

ATUALIDADE EM SAÚDE

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA

INTOLERÂNCIA E ALERGIA ALIMENTAR: UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COMPLEXO



SUMÁRIO

- 02 INTRODUÇÃO
- 02 DEFINIÇÃO
- 03 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO
- 04 CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA DAS ALERGIAS ALIMENTARES
- 05 FISIOPATOLOGIA DA INTOLERÂNCIA ALIMENTAR
- 06 QUADRO CLÍNICO
- 07 DIAGNÓSTICO
- 09 TRATAMENTO



Introdução

O primeiro relato de um paciente com alergia alimentar foi feito na China há mais de 4.000 anos e, nos escritos de Hipócrates, ele se referiu a “humores hostis” em alguns homens que sofriam por comer queijo. Titus Lucretius Carus (98-55 a.C.) escreveu em um de seus poemas: “Para alguns é comida, para outros é veneno”, o que sugere fortemente que as reações adversas aos alimentos já eram conhecidas há mais de 2.000 anos.

Os alimentos mais frequentemente envolvidos são leite, ovo, soja, amendoim, peixe, trigo, mariscos e frutas secas.⁴ É difícil saber a prevalência exata da alergia alimentar devido às muitas variações na dieta que podem ocorrer em diferentes regiões, bem como aos diferentes tipos de manifestações clínicas em cada faixa etária. (1)

Definição

Em 2010, o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) definiu a alergia alimentar como “um efeito adverso à saúde resultante de uma resposta imunológica específica a um determinado alimento” e a intolerância alimentar como “uma reação não imunológica que inclui toxicidade, mecanismos farmacológicos e outros ainda não definidos”. (2)

Fontes:

(1) Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):245-267

(2) Gargano, D.; Appanna, R.; Santonicola, A.; De Bartolomeis, F.; Stellato, C.; Cianferoni, A.; Casolaro, V.; Iovino, P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. Nutrients 2021, 13, 1638. <https://doi.org/10.3390/nu13051638>

Epidemiologia e fatores de risco

Nos últimos 30 anos, a prevalência de alergia alimentar vem aumentando em todo o mundo, tanto na população adulta quanto na pediátrica. Acredita-se que esse aumento se deva, em parte, à maior exposição a alérgenos alimentares e a fatores ambientais que alteram a intolerância imunológica, bem como à detecção precoce do distúrbio. Essa prevalência varia de acordo com a região geográfica e os hábitos alimentares da população. Fatores como higiene, falta de exposição a fatores microbianos, composição da microbiota intestinal, dieta, obesidade, níveis de vitamina D e exposição ambiental a produtos químicos parecem contribuir para esse aumento, especialmente em países com estilo de vida ocidental.

De acordo com relatórios publicados, 15% das alergias alimentares começam na idade adulta, por volta dos 30 anos, atingindo sua maior prevalência na sexta década de vida. Quanto mais tardio for o início do distúrbio, maior será o risco de reações graves à ingestão, que podem chegar a 50% dos casos. Cerca de 20% dessa população tem alergia alimentar a múltiplos alimentos.(3)

Nos últimos vinte anos, 20% da população dos países desenvolvidos relataram algum tipo de resposta anormal à ingestão de um determinado alimento, uma condição denominada Reação Adversa Alimentar (RAA). Um aumento na incidência de alergias alimentares foi observado em todo o mundo, principalmente nas sociedades ocidentais, com uma prevalência relatada de 10% em adultos e crianças. Noventa por cento das alergias alimentares são atribuídas ao leite, ao ovo, ao amendoim e outras frutas secas, aos peixes e mariscos, ao trigo e à soja.,

Em relação à genética da alergia alimentar, Liu et al. realizaram uma análise de mais de 800 gêmeos monozigóticos e dizigóticos, relatando uma maior taxa de concordância de sensibilização a alérgenos entre gêmeos monozigóticos, sugerindo que fatores genéticos estão envolvidos na sensibilização alimentar.

Com relação à epigenética da alergia alimentar, foram encontradas alterações nos níveis de metilação do DNA durante a ativação de linfócitos T virgens, o que pode contribuir para a falta de resolução da alergia alimentar em idades mais avançadas.

Fontes:

(3) The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments Sara Benedé, Ana Belen Blázquez, David hiang, Leticia Tordesillas, M. Cecilia Berin ~ Jaffe Food Allergy Institute, Immunology Institute, Mindich Child Health Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

(4) Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food Frances Onyimba, MD, Sheila E. Crowe, MD, Sarah Johnson and John Leung, MD. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021;19:2230–2240.

(5) Unhapipatpong, C., Julanon, N., Krikeerati, T., Vichara-anont, I., Sompornrattanaphan, M. (2022). Adult IgE-mediated food allergy is on the rise: A review of phenotypes, pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and advances in management. Asian Pac J Allergy Immunol, 40(4), 308–320. <https://doi.org/10.12932/ap-101122-1499>

(A) Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):245–267.

(B) Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food Frances Onyimba, MD, Sheila E. Crowe, MD, Sarah Johnson and John Leung, MD. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021;19:2230–2240.

Classificação e fisiopatologia das alergias alimentares

As alterações epigenéticas e a relação com a alergia alimentar estão aumentando, e mais informações estarão disponíveis no futuro sobre como intervenções precoces podem ser feitas para a prevenção.

O envolvimento da vitamina D na alergia alimentar foi amplamente estudado e sua capacidade de diminuir a resposta efetora em modelos animais previamente sensibilizados a um alérgeno foi demonstrada. Também foi demonstrado que a suplementação materna de vitamina D pode diminuir o risco de alergia alimentar no primeiro ano de vida.

As alergias ao leite, ao ovo, ao trigo e à soja geralmente desaparecem na infância e na adolescência, enquanto as alergias a amendoim e outras frutas secas, sementes, peixes e mariscos tendem a persistir na idade adulta.(5)

A sensibilização aos alimentos pode ocorrer por meio do trato gastrointestinal, da pele e, com menor frequência, do trato respiratório. A indução de tolerância ocorre por linfócitos T reguladores específicos para antígenos alimentares e esses, por sua vez, são influenciados pelo microbioma do paciente.

As alergias alimentares incluem três tipos de reações imunológicas:

• **Mediadas por IgE**

• **Não mediadas por IgE**

• **Mistas**

As alergias mediadas por IgE são caracterizadas por seu início rápido, de minutos a uma hora após a ingestão do alérgeno. O sistema imunológico inato atua como a primeira barreira defensiva por meio da secreção de enzimas digestivas, secreção de ácido estomacal, junções epiteliais e peptídeos antimicrobianos (defensinas e catelicidinas).

Após o processo de digestão, as células epiteliais intestinais transportam os peptídeos para as células dendríticas da mucosa, que apresentam o antígeno aos linfócitos T virgens. Nesses últimos, a expressão de moléculas coestimulatórias determina a resposta imunológica. Várias citocinas, incluindo IL-13 e IL-4, estimulam a síntese de IgE. Os anticorpos IgE específicos de alimentos se ligam a receptores nos mastócitos. Se essa ligação atingir um determinado nível por um certo tempo, ela estimula a liberação de histaminas, citocinas e outras moléculas inflamatórias que levam os mastócitos a desempenhar um papel fundamental na resposta alérgica. A perda da tolerância oral, juntamente com as alterações da barreira mucosa e do microbioma intestinal, possibilita a hipersensibilidade imunológica e a reação alérgica em alergias mistas e não mediadas por IgE. (4)

No caso da alergia alimentar não mediada por IgE, os mecanismos envolvidos não são totalmente claros. Na enteropatia mediada por proteínas, há evidências que sustentam que a ativação dos linfócitos T levaria à liberação de citocinas pró-inflamatórias, causando danos epiteliais e aumento da permeabilidade. Sugere-se que os mastócitos, neutrófilos e outras células da imunidade inata estejam envolvidos na síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar.

Fisiopatologia da intolerância alimentar

A maioria das reações adversas aos alimentos se deve a processos não alérgicos, como intolerância, reações farmacológicas e reações tóxicas, entre as quais as mais comuns são as seguintes:



Gorduras, chocolate, pimenta, vinho tinto e suco de laranja podem diminuir a pressão do esfíncter esofágico e piorar os sintomas do refluxo.



Leguminosas, cebolas e fibras podem levar ao aumento da produção de gases e, conseqüentemente, causar inchaço.



Efeito irritante de alimentos que contêm muitas especiarias.



Ação farmacológica de certos aditivos alimentares.



Distúrbios metabólicos, como a intolerância à lactose.

Cerca de 60% dos pacientes com distúrbios gastrointestinais funcionais relatam sintomas relacionados à ingestão de alimentos.

Na síndrome do intestino irritável, o papel dos carboidratos, das proteínas e das gorduras está sendo estudado; resultados preliminares sugerem que eles podem causar efeitos histológicos na mucosa intestinal desses pacientes. As reações adversas aos alimentos abrangem qualquer resposta anormal que possa ser atribuída à ingestão, ao contato ou à inalação de um alimento ou de um aditivo contido em um alimento. (1)

A intolerância alimentar pode ocorrer por vários mecanismos:

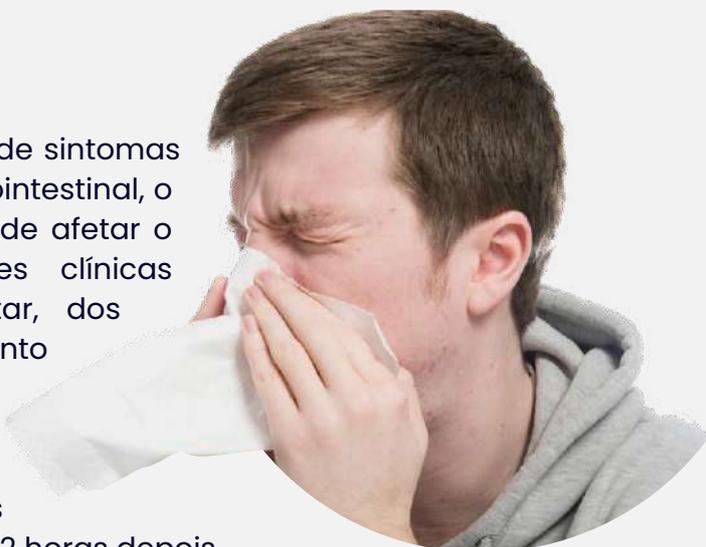
- Intolerância alimentar enzimática - devido a defeitos nas enzimas envolvidas no metabolismo de determinados alimentos (por exemplo, intolerância à lactose).
- Intolerância alimentar metabólica - devido a uma ação do alimento sobre o metabolismo, geralmente em razão de um erro inato do metabolismo (por exemplo, fenilcetonúria, galactosemia).
- Intolerância alimentar farmacológica - devido à ação farmacológica de compostos químicos nos alimentos (por exemplo, histamina ou tiramina).
- Intolerância alimentar indeterminada - devido a uma combinação de vários mecanismos ou devido a mecanismos pouco claros (por exemplo, intolerância a aditivos alimentares).

Fontes:

(1) Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food Frances Onyimba, MD, Sheila E. Crowe, MD, Sarah Johnson and John Leung, MD. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021;19:2230-2240

Quadro clínico

A alergia alimentar envolve uma variedade de sintomas que podem envolver a pele, o sistema gastrointestinal, o sistema respiratório e, em casos graves, pode afetar o sistema cardiovascular. As manifestações clínicas dependerão do tipo de alergia alimentar, dos mecanismos imunológicos e do tipo de alimento consumido. Os sintomas podem ser divididos em imediatos ou tardios, sendo que os imediatos ocorrem nas primeiras duas horas após a ingestão do alimento, e os tardios ocorrem após a segunda hora e até 72 horas depois.



As manifestações clínicas mais frequentes são as seguintes:



Cutâneas - urticária generalizada, angioedema, urticária de contato aguda, eritema e erupção morbiliforme.



Gastrointestinais - vômito, cólica abdominal, dor abdominal, diarreia, constipação, doença do refluxo gastroesofágico e síndrome de alergia oral.



Respiratórias - rinite, espirros, tosse, broncoespasmo e, como manifestação não imediata, a síndrome de Heiner, uma hemossiderose pulmonar induzida por alimentos.

Os sintomas acima podem ser desencadeados pelo contato pela inalação ou pela ingestão do alimento. Na alergia alimentar não mediada por IgE, predominam os sintomas gastrointestinais: vômitos recorrentes, diarreia com ou sem sangue, distensão abdominal, dor abdominal, constipação e doença do refluxo gastroesofágico.

Outras manifestações clínicas são aquelas que ocorrem em trabalhadores da indústria alimentícia, que podem se sensibilizar às proteínas alimentares por inalação, que são as primeiras causas de asma e rinite ocupacional, produzindo manifestações, como rinite, tosse, broncoespasmo, dispneia e, menos frequentemente, urticária e anafilaxia após a inalação ou ingestão de proteínas alimentares. (1)



Fontes:

(1) Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):245-267.

Diagnóstico



Histórico clínico: o médico deve realizar um interrogatório que inclua uma descrição detalhada dos sintomas, tempo de início dos sintomas, alérgenos suspeitos, método de preparação dos alimentos, relação com exercícios e ingestão de álcool, presença de sintomas sem ingestão de alimentos. Isso deve ser complementado por um exame físico completo do paciente. O diagnóstico incorreto pode levar a dietas de eliminação desnecessárias que podem ter consequências para a condição nutricional e psicológica do paciente.



Testes cutâneos: um resultado positivo no teste cutâneo apenas estabelece que o paciente está sensibilizado àquele alimento e não é necessariamente uma alergia alimentar.



IgE sérica específica: essa é uma das ferramentas mais comumente usadas. Assim como no teste cutâneo, quanto maior a concentração de IgE, maior a probabilidade de um diagnóstico confirmatório com testes orais. Até o momento, não há evidências sólidas sobre a correlação entre os resultados do teste cutâneo e a IgE específica sérica e a probabilidade de um resultado positivo no teste oral.



Prick to prick (punção com alimentos frescos): esse teste consiste em puncionar alimentos frescos e, em seguida, a pele do paciente. O motivo desse método de diagnóstico é que os extratos comerciais não estão disponíveis para todos os alimentos, portanto, esse tipo de teste às vezes é escolhido, especialmente para frutas e vegetais.



Testes de contato: podem ser usados em pacientes com sintomas não imediatos, nos quais nenhuma IgE específica foi documentada, seja por testes de pele ou de soro; há suspeita de vários alimentos ou o alérgeno causador não está claro. Entretanto, algumas diretrizes não recomendam seu uso, pois não são padronizadas.



Diagnóstico resolvido por componentes: esse é um método que ajuda a conhecer mais especificamente a reatividade cruzada entre alérgenos, pois permite saber quais proteínas do alimento têm uma IgE específica.



Diagnóstico na alergia alimentar não mediada por IgE: o diagnóstico depende da obtenção de um histórico clínico detalhado, da realização de um exame físico e da avaliação da resposta a uma dieta de eliminação ou a um teste oral. Em termos de exames laboratoriais, os níveis específicos de IgE e os testes cutâneos são negativos na alergia alimentar não mediada por IgE.



Teste oral: é o padrão ouro para o diagnóstico de alergia alimentar. Em pacientes com histórico de reação anafilática, a relação risco-benefício deve ser avaliada.

- Duplo-cego controlado por placebo, no qual uma terceira pessoa prepara o alimento ou o placebo. Nem o médico que realiza o procedimento, nem o paciente ou membro da família sabem se o placebo ou o alimento está sendo oferecido para avaliação.
- Teste aberto: o médico e o paciente ou familiar sabem que o alimento está sendo oferecido.

O teste oral é relativamente contraindicado em pacientes grávidas, asma não controlada, pacientes em uso de betabloqueadores, rinite alérgica exacerbada, infecção aguda, mastocitose, dermatite atópica exacerbada e urticária crônica.

No teste oral, o alimento suspeito é administrado, começando com pequenas quantidades que são aumentadas a cada 20 a 30 minutos até que se complete uma dose cumulativa de uma porção usual do alimento em questão. A dose atingida deve ser repetida no dia seguinte para reduzir a prevalência de resultados falso-negativos. (1)

Outras técnicas de diagnóstico ainda em avaliação incluem um teste de epítopo (BBEA), BAT e a ativação de mastócitos (MAT). O BBEA só está disponível para testar a alergia ao amendoim. Vários estudos de BAT mostraram resultados promissores, mas com especificidade e sensibilidade variáveis. (2)



Fontes:

(1) Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(3):245-267 (2) Unhapipatpong, C., Julianon, N., Krikeerati, T., Vichara-anont, I., Sompornrattanaphan, M. (2022). Adult IgE-mediated food allergy is on the rise: A review of phenotypes, pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and advances in management. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 40(4), 308-320. <https://doi.org/10.12932/ap-101122-1499>

Tratamento

Dieta de eliminação: evitar comer o alérgeno causador. É importante ler os rótulos dos alimentos e descobrir como eles foram preparados. Ao comer em um restaurante, a existência da alergia alimentar deve ser mencionada.



Os pacientes com alergia alimentar grave, especialmente aqueles que tiveram um episódio de anafilaxia, devem levar consigo epinefrina injetável (duas doses). O plano de emergência deve ser de conhecimento do paciente, da família e dos amigos próximos e/ou colegas de trabalho.

Esse plano deve indicar quando e como usar a epinefrina injetável, como monitorar a pessoa e quem são seus contatos de emergência. Essas instruções devem ser impressas e estar em posse do paciente com alergia alimentar. A eficácia da imunoterapia está sendo estudada e as informações ainda são limitadas. A imunoterapia oral pode aumentar a quantidade de alimentos que o paciente pode tolerar e reduzir o risco de reações alérgicas graves; a imunoterapia não é padronizada e é recomendada para pacientes que não podem seguir uma dieta de eliminação e que apresentam comprometimento significativo da qualidade de vida.

O omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, é uma das terapias biológicas mais investigadas no tratamento da alergia alimentar. Os resultados preliminares em estudos duplo-cegos para a terapia de alergia ao amendoim são animadores em relação ao aumento da dose de amendoim tolerada pelo paciente em relação ao grupo de controle.

Com relação à prevenção da alergia alimentar, foi estabelecido que a introdução precoce de determinados alimentos diminui o risco de alergia alimentar. Isso foi demonstrado no caso do amendoim, em que a introdução precoce do alimento mostrou uma baixa prevalência de alergia ao amendoim em uma idade mais avançada, com níveis aumentados de IgG4, uma imunoglobulina que tem sido associada à tolerância imunológica e à imunomodulação. Entretanto, outros estudos não demonstraram eficácia na introdução precoce de seis dos alimentos mais prevalentes na alergia alimentar. (1)



Fontes

(1) Unhapipatpong, C., Julianon, N., Krikeerati, T., Vichara-anont, I., Sompornrattanaphan, M. (2022). Adult IgE-mediated food allergy is on the rise: A review of phenotypes, pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and advances in management. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 40(4), 308-320. <https://doi.org/10.12932/ap-101122-1499> Tratamento



ATUALIDADE
EM SAÚDE
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA