagem sob qualquer conformação espacial desse epítomo (como extensivamente ou parcialmente hidrolisado), enquanto que outros, com anticorpo IgE primário para epítomos conformacionais, toleram pequenas quantidades de alimentos, após cozimento extensivo ou hidrólise parcial, pois, neste caso, é alterada e destruída a estrutura terciária da proteína. Além disso, tem sido demonstrado que pacientes com alergia ao ovo e ao leite de vaca e anticorpos IgE dirigidos a seus epítomos seqüenciais, tendem a ter alergia persistente, enquanto aqueles com anticorpos IgE primários para epítomos conformacionais tendem a desenvolver tolerância clínica. Outra análise revelou que determinantes específicos das ligações dos epítomos devem ter melhor correlação com a reatividade clínica, do que a quantificação do IgE para a proteína total do alimento. Estes autores utilizaram tecnologia de sobreposição de peptídeos, e demonstraram que quando há ligações entre vários epítomos, há tendência a reações alérgicas mais graves do que naqueles que têm anticorpos IgE ligados a poucos epítomos. Essas novas tecnologias devem, num futuro próximo, capacitar o médico a identificar os alimentos causadores de alergia para determinado paciente, utilizando somente algumas gotas de sangue.⁴²

Estudos têm sido realizados para a investigação do papel de isotipos de imunoglobulinas, como IgG e IgG4 produzidos em resposta a quadros de alergia alimentar. O fato verificado pelos pesquisadores é que pode haver uma produção normal destas imunoglobulinas sem que haja a manifestação dos sintomas de AA. Além disto, questiona-se a necessidade destas mensurações frente a um quadro de alergia alimentar mediada por IgE, já que tal investigação não traria nenhuma informação adicional. Outras investigações alternativas ou experimentais que têm sido utilizadas são os testes de provocação sublingual ou intradérmicos, kinesiologia, testes

citotóxicos e eletrodérmicos, os quais carecem de comprovações por estudos científicos atuais e não são elementos essenciais ao diagnóstico.⁴²

Considerando a amplitude das manifestações clínicas da alergia alimentar, outros exames podem contribuir na avaliação clínica do paciente. Neste grupo de exames incluem-se: hemograma, ferritina sérica, pesquisa de sangue oculto nas fezes, determinação de alfa-1-antitripsina nas fezes e teste de absorção da D-xilose, que serão indicados na dependência das características de cada caso.

Quanto à *biópsia do tubo digestivo*, ela pode auxiliar na avaliação dos pacientes com manifestações gastrintestinais secundárias à alergia alimentar. A presença de infiltrado eosinofílico (mais de 20 eosinófilos em campo microscópico com 400 vezes de aumento) é considerada um dos achados mais característicos da alergia alimentar. Estes procedimentos podem ser realizados por endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia e poderão mostrar processos inflamatórios, especialmente na esofagite eosinofílica e na colite alérgica. Biópsias duodenais e jejunais podem mostrar atrofia vilositária de intensidade variada, com distribuição em placas, especialmente na enteropatia induzida por alergia à proteína do leite de vaca e soja. Nem todos os pacientes com alergia alimentar devem realizar estes procedimentos diagnósticos, que devem ser indicados segundo as características clínicas de cada paciente.

4.5 Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico de AA, a terapia estabelecida é a eliminação do alérgeno. Os pais e a própria criança, em idade que permita a compreensão, devem ser educados para que não ofereçam a seus filhos e os mesmos não ingiram os alimentos alérgenos, além da orientação de

leitura dos rótulos dos alimentos, reconhecimento precoce dos sintomas alérgicos e controle das reações anafiláticas.^{1,3,30}

A terapia em crianças com AA requer a seleção de uma fórmula alternativa. As fórmulas infantis indicadas no tratamento de AA são aquelas toleradas por pelo menos 90% (com 95% de confiança) das crianças com APLV. Este critério é preenchido pelas fórmulas extensivamente hidrolisadas de aminoácidos.⁴³

A maioria das crianças com APLV mediada por IgE irá tolerar a fórmula de soja (86%), mas o nível de tolerância à soja é baixo (50%) naquelas com APLV mediada por célula (não IgE). As crianças com APLV verdadeira também podem reagir às fórmulas parcialmente hidrolisadas e à maioria das fórmulas de leite de mamíferos (carneiro e cabra), assim, nenhuma dessas fórmulas é uma boa alternativa. A maioria das crianças com APLV (95%) irá tolerar extensivamente hidrolisadas, mas para as poucas que ainda continuam a reagir em virtude da presença de resíduos alergênicos ,uma fórmula de aminoácidos é necessária.^{44,45}

Embora a dieta para AA demande dieta de exclusão de alergênicos, este problema, na maioria das vezes, se resolve com o tempo. Reavaliações periódicas (exposição oral alimentar) devem ser realizadas para determinação da tolerância, procedimentos estes que frequentemente requerem a presença de um especialista como alergista ou gastroenterologista pela possibilidade de reações agudas e graves.

Os familiares de pacientes com AA e história de reação aguda prévia ao amendoim, nozes, frutos do mar, devem ser treinados a utilizar a epinefrina subcutânea, em caso de ingestão acidental do alimento.^{46,47}

A tolerância clínica ocorre para a maioria dos alimentos, exceto, ao amendoim, nozes e frutos-do-mar. As crianças com baixos níveis de IgE específico para o amendoim devem ser reavaliadas,uma vez que pode haver desenvolvimento de tolerância em 20% das crianças

pequenas; porém, se a criança chegar aos 5 anos de vida, sem tolerância, provavelmente não a desenvolverá mais. Um pequeno número de pacientes com alergia ao amendoim pode desenvolver reatividade clínica, mesmo após ter um resultado de exposição de exposição negativo. A reatividade aos alérgenos alimentares é geralmente muito específica e os pacientes com AA mediada por IgE raramente reagem a mais de um membro da família botânica ou espécie animal.

Nas hipersensibilidades não IgE mediadas, a retirada do alimento é a principal terapia.⁴⁸ Na EE e na GEE os alérgenos responsáveis devem ser eliminados da dieta por mais de 12 semanas para melhorar os sintomas e por mais de 12 semanas para a normalização da histologia do intestino. A tolerância oral é obtida na maioria das crianças, exceto na doença celíaca. Deve-se fazer a reintrodução periódica dos alérgenos alimentares sob supervisão médica no sentido de se determinar se a tolerância clínica ocorreu.

Os anti-histamínicos podem aliviar parcialmente os sintomas da síndrome de alergia oral e o sintomas cutâneos mediados por IgE, mas não bloqueiam as reações sistêmicas. Os corticóides sistêmicos são efetivos geralmente no tratamento de doenças crônicas mediadas por IgE (como dermatite atópica ou asma) ou alterações gastrintestinais não mediadas por IgE. Seu uso é justificado em casos graves para reverter os sintomas inflamatórios, porém, não é aceito o uso crônico, por causa dos efeitos colaterais. Recentemente, alguns investigadores demonstraram o sucesso com fluticasona inalatória, embora possa ocorrer candidíase em 15% dos pacientes.

Novas formas de imunoterapia estão sendo testadas para a AA mediada por IgE. Em pacientes com alergia ao amendoim, em estudo duplo-cego, controle-placebo, com injeções mensais de anticorpos anti-IgE (TNX-901; 450mg/mês), o grupo que recebeu o TNX-901 necessitou, significativamente, de maior quantidade de proteína do amendoim para iniciar os sintomas alérgicos quando comparado aos controles (nível médio de proteína de amendoim para

iniciar os sintomas antes/depois da terapia: 177,6 mg / 2805 mg, $P = 0,001$, comparado com 300mg/900mg, $P=ns$)⁴⁹. Interessantemente, nesse estudo não houve correlação com os níveis individuais de IgE específico para o amendoim. Teoricamente, a terapia com anticorpo anti-IgE seria protetora contra múltiplos alimentos alérgicos, embora tivesse que ser administrado indefinidamente, para manter o efeito protetor.

Alguns estudos têm sugerido que a imunoterapia para o tratamento da rinite induzida por pólen poderia eliminar os sintomas da síndrome de alergia pólen-alimento, embora outros estudos sejam necessários para confirmar sua eficácia. Contudo, o risco/benefício da imunoterapia para o tratamento da alergia ao amendoim foi considerado inaceitável. Ainda no contexto da imunoterapia, os epítomos imunodominantes mais estudados correspondem às três maiores proteínas do amendoim, Ara h1, Ara h2 e Ara h3, que, quando modificadas através da substituição de aminoácidos, reduzem dramaticamente sua ligação com a IgE.⁵⁰

Através do uso de caminho similar, a modificação na seqüência de aminoácidos na proteína Ara h2 tem mostrado benefício nos modelos de rato com anafilaxia ao amendoim. Kepley et al ⁵¹ mostraram que estratégia semelhante pode efetivamente inibir os mastócitos e a função dos basófilos. Vários relatos têm sugerido que o cromoglicato de sódio ou inibidor dos leucotrienos pode ser efetivo no tratamento da esofagite eosinofílica e gastroenteropatia eosinofílica, porém esses estudos não têm sido documentados em ensaios controlados. Recentemente, pacientes com síndrome hipereosinofílica, incluindo um paciente com gastroenteropatia eosinofílica, foram tratados com anticorpos anti-IL5.⁵²

Recentes estudos com lactentes alimentados com leite materno de mães que consumiam *Lactobacillus GG* (2 x 10¹⁰ ufc/dia), sugerem que os probióticos sejam benéficos na prevenção da dermatite atópica (como eczema atópico, rinite alérgica ou asma), por 2-4 semanas antes da data prevista do parto. Após o parto, o probiótico, na mesma concentração, foi dado ao bebê ou

mantido pela mãe que amamentava por um período de 6 meses. Em ambas as situações o probiótico promoveu aumento de *Lactobacillus* nas fezes dos lactentes. Após 2 anos de acompanhamento, a frequência de eczema atópico foi de 23% no grupo probiótico e 46% no grupo placebo (p= 0,008). Mesmo 4 anos depois os resultados se mantiveram (probiótico=26%;placebo = 46%). Estudos são aguardados em relação à prevenção da AA com probióticos.⁵⁴

Outro aspecto a ser considerado é o cuidado na eliminação de vários alimentos para não causar conseqüências danosas sob o ponto de vista nutricional ⁵⁵. Uma preocupação é a presença de proteínas alimentares em vacinas e medicações. Por exemplo, a vacina da rubéola-caxumba e sarampo é geralmente segura para pacientes alérgicos ao ovo, mas as vacinas da influenza e febre amarela podem conter quantidades relevantes de proteínas do ovo que podem causar reações alérgicas. A gelatina é uma outra proteína derivada de alimentos encontrada em vacinas e que pode causar reações alérgicas. Uma variedade de medicações contém proteínas alimentares e deve ser considerada no contexto individual.

Nos últimos anos, um grande número de estudos sobre estratégias terapêuticas para o manejo da AA têm sido desenvolvidos. A terapia anti-IgE parece ser promissora nos primeiros ensaios clínicos, e maiores testes estão em andamento. O uso de vacinas com proteínas recombinantes tem se mostrado promissor em reverter a alergia ao amendoim em modelos animais. Há 3 anos atrás, Li et al ⁶ publicou um estudo não ortodoxo, mas de êxito, sobre o tratamento da alergia ao amendoim em ratos com uma preparação herbal, FAHFA -2. Demonstrou-se uma diminuição níveis séricos de IgE induzidos pelo amendoim e uma significativa redução de IL-4, IL-5 e IL-13, bem como um modesto aumento na produção de IFN- γ . Sendo assim, nos próximos anos, há promessas de estudos sobre a eficácia dos componentes

desta preparação quanto a imunopatogenia das reações alérgicas e formulação de novas drogas para o seu tratamento.

4.6 Evolução

A evolução natural da AA na criança e adolescente mostra que ela pode ser auto-limitada. A maioria dos lactentes com AA, especialmente aqueles com alergia à proteína do leite de vaca, desenvolverá tolerância clínica nos primeiros 5 anos de vida (cerca de 80%).^{3,7,30} Portanto, depois de um período de 6 a 12 meses em dieta de exclusão, um desencadeamento deve ser realizado para verificar se a criança ainda é intolerante ao alimento inicialmente alergênico. A tolerância clínica ocorre para a maioria dos alimentos, exceto para o amendoim, nozes e frutos do mar. As crianças com baixos níveis de IgE específico a amendoim devem ser vistas periodicamente para avaliar se elas deixaram de ser alérgicas ao amendoim, pois a tolerância, neste caso, pode ocorrer em 20% das crianças pequenas.^{7,12} Porém, se a criança chegar aos 5 anos de vida sem tolerância, provavelmente não a desenvolverá mais. Além disso, a alergia alimentar é uma das primeiras manifestações da “marcha atópica”, em que muitas destas crianças desenvolvem asma e rinite atópica num período mais tardio da vida.¹² Um pequeno número de pacientes com alergia ao amendoim pode desenvolver reatividade clínica, mesmo após um resultado de exposição negativo. Por outro lado, o número de crianças que passam a tolerar o leite de vaca e ovo é subestimado.

A reintrodução de novos alimentos na dieta deve ser feita com cuidado, acrescentando-se um alimento por vez em intervalos semanais, sob supervisão médica direta, especialmente para crianças com risco de reação anafilática.⁵⁶

4.7 Prevenção da Alergia Alimentar

Os alergistas têm longo debate sobre a eficácia de várias medidas na prevenção do desenvolvimento da AA. De acordo com o presente conhecimento de estudos prospectivos não-intervencionistas, a predisposição atópica é associada a um significativo aumento no risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância.⁵⁷

São definidas como crianças de alto risco aquelas com no mínimo um parente em primeiro grau com doença alérgica documentada (asma, rinoconjuntivite, dermatite atópica ou alergia alimentar). Em alguns estudos o grupo de alto risco é definido por um duplo parentesco com predisposição atópica ou uma predisposição atópica única somada a um nível de IgE no sangue do cordão umbilical de 0,3 kU/L ou mais.^{7,57}

A prevenção pode consistir em uma variedade de medidas profiláticas e pode ser direcionada para evitar a sensibilização, evitar o desenvolvimento de manifestações da doença em um indivíduo assintomático e evitar as manifestações da doença e sua progressão em um indivíduo sintomático. Considerando a alergia alimentar, a prevenção primária consiste em se evitar a sensibilização e o desenvolvimento de sintomas clínicos alérgicos. Algumas medidas preventivas podem ser benéficas para a maioria da população geral e medidas suplementares podem ser recomendáveis apenas para indivíduos de alto risco.⁵⁸

Metanálise de estudos existentes sugerem um papel importante e benéfico do leite materno em recém nascidos de alto risco nos primeiros 3 a 6 meses de vida, quanto a prevenção da dermatite atópica. O colostro ou o leite humano facilitam a maturação do trato gastrointestinal e oferecem uma proteção passiva contra bactérias e alérgenos por meio de secreção específica de IgA e outros fatores de proteção.^{59,60} Em uma revisão multidisciplinar da literatura (1966-2001)

sobre a alimentação na infância e seu impacto em manifestações atópicas mais tardias, verificou-se que a amamentação parece proteger realmente contra as doenças alérgicas, especialmente entre crianças com tendência hereditária à atopia.⁵⁷⁻⁶¹ O efeito protetor da amamentação parece ser atribuído a vários mecanismos, tais como a diminuição à exposição a antígenos exógenos, proteção contra infecções e efeitos benéficos do desenvolvimento da flora intestinal e fatores imunorreguladores.^{26,57-60,66} Até o momento, não há estudos conclusivos indicando que a dieta materna durante a gravidez ou a restrição de alérgenos alimentares da dieta das crianças irá prevenir a apresentação da AA.^{7,57-60} Atualmente, a Academia de Pediatria Americana recomenda que crianças com alto risco de AA sejam alimentadas com leite materno, e as mães lactantes evitem amendoim e nozes, para impedir a sensibilização através do leite materno, com introdução de sólidos apenas após 6 meses de vida e que os grandes alérgenos, tais como amendoim, nozes, frutos do mar, sejam introduzidos somente após os 3 anos de idade.⁵⁹

Ainda neste contexto, vale ressaltar os trabalhos seqüenciais de Vandenas et al. Os autores avaliaram a ação profilática de uma fórmula infantil, à base de leite de vaca, parcialmente hidrolisada *versus* fórmula infantil não hidrolisada, em crianças com história familiar de atopia. As fórmulas foram oferecidas exclusivamente por 6 meses às crianças que, por algum motivo, não puderam receber o aleitamento materno. Ao final de 6 meses, a prevalência de sensibilidade às proteínas do leite de vaca foi menor no grupo com fórmula infantil parcialmente hidrolisada: 7% *versus* 43%, $p = 0,002$. A diferença manteve-se, cumulativamente, após 12, 36 e 60 meses (12 meses: 21% x 53%, $p = 0,029$; 36 meses: 25% x 57%, $p = 0,018$; 60 meses: 29% x 60%, $p = 0,016$). Sintomas como eczema e diarreia foram menos freqüentes no grupo com fórmula infantil parcialmente hidrolisada, particularmente nos primeiros 12 meses. O mesmo aconteceu com anticorpos IgE às proteínas do leite de vaca. Os autores concluíram que, na falta do aleitamento materno, as crianças com história familiar de atopia beneficiaram-se com fórmula infantil

parcialmente hidrolisada, uma vez que elas reduziram a frequência de sensibilidade às proteínas do leite de vaca.⁶²

Em outras revisões, verificou-se um efeito protetor mais eficaz de fórmulas extensivamente hidrolisadas, em detrimento das parcialmente hidrolisadas.^{43,63-65} Segundo recentes metanálises, não houve efeito protetor profilático quanto ao uso de fórmulas de soja em relação a fórmulas baseadas no leite de vaca. Acredita-se que estas fórmulas sejam tão alergênicas quanto as convencionais, baseadas em leite de vaca.^{57-60,64}

A teoria de introdução de probióticos como suplemento da dieta de crianças de alto risco ainda necessita de novos estudos para confirmação.^{56,59,61}

5. Considerações Finais

Na última década, houve um progresso na compreensão da imunopatogenia da APLV, especialmente na área de diagnóstico e tratamento. O pediatra geralmente é o primeiro a considerar este diagnóstico como causa de sintomas variados em crianças.

O entendimento das definições e da avaliação diagnóstica é essencial para a obtenção de uma anamnese cuidadosa, que leve em consideração o conjunto de manifestações das diferentes formas de apresentação. Uma vez que o diagnóstico é estabelecido, o tratamento consiste na implementação de uma dieta de eliminação. Isto implica em tomar a decisão de prescrever um substituto que seja completo do ponto de vista nutricional. Não há fundamentação científica que justifique a utilização de dietas artesanais ou leite de outras espécies de animais no tratamento destes pacientes.

A atuação do pediatra, do gastroenterologista, do alergista, do pneumologista, do dermatologista e do nutricionista, varia de acordo com as manifestações clínicas; no entanto, a colaboração e atendimento multidisciplinar destes pacientes seria o ideal.

Finalmente, espera-se que este manuscrito sirva como fonte de informação para o diagnóstico e tratamento da APLV aos profissionais envolvidos no atendimento da criança.

Bibliografia

- 1) SICHERER SH, SAMPSON HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.
- 2) VIEIRA MC , et al. Guia de diagnóstico e tratamento da alergia à proteína do leite de vaca.
- 3) WEGRZYN AN, SAMPSON HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin n Am* 2006: 97-127.
- 4) SKOLNICK HS, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 367-374.
- 5) HALKEN S. Early sensitisation and development of allergic airway disease- risk factors and predictors. *Paediatric respiratory reviews* 2003; 4: 128-134.
- 6) SAMPSON HA. Food allergy: When mucosal immunity goes wrong. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 139-41.
- 7) SAMPSON HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
- 8) BISCHOFF S, CROWE SE. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089-1113.
- 9) KIM JS, PONGRACIC JA. Food allergy. *Allergy and asthma proc* 2004; vol 25, no. 4.
- 10) BAHNA SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl): 56-60.
- 11) SMITH JW. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3): 81-83.
- 12) TEUBER S, BEYER K. The mechanism of food allergy: what do we know today? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4: 197-199.
- 13) BARAL VR, HOURIHANE JO'B. Food allergy in children. *Postgrad Med J* 2005; 81: 693-701.
- 14) SAMPSON HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S540-7.

- 15) LEUNG DYM, NOVAK N. Diet and allergy: You are what you eat? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1235-7.
- 16) BURET AG. How stress induces intestinal hypersensitivity. *American Society for Investigative Pathology*. 2006; 168: 104-114.
- 17) BAILEY KH, et al. The development of the mucosal immune system pré- and post- weaning: balancing regulatory and effector function. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 451-457.
- 18) MAYER L, CHEHADE M. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3-12.
- 19) ROMAGNANI S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61: 3-14.
- 20) MACDONALD TT, MONTELEONE G. Immunity, Inflammation, and Allergy in the Gut. *Science* 2005;307:1921-25.
- 21) CUMMINGS JH, MCGOUGH N. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 434-450.
- 22) JAMES SP. Prototypic disorders of gastrointestinal mucosal immune function: Celiac disease and Crohn's disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 25-30.
- 23) GAWRONSKA-SZKLARZ B, PAWLIK A, CZAJA-BULSA G. Genotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in children with immunoglobulin E-mediated food allergy. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 372-378.
- 24) BREITENEDER H, MILLS ENC. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 14-23.
- 25) JÄRVINEN KM, SUOMALAINEM H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31:978-87.

- 26) ODIJK J, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
- 27) SAMPSON HA. Food allergy-accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; 60 (*Suppl. 79*):19-24.
- 28) ORESNSTEIN, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1422-1430.
- 29) KELLY KJ, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterol* 1995;109:1503-12.
- 30) CHAPMAN JA, et al. Food allergy: a practice parameter. *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* 2005; S1-S50.
- 31) SEIBOLD F. Food-Induced Immune Responses as Origin of Bowel Disease? *Digestion* 2005; 71: 251-60.
- 32) HEINE RG, et al. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
- 33) MAGAZZÙ G, SCOGLIO R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl):65-68.
- 34) ORANJE AP, et al. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl):52-55.
- 35) RAM FSF, DUCHARME FM, SCARLETT J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *The Cochrane Library*, 2006; Issue 1:1-24.
- 36) ROBERTS S. Challenging times for food allergy tests. *Arch Dis Child* 2005; 90:564-66.

- 37) ISOLAURI E, HILL DJ. Guide for Paediatricians on the diagnosis and Treatment of Severe Cow Milk Allergy and Multiple Food Protein Intolerance in Infancy. SHS, March 1997.
- 38) HOST A, HALKEN S. Hypoallergenic formulas- when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 2004;59 (Suppl. 78): 45-52.
- 39) BOISSIEU D, DUPONT CHRISTOPHE. Allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002; 141: 271-3.
- 40) AHLSTED S, et al. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl): 21-25.
- 41) FIOCCHI A, et al. Accuracy of skin prick tests I IgE-mediated adverse reactions to bovine proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):26-32.
- 42) TEUBER SS, BEYER K. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 261-266.
- 43) SICHERER H, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001;138:688-93.
- 44) MURARO MA, GIAMPIETRO PG, GALLI E. Soy formulas and nonbovine milk. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):97-101.
- 45) CORDLE CT. Soy Protein Allergy: Incidence and Relative Severity. *J Nutr* 2004;134:1213S-1218S.
- 46) CLARK AT, EWAN PW. Food Allergy in childhood. *Arch Dis Child* 2003;88;79-81.
- 47) EIGENMANN PA. Anaphylaxis to cow's milk and beef meat proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):61-64.
- 48) NIGGEMANN B, et al. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-70.

- 49) LEUNG DYM, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-993.
- 50) ZHU D, et al. A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunction fusion protein inhibits Fc epsilon RI mediated degranulation. *Nat Med* 2002;8:518-521.
- 51) KEPLEY C, et al. Fc epsilon RI-Fc gamma RII coaggregation inhibits IL-16 production from human Langerhans-like dendritic cells. *Clin Immunol* 2003;108:89-94.
- 52) GARRET JK, et al. Anti-interleukin-5(mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:38-42.
- 53) FURRIE E. Probiotics and allergy. *Proceedings of the Nutrition Society*(2005);64:465-69.
- 54) KALLIOMÄKI M, et al. Probiotics and prevention of atopic disease:4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1869-71.
- 55) ISOLAURI E, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1988; 132:1004-9.
- 56) SEIDMAN EG, SANFORD S. Therapeutic modalities for cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl3):104-111.
- 57) HALKEN S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(Suppl 16):9-32.
- 58) MURARO A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peerreviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:291-307.
- 59) HOST A, HALKEN S. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:255-59.

- 60) EXL BM, FRISCHÉ R. Cow's Milk Protein Allergy and Possible Means for Its Prevention. *Nutrition* 2001;17:642-51.
- 61) FRIEDMAN NJ, ZEIGER RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1238-48.
- 62) VANDENPLAS Y, et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysis formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1999;154:488-494.
- 63) HAYS T, WOOD RA. A Systematic Review of the Role of Hydrolysed Infant Formulas in Allergy Prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:810-16.
- 64) SMITH JW, et al. Hypoallergenic formulas: are they really hypoallergenic? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(Suppl 3):112-114.
- 65) TERRACCIANO L, et al. Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl):86-90.
- 66) MURARO A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:103-111.

ABREVIACES USADAS

1.0 AA: ALERGIA ALIMENTAR

2.0 APLV: ALERGIA  PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

3.0 TGI: TRATO GASTRINTESTINAL

4.0 DRGE: DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFGICO

5.0 DA: DERMATITE ATÓPICA