

Alergia Alimentar

Leonor Bento¹

INTRODUÇÃO

As reacções adversas aos alimentos englobam qualquer reacção anómala resultante da ingestão de um alimento ou outro constituinte da alimentação. Podem ter uma causa não imunológica, designando-se por reacções de intolerância alimentar, ou podem ser secundárias a uma resposta imunológica mediada por anticorpos IgE específicos (alergia IgE mediada), ou por mecanismos imunes envolvendo células ou outros mediadores do sistema imunitário (alergia não IgE mediada).

Algumas reacções adversas de natureza não imunológica resultam de défices enzimáticos específicos, de que é exemplo o défice de lactase, que causa uma intolerância ao leite de vaca e alimentos contendo lactose. A presença em certos alimentos de substâncias com acção farmacológica, como a histamina, serotonina e a tiramina, podem dar origem a quadros clínicos designados por “falsas alergias alimentares” pois imitam as verdadeiras reacções alérgicas, mas ao contrário daquelas, afectam a maioria dos indivíduos sendo habitualmente dose-dependentes⁽¹⁾. Existem reacções de aversão alimentar observadas com alguma frequência na idade infantil e nos jovens, que podem imitar verdadeiras reacções de hipersensibilidade alimentar, contudo não são reprodutíveis quando o alimento é ingerido de uma forma oculta.

A alergia alimentar é actualmente reconhecida como um importante problema de saúde nos países industrializados e, à semelhança de outras doenças alérgicas, a sua prevalência tem vindo a aumentar. Na Europa, estudos populacionais baseados em inquéritos, apontam para uma

prevalência desta patologia em cerca de dois por cento da população em geral, de seis a oito por cento na idade pediátrica e de vinte por cento nas crianças com dermatite atópica⁽²⁾. Na América, estudos recentes sugerem que as reacções de alergia IgE mediada afectam entre 3,5% a 4% da população⁽³⁾.

Do ponto de vista clínico, na alergia alimentar diferentes órgãos alvo podem ser atingidos isoladamente ou em simultâneo. Na criança, os principais órgãos alvo são a pele, sendo os sintomas cutâneos mais frequentes, a urticária generalizada, associada por vezes a angioedema e a dermatite atópica; o tubo digestivo, com sintomas de vómitos de aparecimento rápido após a ingestão do alimento ofensor, a diarreia por vezes profusa, que pode levar à desidratação e choque e a colite alérgica com fezes com sangue vivo, mais frequente no pequeno lactente. Alguns quadros de cólicas recorrentes, frequentes na idade pré-escolar e escolar, atribuídos a alergia alimentar, podem na verdade resultar da ingestão excessiva de alimentos contendo elevado teor em aditivos (conservantes, corantes, edulcorantes, ou outros). Os sintomas respiratórios isolados são menos frequentes na alergia alimentar IgE mediada, no entanto, a rinite, a tosse espasmódica e a asma brônquica, podem ser observados, ainda que habitualmente associados a sintomas cutâneos e, ou, digestivos. Nos quadros de anafilaxia alimentar observa-se uma evolução rápida dos sintomas anteriormente referidos, cuja intensidade aumenta rapidamente, e o aparecimento de sintomas sistémicos, com hipotensão e choque, que pode ser fatal.

O tipo de resposta imune geralmente dita o tipo de sintoma, sendo frequente

nas reacções alérgicas IgE mediadas, o seu aparecimento rápido, entre poucos minutos, até às duas horas, após a ingestão do alimento ofensor. Nas reacções não IgE mediadas, em que predominam os mecanismos de imunidade celular, ou de outra natureza, os sintomas surgem de uma forma habitualmente mais tardia e insidiosa, tornando difícil estabelecer uma correlação entre a clínica e o alérgeno alimentar que está na sua origem.

FACTORES DE RISCO DE SENSIBILIZAÇÃO ALIMENTAR

Existem factores de risco de sensibilização aos alérgenos alimentares e aeroalérgenos que podem actuar em diferentes fases do desenvolvimento humano. Durante a vida intra-uterina têm sido apontados, como factores de risco de sensibilização do feto aos alimentos, o tipo de alimentação materna, admitindo-se que uma ingestão excessiva de alimentos com elevado potencial alérgico pela mãe possa induzir uma produção de anticorpos IgE específicos no feto, os quais poderão ser detectados ao nascer no sangue do cordão umbilical. De igual forma, uma exposição materna elevada a pneumoalérgenos, em especial ácaros domésticos e animais domésticos, como o gato, poderá ocasionar uma sensibilização intra-uterina do feto com detecção dos respectivos anticorpos IgE específicos no sangue do cordão umbilical⁽⁴⁾.

Após o nascimento, têm sido apontados como factores de risco de sensibilização primária do recém nascido e pequeno lactente, a introdução precoce na alimentação de proteínas alérgicas. Uma imaturidade imunológica fisiológica, com défice transitório de IgA secretora a nível intestinal, associada a uma imaturidade física da mucosa e imaturidade dos

¹ Hospital de Santa Maria – Lisboa

mecanismos digestivos (défice enzimático, acloridria gástrica), facilita um maior aporte de proteínas não digeridas, anti-génicamente activas, ao lúmen intestinal e a sua maior absorção através da mucosa intestinal, nesta fase da vida mais permeável.

No lactente exclusivamente amamentado desde o nascimento, uma sensibilização alimentar é possível, tendo sido demonstrada a passagem através do leite materno de proteínas alimentares em doses baixas (nanogramas) mas sensibilizantes, para vários alimentos como o leite, o ovo, cereais e amendoim^(5,6).

RISCO ATÓPICO

A existência de história familiar positiva de doença alérgica em familiares de primeiro grau (mãe, pai, irmãos) é considerada como o principal factor de risco atópico, havendo uma tendência elevada para o desenvolvimento de manifestações alérgicas, alimentares e ou respiratórias, superior a sessenta por cento quando ambos os pais são alérgicos. O doseamento do anticorpo IgE total no sangue do cordão umbilical, ou nos primeiros dias de vida, foi defendido na década de oitenta por diferentes autores como um importante marcador biológico de risco atópico, sendo o achado de um valor igual ou superior a 0,3 KU/L, considerado positivo^(7,8). Actualmente este marcador biológico não é usado por rotina.

Em crianças com história familiar positiva de doença alérgica, é aconselhável tomar medidas de prevenção alimentar desde o nascimento, incentivando o aleitamento materno até ao sexto mês de vida, e a introdução de alimentos sólidos a partir do quarto mês de vida. É igualmente aconselhável tomar medidas de prevenção ambiental com especial relevo para a evicção da exposição tabágica e aos alérgenos do ambiente doméstico.

ALERGÉNIOS ALIMENTARES

Os alérgenos alimentares são na sua maioria proteínas ou glicoproteínas de peso molecular elevado, entre 10 e 100 KDA, com elevada actividade biológica, habitualmente hidro-solúveis e resistentes à degradação enzimática e ao calor. Nos alimentos nativos existem pro-

teínas com diferente potencialidade alérgica, sendo considerados alérgenos major os que desencadeiam sintomas em mais de cinquenta por cento dos indivíduos sensibilizados, e alérgenos minor os que causam sintomas em cerca de dez por cento dos indivíduos alérgicos. Existem fracções proteicas dos alimentos de baixo peso molecular e fraca capacidade alérgica "haptenos" que podem adquiri-la após ligação a proteínas plasmáticas como, por exemplo, a albumina. Este facto, pode explicar alguns quadros de alergia alimentar inconstantes⁽⁹⁾.

A existência de grande homologia na sequência dos aminoácidos e da estrutura química de proteínas presentes em alimentos de origem diferente, pode dar origem a fenómenos de reactividade cruzada, que se traduzem pelo aparecimento de sintomas alérgicos a alimentos sem que tenha havido uma exposição prévia aos mesmos.

As reacções de reactividade cruzada podem ser observadas entre diferentes alimentos de origem animal, (leite de vaca, leite de cabra e leite de ovelha, leite de vaca/carne de vaca, alergia a diferentes peixes) ou entre diferentes alimentos de origem vegetal (leguminosas, frutos secos, frutos).

Pode igualmente haver alergia cruzada entre alérgenos alimentares e pneumoalérgenos, o que resulta da existência de proteínas comuns designadas por "panalérgenos". São exemplos, a tropomiosina, uma proteína comum aos ácaros e crustáceos (síndrome de ácaros/marisco), as quitinases responsáveis pela síndrome de latex /frutos e as profilinas e LTPs, proteínas comuns no reino vegetal (síndrome de pólen / frutos)⁽¹⁰⁾.

Apesar da grande diversidade de alimentos consumidos pelo ser humano, cerca de noventa por cento das reacções alérgicas graves são causadas por oito alimentos ou grupos de alimentos: leite de vaca e derivados, ovo, trigo, soja, frutos, peixe e crustáceos, amendoim e frutos secos (noz, amendoa, avelã, etc.)⁽¹¹⁾.

Na primeira infância o leite de vaca e derivados lácteos, o ovo e o peixe, são os alérgenos mais prevalentes. A partir da segunda infância, o perfil de sensibilização alimentar é diferente assemelhan-

do-se ao do adolescente e adulto, sendo mais importantes a sensibilização ao amendoim, soja, trigo, frutos de casca rija (noz, avelã, amendoa, pistachio) e crustáceos (camarão, lagosta, carangueijo).

A alergia alimentar na criança é uma patologia na maioria dos casos transitória, havendo tendência para o aparecimento de tolerância e desaparecimento total dos sintomas. No entanto, em cerca de um terço dos casos a alergia persiste para além da adolescência. A idade em que ocorre a sensibilização alérgica, assim como a intensidade da resposta imune aos alérgenos alimentares, influenciam a evolução dos quadros clínicos, havendo uma tendência para o aparecimento de tolerância quando os sintomas surgem durante o primeiro ano de vida. É o que acontece na maioria dos casos de sensibilização ao leite de vaca, ovo, trigo e soja. Quando a sensibilização é mais tardia os sintomas tendem a persistir. É o caso da alergia ao peixe e marisco, amendoim, oleaginosas como a noz, e frutos frescos (pêssego, maçã, etc.).

ALERGIA ALIMENTAR - OBJECTIVOS DO DIAGNÓSTICO

Um dos principais objectivos do diagnóstico é a detecção de risco atópico, visando uma prevenção primária, ou seja, impedir que a criança se sensibilize aos alimentos. Nos casos em que já existe suspeita clínica de sensibilização alimentar, o diagnóstico tem como principal objectivo detectar o, ou, os alérgenos alimentares responsáveis, para que se possa estabelecer uma dieta de exclusão correcta e evitar o aparecimento de sintomas.

A avaliação do risco atópico baseia-se essencialmente na existência de história familiar de atopia em familiares de primeiro grau (pais, irmãos).

A história clínica e um inquérito alimentar cuidadoso, são essenciais. Para a detecção de uma sensibilização IgE mediada usam-se os testes cutâneos por picada (prick test) e o doseamento sérico dos anticorpos IgE específicos (RAST, ELISA). Em casos pontuais pode proceder-se à caracterização das fracções proteicas alérgicas dos alimentos recorrendo a técnicas de imunoelectroforese, no entanto, é uma técnica usada

sobretudo em investigação. A prova de provocação oral com o alimento suspeito (PPO) é considerada o método de diagnóstico "gold standard" em alergia alimentar, pois permite reproduzir os sintomas. Esta prova deve ser efectuada em dupla ocultação e contra placebo, a fim de evitar sintomas por sugestão, frequentes em crianças mais velhas, adolescentes e adultos. No entanto, nos grupos etários mais jovens a PPO pode ser efectuada em ensaio aberto. Nos casos em que a história clínica é muito consistente e os testes cutâneos são francamente positivos e, ou, os níveis séricos de IgE específicas são elevados, a sua realização é dispensável como método de confirmação do diagnóstico e quando existe uma história prévia de anafilaxia a sua realização é perigosa e está contra-indicada.

A realização da PPO é importante para a confirmação, ou exclusão do diagnóstico de alergia /intolerância alimentar nos doentes com clínica sugestiva mas em que os testes cutâneos são negativos e as IgE específicas séricas são igualmente negativas para os alimentos suspeitos. É igualmente uma prova importante no "follow up" para avaliação de eventual aquisição de tolerância ao fim de um certo tempo de dieta de exclusão, ou mesmo para a determinação do limiar de tolerância ao alimento.

A PPO deve ser efectuada sempre sob vigilância médica, ponderando a necessidade de internamento nos casos em que o quadro clínico anterior foi grave, como por exemplo, quando há história de anafilaxia. A obtenção do consentimento informado por parte dos pais, ou do próprio doente, é um requisito importante.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

Perante uma criança com história clínica sugestiva de alergia alimentar é importante saber quando enviá-la a uma consulta de alergologia. Do ponto de vista laboratorial há três análises a pedir: o doseamento da IgE total, Phadiatop Infant (mistura de alergénios inalantes e alimentares) e Fx5 (mistura de alergénios alimentares). O achado de uma IgE total com valor superior a 2 SD para a idade é um importante indicador de risco atópico

(devem excluir-se outras causas de IgE total elevada, como as parasitoses intestinais). Quer o "Phadiatop Infant", quer o Multiteste para alimentos (Fx5), são métodos de avaliação qualitativa que têm como principal objectivo uma orientação diagnóstica. A sua positividade significa apenas que existe sensibilização a algum, ou alguns dos alergénios neles contidos. Nem sempre a positividade destes testes implica a existência de sintomas. No caso do Fx5, há que ser cauteloso na sua interpretação, resistindo a estabelecer dietas de exclusão excessivas e desnecessárias que podem interferir com o estado nutricional da criança.

Existem métodos de diagnóstico laboratorial recentes disponíveis no mercado, promissores e que permitem facilitar e alargar o campo de diagnóstico alergológico. É o caso do IMUNOCAP - RAPID (Phadia ®), é um teste de diagnóstico rápido, que permite a detecção durante a consulta, de anticorpos IgE específicos no sangue do doente, através da picada do dedo, a aeroalergénios e alergénios alimentares comuns. Pode substituir os testes cutâneos nos casos em que exista contra-indicação ou impedimento para a sua realização (antihistamínicos, dermatite atópica).

A detecção múltipla de IgE específicas para alimentos e pneumoalergénios é hoje possível através de técnicas de "microarrays", que recorrem a alergénios purificados, nativos ou recombinantes, colocados em micropoços de sílica que permitem a análise de extensos painéis de IgE específicas. Num determinado doente, esta técnica permite, usando uma quantidade mínima de sangue (uma gota), identificar o "epitopo" específico para o qual reage, determinar reactividades cruzadas potenciais na base de epitopos homólogos, prever a gravidade e evolução da doença. É um exemplo, o ImunoCap ISAC (Phadia ®), já disponível no mercado mas ainda em fase de investigação clínica.

ALERGIA ALIMENTAR PERSISTENTE

Apesar da alergia alimentar ser uma patologia habitualmente transitória e com bom prognóstico na criança, em cerca de um terço dos casos tem tendência a persistir, com manutenção dos sintomas

após a ingestão, ou o simples contacto com o alimento ofensor, a persistência de testes cutâneos positivos e níveis séricos elevados de anticorpos IgE específicos. No caso da alergia persistente ao leite de vaca, a mais frequente, vários trabalhos publicados, apontam para uma diferença da resposta humoral nas crianças que desenvolvem tolerância versus crianças em que a alergia persiste⁽¹²⁾. Um estudo recente efectuado na nossa Unidade de Imunoalergologia Infantil em colaboração com o Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, em que foi avaliada a resposta de imunidade humoral IgG4 específica e IgE específica para o leite de vaca e fracções proteicas, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína, mostrou que nas crianças que adquiriram tolerância os valores séricos de IgG4 específicas eram superiores para o leite total e fracções proteicas comparativamente com as crianças em que a alergia persistiu. Pelo contrário, os níveis séricos de IgE específicas para leite total e fracções proteicas eram mais baixos nas crianças tolerantes, mantendo-se elevados nas crianças com alergia persistente. Admite-se que o perfil do Ratio IgEs /IgG4s poderá vir a ter um valor preditivo na evolução da resposta alérgica e, em especial, na avaliação de aquisição de tolerância⁽¹³⁾. Utilizando uma técnica recente de "microarray-immuno solid-phase allergen chip", foi possível caracterizar nesta população infantil, o perfil de reconhecimento, por anticorpo IgE, das proteínas alergénicas do leite de vaca, em diferentes fases da evolução da doença⁽¹⁴⁾.

TERAPÊUTICA DA ALERGIA ALIMENTAR

O tratamento da alergia alimentar, quer na idade infantil, quer posteriormente, baseia-se essencialmente numa dieta de exclusão rigorosa do alimento ofensor, a qual deverá ser mantida durante um período de tempo variável de caso para caso, de acordo com o perfil de aquisição de tolerância. Pretende-se deste modo, prevenir a ocorrência de reacções alérgicas cuja gravidade é difícil de prever e, em alguns casos, poderá pôr em risco a vida do doente.

É importante que cada criança ou jovem seja portador de um plano escrito sobre a actuação de emergência em caso de reacção alérgica. Nas crianças, um plano de terapêutica de emergência deverá ser fornecido à Escola. Um cartão identificativo deverá ser igualmente dado ao doente, contendo a sua identificação e contactos, a referência à alergia alimentar, identificação do, ou dos, alimentos responsáveis. Em relação à medicação, para além dos antihistamínicos e corticóides orais, pode ser necessário em determinados casos ser portador de um kit de adrenalina auto-injectável (Anapen®).

As principais indicações para a prescrição de adrenalina são: história prévia de anafilaxia a alimentos; anafilaxia alimentar induzida pelo exercício físico; alergia alimentar e asma grave; reacções induzidas por quantidades ínfimas de alergénio; alergia a alguns alimentos com maior risco potencial de reacção sistémica: amendoim; frutos secos (noz, avelã, amêndoa), frutos frescos (pêssego); doentes com testes cutâneos fortemente positivos e/ou IgEs específicas muito elevadas.

Nas crianças e nos jovens com alergia persistente às proteínas do leite de vaca têm sido tentados vários protocolos de dessensibilização, em regime de hospital de dia ou de internamento hospitalar, alguns com sucesso. Estes protocolos visam a aquisição de tolerância, ainda que por vezes a pequenas quantidades de leite, o que permite evitar o aparecimento de reacções graves após a ingestão inadvertida de proteínas lácteas presentes em alimentos, muitas vezes sob a forma oculta (batidos, bolos, caramelos, etc.).

Um aspecto muito importante a considerar é a educação do doente alérgico e família, e o cumprimento rigoroso das orientações e planos de actuação propostos pelo médico assistente. Em relação à indústria alimentar é fundamental cumprir as regras de rotulagem dos ali-

mentos, devendo haver uma referência a todos os constituintes, incluindo os que se encontram em quantidades vestigiais e são tolerados pela maioria dos doentes alérgicos, mas que podem causar sintomas graves em doentes muito sensíveis.

Como terapêuticas futuras, a imunoterapia específica para alimentos encontra-se, por ora, numa fase inicial, havendo no mercado apenas vacinas orais para dessensibilização à avelã e ao amendoim^(15,16).

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 185-188

BIBLIOGRAFIA

1. Sampson HA. Food Allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-28.
2. Johansson S, Houriane JOB, Bousquet J, Brujijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Hahtela T, et al. A revised nomenclature for Allergy. An EAACI position statement from the EAACI task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
3. Munoz-Furlong A, Sampson HA, Sicherer SH. Prevalence of self-reported seafood allergy in the US (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 11 (suppl): S100.
4. Chandra RK. Maternal diet during pregnancy and lactation. In: Hamburger RN (ed). *Food intolerance in infancy. Carnation Nutrition Education Series, vol 1. Raven Press, New York, 1989: 237-46*
5. Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 75:8-5.
6. Jakobsson I, Lindberg T, et al. Dietary beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:342-5.
7. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(6):1179-1190.
8. Kjellman N-IM. Prediction and prevention of atopic allergy. *Allergy* 1982; 67:463-70.
9. Aas K. Chemistry of food allergens. In: Hamburger RN (ed). *Food intolerance in infancy. The Carnation Nutrition Education Series, vol 1. New York, 1989.*
10. Lopes A, S Conceição. Doseamento da IgE específica e estudo da reactividade cruzada. *Rev. Port. Imuno-Alergol* 2009;17(Supl I):24-29.
11. Sampson HA. Update on Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113,5:805-819.
12. Ruitter B, Knol EF et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin IgG4. *Clinical and Experimental Allergy*, 2007;37; 1103-1110.
13. Anna Sokolova, Ana Célia Costa, Leonor Bento, J.C.Trindade, Conceição Santos. Sessão Clínica do Serviço de Pediatria 2008.
14. Sokolova A, Costa AC, Bento ML et al: Microarray-immuno solid-phase allergen chip na avaliação do perfil de sensibilização às proteínas do leite de vaca. *Rev Port Imuno-Allerg* 2009; XVII, 4 : 325-342
15. Ernesto Enrique, Fernando Pineda, Tamin Malek, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy : A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5): 1073-9
16. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. Clark AT, Islam S, King Y, et al. *Allergy* 2009.