

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE ESPECIALIZAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA

**ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM PEDIATRIA COM
MANIFESTAÇÃO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DA
LITERATURA.**

FLÁVIA PÍPOLO

BELO HORIZONTE 2016

FLÁVIA PÍPOLO

**ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM PEDIATRIA COM
MANIFESTAÇÃO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DA
LITERATURA.**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do Curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Ma. Graziela Cristina Mattos Schettino

BELO HORIZONTE

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Luiz Armando C. de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Edson Samesima Tatsuo

Departamento de Pediatria:

Chefe Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Jorge Andrade Pinto

Membros do Colegiado da Pós-graduação – Especialização em Gastroenterologia Pediátrica :

Coordenadora: Eleonora Druve Tavares Fagundes

Maria do Carmo Barros de Melo: Membro do colegiado

Paula Valladares Póvoa Guerra: Membro do colegiado

AGRADECIMENTOS:

Quero agradecer, em primeiro lugar, a Deus, pela força e coragem no decorrer desta longa caminhada.

À minha orientadora Dra. Graziela Cristina Mattos Schettino, pela paciência, orientação e incentivo, que tornaram possível a conclusão desta monografia, assim como demonstração de amizade, profissionalismo e competência ética.

À equipe de gastroenterologia e hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, por todos os momentos vividos e compartilhados, proporcionando-me um novo olhar frente à medicina e à pediatria, assim como os novos ensinamentos na área de gastroenterologia pediátrica.

Aos meus colegas de residência (Bárbara Gazzinelli e José Ricardo Borém Lopes) por serem “colegas de verdade”, pelo companheirismo e cumplicidade, superando obstáculos, dificuldades e tristezas, que estiveram muitas vezes presentes nesses dois anos. Agradeço também aos colegas (Natalia Aliani e Nathália Matos e Eduardo Ramos) que conheci há pouco tempo, porém se tornaram amigos e muito companheiros.

Aos meus pais, irmãos, familiares, companheiro e amigos que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, respeitando minha ausência muitas vezes necessária.

LISTA DE QUADROS E FLUXOGRAMAS:

QUADRO 1: Alimentos com reação cruzada.....	23
QUADRO 2: Alimentos com reação cruzada ao leite de vaca.....	24
QUADRO 3: Manifestações clínicas de reações IgE mediadas e não mediadas.....	27
QUADRO 4: Manifestações clínicas separadas por órgão e início dos sintomas.....	28
QUADRO 5: Classificação das alergias alimentares com suas patologias.....	29
QUADRO 6: Diferenças entre as reações não IgE mediadas.....	39
QUADRO 7: Quadro clínico no TPO	51
FLUXOGRAMA 1: Pilares para tolerância oral.....	22
FLUXOGRAMA 2: Diagnóstico na alergia alimentar.....	53
FLUXOGRAMA 3: Abordagem na suspeita de APLV.....	80

ABREVIações

AA = Alergia alimentar

IgE = Imunoglobulina IgE

DA = Dermatite Atópica

PLV = Proteína do leite de vaca

APLV = Alergia a proteína do leite de vaca

APS = Alergia a proteína da soja

LME = Leite materno exclusivo

TGI = Trato gastrointestinal

GALT = Tecido Linfóide relacionado ao TGI

CAA = Célula apresentadora de antígenos

INF γ = Interferon gama

TNF- α = Fator de necrose tumoral

EoE = Esofagite eosinofílica

LV = Leite de vaca

LM = Leite materno

NEC = Enterocolite necrotizante

HDB = Hemorragia digestiva baixa

RGE = Refluxo gastro esofágico

DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico

eHF = Fórmula infantil extensamente hidrolisada

FAA Fórmula infantil a base de aminoácido

FS = Fórmula infantil a base de soja

HV = Hidratação venosa

AAP = Academia Americana de Pediatria

TO = Tolerância oral

RA = Rinite alérgica

IL = Interleucinas

FPIES = Enterocolite induzida por proteína alimentar

EDA = Endoscopia digestiva alta

FPIAP = Proctocolite induzida por proteína alimentar

FPE = Enteropatia induzida por proteína alimentar

TPO = Teste de provocação oral

RESUMO

Introdução: A alergia ou hipersensibilidade alimentar (AA) é definido como reações clínicas locais ou sistêmicas, após a ingestão de proteínas alimentares alergênicas. São reações de caráter imunológico, podendo ser decorrentes de mecanismos IgE mediado, não IgE mediado ou misto. Na faixa etária pediátrica, a proteína alergênica mais comum é a proteína do leite de vaca (PLV), especialmente em crianças menores de três anos. Entretanto, a alergia a proteína do leite de vaca (APLV) com manifestações no trato gastrointestinal (TGI) pode ser diagnosticada em todos os grupos etários. Na grande maioria, os sintomas iniciais são inespecíficos, por isso é comum ocorrer atraso no diagnóstico. Esse atraso acarreta morbidades significativas a curto e longo prazo, principalmente na infância, fase esta que a alimentação é essencial para o crescimento e desenvolvimento. A AA, se não tratada adequadamente, associa-se a uma importante morbidade, com impacto negativo no crescimento da criança e na qualidade de vida.

Objetivos: Fazer uma revisão da literatura do tema “Alergia à proteína do leite de vaca”, com abordagem dos aspectos diagnósticos e do tratamento, especialmente nas manifestações no TGI.

Métodos: Realizada revisão da literatura nas principais bases de artigos médicos científicos como *PubMed*, *Scielo*. Selecionados os artigos principalmente em forma de revisão, *guidelines* e com aspectos que abordassem o diagnóstico e tratamento de APLV.

Conclusão: O diagnóstico da AA não IgE mediada é mais limitado do ponto de vista laboratorial, porém uma história clínica e um exame físico bem feitos, seguidos de uma dieta de restrição e um teste de provocação posterior são, na grande maioria, suficientes para um diagnóstico correto. Quando o diagnóstico é tardio, muitos pacientes já apresentam com déficit pondero-estatural. Há uma dificuldade na realização da dieta de exclusão devido à grande restrição alimentar, dependendo da proteína suspeita, tornando a dieta muito pobre e fácil de ser transgredida. A dieta de eliminação afeta, significativamente, a qualidade de vida de crianças alérgicas e suas famílias devido à restrição social e risco de reações acidentais, havendo também um medo da própria criança e seus cuidadores com alimentos novos. Portanto, um diagnóstico assertivo é de extrema

necessidade nestas crianças, evitando-se uma rotulagem errônea de uma criança que já pode ter adquirido tolerância à proteína, antes alergênica.

PALAVRAS CHAVE: alergia a proteína do leite de vaca; história natural, tolerância; diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction:

Food allergy or hypersensitivity (AA) is defined as a local or systemic clinical reactions after ingestion of allergenic food proteins. They are immunological reactions, and may be due to mediated IgE, non-IgE or mixed IgE mechanisms. In the pediatric age group, the most common allergenic protein is cow's milk protein (OPV), especially in children younger than 3 years of age, although allergy to cow's milk protein (APLV) with GI manifestations can be diagnosed in all age groups. In the vast majority, the initial symptoms are nonspecific, so it is common to delay diagnosis. This delay entails significant morbidity in the short and long term, especially in childhood, where feeding is essential for growth and development. AA, if not adequately treated, is associated with significant morbidity, negatively impacting the child's survival and quality of life.

Objectives: To review the literature on the theme "Cow's milk protein allergy", with a focus on diagnostic aspects and assertive treatment, in order to avoid erroneous labeling of disease in a healthy child.

Methods: A review of the literature was made in the main bases of scientific medical articles such as PubMed, Scielo. The articles were selected mainly in the form of review, guidelines and with aspects that addressed the diagnosis and treatment of APLV.

Conclusion: The diagnosis of AA non-IgE mediated is more laboratory-limited, but a well-done clinical history and physical examination followed by a restriction diet and a subsequent challenge test are largely sufficient for a precise diagnosis. When the diagnosis is late, many patients already present weight-stature deficit. There is a difficulty in carrying out the exclusion diet due to the large food restriction, depending on the suspected protein, making the diet very poor and easy to be transgressed. The elimination diet significantly affects the quality of life of allergic children and their families due to social restriction and risk of accidental reactions, and there is also a fear of the child and his / her caregivers with new foods.

KEYS WORD: *"cow milk allergy", "natural history", "tolerance", "diagnosis", "treatment"*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
1.1.	Objetivos.....	14
1.2.	Métodos	15
2.	ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA.....	15
2.1.	Epidemiologia.....	15
2.2.	História natural da doença.....	16
2.3.	Fisiopatologia.....	17
2.4.	Imunologia.....	18
2.4.1.	Reação IgE mediada.....	18
2.4.2.	Reação não IgE mediada	19
2.4.3.	Reação mista.....	19
2.4.4.	Epítopo.....	20
2.4.5.	Tolerância oral.....	21
2.4.6.	Reação cruzada.....	23
3.	FATORES DE RISCO.....	24
3.1	Genética.....	24
3.2	Dieta.....	25
3.3	Microbiota intestinal.....	26
4.	QUADRO CLÍNICO.....	26
4.1.	APLV IgE mediada.....	29
4.2.	FPIES (Síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares).....	30
4.3.	Proctocolite induzida por proteína alimentar.....	34
4.4.	Enteropatia induzida por proteínas alimentares.....	37
4.5.	Reações mistas.....	40
4.5.1.	Esofagite eosinofílica.....	40
4.5.2.	Gastroenterite eosinofílica.....	40
4.5.3.	Cólica do lactente.....	41

4.5.4.	Refluxo gastroesofágico.....	42
4.5.5.	Constipação intestinal.....	43
5.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	43
6.	DIAGNÓSTICO.....	44
6.1.	Dieta de exclusão.....	45
6.2.	Teste de provocação oral (TPO) ou desafio oral.....	47
6.3.	Exames complementares.....	54
6.3.1.	Determinação de IgE específico in vitro.....	54
6.3.2.	Determinação de IgE específico in vivo.....	55
6.3.3.	Teste intradérmico.....	57
6.3.4.	Teste atópico de contato	57
6.3.5.	Imagem.....	58
7	TRATAMENTO.....	59
7.1	Avaliação do estado nutricional.....	59
7.2	Dieta de eliminação.....	62
7.2.1	Lactentes em aleitamento materno exclusivo.....	62
7.2.2	Lactentes em uso de fórmulas lácteas.....	63
7.2.2.1	Fórmula parcialmente hidrolisada.....	64
7.2.2.2	Fórmula parcialmente hidrolisada.....	64
7.2.2.3	Fórmula de aminoácidos	65
7.2.2.4	Fórmula com isolado proteico de soja	65
7.2.2.5	Leite de arroz.....	66
7.2.2.6	Leite de outros mamíferos.....	67
7.3	Educação continuada.....	67
7.4	Rotulagem dos alimentos.....	69
8	OUTRAS FORMAS DE TRATAMENTO.....	70
8.1	Imunoterapia	70
8.2	Probióticos e prebióticos.....	71
9	REAVALIAÇÃO.....	71

10	ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR.....	72
11	TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA	73
12	COMPLICAÇÕES DA DIETA DE EXCLUSÃO	73
12.1	Anemia relacionado a APLV	73
12.2	Efeitos sobre a mineralização óssea	74
13	PREVENÇÃO.....	74
13.1	Dieta da mãe na gestação.....	74
13.2	Dieta da nutriz.....	75
13.3	Aleitamento materno	75
13.4	Introdução de sólidos.....	76
13.5	Pro ou Prebióticos.....	76
13.6	Lactentes que não estão em LME.....	77
13.7	Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFAS)	78
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
15	BIBLIOGRAFIA.....	81
16	ANEXOS	87
	A – Pirâmide alimentar.....	87
	B- Lei dos rótulos	88

1 INTRODUÇÃO

A alergia ou hipersensibilidade alimentar (AA) é o nome dado às reações clínicas locais ou sistêmicas, após a ingestão de proteínas alimentares. São reações de caráter imunológico, podendo ser decorrentes de mecanismos IgE mediado, não IgE mediado ou misto. As reações alérgicas não são dose dependentes^(2,7,20, 22, 26,33,39). As reações IgE mediadas estão representadas por manifestações sistêmicas, em diversos órgãos e sistemas, de forma mais aguda e culminando, muitas das vezes, em reações de anafilaxia. Já as reações não IgE mediadas envolvem principalmente o trato gastrointestinal (TGI), com diversas formas de apresentação que podem variar de aguda (em poucas horas) à tardia (acima de 3 dias)⁽²²⁾.

Nas últimas décadas, têm-se visto um aumento na prevalência da AA. Alguns fatores contribuem para este aumento, como: etnia, presença de dermatite atópica (DA), fatores genéticos (história familiar de atopia) e exposições ambiental^(4,5,6).

Observa-se que a não exposição das crianças à agentes infecciosos, microrganismos e parasitas, aumenta a susceptibilidade a doenças alérgicas, suprimindo assim o desenvolvimento natural do sistema imunológico, portanto essa falta de exposição ambiental pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento da prevalência de AA, denominado de teoria da higiene^(3,32,33).

Todos os alimentos e aditivos alimentares são potenciais causadores de AA. Entretanto, cerca de 90% das AA em crianças e adultos são causadas por oito principais alimentos alergênicos: leite de vaca (LV), soja, ovo, trigo, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar^(5,33).

Na faixa etária pediátrica, a proteína alergênica mais comum é a proteína do leite de vaca (PLV), especialmente em crianças menores de 3 anos. Mas a alergia a proteína do leite de vaca (APLV) com manifestações no TGI pode ser diagnosticada em todos os grupos etários⁽¹⁾.

Na grande maioria, os sintomas iniciais são inespecíficos, por isso é comum ocorrer atraso no diagnóstico. Esse atraso acarreta morbidades significativas a curto e longo prazo, principalmente na infância, fase esta que a alimentação é essencial para o crescimento e desenvolvimento. Nesses

pacientes, é comum o desenvolvimento de aversão alimentar, piorando ainda mais o ganho de peso e crescimento desta criança. O não diagnóstico correto também leva a idas desnecessárias à serviços de emergência médica arriscando a saúde da criança, levando a perda de dias de trabalho dos pais e de escola das crianças, causa também ruptura na relação médico-paciente (médico-família), levando assim a aumento de custos ao sistema de saúde^(1,2,3,21).

Muitas crianças são encaminhadas por suspeita de APLV com base na percepção dos pais, com sintomas subjetivos como erupção cutânea, insônia, obstrução nasal persistente, dermatite seborreica ou resultados laboratoriais positivos para investigações também errôneas (como exemplo, positividade dos valores laboratoriais de IgG). Além disso, estas crianças muitas vezes já estão em dieta de restrição desnecessária sem supervisão médica, com muitos erros alimentares. Isto pode levar a desequilíbrios nutricionais, especialmente no primeiro ano de vida: diminuição da oferta proteica e calórica, deficiência de cálcio e outros minerais. Portanto, um diagnóstico preciso da APLV é importante para se evitar complicações como: raquitismo, diminuição da mineralização óssea, anemia, problemas de crescimento, hipoalbuminemia, reações imediatas ou gastroenteropatia crônica grave levando à má absorção^(36,40). A AA, se não tratada adequadamente, associa-se a uma importante morbidade, com impacto negativo na sobrevivência da criança e na qualidade de vida^(1,2).

1.1. Objetivos

O presente estudo tem como objetivo principal fazer uma revisão da literatura do tema “Alergia à proteína do leite de vaca”, com ênfase nas manifestações do trato gastrointestinal.

Como objetivo secundário, esta revisão propõe um fluxograma de abordagem das crianças com suspeita à alergia a proteína do leite de vaca, com enfoque no teste de provocação oral e com manifestações no TGI.

1.2. Métodos

Realizou-se revisão da literatura nas principais bases de artigos médicos científicos como PubMed, Scielo, com os assuntos “cow milk allergy”, “food allergy”, nos últimos 10 anos, selecionando-se os artigos que relacionavam-se com o tema em pediatria.

Selecionados os artigos principalmente em forma de revisão, *guidelines* e com aspectos que abordassem o diagnóstico e tratamento de APLV.

Além dos artigos indexados, acrescentou-se alguns dados de livros textos.

2. A ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

2.1. Epidemiologia

A prevalência de AA no Brasil e no mundo vem aumentando rapidamente nas últimas décadas. O aumento dos casos sugere, que além do fator genético, o fator ambiental seja determinante para desenvolver-se a doença⁽²⁾. Estabelecer a prevalência da AA é difícil, pois a metodologia dos estudos são muito divergentes e não há um marcador diagnóstico específico. Há uma grande variação devido a diferenças nas características existentes nos pacientes estudados entre os vários trabalhos, como: idade, hábitos alimentares, tipos de manifestações clínicas e critérios de diagnóstico⁽³⁹⁾.

É estimado que a prevalência da alergia alimentar, tanto no Brasil, como no mundo, varie entre 5 a 6% em crianças de 3 a 5 anos, chegando a 3 a 5% em adolescentes e adultos^(5,30). A prevalência de APLV é cerca de 2 a 7,5% em lactentes em uso de fórmulas e 0,5% naqueles que recebem leite materno exclusivo (LME)^(22,28,40,41). No Brasil, estudo observacional em pacientes com suspeita de APLV e com sintomas no TGI estima que a prevalência seja de 5,4% e a incidência de 2,2%⁽⁴²⁾.

Alguns estudos inferem que ter um pai ou irmão atópico, aumenta o risco de AA em 20 a 40%. Se ambos os pais são atópicos, esse risco aumentaria para 60%^(1,2,5,28,41).

Para se estabelecer uma estatística adequada, deve-se levar em consideração as diferenças no estilo de vida de cada paciente, o tipo de alimentação, assim como das características fenotípicas⁽⁷⁾.

2.2. História Natural da doença

O TGI é o maior órgão linfóide do organismo e o local onde ocorre o primeiro contato de vários fatores agressores como patógenos e antígenos alimentares^(1,6). Existem mecanismos de defesa locais que contribuem para o desenvolvimento de tolerância oral (TO). Isso é explicado pelo simples fato de que, ao longo da vida, são ingeridas grandes quantidades de proteínas e apenas alguns indivíduos desenvolvem AA, enquanto outros toleram tal alérgeno⁽⁶⁾.

A história natural da doença é importante no seguimento do paciente, a fim de proporcionar uma orientação adequada, fornecer um prognóstico correto, saber o momento adequado de realizar a provocação oral, como avaliar a aquisição da TO e estabelecer a resolução da AA⁽³⁸⁾.

É sabido que algumas alergias resolvem-se mais rapidamente que outras. As reações de AA IgE mediada, envolvendo alimentos tais como LV e ovos, são mais prováveis a se resolver do que outros como amendoim e castanhas. Existem fatores que se associam a uma persistência da AA mais prolongada, como: idade mais precoce ao diagnóstico, presença de outras doenças alérgicas concomitantes, testes cutâneos ou dosagens séricas para IgE específico muito elevados^(13,38) (frequente nas reações IgE mediadas)⁽²²⁾.

A queda nos níveis de IgE específica ao longo do tempo é, muitas vezes, um marcador para o início da tolerância⁽⁵⁾, nas alergias IgE mediadas.

Em relação à APLV, a maioria dos pacientes com reação não IgE mediada, adquire tolerância em torno dos 3 anos de idade (em 50% destes pacientes isso ocorre no primeiro ano de vida). Já nos pacientes com alergia IgE mediada, 10 a 25% permanecem alérgicos por tempo indeterminado e 50% podem desenvolver sensibilização para outros alimentos^(2,5,40).

Segundo Lake et al, 50% das crianças com APLV vão tolerar o LV após os 6 meses de idade e 95% aos 9 meses⁽¹⁷⁾.

O LV contém várias proteínas imunogênicas como: caseína (78 a 86%), alfa e betalactoglobulina^(8,20). Existe alguma reatividade cruzada com a proteína da soja, particularmente na alergia não IgE mediada^(22,28).

Vários estudos demonstram que 50% a 90% das AA presumidas não são alergias, isso ocorre devido aos auto relatos errôneos dos sintomas pelo paciente ou seus familiares. Assim, é importante que todas as suspeitas de AA sejam confirmadas e seguida uma conduta adequada, evitando-se as complicações de uma dieta restritiva desnecessária⁽⁵⁾.

2.3. Fisiopatologia

Uma pessoa consome durante toda a sua vida diversos alimentos. O sistema digestório processa e converte esses alimentos, em material útil para o crescimento e manutenção das células do organismo. Em condições normais, mecanismos de defesa do TGI e o sistema imunológico impedem a absorção da maioria das proteínas alergênicas, impedindo assim uma possível reação alérgica ao alimento. 2% das proteínas chegam intactas à linfa intestinal e à circulação porta^(2,6). Em indivíduos geneticamente predispostos, os alérgenos alimentares resistentes à temperatura, ao pH e à digestão enzimática, são capazes de induzir sensibilização mediada por IgE. Caso ocorram sucessivas exposições por via digestiva a esses antígenos, ocorre então a produção de sintomas locais e/ou sistêmicos.

Os mecanismos de defesa intestinal são constituídos pela barreira mecânica que envolve o epitélio intestinal, junção celular, flora bacteriana intestinal, ácido gástrico, secreções biliares e pancreáticas e motilidade intestinal. O muco que recobre as células epiteliais auxilia na formação da barreira intestinal e facilita a adesão das bactérias promovendo sua eliminação pela peristalse^(2,6). O equilíbrio entre os fatores agressores e os de defesa direciona a resposta imune para a tolerância, doenças alérgicas ou autoimunes⁽²⁾. Há proteínas que são resistentes a este processo de defesa GI, tendo assim um maior potencial alergênico, portanto, induz a sensibilização⁽²⁾.

No TGI, os antígenos podem ser capturados pela placa de Peyer (aglomerados de folículos linfóides situados na parede do intestino delgado).

Inicia-se, assim, a resposta imunológica das mucosas, com a produção da imunoglobulina IgA secretora. Essa é a imunoglobulina mais abundante da mucosa intestinal (80 a 90%) e age como primeira linha de defesa. A IgA associa-se ao muco de revestimento, inibindo a adesão de microrganismos patogênicos e prevenindo a penetração de antígenos alimentares na barreira epitelial^(2,6). Há também a presença de outras imunoglobulinas como IgM e IgG, porém em menor quantidade em relação a IgA. Em indivíduos com deficiência de IgA, estas outras imunoglobulinas estão aumentadas mas não substituem a funcionalidade da IgA⁽²⁾, e dessa forma apresentam maior prevalência de AA⁽⁶⁾.

O contato com o alérgeno ocorre de diversas maneiras: através do TGI, pela pele ou por via inalatória (aerolérgenos). Neste trabalho será abordado apenas os alérgenos relacionados ao TGI ⁽²⁾.

2.4. Imunologia

2.4.1. Reação IgE mediada

Após a ingestão do alérgeno, este será interiorizado e expressados na célula apresentadora de antígeno (CAA)⁽³⁴⁾ interagindo com os linfócitos T (predominantemente Th2), que levam à formação de plasmócitos (células secretoras de anticorpos IgE), que se ligam a mastócitos ou basófilos, tornando-os sensíveis às proteínas. Numa futura exposição à tal proteína, os mastócitos ou basófilos sensibilizados ligam-se aos epítopos destas proteínas, causando degranulação com uma rápida libertação de mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos, interleucinas, citocinas e histaminas) ocorrendo, assim, o aparecimento de sintomas predominantemente respiratórios ou cutâneos como: prurido, contração do músculo liso, vasodilatação e secreção de muco^(2,39). Estes sintomas ocorrem frequentemente entre uma a duas horas após a exposição ao alérgeno alimentar.

2.4.2. Reação não IgE mediada

Após a ingestão das proteínas, ocorre ação de enzimas digestivas, como as enzimas proteolíticas por ação da secreção gástrica, assim como as enzimas pancreáticas e proteases da borda em escova dos enterócitos. Resultam então em aminoácidos livres, dipeptídeos e tripeptídeos, que são absorvidos pelas células epiteliais. A proteólise, além de facilitar a absorção das proteínas, reduz o seu potencial alergênico após a lise da proteína⁽²⁾.

A principal via de entrada dos antígenos é através das células M, que estão presentes no epitélio intestinal e recobrem a placa de Peyer. Estas captam e interiorizam os antígenos luminares através de endocitose ou fagocitose e os transportam por meio de vesículas até as células apresentadoras de antígenos (CAA), situadas na superfície das placas de Peyer. As CAA apresentam estes antígenos às células T *helper naive* (Th0) presentes nos tecidos linfoides intestinais^(2,6). As células Th0 se diferenciam em linfócitos Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 ativam macrófagos e estão associados à imunidade anti-infecciosa e às doenças autoimunes. Produzem interferon gama (INF γ), IL-2 e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Os do tipo Th2 relacionam-se às doenças alérgicas e produzem interleucinas (IL) como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. E os linfócitos Th3 são chamados de reguladores e responsáveis pelo equilíbrio entre as funções de Th1 e Th2.

Outra via de entrada dos antígenos é por meio dos enterócitos, assim os antígenos da dieta, que escaparam da barreira intestinal, são liberadas no espaço extracelular por exocitose, chegam à linfa intestinal ou a circulação porta e, mesmo em condições normais, podem atuar como imunógenos⁽²⁾.

Os sintomas aparecem mais tardiamente, após horas ou dias da exposição ao alérgeno.

2.4.3. Reações mistas (mediadas por IgE e celular)

Neste grupo estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias⁽⁶⁾.

Estudos sobre a patogênese da doença eosinofílica sugerem uma resposta do tipo Th2 caracterizada por níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-5 é a citocina que conduz o recrutamento e ativação dos eosinófilos⁽⁴³⁾.

O paciente com AA pode reagir a quantidades variadas do alérgeno, como traços ou gramas, dependendo da predisposição do indivíduo. Alguns podem tolerar os alimentos quando suas proteínas são quebradas, por exemplo após o seu cozimento ou processamento, mas não os toleram na sua forma crua⁽⁷⁾.

Em neonatos e lactentes jovens há uma imaturidade generalizada, principalmente em relação ao sistema imunológico e a barreira intestinal, favorecendo a sensibilização. Esta imaturidade pode ocasionar um aumento da prevalência de infecções do TGI e à AA, observadas nos primeiros anos de vida. Esses pacientes apresentam:

- barreira mais permeável: epitélio intestinal mais suscetível à penetração de diferentes antígenos, portanto mais vulnerável à sensibilização alérgica.
- diminuição na produção de IgA secretora, diminuindo ainda mais os fatores de defesa intestinal, favorecendo a penetração de alérgenos e consequentemente a ocorrência de AA⁽⁶⁾.

2.4.4. Epítipo

Epítipo ou determinante antigênico é a menor porção de um antígeno com potencial de gerar resposta imune. É a área da molécula do antígeno que se liga aos receptores celulares e aos anticorpos. É uma sequência de aminoácidos capaz de ser reconhecido pelo sistema imune e de gerar uma resposta imunológica⁽²⁾.

Quando esse epítipo está associado a um potencial alergênico, é considerado um epítipo alergênico. A classificação dos epítipos depende do sequenciamento dos aminoácidos que os compõem⁽²⁾. Quando os aminoácidos estão dispostos de maneira linear esse epítipo é classificado como linear. Quando a sequência de aminoácidos depende de estruturas secundárias, terciárias ou quaternárias, resultante da conformação da proteína, esses são considerados epítipos conformacionais^(2,42).

Ambos os epítomos podem gerar reações alérgicas. Porém, o processamento dos alimentos, altera a estrutura das proteínas alimentares, podendo alterar o potencial imunogênico dos epítomos conformacionais e não dos lineares. Com a desnaturação da proteína (cozimento ou processamento do alimento) ocorre hidrólise da proteína alimentar. A destruição dos epítomos constitui o princípio de hipoalergenicidade das fórmulas infantis. Quanto maior o grau de hidrólise e menor a cadeia de peptídeos, menor é o potencial de alergenidade^(2,42).

Os alérgenos com epítomos lineares tendem a ter um potencial alergênico mais persistente e resistente do que os conformacionais. Pacientes intolerantes até mesmo a preparações lácteas aquecidas seria uma forma persistente de APLV, estes possuem IgE específicos contra epítomos lineares. Já os pacientes que toleram pequena quantidade de alimentos processados, com reações mais leves, quadros transitórios ou assintomáticos desenvolvem tolerância, estes possuem em geral, anticorpos IgE dirigidos a epítomo conformacionais⁽²⁾.

Os pacientes portadores de APLV são clínica e imunologicamente heterogêneos. As diferenças podem ser determinadas pelas variações nos epítomos alérgicos, que influenciam no grau de alergenidade da proteína.

2.4.5. Tolerância oral

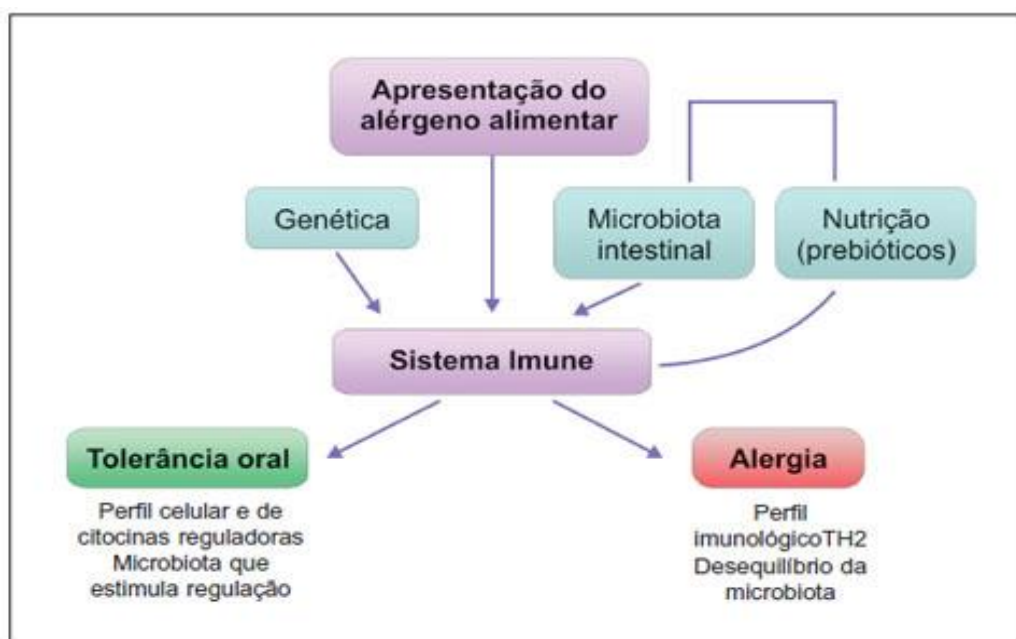
No recém-nascido o sistema imunológico é formado, predominantemente por células Th2. Após o nascimento, há estímulo da microbiota intestinal, com uma tendência a reverter a produção de Th2 para Th1 e Th3. Assim ocorre proteção do TGI contra microorganismos patogênicos, reduz-se processos inflamatórios locais e estimula-se a tolerância do organismo aos antígenos comuns não patogênicos, ou seja, tolerância oral (TO). A presença da microbiota intestinal, além de interagir diretamente com o sistema imune, também contribui para a melhora da barreira intestinal, reduzindo a passagem de antígenos para a corrente sanguínea^(42,43).

Tolerância oral seria um *down regulation* da mucosa intestinal para garantir que as respostas imunes ativas (inflamatórias) não sejam geradas contra quaisquer alimentos e bactérias comensais^(35,42,43).

Vários fatores podem influenciar no desenvolvimento de TO, tais como as propriedades físicas do antígeno, dose, frequência da exposição e o intervalo entre as mesmas, experiências imunológicas prévias e idade do primeiro contato com o antígeno, assim como fatores genéticos^(35,42).

Em relação a microbiota intestinal na TO, os microorganismos presentes no intestino são constantemente apresentados ao sistema imune. As bactérias enviam sinais para as células, ocorrendo assim o processo de resposta a TO, liberando citocinas. Dependendo do “ambiente” de citocinas da mucosa intestinal, o sistema imune estará mais ou menos predisposto a TO⁽⁴³⁾. A variação dessa microbiota também altera a barreira intestinal, pelas junções intercelulares e presença de muco, interferindo assim na TO.

A nutrição também influencia, fornecendo nutrientes para o crescimento e desenvolvimento da criança (inclusive imunológico) e disponibiliza prebióticos que irão modular e selecionar a microbiota intestinal.



Fluxograma 1: Os pilares para a tolerância oral são: os genes, a nutrição e o intestino. Yang A. Prevenção e tratamento de alergia alimentar: foco na tolerância oral. *Pediatria Moderna*. Jun 15 V51 N6⁽⁴³⁾.

Os mecanismos envolvidos na aquisição da TO ainda não estão bem esclarecidos. Mas já se sabe que o contato do alérgeno, no momento exato, na quantidade e no meio adequados permite uma resposta fisiológica normal, ou

seja, a TO ⁽⁴³⁾. Assim, o desenvolvimento de AA representa uma falha da TO, onde este indivíduo não adquiriu a tolerâncias ou esta foi perdida ⁽⁴²⁾.

2.4.6. Reação cruzada

Reação cruzada ocorre quando duas proteínas alimentares apresentam parte de uma sequência de aminoácidos que contém um determinado epítipo alergênico. Algumas proteínas são alergênicas apenas para determinadas espécies. Isto pode influenciar no potencial alergênico de um alimento ^(2,6).

Um anticorpo reage não só com o alérgeno original, mas também com um alérgeno semelhante. Pode ocorrer reação cruzada para produtos diferentes de um mesmo animal, como LV e carne bovina, assim como carne de galinha e o ovo ⁽²⁾.

Alérgeno	Reação cruzada
Amendoim	Ervilha, lentilha e feijão
Camarão	Caranguejo e lagosta
Látex	Kiwi, banana e abacate
Leite de vaca	Carne bovina e leite de cabra
Nozes	Castanha-do-pará, avelã
Pólen	Maça, pêsego e melão
Salmão	Peixe-espada, linguado
Trigo	Centeio e cevada
Carne bovina	Suínos e ovinos
Carne de galinha	Peru

Quadro 1 – Alimentos com reação cruzada ⁽²⁾.

Algumas proteínas do LV podem ser encontradas no leite de outras espécies de mamíferos. A maior similaridade com o LV ocorre com o leite de cabra e ovelha em função do alto teor de proteínas, especialmente caseínas, presentes no leite destes mamíferos. Os leites de égua e jumenta apresentam composição muito semelhante à do leite humano quando comparados ao LV. No entanto, seu uso não está indicado como substituição do LV pelo baixo valor nutritivo e baixa acessibilidade ⁽⁴²⁾.

Alergia	Alimento com reação cruzada	Risco de reatividade clínica	Proteína comum
Leite de Vaca	Carne Bovina	10%	Albumina sérica bovina
Leite de Vaca	Leite de Cabra	92%	Caseínas, proteínas do soro

Quadro 2 – Alimentos com reação cruzada ao leite de vaca. Adaptado do Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007⁽¹⁾

3- FATORES DE RISCO

Situações que levam a lesões vilositárias com aumento da permeabilidade intestinal são fatores de risco para AA, assim predispõe à sensibilização⁽²⁾.

- aumento da permeabilidade da barreira intestinal,
- baixa atividade enzimática,
- diminuição da secreção ácida,
- inflamações intestinais (gastroenterites virais, bacterianas ou giardíase),
- neonatos e lactentes (fatores já mencionados acima),
- situações que cursam com deficiência de IgA ou outras imunodeficiências (congenitas ou adquiridas),
- predomínio de resposta Th2, que produz IL 4, IL 5, IL 13 e gera resposta IgE e eosinofílica,
- perda da hiporresponsividade das células dendríticas, quando passam a expressar moléculas coestimulatórias,
- predisposição genética,
- falha de mecanismos de tolerância oral.

3.1 Genética

Há uma forte relação com os fatores genéticos na expressão de doenças alérgicas. Testes genéticos para diagnósticos ainda não estão disponíveis no momento.

Vários polimorfismos genéticos estão sendo investigados, como os associados ao HLA.

Atualmente, a melhor forma de se associar genética com atopia no geral é com história familiar positiva, incluindo a de alergia alimentar⁽⁶⁾.

3.2 Dieta

Atualmente ainda é preconizado LME até os 6 meses de vida, mesmo em lactentes com história familiar de AA. LME até os 4 meses de vida, mostra uma redução na incidência de APLV até os 18 meses e de DA até os 3 anos de idade⁽⁶⁾.

Há controversas na exclusão de proteínas potencialmente alergênicas pela mãe durante o período de lactação, em crianças com risco familiar para atopia. Tem sido recomendada, durante o período de aleitamento materno, até 12 meses de vida, a eliminação de amendoim, castanhas e nozes da dieta materna. Outros estudos recomendam a exclusão adicional de LV, ovos e peixe. Quando há história familiar positiva para AA, em parentes de primeiro grau, a determinada proteína, há a recomendação da exclusão apenas desta proteína da dieta da nutriz durante o período de lactação. Mais estudos são necessários⁽⁶⁾.

Em crianças com alto risco para atopia, o aleitamento materno deve ser ainda mais estimulado e prolongado (até 2 anos ou mais), e evitar a introdução do LV no primeiro ano de vida, a partir dos 6 meses, introduzir outros alimentos de acordo com a disponibilidade da família e adequação para a idade⁽⁶⁾.

Na impossibilidade do aleitamento materno, recomenda-se a utilização de fórmulas hipoalergênicas. As fórmulas e dietas extensa ou parcialmente hidrolisadas têm se mostrado eficazes nessas crianças, como prevenção⁽⁶⁾. Há limitação pelo elevado custo e pela palatabilidade.

As fórmulas à base de soja não parecem demonstrar efeitos benéficos na prevenção primária de crianças com risco familiar de atopia. O leite de outros mamíferos, por sua similaridade antigênica ao LV, não são indicados como prevenção (90% das crianças com APLV apresentam também reação alérgica a leite de mamíferos⁽⁶⁾).

Para os prematuros, a introdução de outras proteínas antes dos 4 meses de vida relaciona-se à maior prevalência de eczema atópico no primeiro ano de vida. Apesar disto, ainda não há evidências científicas que justifiquem o retardo da introdução de alimentos como fator de proteção para o desenvolvimento de doença alérgica⁽⁶⁾.

3.3 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal pode atuar no processamento de antígenos alimentares reduzindo sua alergenicidade. O uso de probióticos são atribuídos à restauração da permeabilidade intestinal, ao equilíbrio da microbiota, à melhora das funções de barreira do epitélio intestinal e à modulação da resposta inflamatória⁽⁶⁾.

4 QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da AA dependem dos mecanismos imunológicos envolvidos (mediada ou não por IgE) e dos órgãos acometidos⁽²⁾.

O quadro clínico relacionado com APLV pode envolver diferentes sistemas. A maioria manifesta-se com acometimento da pele (50 a 60%), TGI (50 a 60%) e respiratório (20 a 30%) com graus variáveis de intensidade, até mesmo risco de morte (anafilaxia e angioedema) e alta morbidade (déficit de crescimento, impactos sociais)^(1,2). Pode também apresentar manifestações extra-intestinais como fadiga, perturbação do sono, olheiras, úlceras orais, dor articular e/ou hipermobilidade, sudorese noturna, cefaleia e nictúria⁽²²⁾.

Alguns sintomas aparecem mais frequente em pacientes com IgE sérica positiva para uma proteína específica, como exemplo angioedema e eczema atópico. No entanto, os mesmos sintomas podem aparecer em pacientes com IgE negativa, como ocorre nas manifestações do TGI (por exemplo, proctite alérgica ou retocolite)⁽¹⁾.

O quadro clínico de acometimento do TGI pode ocorrer devido a inflamação, dismotilidade ou ambos⁽¹⁾. Os sinais de APLV são bastante variáveis

e inespecíficos, podendo incluir edema oral a perioral, disfagia, sensação de impactação (alteração na motilidade esofágica), vômitos, regurgitação, dispepsia, saciedade precoce, anorexia e recusa alimentar (esvaziamento gástrico lento), diarreia (com ou sem má absorção ou perda proteica devido a enteropatia), sangramento retal, déficit de crescimento, dor abdominal, cólicas e constipação persistente muitas vezes com anormalidades perianal⁽¹⁾.

Anemia crônica, por deficiência de ferro, pode ser a única manifestação da APLV em lactentes e crianças. Déficit de crescimento não é específica, porém muito importante em pediatria⁽¹⁾.

Choque anafilático é raro, porém pode ocorrer reações semelhantes como na Síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES)⁽¹⁾.

Na APLV, os sintomas se apresentam geralmente nos primeiros seis meses de vida, sendo que a maioria das crianças desenvolvem sintomas antes de um mês de idade, muitas vezes dentro de uma semana após a introdução da PLV em sua alimentação. É raro o início dos sintomas após os 12 meses de idade^(22,27).

Como a APLV pode ser IgE ou não IgE mediada, os sintomas podem ocorrer minutos, horas ou dias após a exposição às PLV, dependendo do tipo de reação envolvida.

ALTERAÇÕES	IgE MEDIADA	MISTAS	NAO IgE MEDIADA
Sistêmica	anafilaxia		
Cutânea	urticária, angioedema, rash, rubor, DA	DA	dermatite herpetiforme, DA, erupção cutânea
Gastrointestinal	síndrome da alergia oral, náuseas, vômitos, cólicas, diarreia	EoE, gastroenterite	colite, proctite, enterocolite, RGE, enteropatia transitória oi com perda de proteínas, gastroenterite eosinofílica, constipação, déficit de crescimento, hemorragia
Cólica do lactente	imediate?		
Respiratório	rinoconjuntivite, asma, tosse, edema de laringe, otite media	asma	hemossiderose (S. Heiner)

Quadro 3 – Manifestações clínicas mediadas por IgE e não mediadas por IgE Adaptado de Consenso Brasileiro de Alergia⁽⁶⁾

As manifestações clínicas podem ser classificadas de acordo com o tempo de aparecimento dos sintomas (imediatas, intermediárias ou tardias) e pelo sistema envolvido, conforme se verifica na Tabela abaixo:

Sistema envolvido	Sintomas imediatos	Sintomas tardios
Cutâneo	eritema, prurido, urticária, erupção morbiliforme, angioedema	eritema, rubor, prurido, erupção morbiliforme, angioedema, rash eczematoso
Ocular	prurido, eritema conjuntival, lacrimejamento, edema periorbital	prurido, eritema conjuntival, lacrimejamento, edema periorbital
Trato respiratório superior	congestão nasal, prurido, rinorréia, espirros, edema laríngeo, rouquidão, tosse seca	
Trato Respiratório Inferior	tosse, aperto no peito, dispneia, sibilância, desconforto respiratório	tosse, dispneia, sibilância
GI (oral)	edema de lábios, língua ou palato, prurido oral	
GI (baixo)	náusea, cólica abdominal, refluxo, vômitos, diarreia	náusea, dor abdominal, vômitos, diarreia, hematoquezia, Irritabilidade, recusa alimentar, perda de peso
Cardiovascular	taquicardia (ocasionalmente bradicardia na anafilaxia), hipotensão, tontura, perda de consciência	

Quadro 4 – Manifestações clínicas separadas por órgãos e início dos sintomas Adaptado do Guideline for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID_Sponsored Expert Panel (5)

ALERGIA

Mediada por IgE

- urticária
- angioedema
- broncoespasmo
- diarréia / vômito
- anafilaxia
- alergia oral

Não mediada por IgE

- FPIES
- proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar
- enteropatia induzida por proteína alimentar

Mista

- APLV
- EoE
- gastroenterite eosinofílica

Quadro 5: Classificação das alergias com suas patologias associadas.

4.1 APLV IgE mediada:

Entre as manifestações cutâneas, a urticária e o angioedema são as mais comuns. A urticária é a presença de pápulas eritematosas bem delimitadas, de contornos geográficos, com halo central e, em geral, pruriginosas. Essas lesões são resultantes do extravasamento do líquido de pequenos vasos ou capilares para a derme, e têm duração inferior a 6 semanas. Alguns pacientes podem apresentar urticária de contato apenas no local da pele onde houve o contato com o alimento. Pode ser doloroso ou haver sensação de queimação. Raramente a APLV se associa a quadros de urticária crônica⁽⁴²⁾.

O angioedema caracteriza-se por edema resultante da camada profunda da derme ou da submucosa. Pode estar associado à urticária, porém a pele está normal. Os locais mais frequentemente acometidos são extremidades, face, pescoço e cabeça. Nos meninos, a genitália pode ser acometida. Pode apresentar queimação⁽⁴²⁾.

A síndrome da alergia oral é uma manifestação que ocorre imediatamente após o contato com o alérgeno, com presença de angioedema, prurido,

formigamento dos lábios, língua, palato e orofaringe, podendo haver broncoespasmo. Apenas o contato do alimento com o lábio / pele pode desencadear a reação, podendo ocorrer em lactentes após o contato com a mamadeira. Como pode ocorrer edema de língua, claramente pode evoluir para edema de faringe e laringe, levando a um quadro grave de obstrução de vias respiratórias. Esses sintomas geralmente são breves⁽⁴²⁾, mas devem ser prontamente abordados. Estão incluídos pacientes alérgicos ao pólen, nos quais as reações clínicas podem ser desencadeadas após o contato com frutas, verduras e legumes crus, através de reação cruzada entre o pólen e esses antígenos. Também pode ocorrer por PLV, ovo, amendoim e frutos que tem reação cruzada com látex (banana, kiwi, abacate e noz)^(2,39).

A reação de hipersensibilidade mais grave, súbita e potencialmente fatal é a anafilaxia⁽⁴²⁾. Ocorre imediatamente ou minutos após a ingestão da proteína alergênica. Apresenta-se com exantema, urticária, hipotensão, broncoconstrição ou comprometimento respiratório grave, ou seja, acomete mais de dois sistemas. É uma urgência médica e seu tratamento inicial baseia-se na manutenção da permeabilidade das vias aéreas e da estabilidade hemodinâmica. A adrenalina é a droga de escolha no tratamento da anafilaxia.

Anafilaxia envolvendo o trato gastrointestinal é caracterizada por sintomas agudos, incluindo náuseas, vômitos, dor abdominal e/ou diarreia, que podem aparecer mais tardiamente até seis horas após a ingestão do alérgeno. Esses sintomas podem aparecer isolados, mas, em geral, ocorrem em associação com reações IgE mediadas em outros sistemas^(5,6). Em crianças mais jovens, nem sempre ocorrem vômitos imediatos e alguns deles podem apresentar, inicialmente, vômitos intermitentes e déficit de crescimento⁽⁵⁾.

4.2 FPIES (Síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares)

É uma síndrome causada por hipersensibilidade alimentar no TGI, com uma resposta sistêmica grave à proteína do alimento, que pode ser não IgE mediada. Quando esta é causada por LV ou soja é chamada de FPIES clássica. Porém, pode ser induzida por alimentos como grãos (arroz, aveia, cevada, milho),

carnes e aves (vaca, frango, peru), ovos (clara), legumes e frutas (batata branca, batata doce, feijão verde, cogumelo, banana, maçã, tomate), leguminosas (amendoim, ervilhas, lentilhas), frutos do mar (peixes, crustáceos, moluscos) e o probiótico *Saccharomyces boulardii*, particularmente em crianças que tiveram uma reação anterior, para o LV ou soja^(11,18). História familiar de doenças atópicas está presente em 40 a 80% de pacientes, incluindo uma história familiar de AA (20%)⁽¹¹⁾.

Ocorre de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento. O quadro clínico mais comum é lactentes jovens, previamente hígidos, com presença de sangue nas fezes, que muitas vezes é confundido com quadros de gastroenterite, sepse ou obstrução intestinal^(5,16,20,33). Na FPIES clássica, a apresentação inicial é de uma doença crônica, enquanto o antígeno alimentar é ingerido regularmente. Isto pode ser seguido por uma fase aguda se o antígeno é removido da dieta e subsequentemente reintroduzido, tendo em seguida, sintomas que ocorrem cerca de 2 horas após a ingestão.

Os sintomas do quadro agudo incluem vômitos intensos e repetitivos, diarreia com sangue, podendo levar à desidratação e letargia. Os sintomas podem iniciar dentro de 30 min até 4 horas após a ingestão do alimento. Cerca de 75% dos pacientes encontram-se prostrados e com aparência de criança gravemente enferma. Em 15% destes, há evolução para hipotensão, hipotermia e choque, com necessidade de hospitalização^(5,11,12,16,20,33). Pode haver leucocitose com desvio para a esquerda e trombocitose (plaquetas > 500u/L), acidose metabólica (pH 7,03) e metemoglobinemia (também pode ocorrer nos casos crônicos). A metemoglobinemia pode ser causada pela inflamação intestinal grave e reduzida atividade de catalase resultando em aumento de nitritos^(5,11). No exame de fezes, os resultados foram inespecíficos, mostrando exame de sangue oculto positivo, presença de neutrófilos e eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e substâncias redutoras⁽¹¹⁾.

Já nos quadros crônicos de FPIES, os pacientes podem apresentar perda de peso e déficit de ganho pondero-estatural (< 10 g / dia em lactentes jovens)⁽¹¹⁾. Laboratorialmente pode haver trombocitopenia, anemia, hipoalbuminemia e eosinofilia em pacientes com FPIES crônicas

Os mecanismos fisiopatológicos não são claramente compreendidos^(11,16,20). Acredita-se que a ingestão do alimento suspeito acarrete uma inflamação local mediada por células T, levando a um aumento da permeabilidade intestinal e deslocamento de líquidos^(11,20). No entanto, a absorção intestinal é normal em um grupo de lactentes com FPIES confirmados pela provocação oral⁽¹¹⁾.

FPIES em lactentes com leite materno exclusivo (LME) é raro, sugerindo um papel protetor do aleitamento materno que pode ser atribuído pela presença de TGF-beta e IgA do leite materno (LM). Somente 4 casos de crianças em LME que evoluíram com FPIES foram relatados na literatura⁽¹¹⁾. A FPIES não é normalmente desencadeada por proteínas alimentares que passam através do LM. Portanto, a reação inicial pode ocorrer durante o período de desmame com uma fórmula infantil ou com a introdução de alimentos sólidos⁽¹⁸⁾. A primeira manifestação de FPIES geralmente começa com a primeira ou segunda introdução do alimento agressor^(11,12).

O início após um ano de idade é raro, embora o início de uma hipersensibilidade alimentar não mediada por IgE semelhante ao FPIES, mais frequentemente desencadeada por marisco, peixe, e / ou de ovos, tem sido observado em crianças mais velhas e adultos⁽¹¹⁾.

Até 25% dos pacientes que preenchem os critérios para FPIES, desenvolvem reação mediada por IgE ao alimento alergênico. Estes pacientes são referidos como tendo FPIES atípicos, porque a desordem é considerada principalmente uma alergia mediada por células. Eles tendem a ter um curso mais prolongado de FPIES e têm o potencial para o desenvolvimento de sintomas de alergia mediada por IgE, por exemplo, anafilaxia. Aproximadamente 30% dos recém-nascidos com FPIES desenvolvem doenças atópicas tais como DA (25 a 65%), asma (3 a 20%) e rinite alérgica (RA) (20%).

FPIES, cujo alérgeno é a proteína do LV ou da soja, tendem a se resolver, na maioria dos pacientes, por volta dos 3 a 5 anos de idade, porém a maioria adquire tolerância aos 18 aos 24 meses. No entanto, os pacientes com FPIES a outros alimentos sólidos e / ou aqueles com IgE específica elevada podem ter um curso mais prolongado^(11, 12).

O teste de provocação oral (TPO) é indicado para confirmar o diagnóstico ou para determinar a resolução da AA, porém TPO na FPIES é considerado um procedimento de alto risco e deve ser realizado em ambiente hospitalar^(11,13,16,33). Uma observação hospitalar após a introdução alimentar é necessária, pois os sintomas podem ocorrer até 3 a 4 horas após a última dose podendo continuar até 48 hs^(12,13). As dosagens laboratoriais de IgE específica e os testes cutâneos são tipicamente negativo, devido ser uma reação não IgE mediada^(2,5,11). Mas pode ocorrer positividade quando o paciente apresenta-se sensibilizado. Geralmente são realizados como parte da avaliação para excluir a sensibilização a determinados alimentos e possível doença mediada por IgE concomitante^(11,12).

Endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias, quando realizadas, demonstram vários graus de atrofia das vilosidades, edema, abscessos da cripta, infiltrado com predomínio de linfócitos, eosinófilos e mastócitos. Presença de colite, com acometimento ileal variável. A mucosa do colón pode estar friável e demonstrar hemorragia, erosões e/ou úlceras⁽¹¹⁾. Porém a realização de EDA e biópsia geralmente não é necessária para o diagnóstico de FPIES, quando se tem um teste de provocação positivo^(11,33).

Os lactentes que apresentam sintomas crônicos melhoram geralmente dentro de 3 a 10 dias de dieta de exclusão. Cerca de 10 a 20% podem necessitar de uma fórmula à base de aminoácidos^(11,20).

No quadro agudo, a conduta baseia-se na hidratação venosa (para tratamento da hipotensão, choque e acidose) e esteróides. O papel da epinefrina ainda não foi totalmente esclarecido^(5,14,20,33). Repouso intestinal temporário e nutrição parenteral pode ser necessária nos casos mais graves⁽¹⁴⁾. A ondansetrona, um antagonista do receptor de serotonina, utilizado principalmente como um anti- emético, pode ser eficaz também em todos os outros sintomas, incluindo letargia.

Nos casos agudos leves, a conduta expectante pode ser tomada, apenas com hidratação oral se necessário, levando em conta que a maioria dos sintomas agudos leves ocorrem em casa com resolução espontânea⁽¹⁴⁾.

Introdução novos alimentos na dieta de lactentes, de maneira geral aos 6 meses de idade, deve ser cuidadosa, já que um terço dos lactentes com diagnóstico de FPIES para LV e soja, desenvolvem reações alérgicas para outros

alimentos sólidos também. Retardar a introdução de grãos, legumes e aves até o primeiro ano de vida é sugerido em crianças com FPIES. No entanto, a decisão sobre quando introduzir esses alimentos é deixada a critério clínico, dada a escassez de evidências. Introdução de LV e de soja nessas crianças pode ser tentada após um ano de idade (de preferência sob supervisão médica) se não houver nenhuma história prévia de reação a estes alimentos. Estas recomendações são baseadas em um único centro de experiência clínica e pode mudar à medida que se tornam disponíveis mais dados^(11,18).

4.3 Proctocolite induzida por proteína alimentar

Ocorre quando uma proteína alimentar induz uma resposta inflamatória, limitada ao reto e cólon sigmoide distal^(17,19). É a forma mais comum de apresentação da APLV em recém-nascidos e lactentes nos primeiros 3 meses de vida (pelo menos metade destes em uso de LME)^(5,16,17,28). Os sintomas desenvolvem-se entre duas a oito semanas de vida, mas podem ser vistos ocasionalmente em crianças mais velhas^(16, 17).

A PLV é a mais comum, embora vários alérgenos alimentares possam estar envolvidos⁽³³⁾. Os recém-nascidos não possuem IgE específica contra o LV pois a sensibilização ocorre após o nascimento. A sensibilização ao LV é induzida pela betalactoglobulina (proteína do LV presente no LM nas mães que ingerem LV). É uma doença transitória comum na infância, normalmente com resolução nos primeiros 2 anos de vida.

No quadro clínico ocorre fezes com presença de sangue e muco. O sangramento, na maioria das vezes, é de pequena quantidade, sendo referido apenas raias de sangue nas fezes ou diarreia mucossanguinolenta. Também pode se manifestar como vômitos e diarreia crônica. O lactente pode apresentar cólica, irritabilidade e choro excessivo, mas na grande maioria é um lactente de aspecto saudável, com estado geral satisfatório e ganho de peso adequado^(17,19,33). Em uma reexposição ao alimento agressor, após um período de eliminação, uma síndrome subaguda pode apresentar-se com náuseas e vômitos repetitivo e desidratação⁽⁵⁾.

O diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica e na resolução dos sintomas após a retirada do antígeno alimentar presumido^(17,19,20,33). Essas intervenções podem ser feitas pelo próprio cuidador da criança, no domicílio. Avaliação de IgE específica não é recomendada, visto que esta desordem é uma reação não IgE mediada na maioria dos casos^(5,17,33).

Após uma dieta de restrição do alérgeno, caso o paciente mantenha o sangramento nas fezes, sem transgressões, estes devem ser submetidos a uma investigação mais invasivas, como a colonoscopia. Como se trata de proctocolite ou retocolite, as alterações estão confinadas ao reto com cólon distal. Porém, a colonoscopia e biópsia não são geralmente necessários para fazer o diagnóstico⁽⁵⁾. A biópsia colônica pode evidenciar: 1) colite leve, com eritema irregular e perda de vascularidade, 2) elevado número de eosinófilos (incluindo abscessos eosinofílico) na lâmina própria e muscular de mucosa, 3) hiperplasia nodular linfóide (não esta necessariamente relacionado a proctocolite alérgica), 4) criptite, abscessos da cripta contendo abscessos polimorfonucleares, 5) distorção glandular e metaplasia de células Paneth (características observadas em pacientes com doença inflamatória intestinal) são incomuns^(5,17).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com:

* fissura anorretal – é a causa mais comum de sangramento retal em pacientes com menos de 1 ano.

* enterocolite necrosante (NEC) - 90% das crianças com NEC são recém-nascidos pré termo (RNPT), estes pacientes normalmente têm outras comorbidades. Em geral, 75% dos casos ocorrem dentro do primeiro mês de vida.

* intussuscepção intestinal - Os pacientes com intussuscepção geralmente desenvolvem episódios de dor de início súbito grave, cólica abdominal progressiva acompanhada de choro e movimento das pernas em direção ao abdômen, “bebê inconsolável”. Pode ocorrer progressão dos sintomas com a presença de letargia. É mais comum em lactentes e crianças entre 6 e 36 meses de idade, e incomum antes dos 3 meses de idade.

* Infecção - Um número de patógenos podem causar hemorragia digestiva baixa (HDB) em lactentes e crianças, incluindo patógenos entéricos como bacterianas típicas e, ocasionalmente, contra o rotavírus. A infecção deve ser considerada em lactentes com sangramento retal acompanhada por febre, dor

abdominal e tenesmo, particularmente se há uma história de exposição a contatos com sintomas semelhantes.

* divertículo de Meckel - normalmente apresenta sangramento retal indolor em um indivíduo saudável. A ocorrência durante o período neonatal é rara, descrita apenas em poucos relatos de casos.

* FPIES - pode ter sintomas agudos ou crônicos, e pode incluir vômitos, diarreia (com ou sem sangue), e perda de peso. Lactentes com FPIES são geralmente mais doentes do que aqueles com retocolite induzida por proteína alimentar e enteropatia.

* outras causas de fezes com sangue em recém-nascidos incluem sangue materno deglutido por fissura mamaria, malformações vasculares, e hiperplasia nodular linfóide. Doença Hirschsprung com enterocolite ou má rotação com vólvulos têm sangue nas fezes, mas também apresentarão distensão abdominal vômitos e / ou outros sintomas de obstrução⁽¹⁷⁾.

Em criança em LME, deve-se manter o LM, desde que a mãe faça uma dieta de restrição ao alérgeno suspeito. Em geral, os pacientes são alérgicos apenas ao LV e apresentam evolução satisfatória, com resolução dos sintomas após a restrição. Após a dieta de eliminação, pode demorar até 2 semanas para o sangramento retal melhorar ou desaparecer (em geral resolve em 72 horas após a dieta)^(7,17,18,19). Se os sintomas do lactente não se resolverem, em seguida, outros alérgenos como soja, seguido de ovo, devem também ser removidos da dieta. Isso é necessário em cerca de 20% dos casos^(7,17).

Nos pacientes em uso de fórmula, recomenda-se o uso de fórmula extensamente hidrolisada (eHF). Nos casos mais graves ou naqueles refratários ao uso de fórmulas hidrolisadas, está indicada a fórmula de aminoácidos (FAA). Isso ocorre em 5 a 10% dos lactentes⁽¹⁷⁾. Em geral, a evolução é satisfatória, com resolução dos sintomas em meses^(5,16, 17).

O risco nutricional para estes pacientes é mínimo, porque a tolerância é geralmente adquirida por volta de 1 ano de idade, e a substituição nutricional do LV ou soja na infância é relativamente fácil com o uso das fórmulas hidrolisadas⁽¹⁸⁾.

A reintrodução do LV ou soja pode ser feito no domicílio da criança, a menos que a criança tenha apresentado, inicialmente, diarreia grave ou vômitos

com quadro clínico típico de enterocolite ou de hipersensibilidade concomitante. Os pacientes que recebem FAA passam a ingerir eHF por alguns meses antes de tentar uma fórmula com proteína intacta⁽¹⁷⁾. No caso de sintomas moderados a graves na apresentação, a reintrodução é feita com volumes graduais até que os volumes habituais sejam tolerados⁽¹⁷⁾. Isso deve ser realizado ao longo de 3 a 5 dias. Se os sintomas ocorrerem novamente, então é retornado a restrição de dieta por um período adicional de 5 a 6 meses antes de provocar novamente⁽¹⁷⁾.

4.4 Enteropatia induzida por proteínas alimentares

Este tipo de reação é, usualmente, decorrente da PLV, podendo também ser relacionada à soja^(5,16,20,33). Em crianças os principais causadores dessa enteropatia são: LV, ovos, trigo e soja, embora peixes, nozes, amendoim, proteínas da carne (bovino, cordeiro, frango e porco), cenouras, batata e milho possam também ser causadores.

É comum iniciar nos primeiros meses de vida, quando o desmame se inicia com fórmulas a base de LV ou soja. Assim, o paciente pode apresentar-se com um bom ganho de peso e boa evolução clínica temporária. Com o passar do tempo, dias, semanas e até mesmo meses após a introdução do alimento, as manifestações se tornam mais evidentes, isso ocorre por se tratar de uma reação tardia, mediada por células^(17,20).

Ocorre uma inflamação alérgica no intestino delgado provocando danos na mucosa com distorção da arquitetura das vilosidades. Assim, leva a uma diminuição da superfície absorptiva levando a má absorção dos dissacarídeos e, nos casos mais graves, de monossacarídeos^(5,16). Outra consequência é o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, facilitando a absorção de macromoléculas, levando assim a sensibilização a outras proteínas e mantém um ciclo vicioso que perpetua a resposta imune alérgica. O quadro clínico é de má absorção, de início insidioso, que pode se apresentar com diarreia crônica (fezes aquosas e ácidas, o sangue nas fezes não é comum, mais pode haver sangue oculto positivo), eritema com assaduras perianal, distensão abdominal, vômitos, anemia, perda de peso e déficit de crescimento. Pode apresentar deficiências de micronutrientes como ferro e vitamina K, devido à esteatorréia^(5,33). Esses aspectos são temporários,

desaparecendo após a recuperação das vilosidades e microvilosidades intestinais. Geralmente se resolve espontaneamente depois de 2 anos de idade. Pode ocorrer hipoproteinemia ⁽¹⁷⁾. A histologia e os sintomas tem um fortes semelhanças com a doença celíaca não tratada, particularmente em crianças com menos de 2 anos de idade ^(5,17).

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e a resolução com a eliminação alérgeno com a recorrência dos sintomas após um TPO^(5,17). Já a EDA com biópsia confirma as lesões vilositárias. Na biópsia, alterações na mucosa são geralmente mais proeminente no intestino delgado, o que demonstra achatamento das vilosidades intestinais, em diferentes graus, e hiperplasia das criptas. Presença de irregularidade e um infiltrado inflamatório na lamina própria, constituído por linfócitos, plasmócitos, mastócitos e eosinófilos⁽¹⁷⁾. A lesão da mucosa pode ser focal, o que pode gerar resultado falso-negativo. É necessário avaliar todo intestino delgado. Trabalhos orientam o uso da capsula endoscópica para tal fato. Nos casos de lesão vilositária importante, para o diagnóstico diferencial com a doença celíaca, deve-se levar em consideração a quantidade de linfócitos intraepiteliais, os anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase, além do HLA DQ2 e DQ8 ^(16,20).

Deve-se esclarecer o quadro para a família, de que se trata de uma AA com uma intolerância aos dissacarídeos (lactose e/ou sacarose) decorrente de uma lesão vilositária induzida pela reação imunológica. Orientar que as lesões são reversíveis e se recuperam com a dieta de eliminação dos alérgenos; e que após a recuperação da mucosa, a capacidade absorptiva, inclusive para dissacarídeos e monossacarídeos, é restabelecida^(5,16). A conduta se faz com a exclusão do alérgeno, podendo ser necessária a exclusão de dissacarídeos (lactose e sacarose) nas fases iniciais do tratamento. A maioria dos lactentes com APLV respondem bem com o uso de eHF. Nos casos mais graves, pode ser necessário o uso de FAA ou mesmo de nutrição parenteral. A soja pode ser uma opção terapêutica se o paciente tiver mais de 6 meses de idade. Não iniciar a soja em pacientes com agressão importante da barreira intestinal, pois o aumento da permeabilidade intestinal pode contribuir para a sensibilização à soja. Por esse motivo, recomenda-se promover a recuperação da mucosa com o uso de eHF ou FAA, iniciando a soja apenas após o restabelecimento da barreira intestinal. A

eliminação rigorosa da PLV precisa ser continuado até que a tolerância se desenvolva, geralmente entre 12 e 24 meses de idade. Em um subgrupo de pacientes, os sintomas GI residuais podem persistir até a idade escolar^(5,16).

	DIAGNÓSTICO	CONDUTA	HISTÓRIA NATURAL	REINTRODUÇÃO
FPIES	<ul style="list-style-type: none"> * < 9 meses * QC: vômitos repetitivos e/ou diarreia em 24 hs após a exposição do alimento * Apenas sintomas gastrointestinais 	<ul style="list-style-type: none"> * Exclusão do alimento agressor (os sintomas desaparecem em algumas hs na FPIES aguda e em 3 a 10 dias na FPIES crônica) * Primeira linha de tratamento: eHF 	<p>FPIES por LV tende a resolver em 3 a 5 anos</p> <p>FPIES por arroz tende a resolver com 5 anos (50% dos pacientes)</p>	TPO em uma unidade monitorizada e o tempo depende do agressor
FPIAP	<ul style="list-style-type: none"> * pequeno sangramento retal (sangue vivo com muco) em neonatal ou lactentes de aparência saudável * ausência de sintomas sistêmicos * Resolução os sintomas após mudança da dieta e volta a surgir com a reintrodução do alimento desencadeante 	<ul style="list-style-type: none"> * Exclusão do LV da dieta materna se o lactente estiver em LME ou fórmulas hipoalergênicas (eHF) em caso de lactentes desmamados. 	A maioria dos casos se resolve por volta dos 12 meses de idade	No domicílio com progressão gradual
FPE	<ul style="list-style-type: none"> * diarreia crônica / esteatorréia * crescimento insatisfatório 	<ul style="list-style-type: none"> * Dieta de exclusão. * Os sintomas se resolvem em 1 a 3 semanas, provocação (desafio) e biópsia em 1 a 2 anos 	<p>Maioria dos casos se resolve em 24 a 36 meses</p>	No domicílio, com progressão gradual

Quadro 6 - Diferenças entre as não IgE mediadas Adaptado de Turnbull JL et al. (2015)⁽²⁰⁾

FPIES= Síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares; FPIAP = Proctocolite induzida por proteína alimentar; FPE = Enteropatia induzida por proteína alimentar

5 REAÇÕES MISTAS

5.3.1 Esofagite eosinofílica (EEo)

É uma doença inflamatória crônica do esôfago, no qual ocorre infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica. A patogênese ainda não está bem definida, porém há importante associação com doenças alérgicas e histórico familiar ⁽⁴²⁾.

Ocorre reação do tipo Th2 com interações complexas entre as células do sistema imune inata e adaptativa, portanto uma reação mista (IgE e não IgE mediada). Eventos iniciais envolvem uma quebra na barreira epitelial esofágica, o que pode aumentar a permeabilidade epitelial para alérgenos ⁽³⁹⁾.

A prevalência da doença tem crescido com o passar dos anos, assim como a AA.

O quadro clínico pode ser variável com disfagia, impactação alimentar e pirose. Pode apresentar vômitos, recusa alimentar e dor abdominal⁽³³⁾.

O diagnóstico é realizado através de EDA com biópsia. Na microscopia encontra-se inflamação eosinofílica (≥ 15 eosinófilos por campo de grande aumento em tecido de biópsia esofágica)⁽⁴²⁾.

A relação com a AA é bem caracterizada através da observação da melhora clínica após dieta de exclusão dos principais alérgenos alimentares, principalmente em crianças.

5.3.2 Gastroenterite eosinofílica

Reação mista caracterizada por aumento de eosinófilos no estômago (26 a 81%), intestino delgado (28 a 100%) e, menos comum, no intestino grosso. Ao contrário da EEo, não há consenso sobre o número de eosinófilos necessários para diagnóstico. A associação com outras doenças alérgicas ocorre em 50% a 70% dos indivíduos e eosinofilia periférica em cerca de 50%^(33,45).

É menos comum quando comparada com a EoE⁽³³⁾.

Os principais sintomas são náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, déficit de crescimento e perda de peso^(33,45). É comum atraso do diagnóstico pela falta de consistência dos sintomas, podendo evoluir para déficit pondero-estatural

importante, hipogamaglobulinemia e edema generalizado, secundários à má absorção e enteropatia perdedora de proteínas⁽⁶⁾.

A gastrite eosinofílica alérgica é uma reação mista, caracterizada pela presença de processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e serosa do estômago. É mais comum em lactentes e adolescentes, acometendo também recém-nascidos. Apresenta vômitos, dor abdominal, anorexia, saciedade precoce, hematêmese e/ou sangramento gástrico, déficit de crescimento e raramente sintomas de obstrução antral. Não respondem ao tratamento convencional com inibidor H2. Podem ter associado atopia, níveis elevados de IgE sérica e eosinofilia periférica. Geralmente apresentam boa resposta clínica com a restrição do alérgeno alimentar⁽⁶⁾.

A gastroenterocolite eosinofílica alérgica também é uma reação mista, acomete crianças em qualquer idade e apresenta sintomas semelhantes aos da esofagite e gastrite eosinofílicas alérgicas. Também apresenta processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e/ou serosa do estômago e intestino. O comprometimento do intestino delgado e grosso leva a sintomas de má absorção e de enteropatia perdedora de proteínas levando a déficit pômbero-estatural, hipogamaglobulinemia e edema generalizado. Pode associar-se à atopia e apresentar aumento dos níveis séricos de IgE total e específica. A eliminação do alérgeno da dieta leva a resposta favorável em aproximadamente 50% dos casos após 3 a 8 semanas⁽⁶⁾.

5.3.3 Cólica do lactente

De acordo com os critérios de Roma III, a cólica do lactente é definida como episódios de irritabilidade, agitação ou choro que começam e terminam sem razão aparente, com duração de ≥ 3 h por dia, ≥ 3 dias por semana, ≥ 1 semana, sem repercussão no crescimento da criança. É uma condição comum nos primeiros 3 meses de vida, afetando até cerca de 25% dos lactentes. Se resolve principalmente nos 3 a 4 meses de idade⁽⁴⁴⁾.

Cerca de 10% a 25% dos lactentes com sintomas moderados a graves apresentam cólica dependente do LV⁽⁴⁶⁾.

A causa da cólica ainda é desconhecida. Há autores que defendem que AA seja uma possível causa. A associação de cólica e AA seria da presença de dismotilidade com hipersensibilidade visceral neuronal e desbiose (fatores que ocorrem em ambas as condições)⁽⁴⁴⁾.

As condutas a serem tomadas nestas situações diferem de acordo com a dieta da criança:

- Lactentes em LME: uma dieta materna hipoalergênica (ovo, amendoim, nozes, trigo, soja, peixe, LV e derivados) pode ser benéfica para reduzir os sintomas de cólica. A eliminação de apenas LV da dieta da mãe parece não ter qualquer efeito sobre a duração da cólica em lactentes amamentados. Um grau variável de melhora nos sintomas da cólica tem sido observado em lactentes que usam eHF.
- Lactentes em alimentação artificial: pode ser considerado um ensaio terapêutico empírico, por 2 semanas, com eHF. Se houver melhora, deve-se manter esta dieta. Caso não apresente melhora após 2 semanas, deve levar em consideração as restrições dietéticas.

Fórmulas de proteína a base de soja não devem ser utilizadas (não há nenhuma comprovação no tratamento de cólica do lactente ou melhora da irritação da criança)⁽⁴⁴⁾.

Além de AA, o diagnóstico diferencial de cólica deve incluir: infecções, constipação, refluxo gastroesofágico (RGE), hérnia inguinal, intussuscepção, fissura anal, alterações metabólicas e neurológicas e trauma⁽⁴⁴⁾.

Apesar de cólica e AA terem aspectos patogênicos semelhantes, não há evidências clínicas definitivas sobre essa verdadeira ligação. Alguns autores mostraram uma melhora com o uso de fórmula parcialmente hidrolisada, o que não é recomendado para o tratamento de AA. Isso leva à hipótese de que o teor de proteína modificada e a osmolaridade podem ser os responsáveis pela resposta positiva⁽⁴⁴⁾.

5.3.4 Refluxo gastroesofágico (RGE)

É definido como o fluxo passivo do conteúdo gástrico para o esôfago. O RGE só é considerado patológico quando leva à complicações, como lesão péptica da mucosa esofágica, déficit de crescimento e complicações respiratórias,

sendo assim denominado de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Estudos relacionam DRGE à AA, especialmente APLV^(47,48,49). Outras causas de DRGE devem ser consideradas, como: obstrução, doenças inflamatórias e desordens metabólicas⁽⁴⁷⁾. Quando existem sintomas adicionais de APLV e/ou pouca resposta com outras medidas, o tratamento de prova com dieta de exclusão pode ser considerado⁽⁴⁸⁾.

5.3.5 Constipação

Apesar de a fisiopatologia e a incidência exata da constipação ainda ser desconhecida, alguns autores designam a APLV como causa de constipação crônica⁽⁴⁸⁾. Nesses casos, recomenda-se que o tratamento de prova com dieta de exclusão em todas as crianças com constipação não responsiva a tratamento correto com laxativos⁽⁴⁹⁾.

6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial dos quadros de AA inclui:

- Intolerância alimentar,
- Alterações anatômicas do TGI e respiratório,
- Erros inatos do metabolismo,
- Doença celíaca,
- Fibrose cística,
- Insuficiência pancreática,
- Linfangiectasia,
- Imunodeficiências,
- Infecções (trato digestório e sepse)⁽²⁾.

Diversas desordens alérgicas por diferentes causas que não alimentar, podem simular AA, como por exemplo, medicamentos, picadas de insetos.

7 DIAGNÓSTICO

Nas reações IgE mediada o diagnóstico é mais acessível, devido a um a gama de exames disponíveis para este fim, como a dosagem de IgE in vivo ou in vitro. Já nos casos IgE não mediada não há exames laboratoriais que permitam estabelecer o diagnóstico com maior segurança. É necessário, portanto, considerar a história pessoal e familiar do paciente, e até mesmo em casos selecionados, como pacientes com sintomas TGI inexplicáveis e persistentes, déficit de crescimento ou anemia por deficiência de ferro, exames mais invasivos como a EDA com biópsia para realização de um diagnóstico correto, evitando-se assim restrições desnecessárias ^(28,33).

A história clínica é de primordial importância para se estabelecer o diagnóstico, podendo até mesmo diferenciar IgE mediada da não IgE mediada.

Início imediato dos sintomas e alterações de pele após a ingestão de uma alimento suspeito, assim como história de anafilaxia ou de doença atópica, falam mais a favor de IgE mediada ^(5,7,33).

Itens necessários em uma anamnese ^(2,5,7,22,33,35,36):

- Recordatório alimentar diário e completo (pelo menos de 24 horas),
- Tipo de manifestação clínica após a exposição a cada alimento suspeito,
- Intervalo entre a exposição ao alimento e o desencadeamento dos sintomas,
- Duração dos sintomas da primeira exposição ou de exposições seguintes,
- Lista de alimentos suspeitos, ingredientes ou rótulos de produtos industrializados e se este alimento suspeito causou os sintomas mais de um contato,
- Quantidade de alimento necessária para deflagrar a reação,
- Se o alimento foi ingerido de forma cozida ou crua,
- Se em todas as vezes que a criança apresenta o mesmo sintoma, o mesmo alimento está associado, ou se alguma vez foi consumido o mesmo alimento sem a ocorrência destes sintomas,
- Via de exposição (oral, cutânea ou inalatória),

- Tratamento das reações uso de medicamentos e a resposta do paciente,
- Eventos associados no aparecimento dos sintomas (após exercício físico, álcool, uso medicamentos como ácido acetilsalicílico ou AINES),
- Histórico de alergia familiar.

6.1 Dieta de exclusão

É a primeira conduta a ser tomada em paciente com suspeita de AA. Pode sugerir o diagnóstico de AA principalmente nas reações mistas ou não mediadas por IgE.

Consiste na eliminação da proteína suspeita da dieta do paciente. No caso da APLV, em lactente em LME, deve-se retirar a PLV da dieta materna e manter o LME. Em lactentes com dieta a base de fórmulas lácteas, é indicado iniciar com eHF. Caso a reação seja imediata com história de anafilaxia, ou sem resposta como uso de eHF, deve-se iniciar FAA. Para lactentes e crianças maiores de 2 anos, uma dieta de eliminação nutricionalmente balanceada, pode ser fornecida através de alimentos sólidos e líquidos livres de PLV^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15, 21, 22, 26,40).

Atentar-se sempre para a possibilidade da presença oculta da PLV em determinados alimentos, com a leitura atenciosa dos rótulos dos alimentos industrializados, evitando todas as formas de LV como: caseína, caseinato, soro do leite, proteínas do soro, investigação dos ingredientes de receitas caseiras, dentre outros, de modo que ocorra uma eliminação completa da PLV.

A eliminação pode ser de um único tipo de alimento suspeito, em casos selecionados, pode ser necessária a eliminação de vários tipos de alimentos, como exemplo na DA. A adesão a essas dietas é difícil, por isso a exclusão de um menor número de alimentos deve ser considerada⁽¹⁰⁾.

Leite de outros mamíferos (cabra e de ovelhas) deve ser rigorosamente evitado por causa da alta reatividade cruzada com PLV⁽¹⁾.

Deve-se associar um atendimento multidisciplinar com o auxílio de um nutricionista com experiência na área pediátrica, para assim se evitar alérgenos ocultos e manter uma dieta nutricionalmente adequada⁽¹⁾.

A duração de uma dieta de restrição para diagnóstico depende das manifestações, e deve ser mantido pelo menor tempo possível, mas o suficiente para avaliar se a criança permanecerá assintomática. Isso varia de três a cinco dias em crianças com reações imediatas e de uma a duas semanas em crianças com reações tardias ⁽¹⁾, para a criança iniciar a resposta a dieta de exclusão. Na APLV pode demorar duas a quatro semanas para ter resposta clínica à retirada do alérgeno da dieta. Se não houver melhora dos sintomas dentro desses prazos, então esse diagnóstico é improvável (ou teve falha na exclusão da dieta materna). Em recém-nascidos e lactentes jovens, em uso de fórmula eHF sem resposta, deve-se testar FAA antes de excluir APLV. É comum pacientes com múltiplas sensibilizações não responderem a eHF, porém responderem com FAA.

Não está indicado o uso, em longo prazo, de uma fórmula terapêutica para fins de diagnóstico. Em crianças com sintomas extremamente graves ou com risco de vida, uma FAA pode ser considerada como a primeira escolha. A fórmula à base de proteína de soja pode ser uma opção em crianças com mais de 6 meses que não toleram uma eHF devido a sua palatabilidade, ou nos casos em que o custo mais elevado de um eHF é um fator limitante, desde que a tolerância à proteína de soja tem sido estabelecida ⁽¹⁾.

Após a retirada do alérgeno, devem-se ser realizadas anotações cuidadosas dos sintomas, se presentes na criança ⁽⁵⁾. Se os sintomas melhoram, em seguida, uma reintrodução da PLV deve ser realizada, ou seja, um TPO (teste de provocação oral). Caso o TPO seja positivo, e a mãe deseja manter a amamentação, deve-se administrar suplementos de cálcio para a mãe (cerca de 1g/dia) e aconselhamento dietético para a mesma garantindo suas necessidades nutricionais ⁽¹⁾. Se esta não deseja manter o aleitamento, a criança deve receber fórmula hipoalergênica.

Quando a eliminação do alimento suspeito da dieta não leva a melhora dos sintomas, avaliar a dieta de restrição, caso não esteja acontecendo transgressões e a criança mantém-se sintomática, então o diagnóstico de AA é improvável ⁽²⁾.

Pode haver a presença de proteínas residuais na lactose, por isso, algumas crianças com APLV necessitam também de exclusão de lactose, além da PLV. Porém, esta teoria não é embasada na literatura. Atualmente, eHFs com

lactose purificada são consideradas seguras e eficazes no tratamento de APLV, visto que a palatabilidade destas formulas é melhor ^(1,16).

6.2 Teste de provocação oral (TPO)

O TPO é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AA ^(1,2,6,7,15,22,26,28,31,34,35,36,39,40,41). É um método diagnóstico utilizado tanto nas reações IgE mediadas como nas não IgE mediadas.

O objetivo do TPO é confirmar o diagnóstico de AA, para definição de quais alimentos desencadeiam as manifestações, portanto tem papel na abordagem diagnóstica e avalia o desenvolvimento de TO nos pacientes em dieta de exclusão. Em ambas as situações, o teste de desencadeamento indica a necessidade de manutenção ou não da dieta de restrição ^(2,8,9,10,33).

Antes de se iniciar o TPO, deve-se realizar um exame físico na criança com inspeção minuciosa da pele. A condição da pele deve ser documentada e classificada de acordo com a gravidade antes, logo após o desafio e em 24 a 48 horas após o teste, principalmente nos casos IgE mediada ^(1, 2,10).

É importante avaliar o local que será preparado o alimento, este deve ser limpo e livre de contaminantes que possam gerar uma reação cruzada com o alimento em questão.

Medidas devem ser tomadas para a realização do TPO ^(2,8,10):

- Não realizar em jejum, apenas com duas a três horas após a última refeição,
- Restrição do alimento suspeito, por pelo menos duas semanas (pode variar de duas até oito semanas),
- Estar assintomáticos e sem doenças agudas,
- Sem uso de anti-histamínicos por mais de 72 horas ou qualquer outra medicação para a prevenção e o tratamento de doenças alérgicas (o tempo varia conforme a meia vida do medicamento). No caso de tratamento para asma, as doses devem ser reduzidas ao limite inferior para evitar sintomas da doença,
- Obter o consentimento do paciente ou de seu responsável, documentados antes de começar o desafio ⁽¹⁰⁾, principalmente para aqueles pacientes com reações alérgicas IgE mediadas com risco de anafilaxia.

Após suspeita diagnóstica, uma dieta de restrição é iniciada por duas a oito semanas. Quando há sintomas GI crônicos, duas a quatro semanas devem ser considerada. Após esta restrição, se o paciente apresentar melhora dos sintomas iniciais, ainda não se fecha diagnóstico, pode ser apenas uma coincidência, sendo necessária a confirmação diagnóstica por meio de um teste de provocação oral. Portanto a melhora dos sintomas com a restrição da dieta nos dá uma forte suspeita de AA, porém o retorno dos sintomas com o teste de provocação oral através da reintrodução da proteína suspeita é o que confirma o diagnóstico ⁽⁴⁰⁾.

Se o teste de provocação for positivo, a criança deve seguir com uma dieta de restrição de LV e derivados e um novo TPO deve ser realizado após seis meses de eliminação ou com nove a 12 meses de idade ⁽⁴⁰⁾. Se o teste for negativo, a criança deve seguir uma dieta habitual para a idade, sem restrições. Caso ocorra transgressão e a criança apresente algum sintoma, o teste deverá ser considerado positivo.

No primeiro ano de vida, o TPO deve ser realizado com uma fórmula a base de LV. Quando há forte suspeita de reações mediadas por IgE, em crianças que não respondem a uma dieta com fórmula hipoalergênica, é indicado FAA por três semanas. Após esse período, pode ser tentada novamente uma fórmula a base de soja (FS) ou eHF. No caso de sintomas GI graves como déficit de crescimento, anemia, hipoalbuminemia ou EoE, recomenda-se iniciar com AAF e depois passar para eHF. Para descartar um desafio falso positivo devido à intolerância à lactose primária, em crianças maiores de três anos, pode ser realizado com LV sem lactose ⁽¹⁾.

Nos casos IgE mediada com sintomas graves (anafilaxia) ou nível de IgE específicos altos, o teste pode ser contra indicado, não havendo motivo clínico para realização de um TPO, caso a indicação exista, um ambiente hospitalar sob supervisão médica deve ser preferível ^(1,2).

Para a realização de um TPO, devem ser levados em consideração os benefícios da adição do alimento suspeito na dieta da criança. Analisar valor nutricional e cultura alimentar do paciente, para assim decidir sobre o momento certo e qual alimento deve ser realizado o TPO ⁽³³⁾. Alimentos com pouco valor nutritivos ou pouco usados no dia a dia da família não tem prioridade na escolha,

já aquele alimento que é muito usado pela família e possibilite uma variabilidade na dieta do paciente, este terá maior prioridade ^(10, 33,40).

O teste pode ser denominado TPO aberto quando o paciente e o médico estão cientes e não há necessidade de placebo. É considerado mais prático devido a diversos fatores, como: ser de fácil execução, baixo custo, preparações mais simples e possibilidade de realização ambulatorial ^(2,10). A indicação ocorre para pacientes que tem grande possibilidade do teste ser negativo, como no caso de pacientes que estão em dieta de exclusão, porém apresentam transgressões frequentes e mantêm-se assintomáticos. Também quando estes não têm confirmação laboratorial ou os níveis de IgE são baixos, porém a clínica é de IgE mediada. Portanto, é útil apenas quando se quer descartar a hipótese de AA ou verificar a aquisição de tolerância ao alimento suspeito, após longo período de dieta de exclusão ⁽⁷⁾.

Os sintomas objetivos, ou seja, aqueles que são facilmente observados e/ou graves, insistentes ou reprodutíveis são certamente mais fidedignos. Já os sintomas subjetivos que são aqueles que podem ser influenciados por fatores psicológicos, como aversão ao alimento ou ansiedade (ex. dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômitos, mal estar geral, palpitação, exacerbação de prurido cutâneo (no caso de DA), prurido labial e orofaringe, queimação na língua, sensação de aperto na garganta, dificuldade de engolir, sonolência, irritabilidade e outros) podem levar a um risco de viés na interpretação do exame ⁽¹⁰⁾.

Em um resultado positivo, porém apenas com sintomas subjetivos, pode necessitar de confirmação por teste de provocação oral duplo cego ⁽⁷⁾. Já um resultado negativo afasta a hipótese de AA, porém se esse paciente tiver alta suspeita clínica, um TPO duplo cego também deve ser considerado ⁽³³⁾.

Em crianças menores de três anos, preconiza-se que o teste seja aberto, já em crianças mais velhas, o mascaramento leva a menor chance de resultados falso positivos, desencadeados por fatores psicológicos ⁽⁷⁾. Em menores de um ano, o teste aberto é tão fidedigno como o simples cego, isso porque sintomas subjetivos, nesta faixa etária, raramente estão presentes ^(2,7).

O TPO é caracterizado com simples cego quando apenas o médico tem conhecimento do alimento que está sendo administrado, o paciente e os familiares desconhecem o momento em que o alimento é oferecido ^(2,10). Deve-se

mascarar a forma de administração do alimento (odor, sabor, cor e textura), evitando-se assim a autossugestão ou a sugestão do acompanhante. É considerado satisfatório na prática clínica devido à simplicidade e por razões socioeconômicas. Quando houver dúvidas no resultado, o teste duplo cego está indicado ^(1,2).

O padrão ouro é o teste de provocação oral duplo cego controlado por placebo. Ocorre quando nenhuma das partes (médico, paciente ou familiar) tem conhecimento do alimento a ser preparado e oferecido ao paciente (placebo ou alimento suspeito). Uma terceira pessoa, por exemplo, nutricionista, responsável pela randomização, tem estas informações ^(1, 2,7,10). É o teste que apresenta maior especificidade e sensibilidade para diagnóstico, porém exige tempo e deve ser realizado em centros especializados, com assistência médica para tratamento de sintomas agudos se necessário ^(1,2,7,10). Deve ser realizado em momentos diferentes, um para o alimento em teste e outro para o placebo que também deve estar mascarado, assim como no simples cego, o que pode ser obtido pela mistura com outros alimentos, por desidratação (aquecimento) ou administração em cápsulas ^(2,10).

A localização de realização do TPO depende da gravidade das reações do paciente e também do valor de IgE. Quando os testes IgE específicos são negativos, os sintomas são leves ou crônicos e há pouca preocupação com potencial anafilaxia, o TPO pode ser realizado no domicílio do paciente. Se o teste for negativo, os alimentos podem ser adicionados gradualmente de volta para a dieta em casa ^(10,33). Se o histórico é de reações graves, com potencial de anafilaxia, o teste deve ser realizado em ambiente hospitalar, com um acesso venoso para possível intervenção, principalmente em pacientes com FPIES que podem desenvolver hipotensão e choque ⁽¹⁰⁾.

O esquema sugerido pelo *Guideline* da ESPGHAN consiste em cinco doses, com aumentos gradativos (1mL, 3mL, 10mL, 30mL, até 100 mL). Se houver risco para reações graves, o teste deverá ser iniciado com doses menores (0,1mL; 0,3mL; 1mL; 3mL; 10mL; 30mL e 100 mL). Na ausência de reação após o período de observação, este deverá ser liberado mantendo a dieta com pelo menos 200 mL/dia de LV por pelo menos duas semanas. Há, no entanto, outros esquemas que podem ser utilizados de acordo com a história clínica ⁽¹⁰⁾.

Em crianças com histórico de reação imediata, os intervalos entre as doses são de 10 a 15 minutos durante cerca de 90 minutos, seguido por, uma dose maior algumas horas mais tarde. Sugere-se oferecer o alimento na forma e quantidade habitual da criança ⁽⁷⁾. A Academia Europeia de Alergologia e Imunologia propôs começar com 0,1 mL de LV progredindo conforme tolerância. Alguns autores sugerem colocar o LV no lábio inferior por um a dois minutos e observar reações locais ou sistêmicas após 30 minutos ^(2,10). O intervalo entre as doses recomendado, por grande parte dos autores, é de 15 a 60 minutos (variando de acordo com cada referência), durante uma a duas horas, podendo ser prolongado em caso de reações graves ou reações mais tardias. Caso apareça algum sinal sugestivo de início de reação, a próxima dose deve ser adiada, observando a progressão dos sintomas ou a mesma dose deve ser oferecida para evitar sobrecarga ⁽²⁾.

	Crianças e Lactentes	Crianças maiores	Reação imediata
CUTÂNEOS	Urticária (não relacionada à infecção, ingestão de drogas ou outras causas), eczema atópico, angioedema, (lábios ou pálpebras), anafilaxia (80%)	Idem as crianças menores	Urticária, angioedema, anafilaxia
ORAL	Dor de garganta, prurido em palato, língua ou lábios, vermelhidão em palato/ urticária		
RESPIRATÓRIO	Coriza, chiado ou estridor, tosse crônica (sem relação com infecção)	Coriza, chiado ou estridor, tosse crônica (sem relação com infecção)	Chiado ou estridor, dificuldade em respirar
GASTRO- INTESTINAL	Náuseas / regurgitações frequentes, disfagia, vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia e recusa alimentar, diarréia (com ou sem sangue ou proteína), constipação / rash perianal, déficit de crescimento, sangue oculto+, anemia (deficiência de ferro)	Disfagia, impactação alimentar, regurgitação, dispepsia, náuseas, vômitos, anorexia, saciedade precoce	Vômitos

CARDIO-VASCULAR	Hipotensão, tonturas, extremidades frias, cianose, síncope, colapso		
NEUROLÓGICO	Mudança de comportamento, perda de atividade, agitação, tontura, sonolência		
GERAL	sintomas de choque, acidose metabólica grave, vômitos e diarreia (FPIES)		Anafilaxia, FPIES

Quadro 7 Quadro clínico que pode se esperar no TPO

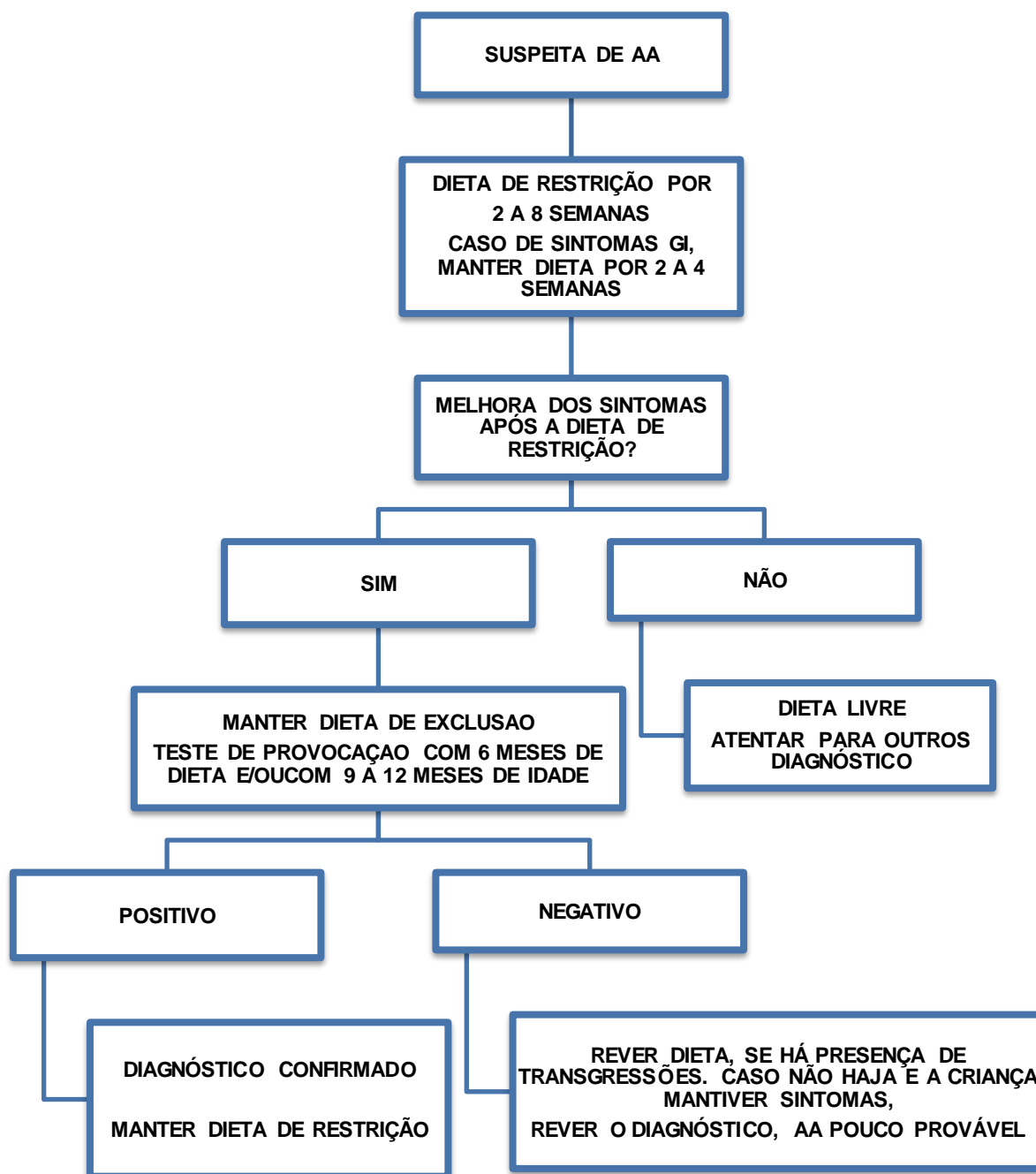
Finalizando o teste, deve sempre manter o paciente em observação no hospital, sob supervisão médica, por mais de duas horas após a última dose ou após o desaparecimento dos sintomas (caso ocorra) ^(1,2,7,8), principalmente no caso de história de reações tardias ou se as reações anteriores foram graves. Sabendo-se da possibilidade de sintomas tardios (dias ou semanas após o teste), deve ser explicado para os familiares sinais e sintomas preocupantes, mesmo com teste negativo ^(2,7). Nas reações não IgE mediadas, com reações predominantemente tardias, considera-se um período de observação por 30 dias, embora seja um limite ainda arbitrário ⁽²⁾.

Durante o TPO, caso ocorra presença de sintomas objetivos, há a necessidade de uma avaliação médica, confirmando os sintomas, o teste deve ser suspenso ⁽¹⁰⁾.

As dietas de eliminação e de provocação podem ser acompanhadas de biópsias endoscópicas (em casos de esofagite eosinofílica), que podem demonstrar a normalização das lesões após a dieta de eliminação e com resposta inflamatória após a reintrodução do alimento ⁽²⁾.

Pacientes com diagnóstico de APLV devem ser submetidos ao TPO com intervalos de seis a 12 meses, para determinar o desenvolvimento de tolerância evitando-se assim uma dieta de restrição desnecessária ⁽²⁾.

A pesquisa de IgE específico do alimento suspeito (in vivo ou in vitro) pode ser útil. A normalização ou a melhora destes podem indicar um melhor momento para a realização de um TPO. Níveis mais altos, associado a sintomas graves, dispensa a necessidade da realização do teste ⁽⁹⁾.



Fluxograma 2: Diagnóstico da Alergia Alimentar. * TRATAMENTO PARA UMA REAÇÃO

Medicamentos são dados, se necessário, para tratar reações alérgicas ou anafiláticas. Geralmente, os anti-histamínicos são dados ao primeiro sinal de uma reação. Se houver progressão dos sintomas ou aparecimento de quaisquer sintomas potencialmente fatais, o uso de epinefrina está indicado ⁽¹⁰⁾.

No caso de uma criança que tenha risco para desenvolver quadro de anafilaxia, uma terapia médica completa (por exemplo, epinefrina, anti-histamínicos, HV, oxigênio, vasopressores e receptor de H2), materiais para

reanimação, e um pessoal capacitado devem estar prontamente disponíveis se necessário. Dose para todos os medicamentos de resgate deve ser calculada com antecedência de desafios⁽¹⁰⁾.

5.3. Exames complementares

São úteis no diagnóstico e no seguimento do paciente atópico. A história, exame físico e os resultados da dieta de eliminação assim como o TPO positivo são essenciais para diagnóstico⁽²²⁾. A detecção de IgE específico para um LV significa apenas a sensibilização do paciente ao LV, não necessariamente uma doença alérgica⁽²⁾. A determinação de anticorpos IgG contra PLV não tem nenhum papel no diagnóstico de APLV e, portanto, não é recomendada sua realização^(1,33).

Mesmo após a remissão da alergia, os testes de IgE específico (in vivo ou in vitro) podem persistir positivos por muitos meses. A diminuição do diâmetro das pápulas cutâneas ou dos valores séricos pode indicar o início da TO^(7,13).

A sensibilidade da IgE específica é 87% e do prick teste é de 85 a 88%, já a especificidade é de 48% e 68 a 74%, respectivamente^(22,33).

Há duas maneiras de se detectar a presença de anticorpo IgE específico: testes cutâneos (in vivo) e no sangue (in vitro).

5.3.1. Determinação de IgE específica in vitro

É utilizada para identificar alimentos que podem provocar AA, mas isoladamente não faz diagnóstico, já que indica apenas sensibilização.

A determinação da IgE específica para proteínas alimentares no soro do paciente pode ser realizada por dois métodos: RAST (*radioallergosorbent test*) ou ImunoCAP®.

O RAST é um exame de sangue que detecta anticorpo IgE específico, com resultado dado em classes. O ImunoCAP® é um ensaio imunoenzimático fluorescente que tem sido mais utilizado, pois avalia quantitativamente os anticorpos IgE específicos dirigidos aos alimentos. Seus valores são representados por unidades internacionais de quilo por litro (KIU/L). Ainda que os

níveis de IgE total sejam baixos, podem ser detectados valores aumentados de IgE específica para um determinado alérgeno. Ambos têm desvantagens como necessitar de punção venosa, serem mais onerosos, porém tem a possibilidade de serem realizados em pacientes com reações anafiláticas, lesões cutâneas e em uso de medicações como anti-histamínicos ⁽²⁾.

O monitoramento semestral/anual dos níveis de IgE sérica pode ser útil para indicar o melhor momento para se avaliar o desenvolvimento da TO, nos casos IgE mediados ⁽²⁾.

A realização de painéis ou múltiplos alérgenos sem considerar a história do paciente devem ser evitados porque os resultados falsos positivos podem resultar na eliminação da dieta desnecessariamente ⁽³³⁾.

Os níveis de IgE específica elevados associam-se a presença de reação clínica, mas o valor preditivo destes níveis de IgE específica varia entre populações de pacientes e pode ser relacionado com a idade do mesmo, o tempo desde a última ingestão do alimento e outras doenças subjacentes ⁽³³⁾.

Para a reintrodução do alimento suspeito, o nível de IgE sérico não deve ser avaliado isoladamente. A história clínica associado ao outros testes diagnósticos são importantes quando os resultados dos testes de IgE sérico são negativos ⁽³⁾.

5.3.2. Determinação de IgE específica in vivo:

O teste de punctura ou *prick test* é um teste de punctura epicutâneo de hipersensibilidade imediata, que avalia a presença de IgE específica para uma dada proteína alimentar^(7,33). É um método rápido (15 a 20 minutos), barato, pode ser feito em recém-nascidos já que não há uma idade mínima para a realização (deve ser considerado que lactentes, especialmente em menores de seis meses, podem não ter sido expostos a varias proteínas) ^(2,15), pode ser realizado em consultório e permite a avaliação de múltiplos alérgenos em uma única sessão. Embora altamente seguro, não deve ser realizado nos casos de anafilaxia.

Caso haja sensibilização, ou seja, a presença de IgE específico para uma dada proteína, irá ocorrer à liberação de histamina pelos mastócitos cutâneos

ativados, levando a formação de uma pápula e eritema local, o que indica a presença de IgE específica.

Para realização do teste, são colocados gotas do alérgenos na superfície do antebraço e uma lanceta é utilizada para atingir a região epicutânea através da gota. A leitura do resultado é realizada um minuto após a aplicação, sendo comparado com o controle positivo (histamina) e negativo (diluyente). Considera-se positivo quando ocorre formação de uma pápula de endureção com diâmetro médio $\geq 3\text{mm}$. Deve existir uma diferença mínima de 2mm em relação ao controle negativo com resposta positiva à histamina. Os resultados altamente positivos resultam na formação de pápulas (> 8 a 10mm) e eritema, indicando sensibilização ao alérgeno testado ^(2,15). O uso de medicamentos, como anti-histamínico e corticoide, devem ser evitados nas 48 a 72 horas antes do teste, pois podem mascarar o resultado.

Podem ser usados extratos padronizados e alérgenos *in natura* (exemplo o LV). Quando se usa *in natura* é chamado *Prick to Prick*, podendo ser superior ao uso dos extratos comerciais. Após a introdução da lanceta no alimento, esta é aplicada sob a pele do paciente, fazendo-se a leitura da mesma forma que o teste convencional. Quando se utiliza o LV *in natura*, resulta em pápulas de maiores diâmetros em relação às desencadeadas por extratos comerciais ⁽²⁾.

Um teste negativo praticamente exclui AA a este alimento, nos casos de AA IgE mediada ^(7,33). Se o teste for negativo, mais a história é bastante convincente, um TPO está indicado ^(7,33,35,40). Já um resultado positivo não prova necessariamente que aquele alimento testado é a causa da alergia (especificidade $< 100\%$). Porém, um teste cutâneo positivo, combinado com uma história recente de reação alérgica induzida por um alimento suspeito, tem maior importância clínica ⁽³⁵⁾.

A aplicabilidade clínica do *Prick test* é maior para atestar que não existe alergia IgE mediada se o resultado for negativo, do que para confirmar a presença desta. Isso se justifica pelo valor preditivo positivo de um resultado positivo ser baixo ($< 50\%$), já o valor preditivo negativo de um resultado negativo ser alto ($>95\%$), levando em consideração reações IgE mediadas ^(2,5).

O teste está contra indicado em pacientes com dermatografismo evidente, distúrbios de coagulação ou em uso de betabloqueadores. No caso de DA, a confiabilidade do teste é prejudicada (teste com até 24% de falso positivo) ⁽²⁾.

Quanto maior for o título de IgE sérico, maior o diâmetro da pápula no prick test, maior é a probabilidade de ter APLV persistente ⁽¹⁾.

Auxilia no fornecimento de informações do prognóstico e quanto ao momento de aquisição de TO para a realização de um TPO ⁽³⁸⁾.

5.3.3. Teste intradérmico

É um tipo de teste no qual é injetado o antígeno alimentar intradermicamente no paciente para detectar a sensibilidade deste paciente ao antígeno. A presença de endureção e o seu tamanho indicarão o nível de sensibilidade. É mais sensível do que o teste cutâneo para o diagnóstico de AA mediada por IgE, porém não há nenhuma evidência com provas suficientes para apoiar o seu uso rotineiro para este fim, podendo ainda ter mais risco de reações adversas, em relação ao teste cutâneo ⁽⁵⁾.

Pode ocorrer reação cruzada entre as diferentes proteínas, tanto nas reações clínicas como nos testes alérgicos, pela homologia na sequência de aminoácidos ⁽²⁾.

Portanto, a determinação da IgE específica (in vivo ou in vitro) pode ser útil para fins diagnósticos da AA, indicando o melhor momento para o teste de provocação ou para prever o prognóstico, visto que uma parte dos pacientes, com níveis elevados de IgE específica, tem maior probabilidade de apresentar alergia persistente e maior risco de desenvolver doenças atópicas.

Paciente com RAST ou *prick test* negativos tem menor risco de desenvolver AA a múltiplos alimentos, adquirindo TO mais precoce em relação às crianças atópicas, também tem menor risco de reações agudas graves durante o TPO ⁽²⁾.

5.3.4. Teste atópico de contato (*Patch test*)

É um teste que, como poucos, pode ser usado para os casos de alergia não IgE mediada ou mistos, embora não há ainda padronização adequada ⁽²⁾.

O alérgeno, em forma de pomada ou líquido, é aplicado em câmaras de alumínio ou plástico e fixado em fita adesiva hipoalergênica (Micropore®) e aplicada no dorso do paciente. Após a limpeza com algodão e álcool 70% aplica-se a fita com os testes. A primeira leitura se faz com 48 horas, cerca de 20 minutos após a retirada dos adesivos. Uma segunda leitura é feita com 72 a 96 horas (importante para descartar falso positivo da primeira avaliação como irritação da pele). O resultado é dado em cruces (eritema ou algumas pápulas leve = 1+, eritema moderado, pápulas e vesículas = 2+ e eritema intenso, pápulas, vesículas confluentes ou ulcerações = 3+) ^(2,5).

Esse teste reproduz, teoricamente, um mecanismo mediado por células T, similar ao envolvido na enteropatia por proteínas alimentares ^(2,5).

Tem sido utilizado na EoE para identificar o alérgeno alimentar, na enterocolite induzida por proteína alimentar e na DA ⁽²⁾.

Comparado com o *prick test*, o *patch test* é mais específico e menos sensível. O valor preditivo negativo para LV é em torno de 60%. Em razão da baixa e variável acurácia preditiva e da falta de testes padronizados, o *patch test* ainda não é indicado para uso rotineiro ^(2,5).

5.3.5. Imagem

Exames como endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia, retossigmoidoscopia e biópsias seriadas, devem ser usados com critérios e não são indicados de rotina por serem muito invasivos, porém nos casos de alergia não IgE mediada, os exames para pesquisa de IgE não são úteis, assim os exames de imagem podem auxiliam no diagnóstico, em alguns casos.

Em pacientes com sintomas do TGI inexplicáveis e persistentes, déficit de crescimento ou anemia por deficiência de ferro, está indicado EDA superiores e / inferiores com múltiplas biópsias. No entanto, lesões macroscópicas e achados histológicos, tais como atrofia da mucosa ou infiltrados eosinofílicos, não são sensíveis nem específicas para APLV, a interpretação sempre deve estar associado à história clínica e aos desafios orais ⁽¹⁾.

Alguns estudos sugerem que o *prick test*, a dosagem de IgE específica e o *patch test* isolados seriam insuficientes para estabelecer uma causa para AA na EoE, mas podem ser úteis na identificação de alimentos que devem ser

investigados, associados a outros testes diagnósticos, como eliminação dietética, TPO e exames de imagem (EDA com biópsia) ⁽⁵⁾.

A utilização destes testes não foi avaliada para o diagnóstico de AA na doença eosinofílica gastrointestinal. Esse grupo de doença necessita de análise endoscópica com biópsia da mucosa para fazer o diagnóstico ⁽⁵⁾.

O diagnóstico de EoE, que é uma forma comum de doença eosinofílica no TGI, é estabelecido por biópsias do esôfago proximal e distal com o achado de mais de 15 a 20 eosinófilos por campo de grande aumento. Um método que demonstra que AA é relevante para o desenvolvimento de EoE é a resolução dos sintomas e da eosinofilia esofágica após a dieta de eliminação ⁽⁵⁾.

7 TRATAMENTO

O tratamento da AA é complexo, pois exige a exclusão total na dieta da criança de alimentos que, na grande maioria, estão presentes em sua rotina alimentar. O grande desafio é substituir o alérgeno de forma a manter as necessidades nutricionais, sem prejuízos para seu crescimento e desenvolvimento. Com isso, é necessário um acompanhamento com equipe multiprofissional com experiência neste seguimento ⁽⁷⁾.

Os principais pilares do manejo da AA são a dieta de eliminação do alimento alérgeno suspeito e a orientação para a possível exposição acidental, quando considerado uma urgência médica ⁽³⁹⁾.

7.1 Avaliação do estado nutricional

Quando se faz necessário uma dieta de restrição alimentar, é de suma importância que uma avaliação nutricional com um plano individualizado seja criado por profissionais capacitados, através de uma equipe multidisciplinar ^(2,18,25).

A criação desse plano tem como objetivos ⁽²⁵⁾:

- Conhecer os fatores de risco que podem causar déficit de crescimento,
- Avaliar o estado nutricional dessas crianças,
- Reconhecer os primeiros sinais de deficiência nutricional,

- Prescrever uma dieta adequada,
- Definir um plano de acompanhamento adequado.

Uma dieta de restrição, sem o acompanhamento nutricional, tem como risco uma ingestão inadequada de nutrientes e déficit de crescimento como consequência na população pediátrica ^(18,22,25,31,36). O Instituto Nacional de Alergia e de Doenças Infecciosas nos Estados Unidos recomendam aconselhamento nutricional com acompanhamento do crescimento para todas as crianças com AA ⁽¹⁸⁾. A ingestão calórica adequada é de primordial importância, assim como de macro e micronutrientes. Este acompanhamento nutricional, além de evidenciar e corrigir déficits tem como objetivo verificar o desenvolvimento de TO ⁽²⁵⁾.

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico pode ser retardado, assim muitos pacientes já se apresentam com déficit pondero-estatural, dependendo dos sintomas, sobretudo nos quadros não IgE mediados nos quais há predominância de sintomas GI, assim como na alergia a múltiplos alimentos ⁽⁷⁾.

Uma avaliação abrangente inclui: coleta de dados, medidas antropométricas, recordatório alimentar de 24 hs, antecedente pessoal, exame físico detalhado e exames laboratoriais como hemograma; provas inflamatórias como: PCR e VHS, íons; sorologia para doença celíaca; sangue oculto nas fezes; dentre outros. Assim pode auxiliar na identificação de possíveis distúrbios nutricionais como: anemia, hipovitaminoses, alterações eletrolíticas (como cálcio no caso de APLV), dislipidemias, entre outros ⁽⁷⁾.

O recordatório alimentar faz-se no dia da primeira consulta e a cada retorno. É importante investigar o consumo de todas as classes de alimentos como cereais, frutas, verduras, legumes e carnes, utilizando a pirâmide alimentar para cada faixa etária ^(7,18, 25) (conforme Anexo A). É necessários identificar o volume de alimentos e líquidos consumidos (geralmente há um excesso de consumo de leites), uso de fórmulas suplementares ou suplementos dietéticos (vitaminas, homeopáticas, entre outros), métodos e locais de preparação dos alimentos (para evitar assim, possíveis contaminações) ^(7,18).

Medidas incluindo o peso, comprimento e perímetro cefálico devem ser obtidas e inseridas em gráficos de crescimento apropriados, a fim de identificar e calcular a velocidade de crescimento, percentis e IMC ^(18,25).

Os mecanismos etiopatogénicos não são totalmente claros, porém já se sabe que a AA gera um estado de inflamação resultando na baixa biodisponibilidade de nutrientes ou a perda excessiva dos mesmos devido à alteração da permeabilidade intestinal, causado pela presença do alérgeno em pacientes sensibilizados através de transgressões ou do retardo do diagnóstico ⁽²⁵⁾.

Certas condições alérgicas, específicas, tais como EoE e gastroenterite eosinofílica, estão frequentemente associadas à perda do apetite e saciedade precoce, que pode reduzir ainda mais o consumo nutricional do paciente. Pode ter o desenvolvimento de aversão alimentar, levando a uma dieta mais restrita, contribuindo ainda mais para a redução da ingestão de calorias e nutrientes ⁽²⁵⁾.

Pacientes com APLV necessitam de reposições dietéticas específicas, visto que o LV é uma fonte importante de cálcio, fósforo, vitamina B2, B5, B12, vit D, proteínas e lipídios ⁽²⁵⁾. Assim, há a necessidade de uma suplementação de cálcio e vitamina D. Sempre levando em consideração que alguns suplementos podem conter proteína ou traços do LV em sua formulação ^(7,33). A suplementação de cálcio é recomendada depois do primeiro ano por toda a duração da dieta de exclusão. A dose suplementar de cálcio elementar pode variar desde 500 mg/dia durante os primeiros anos de vida a 1000 mg/dia ou mais durante a adolescência. Deve ter sempre a combinação com vitamina D ⁽²⁵⁾. Lembrando sempre que lactentes em uso de fórmulas infantis, consumindo mais de 500ml/dia não necessitam de suplementação. As fórmulas atendem a preconização da Anvisa para a suplementação de cálcio ⁽²²⁾. Em relação aos lactentes maiores de 12 meses, os alimentos complementares contribuem com, aproximadamente, 30 a 40% das recomendações de cálcio, portanto, a prescrição deste elemento se faz apenas para ajustar o consumo diário, nestas crianças. Em relação à vitamina D, caso não haja exposição solar frequente, e suas necessidades não forem atingidas pela dieta, uma suplementação também se faz necessária. A atividade física também deve ser estimulada, para um possível efeito positivo sobre a saúde óssea.

Segundo um estudo de Meyer R et al, demonstrou que a conduta nutricional adequada em crianças com APLV não-IgE mediada, impacta

significativamente no crescimento. Neste estudo os pacientes tinham melhorado parâmetros de crescimento após a dieta de eliminação ⁽²⁶⁾.

7.2 Dieta de eliminação

Deve-se fazer uma dieta de eliminação do alimento suspeito, evitando também a inalação e o contato com a pele ^(2,33,35), especialmente se o tipo de reação é IgE mediada.

Deve sempre considerar alguns fatores para assim montar um cardápio alimentar da criança alérgica ⁽⁷⁾. Fatores incluídos são: idade do paciente, alimentos que podem conter o alérgeno, o tipo de manifestação clínica, os hábitos alimentares da família, o recurso financeiro.

Há casos em que as necessidades nutricionais podem estar aumentadas como na desnutrição e DA (moderada a grave). Quando há déficit de crescimento, pode ser necessário oferecer de 125 a 150% a mais dos percentuais de energia e proteínas recomendados para peso e idade. Para um bom desenvolvimento neurológico com proliferação celular, manutenção da integridade das membranas e função imunológica, é necessário uma oferta adequada de aminoácidos essenciais (ácido linolênico e linoleico) quando há dificuldade na inclusão de uma dieta de boa qualidade e quantidade de proteínas. A combinação de alimentos de origem vegetal e animal garantem uma oferta de ácidos graxos mono e poli-insaturados, além de ácido graxos essenciais. Os carboidratos são a principal fonte de energia, fornecendo a maior parte das necessidades calóricas energéticas. O consumo de alimentos integrais é importante para o fornecimento de micronutrientes e de fibras ⁽⁷⁾.

A orientação ao paciente é de fundamental importância, esta deve ser feita verbalmente e fornecida por escrito, contendo as fontes alimentares alternativas ao LV, no caso da APLV e os possíveis contaminantes, garantindo uma dieta com variabilidade de nutrientes e ausência de transgressões ⁽⁷⁾.

7.2.1 Lactentes em aleitamento materno exclusivo

Deve-se incentivar o LME durante os primeiros quatro a seis meses de vida ⁽³³⁾. É recomendado manter a amamentação, com uma dieta de restrição de

LV e derivados da dieta da mãe. A princípio deve ser restringido o LV, podendo ser necessário, posteriormente, a exclusão de soja e ovo em alguns casos. Em pacientes com outras comorbidades, como DA, pode ser necessário à restrição de outros alimentos, como peixe. Quando há uma restrição desses tipos de alimentos, é necessária a suplementação de cálcio (1g/dia) para a mãe e uma orientação nutricional adequada ^(2,22).

Após os seis meses de vida, deve-se iniciar a introdução da alimentação complementar, sempre com exclusão do LV, e manter o aleitamento como complemento até os dois anos de idade ^(2,7). No período de introdução de alimentos sólidos para o lactente, deve ser avaliado se não existem proteínas às quais a criança já demonstrou sensibilização ^(1,2).

Após a dieta de exclusão materna, a eliminação de antígenos do LV ingerido pela mãe pode demorar até 72hs e conseqüentemente, após esse período, inicia-se a melhora dos sintomas da criança, porém as manifestações clínicas desaparecem após um período que pode variar de acordo com o tipo da manifestação inicial, entre duas a quatro semanas.

Após o desmame, o LV deve ser evitada até os 12 meses de idade ou durante pelo menos seis meses a partir do início da dieta. Se o volume do LM é insuficiente, eHF ou FS (para os lactentes acima dos seis meses de idade) devem ser indicadas como complementos.

No caso de crianças em LME, com dieta de restrição materna sem melhora dos sintomas, mesmo com ausência de transgressões e os sintomas não tiverem melhora é recomendado uso de FAA antes da exclusão de APLV ^(2,7, 22).

7.2.2 Lactentes em uso de fórmulas lácteas

Para os lactentes não amamentados ao seio materno, ou seja, em uso de fórmula láctea, recomendam-se as fórmulas hipoalergênicas (FeH ou FAA) ^(1, 2,22,34). No caso de falha terapêutica ao uso de eHF ou reações graves, é indicado o uso de FAA ^(1,2,22), porém esse fato é baseado em experiências clínicas e não em evidências, necessitando-se de validação. Se os sintomas persistem, mesmo com uso de FAA, outros diagnósticos devem ser levantados ou pode estar havendo transgressões ⁽²⁾.

Lactentes e crianças com reações mediadas por IgE, imediatas ou graves, podem necessitar de dieta de eliminação por 12 a 18 meses, com reintrodução do LV após resultados de testes para IgE específica com valores baixos ⁽¹⁾.

Se a palatabilidade às fórmulas específicas para alergia não for muito aceitável, medidas de mascaramento podem ser usadas como o acréscimo de baunilha, açúcar ou sucralose, frutas e cereais permitidos ⁽⁷⁾, de acordo com orientações do especialista.

Os fatores que determinam a escolha de uma fórmula específica para alergia são: potencial alergênico, composição, custos, disponibilidade, aceitação da criança, presença de dados clínicos que mostram sua eficácia ⁽¹⁾.

7.2.2.1 Fórmula parcialmente hidrolisada

São fórmulas lácteas com a proteína parcialmente hidrolisada. Contém oligopeptídeos com peso molecular menor que 5.000 Dalton (Da). Pode ser utilizada para profilaxia da AA (controverso), mas não são recomendados para tratamento ^(1,2).

7.2.2.2 Fórmula extensamente hidrolisada

A Academia Americana de Pediatria (AAP) define eHF como uma fórmula contendo apenas peptídeos, com peso molecular menor que 3000 Da, porém não há nenhuma evidência clara de que esse limiar garante a prevenção de reações alérgicas em crianças com APLV ^(1,2,22). Quanto maior e mais extensa a hidrólise, menor a extensão da cadeia de aminoácidos, conseqüentemente menor é o seu peso molecular e seu potencial de alergenicidade. Sítios de ligação para IgE e receptor de células T, em geral, estão ausentes com este peso molecular ⁽²⁾. As proteínas usadas para a hidrólise são provenientes do LV como as proteínas do soro e caseína ou da soja e colágeno. Há fórmulas com ou sem lactose. Na ausência de intolerância a lactose, utilizar as fórmulas com a presença desse açúcar melhora a palatabilidade ⁽⁷⁾.

Estas fórmulas podem ser indicadas tanto para profilaxia, especialmente em pacientes com risco para DA, e tratamento de AA ^(2,22). É considerada como

primeira opção para lactentes menores de seis meses de idade nas formas IgE mediada, ou quando não tem resposta com o uso da FS em maiores de seis meses. São eficazes em 90 a 97% dos casos de APLV ^(2,7). Isso se justifica devido à destruição da maioria dos epítopos, tanto os conformacionais quanto os lineares, através de calor, hidrólise enzimática e ultrafiltração ou a combinação destas. O risco de resultado não favorável com a eHF é de até 10% das crianças com APLV ⁽²⁾.

7.2.2.3 Fórmula de aminoácidos

Não contém peptídeos, mais sim uma mistura de AA essenciais e não essenciais, sendo considerada não alergênica ^(2,22). É a melhor opção em crianças que não responderam ao uso de eHF (menos de 10% dos pacientes), além de ser considerada não alergênica, promove uma adequada nutrição ⁽²⁾.

Pode ser considerada como tratamento de primeira linha em casos mais graves ^(1,22). O seu elevado custo podem ser um fator limitante ⁽²²⁾. Indicações ao uso: não resposta após duas a quatro semanas com uso de eHF, não aceitação eHF (principalmente devido a sua palatabilidade), primeira opção em casos de reações graves (como a anafilaxia) ou alergias múltiplas ^(2,7).

7.2.2.4 Fórmula com isolado proteico de soja

Seu uso é controverso, por várias razões: a proteína da soja não é hipoalergênica, pode haver alergia concomitante (APLS – alergia a proteína do leite de soja e APLV) em um mesmo indivíduo, apesar de não existir uma “reação cruzada”. Assim, apesar das fórmulas de soja ter custos mais acessíveis e melhor palatabilidade, em comparação às eHF, o risco da criança desenvolver alergia à soja é alto, especialmente os lactentes menores de seis meses de idade ^(2,22). Há também a questão da alta concentração de fitatos e fitoesteroides (isoflavonas), que podem ter efeitos indesejáveis associando a carcinogênese e reprodução, principalmente quando administrada em fases precoces da vida ^(2,7). Além disso, esta fórmula possui maior conteúdo protéico, altas taxas de alumínio, manganês e oligopeptídeos que podem interferir no metabolismo do iodo e de isoflavonas.

Alguns estudos demonstram que os efeitos estrogênicos pode antecipar a idade da menarca em meninas em utilizam FS antes dos quatro meses de idade ⁽⁷⁾.

O ESPGHAN e a AAP recomendam o uso de FS para: 1) crianças com APLV IgE mediada e sem comprometimento do TGI com mais de seis meses de idade, 2) não aceitação da eHF, 3) custo da eHF e FAA (se não forem acessíveis para os pais), 4) fortes preferências dos pais (por exemplo, a dieta vegana) ^(7,22).

Sempre deve ser informado aos pais que as bebidas a base de soja (que não se assemelham as fórmulas a base de isolado proteico de soja) não são recomendadas e não são nutricionalmente adequadas para lactentes ^(1,22).

7.2.2.5 Leite de arroz

Há sucos industriais a base de soja, arroz, amêndoa, coco, castanha, dentre outros que são erroneamente chamados de “leites”. Eles são totalmente inadequados para atender às necessidades nutricionais da criança, principalmente se usados como fonte única na dieta ⁽¹⁾. Também não são indicados devido a sua elevada taxa de alergia com possível reatividade cruzada ^(2,22,25). Podem ser uma opção para os maiores de 12 meses, desde que estejam associados com uma dieta com adequação nutricional ⁽⁷⁾.

As fórmulas a base de arroz podem ser consideradas em crianças selecionadas, que não toleram um eHF ou em famílias veganas, visto a limitação de estudos e seu baixo teor nutricional ⁽¹⁾, porém ainda não estão disponíveis em nosso meio.

Há um estudo que esta sendo conduzido em Bruxelas sobre uma fórmula eHF à base de proteína de arroz, este está demonstrando ser eficaz no tratamento da APLV. É visto que o arroz é muito mais barato, tem um sabor melhor e não contém fitoestrogênios. Pode tornar-se uma fórmula de primeira opção para o tratamento de APLV, se a eficácia e a aceitabilidade forem confirmadas no futuro estudo. Porém o arroz, recentemente, tem sido criticado quanto ao seu eventual conteúdo de arsênio. Não há regulamentação em Bruxelas que fixa os limites para arsênio em fórmulas infantis. Em particular, esta fórmula em estudo contém menos do que 10 mg/L de arsênio, que é o teor máximo permitido na água consumida de acordo com o regulamento do país ^(24,27).

Atualmente os autores concordam que a bebida de arroz não é um substituto adequado para LM ou formulas hipoalergênicas no tratamento de APLV, pois é nutricionalmente inadequada ⁽²⁴⁾. Além disso, arroz pode ser um alérgeno em potencial, principalmente em alguns casos de FPIES em lactentes ⁽⁴⁰⁾.

7.2.2.6 Leite de outros mamíferos

Os leites de outros mamíferos como ovelha, búfala, égua ou cabra não são recomendados para crianças. Esses também não são nutricionalmente adequados como única fonte de alimento para os lactentes. Além disso, são proteínas alergênicas e existe o risco de reatividade cruzada em crianças com PLV ^(1,2,7,20,22,25,33,40).

7.3 Educação continuada

Há uma grande dificuldade na realização da dieta de exclusão devido à grande restrição alimentar, dependendo da proteína suspeita, tornando a dieta muito pobre e fácil de ser transgredida. Em relação aos pacientes adolescentes e as mães que amamentam, a dificuldade é ainda maior. A palatabilidade das fórmulas hipoalergênicas é um fator importante, pela dificuldade de aceitação pelos lactentes e seu alto custo desfavorece ainda mais a não adesão do tratamento.

Um grande problema nos alimentos industrializados e também caseiros é a utilização do mesmo equipamento para o processamento de alimentos diferentes, o que pode ser causa de contaminação ⁽²⁾. Em casa, ao preparar o alimento para um alérgico, este deve ter os utensílios que serão utilizados nesse preparo separados, como: panela, assadeira, talheres entre outros. Não utilizar produtos com LV no mesmo local onde será preparado o alimento para o paciente alérgico. Assim, o ideal é orientar acerca destes riscos de contaminação e de reações cruzadas, inclusive em outros ambientes de convívio destas crianças como escolas, creches, festas e praças de alimentação ^(7,33).

Pacientes com risco de anafilaxia, devem ser treinados a identificar os sinais e sintomas de uma reação grave como anafilaxia e estar prontamente preparados para o tratamento com o uso de adrenalina auto injetável, (por exemplo, a *Epipen®*)^(33,39).

Juntamente com a educação ambiental, a orientação e o treinamento para a auto injeção de epinefrina é essencial, para se evitar risco de morte⁽²⁾.

A manipulação de alimentos não pré-embalados vendidos, por exemplo, em padarias, sorveterias, lojas ou restaurantes, continua a ser outra grande preocupação para os consumidores de alimentos alérgicos, devido em grande parte, a sua contaminação.

Foi realizado um estudo com os pacientes alérgicos em padarias que eram frequentemente frequentadas por estes pacientes. As equipes das padarias entrevistadas sentiam-se confiante em dar informações aos clientes sobre os alimentos que ali eram comercializados, ditos como sem PLV, aos pacientes com AA. No entanto, o LV foi detectável em quase metade desses produtos⁽³⁰⁾.

A dieta de eliminação afeta, significativamente, a qualidade de vida de crianças alérgicas e suas famílias devido à restrição social e risco de reações acidentais, havendo também um medo da própria criança e seus cuidadores com alimentos novos⁽³¹⁾.

O plano terapêutico deve ser discutido com pais, cuidadores, educadores para assim evitar o alérgeno e os efeitos que podem ocorrer se houver uma exposição. Incluindo assim escola, casas de amigos ou parentes, restaurantes e outros locais públicos no que diz respeito à implementação dos alimentos⁽³³⁾.

As crianças pequenas devem ser supervisionadas e ensinadas a dividir os brinquedos, mas nunca comida, enquanto as crianças mais velhas devem aprender a selecionar os alimentos antes da ingestão, sabendo o que é permitido e o que é proibido para eles. Ensinar esses adolescentes a leitura de rótulos para que este tenha um autocuidado, para assim poder se proteger quando estiverem fora de casa⁽³³⁾.

Um problema comum de acontecer com estes pacientes é a mudanças de comportamento podendo ser causado por *bullying* escolar, envolvendo assédio moral da criança. Este é um problema consequente que pode levar a alteração

emocional com evasão escolar e um dano real. *Bullying* não deve ser tolerado, mais sim ser prontamente reconhecidos e relatados⁽³³⁾.

7.4 Rotulagem dos alimentos

O elemento alergênico pode estar contido em alimentos, principalmente os industrializados, de forma oculta ou através de contaminação. Os rótulos destes nem sempre contem informações completas, dificultando o entendimento por parte do paciente e seus familiares. A rotulagem não esta regulamentada em muitos países. Os Estados Unidos já tem em sua legislação, a obrigatoriedade de citar na embalagem alimentos mais alergênicos como LV, ovo, amendoim e trigo. Já no Brasil, as informações nos rótulos dos alimentos ainda precisam ser melhoradas, pois deveriam garantir aos consumidores as informações adequadas de todos os nutrientes^(2,30). Desde agosto deste ano de 2016, entrou em vigor uma lei em todos os produtos industrializados devem conter estas informações (Conforme Anexo B: lei de rotulagem de alimentos no Brasil).

Para não haver transgressões, além da dieta restrita dos alimentos sabidamente alergênicos, é importante a orientação dos cuidadores e da criança, sobre a possibilidade de transgressões. Orientar também a leitura dos rótulos de todos os alimentos que possam conter algum vestígio de LV, no caso da APLV. Importante ressaltar que a leitura de outros produtos, que não alimentos, também é válida, como sabonetes, xampus, cremes hidratantes, medicamentos e suplementos, estes podem conter leite ou traços de leite e merecem especial atenção^(2,5,7,18,33).

O LV é o alimento mais "escondido" e mais fácil de ser ingerido inadvertidamente, em comparação com os outros alérgenos⁽³⁰⁾. Não se deve consumir alimentos em que no rótulo contenha: "contém traços de leite", "pode conter traços de leite", "caseína", "caseinato", "lactoalbumina", "lactoglobulina", "lactose", "lactulose", "soro do leite", "proteína do soro", "proteína láctea" ou "composto lácteo". Assim, o produto que conter essas palavras pode ter uma quantidade, mesmo que ínfima, de leite no produto⁽⁷⁾.

Foi realizado um estudo com um total de 200 pais de crianças com AA IgE-mediada em Berlim, de Janeiro à Novembro de 2013. Foram registradas

informações referentes à criança e a alimentação da mesma, quais reações e o período que estas ocorrem após comerem alimentos pré-embalados de diferentes estabelecimentos alimentares. Quase metade dos pais relatou que seus filhos sofreram pelo menos uma reação alérgica após o consumo de um alimento não pré-embalados, com maior frequência em padarias e sorveterias. O LV foi detectado em 31/73 dos produtos de padaria (43%) vendidos como sendo "isento" de LV. Esse estudo revelou que comprar produtos não pré-embalados representa um risco para os clientes alérgicos, concluindo-se assim, que há uma urgente necessidade de oferecer informação por escrito do alérgeno, para os alimentos vendidos à granel, de preferência apresentada de uma forma que é diretamente acessível ao cliente ⁽³⁰⁾.

O correto então é que, os estabelecimentos que comercializarem produtos especializados para pacientes alérgicos a uma determinada proteína alimentar, tratem do assunto com respeito e responsabilidade, visto que uma transgressão inadvertida pode levar a reações graves e até mesmo a morte. Os cuidados vêm desde a compra dos materiais e os ingredientes das receitas, na manipulação, realização de embalagens e na venda. Levando em conta que a contaminação é muito comum e fácil de acontecer.

8 OUTRAS FORMAS DE TRATAMENTO

8.1 Imunoterapia

A imunoterapia é uma boa opção para o tratamento de AA, com o objetivo de induzir TO no paciente. É realizada para reações IgE mediadas. Consiste na administração de doses (oral ou sublingual) crescentes do alérgeno até a dose de manutenção, seguido por uma dose total diária tolerada, que tipicamente ocorre em casa. O objetivo é o de induzir uma modulação imunitária, a fim de alcançar uma TO ^(15,31). Essa tolerância pode ser apenas transitória, após a descontinuação da dose de manutenção, alguns pacientes podem perder a sua tolerância ⁽³⁹⁾. O principal objetivo não é induzir a tolerância completa, mais sim elevar a dose-limite que desencadeia os eventos adversos, minimizando assim as reações induzidas por traços de alérgenos ⁽²⁾.

Há diferença entre a dessensibilização e a tolerância permanente. Na dessensibilização, o efeito protetor depende da ingestão diária do antígeno alimentar. Neste caso, quando a dose é interrompida, o efeito protetor pode ser perdido ou diminuído. Qualquer fator que aumente a permeabilidade intestinal, como gastroenterite viral, exercício ou estresse pode causar perda da proteção para doses previamente toleradas. De modo diferente, na TO permanente, o alimento pode ser ingerido sem sintomas, independentemente dos períodos de abstinência. O paciente que adquire tolerância tem uma dieta livre sem aparecimento de sintomas ^(2.35).

Com o uso da imunoterapia tem-se visto melhora dos sintomas, porém pode haver efeitos colaterais, incluindo reações graves (como a anafilaxia). Assim deve ser realizado em ambiente hospitalar com assistência médica ⁽²⁾. Não se pode afirmar se há segurança neste tipo de abordagem, assim como a TO em longo prazo. Mais dados de segurança e eficácia adicionais são necessários para que possa se recomendar o uso ⁽⁵⁾.

A imunoterapia oral, em ensaios clínicos, mostra ser uma promessa no tratamento de AA, porém há evidência inadequada para benefício terapêutico sobre riscos da terapia (evidencia grau A) ⁽³³⁾.

8.2 Probióticos e prebióticos

Não há evidência de que tenham um papel no tratamento de APLV ⁽¹⁾. A organização mundial de alergia concluiu recentemente que, nenhum suplemento probióticos ou a combinação deles tem mostrado influenciar drasticamente no curso de manifestações alérgicas com resultado em longo prazo ou de uma forma permanente ⁽²²⁾.

9 REAVALIAÇÃO

Não há evidência suficiente para recomendar um intervalo ideal antes da reavaliação. A duração da exclusão irá depender da idade, gravidade dos sintomas, tipo de alimento suspeito e a positividade de IgE específica.

Em criança até um ano de idade, a reavaliação do desenvolvimento de TO deve ser realizada a cada seis meses, para crianças com mais de um ano, esta reavaliação deve ser feita a cada seis a 12 meses, para determinar se a criança é um candidato para a reintrodução do LV^(1,13,22).

A Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia sugeriu uma escalada de produtos, a chamada "escada de leite", começando com produtos lácteos assados ou cozidos, como o processamento térmico, reduzindo assim sua alergenicidade. Se bem tolerada, os produtos mais alergênicos podem ser reintroduzidos progressivamente deixando para o fim o queijo fresco e o LV cru⁽²²⁾.

10 ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR

Antigamente havia um pensamento de que a introdução da alimentação complementar mais tardiamente na AA, prevenindo quadros alérgicos. Porém, vários estudos de coorte prospectivos não indicaram nenhum efeito nesta atuação. Assim, atualmente, as orientações são de introdução da alimentação complementar no tempo correto. Até mesmo alimentos altamente alergênicos são introduzidos em casa pelos próprios cuidadores⁽²²⁾.

Em pacientes com APLV, durante o desmame, os alimentos a serem introduzidos devem ser totalmente livre de PLV, até que uma provocação oral bem sucedida supervisionada indica o desenvolvimento de tolerância. Os alimentos devem ser introduzidos um a um, em pequenas quantidades, de preferência enquanto a mãe ainda está amamentando, mas não antes dos quatro meses de idade⁽¹⁾.

Para pacientes com APLV, que continuam sensibilizados com mais de 12 meses de idade, estes precisam de um aconselhamento nutricional individualizado. Garantindo-se assim, o fornecimento de nutrientes para garantir o crescimento e desenvolvimento da criança. Esse acompanhamento deve ser feito por um nutricionista ou nutrólogo especializado⁽¹⁾.

11 TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA

O tratamento de emergência inclui a utilização de medicamentos sintomáticos de acordo com a reação apresentada pelo paciente. Pode incluir o uso de anti-histamínicos, corticoides orais ou venosos e broncodilatadores. Em caso de choque com hipotensão, é necessário o uso de hidratação venosa e drogas vasoativas. Na reação anafilática, o uso de adrenalina o mais precoce possível, é essencial. A via de administração da adrenalina, na reação anafilática, é intramuscular ^(5,22,31,39).

A adrenalina é um agonista α - e β -adrenérgico, agindo sobre dois receptores diferentes e os seus efeitos são a vasoconstrição, o aumento da resistência vascular periférica, diminuição do edema da mucosa, efeito inotrópico e cronotrópico (aumento da força de contração e frequência cardíacas, respectivamente), broncodilatação e diminuição da libertação de mediadores dos mastócitos e basófilos ⁽⁵⁾.

12 COMPLICAÇÕES DA DIETA DE EXCLUSÃO

12.1 Anemia relacionada à APLV

Em crianças com APLV ocorre infamação da mucosa intestinal, levando a perda de sangue pelas fezes. Lactentes com proctocolite distal pode apresentar sangue vivo nas fezes, mas raramente se tornam anêmicos. Porém quando as alterações inflamatórias são proximais, especialmente no intestino delgado, os sangramentos são mais extensos com erosões, levando assim a anemia. Nesse caso, o ferro deve ser administrado apenas para tratamento após deficiência de ferro comprovada laboratorialmente. Após esse período, esta criança com APLV deve ser tratada como uma criança saudável ⁽²³⁾. No caso de uma criança com alergia a múltiplos alimentos, é necessária a suplementação de outros nutrientes, não apenas o ferro ⁽²³⁾.

12.2 Efeitos sobre a mineralização óssea

O cálcio da dieta é essencial para a otimização do crescimento da massa óssea da criança. A principal fonte de vitamina D do organismo é a luz solar, a limitação desta exposição solar aumenta a necessidade de suplementação da vitamina D⁽²⁹⁾.

Os produtos lácteos são responsáveis por mais de 50% da oferta de cálcio e vitamina D da ingestão de uma criança. Portanto, a dieta de eliminação, aumenta o risco de ingestão inadequada de nutrientes e tornando a suplementação de cálcio e vitamina D necessária nos casos em que a dieta satisfaz as necessidades⁽²⁹⁾.

13 PREVENÇÃO

Há alguns fatores preventivos relacionados à AA, assim como: alimentação materna durante a gestação, suplementação com probióticos e óleo de peixe na criança, introdução alimentar, dentre outros. Porém nenhum estudo comprovou tal associação⁽¹⁵⁾.

13.1 Dieta da mãe na gestação

A Academia Americana de Pediatria (AAP) não recomenda a restrição alimentar durante a gestação^(2,3,22,33). Uma restrição alimentar pode comprometer o ganho ponderal materno⁽²⁾. O estado nutricional adequado durante a gravidez e lactação é essencial para uma boa saúde da criança, com o seu crescimento e desenvolvimento⁽⁵⁾.

Estudos vêm mostrando alguns micronutrientes importantes na dieta da mãe, que seriam importantes na prevenção de AA na criança. Um exemplo seria os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-Puas), especialmente do tipo ômega 3. Há estudos que comprovam a ingestão de óleo de peixe pela gestante, reduzindo assim a sensibilização pelos antígenos mais comuns, com proteção persistente até a adolescência. Porém mais evidências são necessárias

para se preconizar a suplementação medicamentosa do ômega 3, assim podemos estimular a ingestão de peixes de água profunda (salmão e sardinha por ex.) na gestação^(3,7).

Outros possíveis fatores protetores são: antioxidantes e outros micronutrientes (vitamina C, E, betacaroteno, zinco e selênio). A ingestão de alimentos ricos nesses fatores, assim como ômega 3 deve ser estimulada, porém também não há evidências de uma reposição exógena^(3,7).

13.2 Dieta da nutriz

As proteínas ingeridas pela mãe, incluindo as proteínas potencialmente alergênicas, podem estar presentes no leite materno, o que permite a sensibilização dos lactentes em LME⁽⁷⁾.

Estudos prévios observaram efeitos preventivos na exclusão da dieta materna de LV durante a lactação, no desenvolvimento da em lactentes. Entretanto, outros autores não observaram tal associação^(7,41). Atualmente não se recomenda evitar alimentos potencialmente alergênicos na dieta da gestante ou nutriz para prevenção de doenças atópicas (exceto DA). Mais estudos são necessários para tal conclusão^(2,33,35,41).

13.3 Aleitamento materno

Atualmente, por todas as suas vantagens, recomenda-se LME por pelo menos 4 a 6 meses de idade. Ainda é considerado o melhor alimento para lactentes⁽²⁾. Manter o LM até os dois anos associando-se a alimentação complementar após os seis meses de vida^(2,5,35).

É dito que o LM tem várias funções, assim como: efeito preventivo na sensibilização a alérgenos e no desenvolvimento das doenças atópicas (ainda não está completamente comprovado), exerce influência importante no desenvolvimento da TO, pelos seus constituintes (IgA secretora, TGF-beta, IL10, CD14 solúvel), propiciar formação de uma microbiota adequada com *Lactobacillus* e bifidobactérias, protege contra infecções, induz maturação da mucosa GI,

promove desenvolvimento da microbiota intestinal saudável, conferir benefícios imunomodulador e anti-inflamatórios ⁽²⁾.

A presença de fatores imunomoduladores no LM reduz o risco de AA, porém não se pode dizer que a amamentação evita AA ⁽⁴¹⁾.

13.4 Introdução de sólidos

A ingestão de grandes quantidades de proteínas “estranhas”, nos primeiros meses de vida, pode resultar em sensibilização e, portanto, presença de AA, principalmente em recém-nascidos prematuros. Assim, a exposição tardia ao alimento poderia ser importante para prevenir uma sensibilização. Atualmente, o único motivo que justificaria se atrasar a introdução de alimentos no desmame, com um maior potencial alergênico, seria se houvesse uma alergia comprovada para este alimento específico ⁽¹⁾.

Foi questionado se existe uma “janela imunológica”, entre quatro e seis meses, na qual a introdução de sólidos seria benéfica em relação à indução de tolerância com um menor risco de alergia ⁽²⁾. A AAP recomenda que o LV seja administrado apenas após os 12 meses de idade ^(2,5).

13.5 Pro ou Prebióticos

Nos últimos anos, tem-se estudado os probióticos como imunomoduladores na prevenção e no tratamento de alergias em crianças ⁽⁷⁾. Um efeito protetor contra a colonização de patógenos e estimulação do desenvolvimento da resposta Th1 seria sua ação. Estudos randomizados mostram que administração de *Lactobacillus* GG para mães com histórico de atopia familiar e em crianças nos seis primeiros meses de vida reduz a ocorrência de DA dos dois aos quatro anos de idade ⁽²⁾.

Quanto aos prebióticos, uma metanálise sugeriu que não existem dados suficientes que permitam concluir se eles influenciam na atopia ou na AA. Os problemas deste estudo é que são utilizados diferentes probióticos, prebióticos e protocolos, o que dificulta a comparação dos dados ⁽⁷⁾.

Portanto, embora probióticos, prebióticos e simbióticos sejam teoricamente promissores candidatos para prevenir alergias, os resultados dos ensaios clínicos não são conclusivos, não existindo, no momento, evidências suficientes que apoiem o uso destes para a prevenção das doenças alérgicas na prática clínica (7,22,33).

13.6 Lactentes que não estão em LME

As formulas parcialmente hidrolisadas estão sendo estudadas na prevenção de doenças atópicas, porém ainda não há nenhuma evidência de que estas possam ser mais benéficas do que o LM. No caso de lactentes de alto risco (familiares de primeiro grau – pais e irmãos) com história de atopia (como DA), que não estejam em LME, se beneficiariam com o uso de fórmula hidrolisada (parcialmente ou extensamente) até os seis meses de vida, com menor chance de desenvolver alergia em relação aos lactentes que receberam fórmula polimérica no mesmo período. O uso de FAA na prevenção de AA não foi estudado. O uso de formula de soja não deve ser recomendado para prevenção de AA, mesmo em crianças de alto risco para atopia (7,22).

O conselho para todas as mães inclui:

- consumo de uma dieta normal, saudável, sem restrições durante a gravidez e lactação,
- LME é recomendado durante os primeiros quatro a seis meses de vida,
- lactentes em uso de fórmula, priorizar fórmula hipoalergênica com efeito preventivo documentado para os primeiros quatro meses de vida,
- não há necessidade de evitar a introdução de alimentos complementares após quatro meses de vida,
- não há evidências para o uso de probióticos e prebióticos em lactentes e crianças,
- não é necessário retardar a exposição a alimentos potencialmente alergênicos após os quatro meses, uma vez que tenha iniciado o desmame, independentemente da hereditariedade atópica (3).

13.7 Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LCPUFAS)

Há relatos de que estes podem desempenhar um papel no desenvolvimento da alergia. O baixo consumo de óleo de peixe (ricos em LCPUFAs) contribui para o desenvolvimento de doenças atópicas como AA, porém não há nenhuma evidencia clara na suplementação deste para a redução do risco de sensibilização alérgica ⁽²²⁾.

Com a constatação de que as alergias estão ficando cada vez mais persistentes, esta sendo estimulado pesquisas a fim de promover e acelerar a TO. Estudos recentes mostram que o acréscimo de oligossacarídeos GOS/FOS (9:1) nas fórmulas infantis, leva a benefícios na resposta imunológica em longo prazo, como maior produção de IgA e menor incidência de doenças alérgicas. Os efeitos positivos encontrados foram de que esta suplementação pode alterar a microbiota intestinal, através de efeito bifidogênico; nas populações estudadas houve redução na incidência de doenças alérgicas nos primeiros dois anos de vida em crianças com risco para atopia. Estes estudos informam que a TO pode ser adquirida com a exposição à alérgenos do LV, em baixa dose, com possíveis componentes bioativos, como os oligossacarídeos ⁽⁴²⁾.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de AA esta aumentando em todo o mundo, assim o desenvolvimento de estratégias para seguimento desses pacientes vem sendo muito estudado ⁽²⁾.

O diagnóstico da AA não IgE mediada é mais limitado do ponto de vista laboratorial, porém uma historia clinica e um exame físico bem feitos seguido de uma dieta de restrição e um teste de provocação posterior são, na grande maioria, suficientes para um diagnóstico correto.

A dieta restrita do alérgeno suspeito deve ser seguida corretamente e muito bem orientada, visto que na pediatria muitos fatores importantes como crescimento e desenvolvimento são afetados em uma dieta mal feita, com déficits

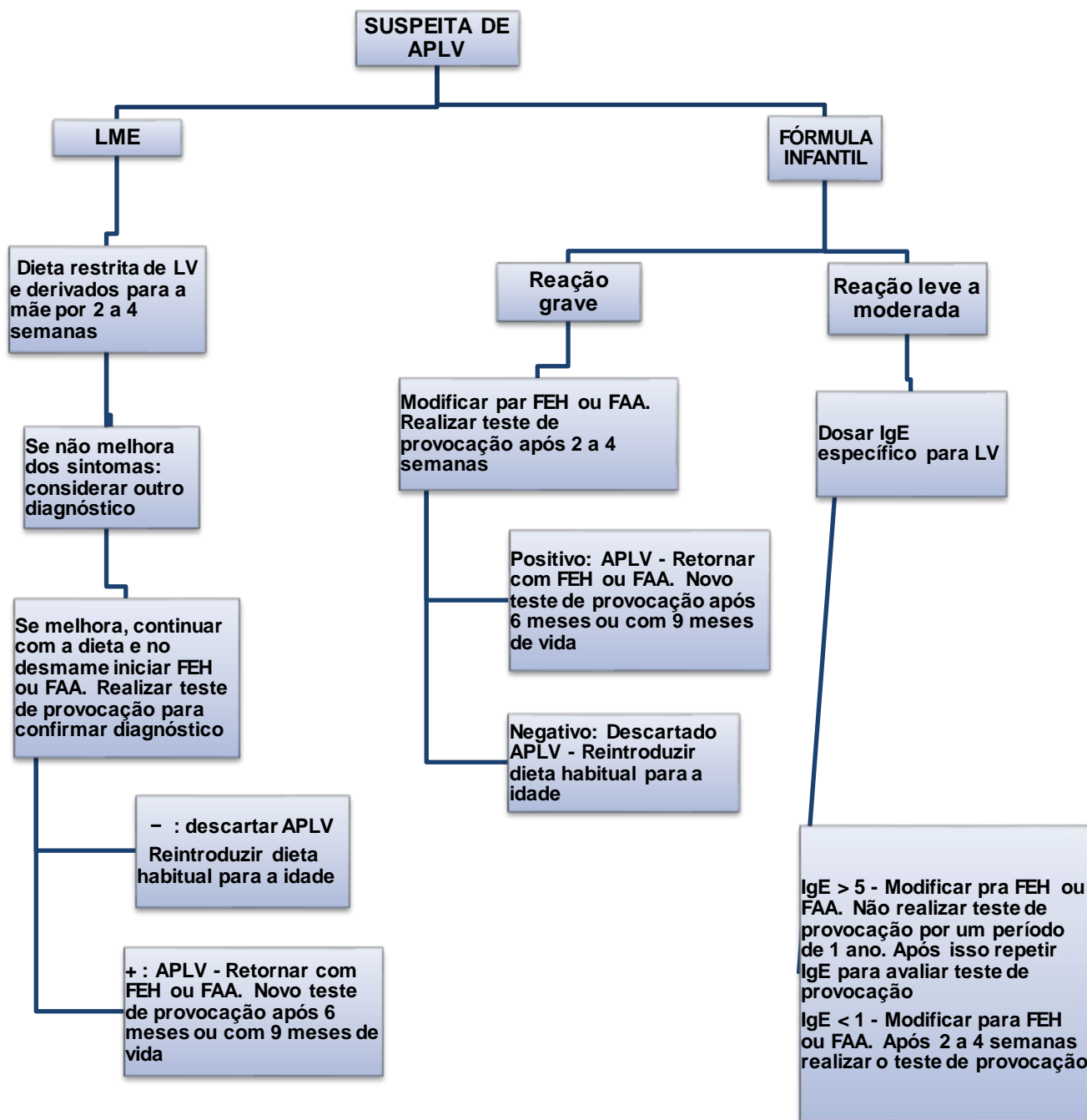
nutricionais importantes e até mesmo a presença de transgressões ou presença do alérgeno oculto levando a complicações severas na criança alérgica.

Como uma cura para a AA ainda não foi alcançada, os pacientes e suas famílias devem ser muito bem orientados quanto ao diagnóstico, prognóstico e tratamento em questão, que na grande maioria, é muito difícil de ser realizado. Sendo importante assim, um seguimento multidisciplinar com gastroenterologista, alergologistas, nutricionista e psicólogo, para assim, termos um sucesso no tratamento final.

O impacto social é muito visto nestes pacientes, a exclusão deste paciente na escola, por parte dos colegas ou professores, leva a um isolamento importante, impactando na vida social. Estes pacientes, na grande maioria, são obrigadas a alterar hábitos alimentares e compromissos sociais, impactando sua qualidade de vida ⁽³⁹⁾.

A vigilância constante para evitar a ingestão de alimentos devido a uma dieta de restrição para assim prevenir uma reação alérgica, bem como a conduta imediata em uma reação aguda (incluindo a aplicação de adrenalina), muitas vezes exerce uma enorme pressão sobre os pacientes e seus cuidadores ⁽³⁹⁾.

Portando, a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar pode ser realizada, principalmente, através da prova de provocação oral, antecedida por uma dieta de eliminação de duas a quatro semanas. O procedimento diagnóstico varia entre os lactentes amamentados ao seio materno e os lactentes alimentados com fórmulas, além de variar de acordo com a gravidade dos sintomas. Sendo assim, este TPO também é utilizado para avaliar a aquisição de tolerância oral, suspendendo-se uma dieta restritiva, o mais precocemente possível.



Fluxograma 3 – Abordagem dos pacientes com suspeita de APLV

15 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, et al. **Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines**. JPGN, 2012; 55: 221–22.
2. Carvalho E; Silva LR; Ferreira CT. **Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria**, 2012. Vol 1, 267-315.
3. Muraro A; Halken S; Arshad SH; Beyer K; Dubois AEJ; Toit G, et al. **EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy**, 2014. Allergy 69.5 (2014): 590-601.
4. EBISAWA, Motohiro. **Management of food allergy in Japan “food allergy management guideline 2008 (revision from 2005)” and “guidelines for the treatment of allergic diseases in schools”**. Allergology international, v. 58, n. 4, p. 475-483, 2009.
5. PANEL, NIAID-Sponsored Expert. **Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel**. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 126, n. 6, p. S1-S58, 2010.
6. Solé D; Silva LR; Filho NAR; Sarni ROS. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007**. Rev. bras. alerg. imunopatologia – Vol. 31, Nº 2, 2008.
7. Coco RR; Souza FIS; Sarni ROS; Solé D. **Terapia Nutricional na Alergia Alimentar em Pediatria**, Instituto Girassol, 2013.
8. Komei I; Urisuo A. **Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test**. Allergology international, v. 58, n. 4, p. 467-474, 2009.

9. Peters RL; Gurrin LC; Dharmage LC; Koplin JJ; Peters KJA. **The natural history of IgE-mediated food allergy: can skin prick tests and serum-specific IgE predict the resolution of food allergy.** International journal of environmental research and public health, v. 10, n. 10, p. 5039-5061, 2013.

10. Sicherer SH. **Oral food Challenges for diagnosis and management of food allergies,** UpToDate, 2015. <http://www.uptodate.com/contents/oral-food-challenges-for-diagnosis-and-management-of-food-allergies>.

11. Nowak-Węgrzyn A. **Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), review** updated, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405595/>
In: Allergy and Asthma Proceedings. OceanSide Publications, Inc, 2015. p. 172-184.

12. Katz Y; Goldberg M, Michael R. **Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome.** Current opinion in allergy and clinical immunology, v. 14, n. 3, p. 229-239, 2014.

13. Wood R. **Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution,** 2014. <http://www.uptodate.com/contents/food-allergy-in-children-prevalence-natural-history-and-monitoring-for-resolution>

14. Sopo SM; Iacono ID; Greco M; Monti G. **Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome** Current opinion in allergy and clinical immunology, v. 14, n. 3, p. 240-245, 2014.

15. Keefe AWO; Schryver S; Mill J; Mill C; DeryA; Ben-Shoshan. **Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review,** 2014. J Asthma Allergy, v. 7, p. 141-64, 2014.

16. Heine RG. **Gastrointestinal Food Allergy and Intolerance in Infants and Young Children.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 57, p. S38-S41, 2013. JPGN 57 (S1), 2013.

17. Lake, A. M. **"Food protein-induced proctitis/colitis and enteropathy of infancy."** UpToDate, Waltham, MA.(Consultado el 9 de octubre de 2015)(2015).
18. Groetch M, Henry M, MPH, **Guidance for the Nutrition Management of Gastrointestinal Allergy in Pediatrics.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, v. 1, n. 4, p. 323-331, 2013.
19. Kaya A; Toyran M; Civelek E; Misirlioglu E; Kirsaclioglu C; Kocabas CN. **Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 61, n. 1, p. 69-73, 2015.
20. Turnbull JL; Adams HN; Gorard DA. **Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances.** 2015; 41: 3–25. Alimentary pharmacology & therapeutics, v. 41, n. 1, p. 3-25, 2015.
21. Wauters L; Brown T; Venter C; Dziubak R; Meyer R; Brogan B; et al. **Cow's Milk Allergy Prescribing Is Influenced by Regional and National Guidance.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 62, n. 5, p. 765-770, 2016.
22. Lifschitz C; Szajewska H. **Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner.** European journal of pediatrics, v. 174, n. 2, p. 141-150, 2015.
23. VANDERHOOF, Jon A.; KLEINMAN, Ronald E. **Iron Requirements for Infants with Cow Milk Protein Allergy.** The Journal of pediatrics, v. 167, n. 4, p. S36-S39, 2015.
24. VANDENPLAS, Yvan et al. **An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month.** Archives of disease in childhood, p. archdischild-2013-304727, 2014.
25. Giovannini M; D'Auria E; Caffarelli C; Verduci E; Barberi S; Indinnimeo L, et al. **Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric**

Allergy and Immunology Task Force Position Statement. Italian Journal of Pediatrics, 2014, 40:1.

26. Meyer R; Koker C; Dziubak R; Godwin H; Dominguez-Ortega G; Shah N. **Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy – micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula.** Clinical and Translational Allergy, 2014, 4:31.

27. Vandenplas Y; Gottrand F; Veereman-Wauters G; Greef E; Devreker T; Hauser B; et al. **Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility.** Foundation Acta Pædiatrica, 2012, 101, pp. 1105–1109.

28. Romero, Bernardita et al. **Características clínicas asociadas a colitis eosinofílica en lactantes con rectorragia persistente.** Revista chilena de pediatría, v. 85, n. 6, p. 666-673, 2014.

29. Mailhot, Genevieve et al. **Cow's milk allergy and bone mineral density in prepubertal children.** Pediatrics, p. e20151742, 2016.

30. Trendelenburg V; Enzian N; Bellach J; Schnadt S; Niggemann B; Beyer K. **Detection of relevant amounts of cow's milk protein in non-pre-packed bakery products sold as cow's milk-free.** Allergy, v. 70, n. 5, p. 591-597, 2015.

31. Comberiati P; Cipriani F; Schwarz A; Posa D; Host C; Peroni DG. **Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update.** Italian journal of pediatrics, v. 41, n. 1, p. 1, 2015.

32. Toit G; Tsakok T; MRCP; Lack S; Lack G. **Prevention of food allergy.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 137, n. 4, p. 998-1010, 2016.

33. Sampson HA; Aceves S; Bock SA; James J; Jones S; Lang D; et al. **Food allergy: A practice parameter update, 2014, Practice parameter.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 134, n. 5, p. 1016-1025. e43.
34. Vieira MC; Morais MB; Spolidoro JVN; Toporovski MS; Cardoso AL; Araujo GTB; et al. **A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy.** BMC Pediatrics, 2010, 10:25.
35. Sicherer SH; Sampson HA. **Food allergy.** Journal of allergy and clinical immunology, v. 125, n. 2, p. S116-S125, 2010.
36. SKYPALA, Isabel J. et al. **The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy.** Clinical and translational allergy, v. 5, n. 1, p. 1, 2015.
37. Meyer R; Koker C; Dziubak R; Godwin H; Dominguez-Ortega G; Lozinsky AC; et al. **The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies.** Clinical and Translational Allergy, v. 6, n. 1, p. 25, 2016.
38. Savage J; MHS; Sicherer S; Wood R. **The Natural History of Food Allergy.** J Allergy Clin Immunol Pract Vol 4, NUMBER 2, 2016, 196-203.
39. Carrard A; Rizzuti D; Sokollik. **Update on food allergy.** Allergy, 2015, 70: 1511–1520.
40. Caffarelli C; Baldi F; Bendandi B; Calzone L; Marani M; Pasquinelli P. **Cow's milk protein allergy in children: a practical guide** Italian Journal of Pediatrics, 2010, 36:5. v 36.
41. Grimshaw KEC; RD,Maskell J; Oliver EM; Morris RCG; Foote KD; MBBS; FCPCH; Mills ENC; et al. **Introduction of Complementary Foods and the Relationship to Food Allergy.** Pediatrics, v. 132, n. 6, p. e1529-e1538, 2013.

42. Solé D; Amancio OMS; Jacob CM; Cocco RR; Sarni ROS; Suano F. **Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E.** Rev. bras. alerg. imunopatol.–Vol, v. 35, n. 6, 2012
43. Yang A. **Prevenção e tratamento de alergia alimentar: foco na tolerância oral.** Pediatr. mod, v. 51, n. 6, 2015.
44. Nocerino R; Pezzella V; Cosenza L; Amoroso A; Di Scala C. **The Controversial Role of Food Allergy in Infantile Colic: Evidence and Clinical Management.** Nutrients, 2015, 7, 2015-2025.
45. Wolfe JL; Aceves SS, **Gastrointestinal manifestations of food allergies.** Pediatr Clin North Am, 2011 Apr;58(2):389-405,
46. Vandenplas Y; Koletzko S; Isolauri E; Hill D; Oranje AP; Brueton M; Staiano A; Dupont C. **Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants.** Arch Dis Child, 2007 Oct;92(10):902-8.
47. Sicherer SH. **Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood.** Pediatrics, 2003 Jun;111(6 Pt 3):1609-16.
48. Savino F. **Focus on infantile colic.** Acta Paediatr, 2007 Sep;96(9):1259-64..
49. Heine RG. **Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood.** Pediatr Allergy Immunol, 2008 Aug;19(5):383-91.

16 ANEXOS

A- Pirâmide alimentar (Ministério da Saúde - 2005)



Fonte: Adaptado de: Philippi ST et al. Rev Nutr 12: 65-80, 1999 e Guia alimentar para crianças menores de 2 anos, Ministério da Saúde, 2005.

B- Lei dos rótulos

Lei de aprovação de rotulagem: Diário Oficial da União. Sessão 1. ISSN 1677-7042.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA COLEGIADA RESOLUÇÃO - RDC No - 26, DE 2 DE JULHO DE 2015 Dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 24 de junho de 2015, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares.

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos alimentos, incluindo as bebidas, ingredientes, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia embalados na ausência dos consumidores, inclusive aqueles destinados exclusivamente ao processamento industrial e os destinados aos serviços de alimentação.

§ 1º Esta Resolução se aplica de maneira complementar à Resolução RDC nº 259, de 20 de setembro de 2002, que aprova o regulamento técnico para rotulagem de alimentos embalados, e suas atualizações.

§ 2º Esta Resolução não se aplica aos seguintes produtos:

- I - alimentos embalados que sejam preparados ou fracionados em serviços de alimentação e comercializados no próprio estabelecimento;
- II - alimentos embalados nos pontos de venda a pedido do consumidor;
- III - alimentos comercializados sem embalagens.

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - alérgeno alimentar: qualquer proteína, incluindo proteínas modificadas e frações proteicas, derivada dos principais alimentos que causam alergias alimentares;

II - alergias alimentares: reações adversas reprodutíveis mediadas por mecanismos imunológicos específicos que ocorrem em indivíduos sensíveis após o consumo de determinado alimento;

III - contaminação cruzada: presença de qualquer alérgeno alimentar não adicionado intencionalmente ao alimento como consequência do cultivo, produção, manipulação, processamento, preparação, tratamento, armazenamento, embalagem, transporte ou conservação de alimentos, ou como resultado da contaminação ambiental;

IV - Programa de Controle de Alergênicos: programa para a identificação e o controle dos principais alimentos que causam alergias alimentares e para a prevenção da contaminação cruzada com alérgenos alimentares em qualquer estágio do seu processo de fabricação, desde a produção primária até a embalagem e comércio;

V - serviço de alimentação: estabelecimento institucional ou comercial onde o alimento é manipulado, preparado, armazenado e exposto à venda, podendo ou não ser consumido no local, tais como: restaurantes, lanchonetes, bares, padarias, escolas, creches.

Art. 4º Os principais alimentos que causam alergias alimentares constam no Anexo e devem ser obrigatoriamente declarados seguindo os requisitos estabelecidos nesta Resolução. Parágrafo único. Declarações referentes a alimentos que causam alergias alimentares não previstos no Anexo podem ser realizadas, desde que sejam atendidos os requisitos estabelecidos nesta Resolução.

Art. 5º As alterações na lista dos principais alimentos que causam alergias alimentares devem ser solicitadas mediante petição específica e atender aos requisitos dispostos na Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999, que aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para a avaliação de risco e segurança dos alimentos, e suas atualizações.

Art. 6º Os alimentos, ingredientes, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia que contenham ou sejam derivados dos alimentos listados no Anexo devem trazer a declaração "Alérgicos: Contém (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)", "Alérgicos: Contém derivados de (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)" ou "Alérgicos: Contém (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares) e derivados", conforme o caso.

§1º No caso dos crustáceos, a declaração deve incluir o nome comum das espécies da seguinte forma: "Alérgicos: Contém crustáceos (nomes comuns das espécies)", "Alérgicos: Contém derivados de crustáceos (nomes comuns das espécies)" ou "Alérgicos: Contém crustáceos e derivados (nomes comuns das espécies)", conforme o caso.

§2º Para os produtos destinados exclusivamente ao processamento industrial ou aos serviços de alimentação, a informação exigida no caput pode ser fornecida alternativamente nos documentos que acompanham o produto.

§3º Ingredientes, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia derivados dos principais alimentos que causam alergias alimentares podem ser excluídos da obrigatoriedade da declaração prevista no caput, mediante atendimento ao disposto no artigo 5º desta Resolução.

Art. 7º Nos casos em que não for possível garantir a ausência de contaminação cruzada dos alimentos, ingredientes, aditivos alimentares ou coadjuvantes de tecnologia por alérgenos alimentares, deve constar no rótulo a declaração "Alérgicos: Pode conter (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)".

§ 1º A utilização da declaração estabelecida no caput deve ser baseada em um Programa de Controle de Alergênicos.

§ 2º No caso dos crustáceos, a declaração deve incluir o nome comum das espécies da seguinte forma: "Alérgicos: Pode conter crustáceos (nomes comuns das espécies)".

§ 3º Para os produtos destinados exclusivamente ao processamento industrial ou aos serviços de alimentação, a informação exigida no caput pode ser fornecida alternativamente nos documentos que acompanham o produto.

Art. 8º As advertências exigidas nos artigos 6º e 7º desta Resolução devem estar agrupadas imediatamente após ou abaixo da lista de ingredientes e com caracteres legíveis que atendam aos seguintes requisitos de declaração: I - caixa alta; II - negrito; III - cor contrastante com o fundo do rótulo; e IV - altura mínima de 2 mm e nunca inferior à altura de letra utilizada na lista de ingredientes.

§ 1º As declarações a que se refere o caput não podem estar dispostas em locais encobertos, removíveis pela abertura do lacre ou de difícil visualização, como áreas de selagem e de torção.

§ 2º No caso das embalagens com área de painel principal igual ou inferior a 100 cm², a altura mínima dos caracteres é de 1 mm. § 3º Sendo aplicável

ao produto mais de uma das advertências previstas no caput, a informação deve ser agrupada em uma única frase, iniciada pela expressão "Alérgicos:" seguida das respectivas indicações de conteúdo.

Art. 9º Os alimentos, ingredientes, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia não podem veicular qualquer tipo de alegação relacionada à ausência de alimentos alergênicos ou alérgenos alimentares, exceto nos casos previstos em regulamentos técnicos específicos.

Art. 10. A documentação referente ao atendimento dos requisitos previstos nesta Resolução deve estar disponível para consulta da autoridade competente e ser encaminhada à ANVISA, quando aplicável, para fins de registro sanitário.

Art. 11. O prazo para promover as adequações necessárias na rotulagem dos produtos abrangidos por esta Resolução é de 12 (doze) meses, contados a partir da data de sua publicação. Parágrafo único. Os produtos fabricados até o final do prazo de adequação a que se refere o caput podem ser comercializados até o fim de seu prazo de validade.

Art. 12. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 e suas atualizações, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 13. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.