

Alergia alimentar: reações e métodos diagnóstico

Food allergy: reactions and diagnoses

Rhaissa Evelyn Moraes Ramos¹
 Nilza Rejane Sellaro Lyra²
 Conceição Maria de Oliveira³

Resumo

Alergias alimentares são comuns e estão se tornando um problema de saúde por gerarem um impacto negativo na qualidade de vida. Caracterizam-se por um conjunto de manifestações clínicas consequentes de mecanismos imunológicos decorrentes do contato com determinado alimento. O presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão sobre a alergia alimentar e apontar os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico. Esta revisão bibliográfica contou com 46 publicações entre 1990 a 2012, obtidos das bases Medline, Lilacs e SciELO, e sites sobre alergia, utilizando-se os descritores alergia alimentar, diagnóstico, e alimentos. Os alimentos mais citados como causadores de alergia são: leite, ovo, amendoim, castanhas, frutos do mar e soja, sendo os principais alérgenos de natureza proteica. Para evitar a alergia alimentar, a mucosa intestinal precisa estar íntegra. As reações podem ser IgE-mediadas, não-IgE-mediadas ou mistas. Quanto aos métodos diagnóstico, eles podem ser in vivo com o teste cutâneo e os de provocação oral, ou in vitro, os quais medem a IgE sérica específica, a IgG, ou os basófilos ativados no sangue. A alergia alimentar é um problema não resolvido devido ao incompleto conhecimento sobre sua patogênese. Necessita de anamnese adequada onde os mecanismos imunológicos e os alimentos envolvidos serão apresentados. O padrão de referência atual para o diagnóstico é o teste de provocação oral duplo-cego controlado por placebo. Apesar de mais dispendiosos, os exames laboratoriais vêm se mostrando uma alternativa eficaz no diagnóstico de alergia alimentar. Porém, mais incentivo ainda se faz necessário.

Abstract

Food allergies are common and have become a health problem by generating a negative impact on quality of life. They are characterized by a series of clinical reactions caused by immunologic mechanisms resultant of contact with a specific type of food. This research had as an objective to present an review of food allergy and indicate the laboratory diagnostic methods available. This literature review was developed by 46 publications between 1990 and 2012, obtained by the data bases: Medline, Lilacs and Scielo, and from web sites about food allergy, taking into consideration the key-words food allergy, diagnosis and food products. The main food products mentioned as the major allergy trigger are: milk, egg, peanuts, chestnuts, sea food and soy; and major food allergens are identified as proteinaceous nature. In order to avoid the food allergy, the intestinal mucosa must be intact. The reactions may be IgE-mediated, non-IgE-mediated or mixed. Regarding the diagnosis, they can be in vivo with the Prick Test and Food Challenges. They can also be as in vitro, which measures the specific seric IgE, the IgG, or the activated basophil on blood. Food allergy is a non-solved problem due to the lack of knowledge about its pathogens. It needs an appropriate anamnesis, which the immunologic mechanisms and the food products involved will be primarily presented. Nowadays, the gold standard of specific food allergy is the double-blind food challenge. Despite the fact that they are more expensive, the laboratorial tests have become a efficient alternative to diagnosis of food allergy. However, more encouragement is still needed.

Descritores: Alergia. Alimentos. Diagnóstico.

Keywords: Allergy. Food. Diagnoses.

¹Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

² Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, Preceptora do ambulatório de alergia alimentar do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da UFPE

³ Mestre em Saúde Pública, Docente da Uninassau

Para correspondência:
 Rhaissa Evelyn Moraes Ramos
 rhaissa_evelyn@hotmail.com

Data da Submissão: 14/05/2013
 Data do Aceite: 11/08/2013

Introdução

As reações alérgicas alimentares são comuns em todo o mundo, e acometem de 2 a 4% da população adulta e 6 a 8% das crianças menores de três anos de idade¹⁻⁶. Caracterizam-se por um conjunto de manifestações clínicas consequentes a mecanismos imunológicos decorrentes da ingestão, inalação ou contato com determinado alimento que resulta na liberação de histamina e outras substâncias no organismo causando vários sintomas, dependendo de onde no corpo elas são liberadas^{1-4,6}. Estas reações podem ser mediadas ou não pela imunoglobulina E (IgE), ou ainda mistas^{2,3,7}.

Alguns alérgenos alimentares, como os do leite de vaca, começam a entrar em contato com o organismo logo após o nascimento durante a amamentação e a sintomatologia varia de acordo com o local. Por exemplo, no intestino pode causar dor abdominal, vômitos e diarreia; na pele, prurido, edema, erupção cutânea ou urticária; nas vias aéreas superiores, coriza ou espirros; nas vias aéreas inferiores, tosse ou chiado. Em alguns indivíduos, as substâncias químicas do sistema imunológico são liberadas em todo o corpo, causando uma hiper-reação sistêmica levando a um quadro conhecido como anafilaxia^{6,8}.

Sabe-se que a imaturidade da barreira da mucosa intestinal é fator decisivo no desenvolvimento da alergia alimentar^{3,9,10}, cuja maturidade se adquire juntamente com a idade e é manifestada pela habilidade no processamento dos antígenos ingeridos, processo este conhecido como tolerância oral^{9,10}.

Quanto ao diagnóstico, depende de história clínica minuciosa associada a dados de exame físico que podem ser complementados por diversos testes alérgicos, cujas variáveis de acerto estão parcialmente estabelecidas^{5,9}. Os testes podem ser *in vitro* ou *in vivo*. Nos testes *in vivo*, os métodos utilizados são o Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (ou *Prick Test*), e os de provocação oral, os quais são o padrão-ouro para o diagnóstico⁹. Já os testes *in vitro* medem a IgE sérica específica¹¹.

Como até o momento não existe um medicamento específico para prevenir a alergia alimentar, a principal forma de conduzir a terapia consiste em evitar o alimento suspeito e na substituição do mesmo. Uma vez diagnosticada, são utilizados medicamentos específicos para o tratamento dos sintomas durante uma crise, sendo de extrema importância fornecer orientações ao paciente e familiares para que se evite novos contatos com o

alimento desencadeante. As orientações devem ser fornecidas por escrito visando à substituição do alimento excluído e evitando-se deficiências nutricionais principalmente nas crianças. Em alguns casos, a retirada total do alimento e derivados também se faz necessária, como por exemplo, o leite de vaca^{5,9,10}.

Um fator importante na exclusão de outros alimentos em pacientes com alergia é que mesmo que certas proteínas não pertençam a uma mesma classificação taxonômica, elas podem ter sequência de aminoácidos similares, ou podem ser estruturalmente semelhantes. Como ocorre entre o látex e algumas frutas (banana e kiwi, por exemplo), ou ainda entre o leite de vaca e o leite de cabra. Apesar de esta semelhança aumentar os riscos de reações cruzadas, a necessidade de se retirar outros alimentos só se faz indispensável quando comprovada por mais de um teste diagnóstico, ou seja, quando ocorre sensibilização a mais de um alimento, ou na ocorrência de sintomas clínicos^{9,10,12,13}.

A etiologia da alergia alimentar ainda não é clara, mas sabe-se que a predisposição genética, a potência antigênica de alguns alimentos e alterações intestinais parecem ter importante papel na determinação da doença. Ela atinge igualmente homens e mulheres e nenhum fator genético foi, até o momento, identificado. Dessa forma, o predomínio de história familiar de alergias é um forte fator indicativo^{5,11}.

Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão sobre a alergia alimentar e apontar os exames laboratoriais disponíveis utilizados no diagnóstico.

Metodologia

Foi realizado inicialmente levantamento bibliográfico a partir de três bases de dados, Medline (National Library of Medicine dos EUA), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), e SciELO (Scientific Electronic Library Online), o qual serviu de instrumento para a revisão deste trabalho. A pesquisa considerou artigos publicados no período de 1990 a 2012, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando-se as palavras-chaves "alergia alimentar", "diagnóstico", e "alimentos".

O estudo constou de 46 publicações, onde 26 são artigos em revistas científicas, 02

dissertações de mestrado, 09 bibliografias de livro, e 09 sites de internet de associações brasileira, americana e britânica de alergia. Dentro desta amostra, foi realizado um procedimento de análise dos resumos dos artigos identificados nas bases de dados citadas, avaliando a organização das informações e compreendendo as principais ideias expostas para contribuição da pesquisa. Quando a leitura dos resumos não era suficiente para essa identificação, acessava-se o artigo completo e consultava-se o texto integral. Os métodos descritos nos artigos selecionados foram analisados procurando-se identificar as vantagens de suas aplicabilidades no Brasil.

Referencial Teórico

Alergia alimentar

Reações alérgicas alimentares são comuns no mundo moderno e vêm crescendo amplamente nas últimas décadas^{2,4,15}. Essas alergias acometem principalmente crianças e, algumas delas, tendem a desaparecer com o passar dos anos^{1,3,4}.

As doenças alérgicas são complexas e multifatoriais cujo aparecimento e expressão clínica dependem da interação entre fatores genéticos e ambientais. Estima-se que os fatores genéticos exerçam papel fundamental na expressão da alergia. Embora não haja, no momento, testes genéticos disponíveis para identificar indivíduos com risco de alergia alimentar, a história familiar de atopia, incluindo alergia alimentar, ainda é o melhor indicativo de risco para o seu aparecimento¹⁴.

Estima-se que a ascensão na prevalência da alergia alimentar (AA) deva-se ao hábito da população de se alimentar fora de casa e, também, ao aumento no consumo de alimentos industrializados^{16,17}. Devido a isto, a alergia alimentar vem se tornando um problema de saúde em todo o mundo ocidental e está intimamente associado a um impacto negativo na qualidade de vida das pessoas^{7,15,16}.

Estudos sobre a prevalência de alergia alimentar sofrem variações entre as diferentes localidades de acordo com o método considerado para sua determinação: auto-relato, história clínica associada a exames auxiliares, e confirmação por provocação oral¹⁸. No Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia⁵, estima-se que as reações alimentares de causas alérgicas verdadeiras acometem de 6 a 8% das

crianças com menos de 3 anos de idade e 2 a 3% dos adultos.

A alergia alimentar se caracteriza por um conjunto de manifestações clínicas consequentes a mecanismos imunológicos decorrentes da ingestão, inalação ou contato com determinado alimento^{1,3}. Estas reações podem ser mediadas ou não pela imunoglobulina E (IgE), ou mistas^{3,4,7,8,16}. Manifestações alérgicas dependem de diversos fatores, incluindo a predisposição genética, história familiar, desenvolvimento de tolerância, e o estado da barreira intestinal do indivíduo. Também influenciam a dosagem e a frequência da exposição ao antígeno^{5,19}.

Sabe-se que a integridade da barreira da mucosa intestinal é fator decisivo no desenvolvimento da alergia alimentar, cuja maturidade advém com a idade e é manifestada pela habilidade no processamento dos antígenos ingeridos^{20,21}. A barreira intestinal foi desenvolvida para executar uma tarefa extremamente difícil: digestão e absorção de nutrientes sem provocar respostas imunes e conviver com a microbiota comensal em um relacionamento benéfico mútuo, mantendo ao mesmo tempo a defesa imunitária contra agentes patogênicos. Portanto, em condições normais, a mucosa é efetiva no ato de impedir uma reação alérgica de acontecer. Esta barreira, que consiste na superfície epitelial do lúmen intestinal juntamente com ácidos e enzimas, é formada por enterócitos e pelas *tight junctions* que as unem. Na parte interna da mucosa, encontram-se grande número de macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, linfócitos T e B, além das imunoglobulinas do tipo A (IgA)^{3,4,7,15}.

Vários mecanismos de proteção do trato gastrointestinal contribuem para evitar a passagem de moléculas pela mucosa intestinal, entre eles, a acidez gástrica e a digestão enzimática, que podem fragmentar as moléculas proteicas em peptídeos não antigênicos. Além disso, existem mecanismos imunológicos específicos do trato gastrointestinal que também auxiliam no mecanismo de defesa, evitando a circulação do antígeno. Entretanto, apesar de todos estes mecanismos de defesa, indivíduos propensos desenvolvem reações alérgicas quando expostos a determinados antígenos alimentares²². Alguns, dos quais, podem causar reação mesmo após cozidos ou digeridos no intestino²³.

Os alimentos e as alergias

Para que um alimento provoque reação alérgica em um indivíduo, proteínas ou outros antígenos devem ser propriamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, interagir com o sistema imunológico para então produzir uma resposta anormal^{16,24}.

Em alguns grupos de alimentos, como crustáceos e castanhas (nozes), a alergia a apenas um alimento do grupo pode implicar em reações aos outros membros da linhagem, ao que denomina-se reatividade cruzada. Estas reações ocorrem porque mesmo que certas proteínas não pertençam a uma mesma classificação taxonômica, pode haver sequência de aminoácidos similares. E é esta semelhança que aumenta os riscos de reações cruzadas^{8,9,12,23}. Os principais alimentos e suas proteínas causadoras de reatividade cruzada encontram-se resumidas no Quadro 1¹².

Embora algumas pessoas se queixem que podem ter reações alérgicas importantes para apenas o cheiro de um alimento, isto é bastante incomum.

Porém, os frutos do mar são uma exceção importante. Segundo relatórios recentes, 15% das pessoas com alergia a frutos do mar podem reagir a vapores e fumaças produzidos durante o cozimento (grelhando e/ou especialmente no churrasco). Isto ocorre porque frutos do mar liberam proteínas muito pequenas chamadas aminas durante o processo de cozimento, o que pode causar reações alérgicas nas vias respiratórias²⁵.

Os alimentos alergênicos mais comuns são as proteínas do leite de vaca, ovo, amendoim, trigo, soja, crustáceos, nozes e peixe^{3,14,16,23}. Destes, sabe-se que a alergia ao leite de vaca e ao ovo é mais comum na infância, com manifestações clínicas variadas que podem comprometer o estado nutricional da criança. No entanto, a maioria evolui com a tolerância ao longo do crescimento. Frutos do mar e amendoim são alergias mais severas que tendem a se prolongar por toda a vida. Alergia a soja costuma a ser transitória e casos de morte são extremamente raros⁵. Algumas frutas e verduras podem causar

Alérgico a:	Alimentos com possível reação cruzada:	Risco de reatividade clínica	Principal proteína comum
Leguminosa (ex: amendoim)	Ervilha, lentilha, feijão, soja	5%	Vicilinas, globulinas
Castanha (ex: nozes)	Castanha do Pará, avelã, castanha de cajú	37%	Prolaminas
Peixe (ex: salmão)	Peixe-espada, linguado	50%	Parvalbuminas
Crustáceo (ex: camarão)	Caranguejo, siri (OBS: inalantes: ácaros, barata também podem levar à reação cruzada)	75%	Tropomiosina
Grão (ex: trigo)	Centeio e cevada	20%	Inibidores de protease, alfa-amilases
Leite de vaca	Carne bovina	10%	Albumina sérica bovina
	Leite de cabra	92%	Caseínas, proteínas do soro
Pólen	Frutas e vegetais crus	55%	Proteases
Látex	Frutas (ex: kiwi, banana, abacate)	35%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)
Fruta	Látex	11%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)

Quadro 1. Possibilidades de reações cruzadas entre os alimentos

Fonte: Conselho Brasileiro sobre Alergia Alimentar, 2001¹²

reações alérgicas, mas costumam causar reações apenas em sua forma natural²³.

Tipos de reações

Reações adversas aos alimentos podem ser de natureza alérgica ou tóxica. Quando alérgica, três grandes grupos de reações podem ser encontradas: reações IgE-mediadas, reações não-IgE-mediadas e as mistas^{8,38,39}.

Reações IgE-mediadas

As reações mediadas por IgE dividem-se entre aquelas de reação imediata e aquelas em que a reação imediata se mantém pela prolongação dos sintomas. Estas reações ocorrem de minutos até duas horas após a exposição à(s) proteína(s) alergênica(s). Entre elas, podem ser listadas reações cutâneas (urticária, prurido, angiodema, hiperemia e eritema perioral), reações gastrointestinais (edema e prurido de lábios, língua e palato, náuseas, vômitos, cólica e diarreia imediatos), reações respiratórias (coriza, prurido nasal, espirros, hiperemia e prurido ocular, broncoespasmo agudo, tosse e edema de laringe) e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque)^{8,38}.

A determinação da IgE sérica específica auxilia na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE de tipo I ou anafiláticas. A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo*, pela realização dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TC), como *in vitro* pela dosagem da IgE específica no sangue^{8,40}.

Reações Não-IgE-mediadas

Estas reações compreendem aquelas onde os anticorpos IgE não têm participação, mas ocorrem graças as imunoglobulinas do tipo G (IgG) e às células (linfócitos) T^{8,40}.

Ao contrário das reações IgE-mediadas, as não mediadas por IgE afetam principalmente a mucosa gastrointestinal, e raramente são fatais. No entanto, podem causar morbidade significativa em crianças. Além disso, existe uma falta de compreensão sobre esse mecanismo e, portanto, sua relevância clínica é provavelmente subestimada na maioria dos casos. Desta forma, mais pesquisas sobre a patogenia das reações não-IgE-mediadas é crucial para uma melhora na qualidade de vida dos que sofrem desta condição⁷.

Com diagnóstico complicado, usualmente

recomenda-se evitar a ingestão do alimento suspeito por semanas com posterior teste de provocação oral para verificação do reaparecimento dos sintomas⁷.

Reações Mistas

As reações mistas ocorrem tanto graças as IgE quanto às células do sistema imunológico¹³. Esse tipo de reação deve ser suspeita quando sintomas, que geralmente envolvem o trato gastrointestinal, são de natureza crônica, não se resolvem rapidamente, e não são intimamente associados à ingestão de um alimento agressor em específico⁴¹.

De difícil diagnóstico, normalmente apresenta elevação na quantidade de eosinófilos na mucosa intestinal e/ou esofágica detectado por biópsia¹³.

Métodos diagnósticos de alergia alimentar

Na vinculação dos mecanismos imunológicos envolvidos na formação dos diferentes quadros de alergia alimentar, a abordagem laboratorial será distinta⁸.

Testes *in vivo*

Nos testes *in vivo*, os métodos utilizados são o Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (ou *Prick Test*), e os de provocação ou desencadeamento oral, os quais são o padrão de referência para o diagnóstico⁸.

- **Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata ou *Prick Test***

Testes cutâneos medem IgE específica ligada às células da pele. Este é provavelmente o teste de alergia mais comumente usado e é apropriado para antígenos inalados e ingeridos. Em geral constituem o primeiro teste recomendado quando uma alergia é suspeita. As vantagens são a segurança, simplicidade, rapidez (fornecendo resultados dentro de 15-20 minutos) e baixo custo⁴².

Pode dar informações úteis em todas as formas de alergia, e é apropriado a qualquer grupo etário, incluindo bebês, embora a resposta seja consideravelmente menor do que no adulto. O teste pode ser realizado desde consultórios médicos a centros hospitalares, tendo como quem o executa um profissional de saúde bem treinado⁴².

Apesar da simplicidade, requer cuidados na

sua realização e interpretação. Para sua realização, é necessário o uso de extratos padronizados. Na face anterior do antebraço do paciente, o examinador faz pequenas marcas a caneta identificando qual alérgeno está sendo testado. Ao lado das marcações, gotas do extrato são depositadas na pele, bem como os controles positivo (histamina) e negativo (solução salina). Após a introdução epicutânea do alérgeno, pela utilização de puntor apropriado, aguarda-se 15 minutos para a leitura. São considerados positivos os resultados com formação de pápula com pelo menos 3mm de diâmetro médio superior ao controle negativo, o que garante que o teste foi realizado corretamente^{8,42}.

Os dois maiores problemas dos testes cutâneos no diagnóstico da alergia alimentar são a quantidade reduzida de extratos padronizados disponíveis para uso clínico e a instabilidade de muitos alérgenos alimentares. Como alternativa, podem ser utilizados

alérgenos *in natura* aplicados na pele do paciente. Esta variação dos testes cutâneos, introduzida por Dreborg e Foucard em 1983 para frutas e vegetais frescos, recebeu a denominação de “*prick-to-prick test*” e deve seguir o procedimento do *prick test*. Acredita-se que o uso do *prick-to-prick test* para alimentos pode ser superior ao uso dos extratos comerciais⁸, uma vez que alérgenos de frutas e vegetais podem sofrer alterações no processamento dos extratos⁴³.

- **Desencadeamentos orais**

Os testes de provocação (TPO) ou desencadeamento oral (DO) são considerados os métodos mais fidedignos para estabelecer ou excluir o diagnóstico de alergia alimentar (AA). Consistem na oferta de alimentos e/ou placebo em doses crescentes em intervalos regulares, sob

Alimento	Principais proteínas reativas	Principais sintomas apresentados	Principais tipos de reações	Referências
Leite de vaca	Caseína α-lactoalbumina β-lactoglobulina	Urticária, angiodema, eritema, dermatite atópica; dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreias; prurido e edema de lábios, língua e garganta, obstrução nasal, espirros, dispneia, asma e anafilaxia.	IgE-mediada e não-IgE-mediada	Sicherer, 2006 ³ Pereira, 2008 ⁴ Carvalho Jr, 2000 ⁸ Zeppone, 2008 ¹⁴ Castello, 2004 ²⁶ Jacob, 2010 ²⁷
Ovo	Ovoalbumina (Gal d1) Ovomucóide (Gal d3) Conalbumina (Gal d2)	Urticária, angiodema, dermatite atópica; asma, rinoconjutivite; dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreias; hipotensão, choque, anafilaxia.	IgE-mediada, não-IgE-mediada e mista.	Sicherer, 2006 ³ Pereira, 2008 ⁴ Batista, 2007 ²² Allergy UK, 2012 ²⁸ Yang, 2010 ²⁹
Amendoim	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3	Urticária, angiodema; edema laríngeo, tosse, mudança na voz, broncoespasmo; diarreia e vômitos.	IgE-mediada	Sicherer, 2006 ³ Pereira, 2008 ⁴ Oliveira, 2012 ¹⁸ Skolnick, 2001 ³⁰ Luis, 2007 ³¹ Castro, 2010 ³² Burks, 2008 ³
Soja	Gly m 5 Gly m 6	Urticária, angiodema; dor abdominal, náuseas, diarreia, vômitos e dificuldade no ganho de peso.	Não-IgE-mediada	Pereira, 2008 ¹⁶ Allergy UK, 2012 ³⁴
Frutos do mar	Tropomiosina	Prurido, conjutivite, rinite, asma, urticária, angiodema, náuseas, vômitos e anafilaxia.	IgE-mediada e não-IgE-mediada	Pereira, 2008 ¹⁶ Allergy UK, 2012 ²⁵ Khan, 2011 ³⁵ Jeebhay, 2012 ³⁶ Lima, 2010 ³⁷

Quadro 2. Principais alimentos alergênicos, proteínas reativas, sintomas apresentados e tipos de reações

Fonte: Conselho Brasileiro sobre Alergia Alimentar, 2001¹²

supervisão médica, com concomitante monitoramento de possíveis reações clínicas⁸. Existem três tipos de teste de desencadeamento: aberto, simples-cego e duplo-cego controlado por placebo^{8,44}.

Como preparo para um teste de provocação oral, o paciente deve seguir dieta de exclusão do alimento suspeito e descontinuar o uso de medicamentos que possam interferir no resultado do teste. O procedimento segue protocolos já existentes, onde a quantidade a ser ofertada varia de acordo com o alimento a ser testado, idade e personalidade do paciente; sendo ofertados em volumes progressivos, a intervalos de 5 a 15 minutos durante aproximadamente uma hora. Apesar da rigidez do método, ainda existem situações em que há dificuldade de interpretação dos resultados, como na ocorrência dos chamados sintomas subjetivos. Entende-se por sintomas subjetivos aqueles que podem ser influenciados por fatores psicológicos, como aversão ao alimento ou ansiedade. Quanto a exemplos de sintomas subjetivos podem ser citados: dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômito, mal-estar, palpitação, exacerbação de prurido cutâneo (no caso de dermatite atópica), prurido labial, prurido em orofaringe, queimação na língua, sensação de aperto na garganta, dificuldade em engolir e outros sintomas, como sonolência e irritabilidade. Devido a isto, médicos bem treinados devem aplicar o teste, sendo cautelosos ao julgarem as reações^{8,39,45}.

No TPO Aberto, o alimento é oferecido com o conhecimento do paciente, familiares e do médico^{8,45}. É um teste simples usado geralmente para os desafios de triagem no consultório, feito de acordo com protocolo simplificado, seguindo-se um período de observação de cerca de uma a duas horas, no entanto, tem o maior potencial de erros^{8,39,45}. Devido a este fato, pode necessitar de confirmação por um desencadeamento cego. O TPO Aberto é um procedimento de bom custo-benefício que poupa tempo e recursos, especialmente porque apenas cerca de um terço das suspeitas têm resultado positivo confirmado através dele. Em outras palavras, é especialmente indicado nos casos em que se pretende afastar o diagnóstico de AA^{39,45}.

O simples-cego consiste em apenas o profissional saber o que está sendo administrado. Pode ser feito com ou sem o placebo. No teste com o uso do placebo, cheiro, odor, textura e aparência do alimento devem ser mascarados, de forma que o paciente não reconheça se está ingerindo o alimento suspeito ou o placebo^{8,39,45}.

Já no duplo-cego controlado por placebo nenhuma das partes sabe o que se está testando, o

conhecimento fica a cargo de outro profissional de saúde pertencente à equipe, mas que não tenha contato direto com o paciente reduzindo a influência de ambos, paciente e observador. Esta última condição, apesar de estabelecida como padrão-ouro para o diagnóstico das alergias alimentares, tem sua utilização limitada na prática clínica diária pelos custos envolvidos, tempo necessário para sua realização e chance de reações anafiláticas^{39,45}.

Como o TPO simples cego possui as mesmas dificuldades do TPO duplo cego controlado por placebo, o último é preferível por afastar a influência por parte do observador. Após um teste de provocação oral simples cego ou duplo cego controlado por placebo negativo, deve-se realizar uma fase aberta do teste com a oferta do alimento em quantidade equivalente a uma porção habitualmente consumida de acordo com a idade do paciente³⁹. Apesar de o duplo-cego controlado por placebo ser mais rigoroso que o aberto, Nowak-Wegrzyn *et al*³⁹ afirmam que as indicações para realização do teste duplo-cego controlado por placebo seriam restritas a pesquisas científicas e situações específicas na prática clínica como, por exemplo, após um teste de provocação oral aberto ter tido como resultados apenas sintomas subjetivos. Ainda assim, o TPO duplo cego controlado por placebo é considerado o melhor método para diagnóstico *in vivo*.

Testes *in vitro*

Os testes *in vitro* medem tanto a IgE sérica específica no sangue, quanto os basófilos sanguíneos ativados após sensibilização. Essa dosagem ocorre através de sistemas automatizados capazes de detectar 95% dos casos de alergia alimentar mediados por IgE. Seu uso vem sendo descrito mais recentemente na tentativa de dispensar o uso do teste considerado padrão-ouro no diagnóstico da alergia alimentar, o desencadeamento oral aberto duplo-cego controlado por placebo^{8,46}.

As IgE humanas são imunoglobulinas que circulam no sangue periférico como monômeros. Sua concentração no sangue periférico é dependente da idade, constitui aproximadamente 0,0005% do total das imunoglobulinas séricas no adulto e requer métodos específicos e sensíveis o suficiente para detectá-las. 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 determinado alérgeno⁸. A elevação da IgE não é um atributo somente da atopia, sendo encontrada em outras patologias como nas doenças parasitárias, no mieloma, nas doenças inflamatórias crônicas intestinais, na infecção pelo vírus do HIV, ou em doenças raras como a síndrome de Job¹⁴.

Dentre as diferentes metodologias utilizadas no diagnóstico *in vitro*, destacam-se: o método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), o sistema ImmunoCap[®], o teste de ativação de basófilos e os *microarrays*⁴⁶.

O ELISA é um recurso menos oneroso, simples e sensível⁸ utilizado por muitos laboratórios para testar a presença de anticorpos IgG em pacientes alérgicos a numerosos antígenos alimentares. Essa detecção deve-se ao fato de que muitos pacientes atópicos têm apresentado níveis elevados de alguns subtipos de IgG. Além disso, certas classes de IgG têm sido associadas à degranulação *in vitro* de basófilos e mastócitos ativando o sistema complemento – ambos responsáveis pelos mecanismos de alergia e anafilaxia. Algumas empresas também produzem *kits* para a detecção de IgE, os quais, associados ao exame clínico, vão auxiliar na seleção de alimentos alergênicos a serem evitados pelo paciente. O método de ELISA é um ensaio enzimático que sensibiliza e imobiliza os antígenos em uma placa de 96 poços, onde ocorrerá a incubação do soro do paciente e, então, a detecção da interação antígeno-anticorpo. O resultado baseia-se na intensidade da cor produzida, visto que é diretamente proporcional à quantidade de interação antígeno-anticorpo. Este teste tem por finalidade determinar a existência de uma proteína específica e então quantificá-la⁴⁶.

O método mais popular para determinar a IgE específica é o Sistema ImmunoCAP[®] por ser considerado o mais sensível, específico, quantitativo e reprodutível. Isso se deve ao fato de utilizar anticorpos monoclonais e fluorescência para a detecção dos anticorpos IgE-específicos. Este teste segue os passos do ELISA, no entanto, é utilizado apenas para detecção de IgE, e o resultado baseia-se na fluorescência liberada, uma vez que quanto mais fluorescência, maior a quantidade de IgE presente no soro do paciente. A determinação da IgE sérica específica total ajuda a verificar o estado atópico e a potencialidade de uma reação IgE-mediada no paciente⁴⁶.

Os basófilos são células efetoras facilmente acessíveis pelo sangue periférico, cuja reatividade pode ser mais específica do que a presença de IgE-

específica por se tratar de reposta biológica. A descoberta de marcadores de ativação (por exemplo, CD63) proporcionou o desenvolvimento do teste no qual ocorre a estimulação dos mesmos através de alérgenos ou fármacos, e a contagem se faz através de citometria de fluxo. É um método novo, mas bastante promissor por ser capaz de diferenciar sensibilização de alergia clínica. Em estudos com algumas frutas, foram detectadas altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de alergia alimentar⁴⁶.

Os *microarrays* ou microarranjos de proteínas, são um sistema de *chips* no qual são expressas proteínas heterólogas que detectam a ligação da IgE-específica por meio de imagens fluorescentes, necessitando de mínimas quantidades de sangue do paciente⁸.

Conclusões

A alergia alimentar ainda é um problema não resolvido no campo das doenças alérgicas devido a informações insuficientes sobre sua patogênese. Apresenta um amplo espectro de variação, portanto deve ter anamnese adequada onde os mecanismos imunológicos e os alimentos envolvidos serão primeiramente apresentados. Até o atual momento, não há método diagnóstico *in vitro* ou *in vivo* que mostre correlação completa com a clínica da alergia alimentar. Contudo, o padrão de referência para a alergia alimentar específica é o teste de provocação oral duplo-cego controlado por placebo. Apesar de mais caros e exigirem mais tempo, os exames laboratoriais vêm se mostrando uma alternativa bastante eficaz no diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, ainda se faz necessário mais incentivo em novos exames ou melhoramentos nos atuais, de forma que a alergia alimentar seja rápida e precisamente diagnosticada, diminuindo, assim, os danos nutricionais, físicos e psicológicos aos pacientes.

Referências

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*.1999; 103:717-728.
2. Binsfeld BL, Pastorino AC, Castro APBM, Yonamine GH, Gushken AKF, et al. Conhecimento da rotulagem de produtos industrializados por familiares de pacientes com alergia a leite de vaca. *Rev. paul. pediatr.* 2009; 27(3):296-302.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(2 Supl.):470-475.

4. Pereira PB, Silva CP. Alergia a proteína do leite de vaca em crianças: repercussão da dieta de exclusão e dieta substitutiva sobre o estado nutricional. *Pediatria (São Paulo)*. 2008;30(2):100-106.
5. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Alergia Alimentar [artigo na Internet] 2009 Jul [acessado em: 2012 out 5]. Disponível em: <http://www.asbai.org.br/secao.asp?s=81&id=306>
6. Allergy UK. What is Food Allergy? [serial on the Internet] 2012 Mar [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.allergyuk.org/what-is-food-allergy/what-is-food-allergy>
7. Jyonouchi H. Non-IgE Mediated Food Allergy. *Inflammation & Allergy - Drug Target*. 2008; 7(3):173-180.
8. Carvalho Júnior FF. Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória. *J Pneumol*. 2000; 27(1):17-24.
9. Cocco RR, Camelo-Nunes IC, Pastorino AC, Silva L, Sarni ROS, Rosário Filho NA, et al. Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25(3):258-265.
10. Cortez APB, Medeiros LCS, Speridião PGL, Mattar RHGM, Fagundes Neto U, Morais, MB. Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25(2):106-113.
11. Bousquet J, Michel FB. Predictors of risk of allergy. In: Week AL, Sampson HA, eds. *Intestinal immunology and food allergy*. New York: Raven Press, 1995;93-105 (Nestlé Nutrition Workshop Series).
12. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatría e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev. Bras. Alerg. imunopatol*. 2008; 31(2):64-89.
13. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann P, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):906-920.
14. Zeppone SC. Alergia à proteína do leite de vaca (APLV): uma perspectiva imunológica [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Mestrado em Análises Clínicas 2008.
15. Rossel MG, Araya MQ. Alergia alimentaria em la infancia. *Ver Med Clin Condes*. 2011; 22(2):184-189.
16. Pereira ACS; Moura SM, Constant, PBL. Alergia alimentar sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008; 29(2):189-200.
17. Toche, PP. Alergia a alimentos y aditivos. *Rev. Med Clin Condes*. 2004;15(3):92-97.
18. Oliveira LCL, Solé D. Alergia ao amendoim: revisão. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012; 35(1):3-8.
19. Villamarim EA, Sanchez N. Alergia alimentaria. *Revista Gastrohnp*. 2010; 12(3): S27-S34.
20. Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. In: Week AL, Sampson HA, eds. *Intestinal immunology and food allergy*. New York: Raven Press, 1995;19-36 (Nestlé Nutritional Workshop Series).
21. Brandtzaeg P, Thrane PS. Ontogeny of the mucosal immune system. In: Week AL, Sampson HA, eds. *Intestinal immunology and food allergy*. New York: Raven Press, 1995;1-17 (Nestlé Nutritional Workshop Series).
22. Batista JL, Pastorino AC, Grumach AS, Jacob CM. A. Reações adversas à vacina MMR em pacientes alérgicos a ovo: revisão da literatura. *Revisões e ensaios reviews and essays*. [artigo na Internet] 2009 Mar [acessado em: 2012 out 6]. Disponível em: <http://www.pediatriasopaulo.usp.br/upload/html/453/body/09.htm>
23. The American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Food Allergy: Tips to Remember [serial on the Internet] 2012 [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/at-a-glance/food-allergy.aspx>
24. Moreira LF. Estudo dos componentes nutricionais e imunológicos na perda de peso em camundongos com alergia alimentar [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Mestrado em Patologia, 2006.
25. Allergy UK. Fish/Seafood Allergy. [serial on the Internet] 2012 Mar [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.allergyuk.org/fish-and-seafood-allergy/fish-and-seafood-allergy>.
26. Castello MA, Hevia, X, Gomez IM, Almarales RC; Canosa JR. Algunas consideraciones sobre las reacciones adversas por alimentos. *Rev Cubana Med*. 2004; 20:5-6.
27. Jacob CMA, Gushken AKF, Castro APBM. Alergia ao Leite de Vaca. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.
28. Allergy UK. Egg Allergy. [serial on the Internet] 2012 Out [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.allergyuk.org/egg-allergy/egg-allergy>
29. Yang AC, Varalda BD. Alergia a Ovo. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.
30. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:367-374.
31. International Union of Immunological Societies. Allergen Nomenclature [serial on the Internet] 2004 Abr [cited: 2012 out 5]. Available from: www.allergen.org/search.php?allergenSource=Arachis+hypogaea
32. Castro APBM, Fomin ABF, Yonamine GH. Alergia a Castanhas e Sementes. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.
33. Burks AW. Peanut allergy. *The Lancet*. 2008; 371:1538-1546.
34. Allergy UK. Soya (Soy) Allergy [serial on the Internet] 2012 Mar. [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.allergyuk.org/soya-and-soy-allergy/soya-soy-allergy>
35. Khan F, Orson F, Ogawa Y, Parker C, Davis, CM. Adult seafood allergy in the Texas Medical Center A 13-year experience. *Allergy Rhinol*. 2011;2:71-77.
36. Jeebhay MF, Robins TG, Lehrer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy areview. *Occup Environ Med*. 2001;58:553-562.
37. Lima CMF, Yang AC. Alergia a Peixes, Crustáceos e Moluscos. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.
38. Sarti W, Arruda LK, Tumelero MT. Alergia a Alimentos e ao Látex. In: Voltarelli JC. *Imunologia Clínica na Prática Médica*. 1ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
39. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-383.
40. Baral VR, Hourihane JO'B. Food allergy in

- children. *Postgrad Med J*. 2005;81:693-701.
41. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):S1-58.
 42. Allergy UK. Skin Prick Testing [serial on the Internet] 2012 Mar. [cited: 2012 out 5]. Available from: <http://www.allergyuk.org/diagnosis--testing-of-allergy/skin-testing>
 43. Castro APBM, Fomin ABF, Yonamine GH. Diagnóstico in vivo. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.
 44. Lins MGM, Horowitz MH, Silva GAP, Motta MEFA. Teste de desencadeamento alimentar oral na confirmação diagnóstica da alergia à proteína do leite de vaca. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):285-289.
 45. Mendonça RB, Cocco RR, Sarni ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica?. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(3):415-422.
 46. Santos KS, Kokron CM, Palma MS. Diagnóstico in vitro. In: Castro FFM. *Alergia Alimentar*. 1ed. São Paulo: Manole; 2010.