

Gastrointestinal tract and food allergy in children

**Maria Eugênia Farias Almeida Motta¹, Gisélia Alves Pontes da Silva², Emanuel Sávio
Cavalcanti Sarinho³**

1 – Mestre em Pediatria – UFPE; Especialista em Gastroenterologia – UFMG e UNIFESP/EPM;
Pós-graduanda do Programa de Doutorado, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica –
UNIFESP/EPM; 2 – Professora Adjunta Doutora da Disciplina de Pediatria – UFPE;
Coordenadora do Mestrado em Pediatria – UFPE; 3 – Professor Adjunto Doutor da Disciplina de
Pediatria – UFPE; Especialista em Alergia e Imunologia pela SBAI

Resumo

Objetivo: Discutir aspectos fisiopatológicos, sinto-mas clínicos, diagnóstico e tratamento das manifesta-ções gastrointestinais da alergia alimentar em crianças.

Métodos: Busca ativa e pesquisa na base de dados Medline, abrangendo os últimos dez anos, de artigos originais e de revisão que abordem alergia alimentar e alterações gastrointestinais.

Resultados e Conclusões: Alergia alimentar é co-mum nas crianças, especialmente nos primeiros anos de vida. Vários sintomas podem ocorrer, mas as mani-festações gastrointestinais, isoladas ou associadas a sin-tomas de outros órgãos, são muito freqüentes e inclu-em refluxo gastroesofágico, enterocolite, enteropatia perdedora de proteína, proctocolite e constipação crô-nica. As evidências atuais apontam que o desenvolvi-mento destas manifestações podem ser devido a pro-cesso inflamatório da mucosa intestinal ou alteração da motilidade gastrointestinal secundária a mecanismo imune. Alguns exames podem ser solicitados para confirmar a presença de alergia alimentar e possíveis alterações da motilidade gastrointestinal associadas ao sintoma vigente. O tratamento ideal é a dieta isenta do alimento agressor.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(3):81-92 alergia alimentar, inflamação, motilidade gastrintesti-nal, trato gastrointestinal.

Abstract

Objective: Discuss about physiopathological as-pects, clinical symptoms, diagnosis and treatment of gastrointestinal manifestations of food allergy in chil-dren.

Methods: Active search in Medline, including last ten years, of original or review articles that approach food allergy and gastrointestinal alterations.

Results and conclusions: Food allergy is common in children in first years of life. Many symptoms can occur, but gastrointestinal manifestations, alone or as-sociated with extragastrointestinal symptoms, are fre-quent and include gastroesophageal reflux, colitis, protein-losing enteropathy, and chronic constipation. Actual evidences establish the fact that gastrointesti-nal symptoms can occur due mucosal inflammation or alteration of gastrointestinal motility secondary to im-mune mechanisms. Some laboratory exams may be doing to confirm food allergy and possible gastroin-testinal motility disorders associated with symptoms. Ideal treatment is diet without aggressor food.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(3):81-92 food allergy, gastrointestinal motility disorders, gas-trointestinal tract.

Introdução

Alergia alimentar é uma situação clínica que atinge principalmente as crianças nos primeiros anos de vida¹. Com frequência, as crianças desenvolvem alergia na mesma ordem a partir da qual os alimentos são introduzidos na dieta, e como, em geral, o leite de vaca é a primeira proteína estranha introduzida, a alergia à proteína do leite de vaca é a doença alérgica alimentar mais comum da infância¹. A redução na frequência e na duração do aleitamento natural impõe o uso cada vez mais precoce de fórmulas à base de leite de vaca, o que tem contribuído para o aumento progressivo da incidência deste tipo de alergia¹.

O primeiro ponto controverso a ser esclarecido é o uso adequado de termos, que permite denominar o tipo de reação que originou o quadro clínico do paciente. Qualquer reação anormal que apareça após a ingestão de um alimento ou aditivo alimentar é conceituada como reação adversa ao alimento, que pode ser do tipo tóxica ou não tóxica². As reações adversas tóxicas podem ocorrer em qualquer indivíduo que ingira uma quantidade suficiente de alimento contaminado (por exemplo, toxinas bacterianas na intoxicação alimentar) e independente da sua sensibilidade². As reações adversas não tóxicas dependem da sensibilidade individual². Denomina-se alergia ou hipersensibilidade alimentar quando a reação adversa não tóxica resulta de mecanismo imunológico. A intolerância alimentar é a reação adversa não tóxica que não envolve tais mecanismos². Portanto, para confirmar o diagnóstico de alergia alimentar é necessário estabelecer a relação entre os sintomas apresentados pelo paciente após a ingestão do alimento e a presença de resposta imune àquele mesmo alimento, ou seja, o achado isolado de um deles não é suficiente para permitir o diagnóstico³.

A prevalência de alergia alimentar é maior nos primeiros anos de vida e diminui ao longo da primeira década de vida^{2,4,5}. Também é mais frequente nos indivíduos com doença atópica, mas existem muitos casos que não estão relacionados a atopia^{2,4}. A incidência nos três primeiros anos de idade é variável de 5% a 8%⁶. Devido ao fato de muitas formas de alergia alimentar com manifestação gastrointestinal serem transitórias e à possibilidade de mudança da localização dos sintomas entre as reações de pele, respiratórias e gastrointestinais, os dados de prevalência a longo prazo são difíceis de obter⁴.

Embora o alimento causador de alergia alimentar mais frequente seja o leite de vaca, também são possíveis alergias desencadeadas por soja, ovo, peixe, amendoim, trigo, milho, arroz e frutos do mar^{1,7}.

Mecanismos imunológicos envolvidos na alergia alimentar

As reações alérgicas aos alimentos podem ser divididas naquelas de início rápido (tipo I ou hipersensibilidade imediata) e de início lento (tipo IV ou hipersensibilidade tardia). Os dois tipos de reação podem ocorrer isolados ou concomitantes⁸. A primeira caracteriza-se por detecção de resposta IgE, enquanto a de início lento é quase certamente mediada por células T⁸. Assim, crianças com baixos níveis de imunoglobulinas podem ter resposta alérgica significativa sem anticorpo detectável⁸.

Os mastócitos da mucosa estão distribuídos por todo o trato intestinal. Na reação tipo I, o alérgeno reage com a IgE ligada aos mastócitos previamente sensibilizados, induzindo à liberação de mediadores inflamatórios tais como prostaglandinas, leucotrienos, serotonina e histamina. Essas células também liberam citocinas reguladoras como as interleucinas (IL). A IL-4 é um estímulo para a resposta dos linfócitos TCD4+ padrão Th2, que são células ativadoras de mastócitos e eosinófilos e indutoras da síntese de IgE, por auxiliarem na resposta dos linfócitos B (imunidade humoral). A IL-5 tem efeito sobre os eosinófilos, estimulando o seu crescimento e diferenciação. A IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF α) são citocinas quimiotáticas que recrutam e/ou influenciam a função de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos TCD4+ padrão Th1 e macrófagos, aumentando a resposta inflamatória⁹.

A reação tipo IV é mediada por linfócitos TCD4+ padrão Th1 e macrófagos, caracterizando-se pela infiltração destas células no local onde o antígeno está presente. Os macrófagos são células fagocitárias, apresentadoras de antígenos aos linfócitos T e podem exercer quimiotaxia. Eles produzem IL-2 que auxilia na resposta dos linfócitos TCD4+ padrão Th1 (imunidade celular)¹⁰.

Vários fatores contribuem para o predomínio de uma resposta Th1 (celular) ou Th2 (humoral): propriedades e dose do antígeno, local da exposição e manutenção da resposta imune¹¹.

Firer *et al*¹² estudaram 47 crianças de quatro a 66 meses com alergia às proteínas do leite de vaca

comprovada, e classificaram esses pacientes em três grupos, de acordo com a resposta ao de-sencadeamento com leite de vaca: reatores imediatos (< 45 minutos) – com níveis de IgE mais elevados que os outros grupos; reatores intermedíarios (1 – 20 horas) e tardios (> 20 horas) – altos níveis de IgE em alguns pacientes. Esta observação permitiu especular que, na forma tardia, haja uma interação das respostas imunes mediadas por IgE e por células: primeiro, haveria uma resposta de hipersensibilidade mediada por IgE, asintomática, e a persistência do antígeno dietético atuaria em sinergismo com o processo inflamatório e a alteração da mucosa previamente ocorridos para aumentar a absorção do antígeno e recrutar linfócitos Th1, resultando em lesão tecidual mediada por células¹². Parece que a maioria dos pacientes com alergia alimentar iniciando-se no primeiro ano de vida e manifestando-se por sintomas gastrointestinais pertence aos grupos de reatores intermediários e tardios, sendo as reações imediatas mais frequentes nos pacientes que não se recuperaram nos dois primeiros anos de vida, persistindo com o quadro clínico¹³.

O *Workshop* sobre classificação de doenças gastrointestinais na infância, realizado em Washington – 1998, chegou ao consenso de que a hipersensibilidade gastrointestinal pode ser exclusivamente mediada por IgE, mista (IgE e não IgE) e não mediada por IgE².

Mecanismos pelos quais a reação imunológica pode causar sintomas gastrointestinais

Estudos experimentais realizados em animais previamente sensibilizados apontam a ocorrência de alteração motora muscular como mecanismo fisiopatológico importante na origem dos sintomas na alergia alimentar. Isto foi observado em ratos, nos quais a presença do antígeno no estômago causou redução das contrações antrais e retardado do esvaziamento gástrico¹⁴ e a sensibilização intraperitoneal prévia causou a alteração da motilidade intestinal a partir da contração da musculatura lisa circular e jejunal do intestino, causando diarreia¹⁵.

No entanto, ainda não está claro se os sintomas devem-se diretamente ao processo inflamatório decorrente da reação imunológica ou à mudança da função motora. Em alguns pacientes alérgicos, os autores têm conseguido demonstrar que a ingestão do alérgeno desencadeia resposta inflamatória na mucosa, com conseqüente alteração da motilidade gastrointestinal. Em crianças com refluxo gastroesofágico secundário à alergia à proteína do leite de vaca, o esfíncter esofágico inferior tem contração ineficiente, conforme observações da pHmetria, que detectou redução progressiva, constante e prolongada do pH gástrico após as refeições; a eletrogastrografia identificou disritmia e retardo do esvaziamento gástrico nestes casos^{16,17}. Hillemeier *et al*¹⁸ encontraram função do corpo esofágico significativamente alterada em pacientes com refluxo gastroesofágico grave e alertam para a possibilidade de anormalidades concomitantes da motilidade antral, da competência do piloro ou da motilidade duodenal nestes pacientes. Shah *et al*¹⁹ realizaram estudo do trânsito intestinal com marcadores radiopacos em pacientes constipados que tinham atopia, evidenciando que o atraso nas defecações era uma consequência da retenção fecal no reto.

A motilidade gastrointestinal pode ser modulada pela inflamação ou pela ativação imunológica²⁰. A função muscular pode ser alterada de várias formas, independente do tipo de estímulo (químico, infeccioso, imunológico) que induz à resposta inflamatória²⁰. Os músculos circular e longitudinal do intestino apresentam respostas que dependem do mediador inflamatório, podendo haver contração ou relaxamento muscular²¹. Estas alterações funcionais são específicas da região intestinal, uma vez que, submetida ao mesmo estímulo inflamatório, a musculatura pode relaxar em uma região intestinal e contrair em outra^{19,22}. Além disso, a mudança na contração do músculo liso pode ser generalizada, ou seja, a inflamação limitada a uma determinada região intestinal pode ser acompanhada por mudanças funcionais em locais não inflamados adjacentes ou distantes^{20,21}.

As alterações na contração muscular ocorrem mesmo quando o infiltrado inflamatório é leve, ou seja, inflamação intensa não é um pré-requisito^{20,21} e a musculatura é macroscopicamente normal – a inflamação é restrita à mucosa²³.

Assim, a contratilidade muscular alterada é considerada a base para a origem dos sintomas²⁰. Possivelmente, o epitélio é o primeiro alvo na hipersensibilidade alimentar, causando uma alteração estrutural, mas alterações na motilidade indicam que o músculo liso também é um alvo nas reações alérgicas intestinais²⁴. A sensibilização de nervos aferentes por inflamação local, conduzindo a hiperalgesia, também pode explicar algumas alterações funcionais, assim como a interação entre reflexos intestinais, hipersensibilidade e hiperalgesia e estímulos de origem central, pode ter função na origem dos sintomas na doença intestinal funcional²⁵.

Por outro lado, as manifestações clínicas na alergia alimentar podem ser consequência apenas do processo inflamatório decorrente da reação imune. O uso de fórmulas elementares (à base de aminoácidos) controlou os sintomas nos pacientes alérgicos com refluxo gastroesofágico, mas não foi comprovado se a fórmula alterou a motilidade gastrointestinal e a função do esfíncter esofágico inferior ou se reduziu a acidez gástrica, cicatrizando a esofagite e, portanto, se apenas a eliminação da inflamação foi suficiente para suprimir os sintomas (efeito direto sobre o refluxo ácido)²⁶. Foi percebido que crianças com proctocolite alérgica apresentando dor à defecação tinham inflamação retal e fissura anal interna, compatíveis com a ocorrência de espasmo anal durante a defecação, demonstrando que o acometimento inflamatório da mucosa, com lesão epitelial, pode ser a única causa para o aparecimento dos sintomas, inclusive da presença de sangue oculto ou vivo nas fezes²⁷. A presença de fissura anal e a inflamação local promovendo defecações dolorosas, também podem ser a causa de constipação crônica por alergia alimentar, pois este quadro favoreceria o maior acúmulo e ressecamento das fezes (ciclo dor-retenção-dor)²⁸.

Assim como para as outras manifestações da alergia alimentar, o mecanismo para a perda de sangue intestinal na alergia à proteína do leite de vaca não foi elucidado, principalmente nos pacientes nos quais este é o único sinal²⁹. Crianças normais podem perder quantidade variável de sangue nas fezes por efeito tóxico direto do leite de vaca ou secundário à reação imunológica (le-são e inflamação mucosa)³⁰. Naquelas que desenvolvem anemia, um destes mecanismos podem estar envolvidos, ou até não haver perda sangüínea intestinal, sendo a anemia uma consequência do consumo exagerado e prolongado de leite de vaca com concentração e biodisponibilidade de ferro reduzidas²⁹.

Doenças gastrointestinais secundárias à alergia alimentar

Devido ao fato de ser o primeiro órgão de contato com os alimentos e da complexidade do sistema imunológico do trato gastrointestinal, não é surpresa que ocorram inúmeras síndromes clínicas decorrentes de alergia alimentar. Existem algumas síndromes que sugerem hipersensibilidade alimentar, mas em alguns casos, os sintomas no trato gastrointestinal podem ser inespecíficos e o diagnóstico de alergia alimentar será feito após exclusão de outras possibilidades.

1. Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico é uma situação comum, especialmente durante o primeiro ano de vida, podendo ser primário ou secundário a alguma doença. Caracteriza-se pela presença de regurgitação pós-alimentar na criança saudável e com crescimento adequado, com resolução espontânea até os 18 meses de idade, sendo denominado de refluxo gastroesofágico fisiológico³¹. Este se distingue do refluxo patológico, situação na qual surgem repercussões clínicas como anemia, parada do crescimento, sintomas respiratórios recorrentes, alterações alimentares graves e esofagite, apresentando curso que pode persistir além dos dois anos de idade³¹.

O grande desafio é diferenciar entre o refluxo gastroesofágico primário (fisiológico ou patológico) e aquele secundário à alergia alimentar, pois eles têm algumas características comuns. Ambos acometem crianças no primeiro ano de vida, com desaparecimento do quadro clínico no segundo ano de vida, na maioria dos casos, e as suas manifestações clínicas podem se sobrepor¹³. Além de ocorrerem como entidades clínicas distintas no mesmo indivíduo, com apenas uma delas causando vômitos e/ou regurgitações recorrentes, o refluxo gastroesofágico tem a possibilidade de co-existir com a alergia (30% a 42% dos casos), ambos produzindo os vômitos/regurgitações, ou de ser secundário à alergia alimentar, apresentando-se como um sintoma de alergia¹³. Como foi observado em alguns casos que apenas a dieta isenta do alérgeno determinou a melhora do paciente com refluxo e alergia, pois os sintomas clínicos eram semelhantes, é possível que exista, de fato, associação causal entre eles, sendo o refluxo gastroesofágico dependente da alergia alimentar^{13,16}.

Além dos vômitos e/ou regurgitações recorrentes, em pelo menos 25% das crianças com refluxo gastroesofágico associado à alergia alimentar existem outros sintomas de alergia, tais como diarreia, rinite ou dermatite, mas, às vezes, eles são incomuns ou passam despercebidos e não são considerados no diagnóstico¹³. Os lactentes podem apresentar irritabilidade, choro constante e recusa alimentar secundários à esofagite³². Nas crianças maiores, as manifestações clínicas que podem estar associadas são dor abdominal

ou re-troesternal, anorexia, saciedade precoce, disfagia e ganho inadequado de peso^{26,33}.

2. Enterocolite e enteropatia perdedora de pro-teínas

A enterocolite é a manifestação clássica da alergia alimentar em crianças de baixa idade, as-sim denominada porque acomete o intestino del-gado e o cólon³⁴. A maioria dos pacientes começa a apresentar o quadro clínico no primeiro ou no segundo mês de vida, após a ingestão de leite de vaca e/ou fórmula de soja³⁵. Os sintomas caracte-rísticos são vômitos profusos e diarreia, com ou sem sangue, que podem ser graves o suficiente para causar distensão abdominal, letargia, desi-dratação e hipotensão, complicados por acido-se^{2,34,35}. Se a ingestão do alérgeno persiste, há evolução para retardo do crescimento e perda de sangue e proteínas através do intestino, culminan-do com anemia por deficiência de ferro e má ab-sorção, algumas vezes com edema generalizado secundário à perda protéica^{2,4}.

Existe um período de latência entre a introdu-ção do leite de vaca ou fórmula de soja e o início dos sintomas. O início pode ser parecido com o da diarreia aguda, ou começar como tal e tornar- -se persistente ou até evoluir para diarreia crôni-ca⁸.

A doença é considerada atípica quando outras proteínas, que não as da soja ou do leite de vaca, causam os sintomas, ou quando estes iniciam tar-diamente, acima do 9^o mês de vida; porém, tem um perfil similar àquele dos pacientes mais jo-vens^{2,34,35}. As proteínas causadoras podem ser as do ovo, do trigo, do arroz, da aveia, do amen-doim, da noz, do frango, do peru e do peixe³⁵. No entanto, mesmo os casos típicos tendem a desen-volver sensibilidade a outras proteínas alimenta-res.

3. Proctocolite

Caracteriza-se pelo acometimento do cólon e reto secundário à ingestão do alérgeno. Apresen-ta-se tipicamente nos dois primeiros meses de vi-da, na criança saudável, com boa evolução ponde-ro-estatural, que tem fezes formadas ou pastosas com raios de sangue ou muco²⁷. O aparecimento de sangue nas fezes ocorre de forma gradual e po-de ser intermitente^{27,36}. Algumas vezes, associam-se tenesmo retal e urgência para defecar³⁶. Ane-mia discreta pode acontecer se o sangramento persistir²⁷. Outros sintomas concomitantes são ra-ros, assim como história de alergia com manifes-tação em outros órgãos, e incluem diarreia, vômi-tos, dor abdominal e perda de peso.

4. Constipação crônica

É um sintoma que se caracteriza por eliminação dolorosa ou com esforço, de fezes de consistência endurecida e ressecadas, com diâmetro aumenta-do ou em cíbalos, e frequência de defecações in-ferior a três vezes por semana, que prolonga-se por mais de trinta dias³⁷.

Em 90% a 95% dos casos, a origem da consti-pação crônica é funcional, porém causas orgâni-cas também podem ser detectadas, encontrando- -se, entre estas, a alergia à proteína do leite de va-ca³⁸. Existem alguns relatos na literatura de crian-ças com alergia à proteína do leite de vaca cuja manifestação clínica gastrointestinal principal era constipação crônica^{19,28}. A diferenciação entre constipação funcional e secundária à alergia ali-mentar é difícil, pois o quadro clínico é idêntico, inclusive a presença de fissuras anais, comum nas duas situações²⁸.

5. Anemia por deficiência de ferro

Em algumas crianças, o consumo de leite de vaca conduz à perda sangüínea intestinal ou má absorção de ferro, às vezes de intensidade sufi-ciente para causar anemia ferropriva como única manifestação clínica. Embora seja de aparecimen-to eventual²⁹, no entanto, é mais provável que a anemia seja secundária à baixa concentração de ferro presente no leite de vaca²⁹. A anemia tam-bém pode ocorrer concomitante às outras doenças citadas anteriormente, porém a deficiência de fer-ro sem manifestações clínicas é mais comum³⁹.

Diagnóstico

1. História clínica

É importante estabelecer o período de tempo entre a ingestão do alérgeno e o desenvolvimento dos sintomas, a frequência e a duração do aleitamento natural e a idade de início e como ocorreu a aceitação da fórmula do desmame e dos outros alimentos potencialmente alergênicos³. Cerca de 50% das crianças com alergia ao leite de vaca desenvolvem sintomas na primeira semana após a introdução da fórmula, embora a continuação do aleitamento natural e a introdução dos outros alimentos possa dificultar a definição exata desta relação temporal⁷. Não é comum que a criança tolere o leite de vaca por três meses e desenvolva alergia posteriormente⁷. Pacientes com quadro clínico desencadeado por reações imediatas apresentam sintomas em idade mais jovem do que aqueles cujas manifestações clínicas são secundárias às reações tardias⁷.

A duração do quadro clínico é variável. Na maioria das vezes, quanto mais precoce o início dos sintomas, mais intensa será a resposta imuno-lógica, porém mais rápido ocorrerá tolerância⁴⁰, no entanto, não há relação direta entre início precoce dos sintomas e resolução rápida da alergia alimentar. É importante ressaltar que alergia alimentar não é uma doença exclusiva dos dois primeiros anos de vida, mas pode continuar afetando cerca de 25% das crianças cinco a sete anos após seu início e mesmo persistir na vida adulta⁴¹. Em geral, os sintomas desaparecem nos três primeiros anos de vida; no entanto, o tempo de recuperação clínica é relacionado ao tipo e à carga do antígeno sensibilizante, assim como à idade na qual ocorreu o contato⁷.

Deve-se perguntar se já foram realizados tratamentos anteriores, principalmente quando a alergia alimentar manifesta-se por refluxo gastroesofágico ou constipação, quais foram e o resultado obtido, para avaliar se o tratamento instituído foi seguido adequadamente e qual o índice de falha terapêutica. Se os sintomas apresentados são dependentes da alergia alimentar, apenas a eliminação do alérgeno da dieta promoverá a resolução clínica^{13,34}.

Informações úteis adicionais são história de alergia alimentar prévia manifestando-se sob outras formas (dermatite atópica, broncoespasmo recorrente, rinite) e presença de sintomas atuais compatíveis com alergia. A avaliação dos antecedentes familiares em relação às doenças atópicas também é aspecto importante a ser pesquisado. No entanto, a história de alergia alimentar nas crianças com manifestações gastrointestinais é pouco comum, tanto no paciente quanto na família⁴².

2. Exame físico

No exame físico, alterações devem ser procuradas na pele e no sistema respiratório, a fim de detectar características atópicas, mais comuns nas reações mediadas por IgE³.

A avaliação pondero-estatural é parte fundamental e quando possível, deve ser feita análise da curva de crescimento, a partir da obtenção das medidas anteriores, com o intuito de demonstrar parada ou atraso do crescimento e correlacioná-los com o quadro clínico apresentado e/ou com a época em que houve a introdução do alérgeno. Na enteropatia perdedora de proteína grave, a análise do peso pode estar prejudicada pelo edema generalizado.

Verificar se há anemia clinicamente detectável, febre, desidratação, retenção fecal ou características diversas que possibilitem relacionar a clínica com alergia alimentar ou outras doenças.

Na região anorretal, pesquisar a presença de lacerações e fissuras anais, edema e eritema perianais, que podem estar presentes tanto na proctocolite, como na constipação^{27,28}. Deve-se tentar observar as fezes, para caracterizar o aspecto (líquidas, formadas, pastosas ou endurecidas) e a presença associada de muco ou sangue.

3. Exames complementares

Podem ser realizados exames que esclarecem quanto ao possível mecanismo imunológico, embora estudos laboratoriais sejam de valor limitado para mecanismos não mediados por IgE³.

Quando reações alérgicas a alimentos induzidas por IgE são suspeitadas, o teste cutâneo de leitura imediata (puntura) e a dosagem de IgE específica para o alimento através da reação de imunoensaios (RAST = *radioallergosorbent test*) são úteis para indicar se o paciente possui anticorpos IgE para aquele alimento específico, mas não estabelecem o diagnóstico de alergia alimentar clínica³.

No entanto, observou-se que a maioria dos pacientes com alergia à proteína do leite de vaca que eram

reatores tardios apresentaram teste cutâneo e RAST negativos⁴².

Para os testes cutâneos de leitura imediata, utiliza-se o extrato do alimento, diluído 1:10 ou 1:20, solução salina (controle negativo) e outra de histamina (controle positivo). Se o alérgeno provoca uma pápula com diâmetro no mínimo 3 mm maior que aquela da solução salina, o teste é considerado positivo, indicando possível relação entre o alimento testado e a reatividade do paciente àquele alimento, ou seja, o teste negativo exclui mecanismo IgE, mas a sua positividade apenas sugere sensibilização e não necessariamente doença alérgica³.

O RAST geralmente é considerado menos sensível do que o teste cutâneo³, mas um estudo comparando-os, em crianças com dermatite atópica, demonstrou similaridade entre eles quando o RAST classe 3 foi considerado positivo⁴³. O achado de RAST negativo para um antígeno suspeito não exclui a possibilidade de reação de hipersensibilidade, pois níveis elevados de IgE específica são mais encontrados nas reações do tipo imediato¹².

Podem ser solicitadas, também, a dosagem sérica de IgE total, marcador pouco sensível, embora sugira a presença de mecanismo imune mediado por IgE quando elevada¹³. Embora os resultados de vários exames laboratoriais inespecíficos possam ser anormais na alergia alimentar não mediada por IgE, nenhum teste laboratorial tem sido capaz de identificar alimentos responsáveis por estas reações.

A pHmetria de 24 horas parece útil para distinguir o refluxo gastroesofágico primário daquele secundário à alergia alimentar¹³. Foi observado que os pacientes tinham pH normal durante e imediatamente após a alimentação e que, em seguida, ocorria uma redução do pH para valor inferior a quatro por período prolongado, caracterizando um modelo fásico na alergia alimentar¹⁶.

A eletrogastrografia possibilita demonstrar função motora gástrica alterada nos pacientes com refluxo gastroesofágico e alergia alimentar¹⁷. O esvaziamento gástrico é significativamente atrasado (bradigastría) e juntamente com a distensão gástrica, induz relaxamento inapropriado do esfíncter esofágico inferior e regurgitações/vômitos, traduzindo provável alteração da motilidade¹⁷.

A endoscopia digestiva alta no refluxo gastro-esofágico é útil apenas quando o exame pode alterar o diagnóstico, ou seja, diferenciar entre refluxo fisiológico ou patológico (presença de esofagite)⁴⁵. Com a variedade de etiologias que causam esofagite (entre elas, a alergia alimentar), a biópsia auxilia o tratamento do paciente com refluxo. A presença de eosinófilos intraepiteliais é usada para identificar pacientes com evidências objetivas de esofagite de refluxo, entretanto, os eosinófilos não representam característica exclusiva de esofagite de refluxo. A descrição cada vez maior de casos de esofagite eosinofílica coloca a densidade de eosinófilos entre cinco e 19 em posição ambígua; apenas o acompanhamento clínico e a avaliação à resposta terapêutica serão capazes de definir um dos dois diagnósticos – refluxo ácido ou secundário à alergia alimentar – que, no entanto, podem estar sobrepostos^{26,33}.

Na enterocolite, deve-se investigar a função intestinal, visto ser esta a região mais afetada. Os exames que podem demonstrar alteração da absorção são esteatócrito e Van de Kamer (detectam absorção de gorduras), determinação do pH e pesquisa de substâncias redutoras nas fezes, d-xilose-mia e teste do hidrogênio expirado após sobrecarga de açúcar (detectam absorção de carboidratos) e determinação da alfa₁-antitripsina fecal (detecta perda proteica)^{4,8,39}. A eletroforese de proteínas alerta para a perda proteica a partir da detecção de hipoalbuminemia.

As alterações morfológicas da biópsia do intestino delgado são inespecíficas e variáveis, encontrando-se atrofia vilositária de leve a grave, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatório intraepitelial e na lâmina própria (linfócitos, plasmócitos e eosinófilos)^{34,39}. A enteropatia pode estar presente na ausência de alterações microscópicas, pois como a distribuição das lesões intestinais ocorre em placas, dependendo da área biopsiada, a morfologia estará normal⁴⁶. Existe evidência de que a resposta inflamatória provocada pela proteína alimentar pode envolver todo o trato gastrintestinal, possibilitando a realização de biópsias em outras regiões e não apenas naquela onde os sintomas são proeminentes^{32,35}. É discutível, e talvez desnecessária, a realização de biópsia intestinal após desencadeamento como teste de rotina para confirmar a reação de hipersensibilidade, pois a sua sensibilidade é de apenas 79%¹³.

A retossigmoidoscopia evidencia, tanto na colite como na constipação, mucosa edemaciada, com eritema focal, friabilidade e nodularidade sugestiva de hiperplasia linfóide, com áreas de mucosa normal permeando

áreas de mucosa inflamada²⁷. A microscopia mostra arquitetura das criptas preservadas; células epiteliais com aspecto cubóide; eosinófilos (³ 1; distribuição focal) e linfócitos intraepiteliais^{28,42}, infiltrado na lâmina própria constituído por aumento difuso no número de eosinófilos (> 6)^{19,28,36,42,47}, plasmócitos⁴⁷, macrófagos, linfócitos⁴⁷, neutrófilos e numerosas células mononucleares contendo IgE^{36,42}.

Na tentativa de demonstrar alteração da motilidade intestinal, podem ser realizados o estudo do trânsito intestinal com marcadores radiopácos e a manometria anorretal. De acordo com estudo de Shah *et al*¹⁹, o trânsito intestinal demonstrou atraso nas defecações, com retenção dos marcadores no reto, o que implica que a alteração de motilidade pode estar presente apenas na região anorretal. À manometria anorretal, o mesmo grupo observou apenas aumento do tônus do esfíncter anal externo, que condiz com o achado do estudo do trânsito intestinal.

4. Desencadeamento duplo-cego, controlado por placebo

Se os sintomas de alergia alimentar resolvem enquanto o paciente está com dieta de eliminação, o teste de desencadeamento alimentar deve ser re-alizado para confirmar o diagnóstico³.

O desencadeamento duplo-cego controlado por placebo é o padrão-ouro para o diagnóstico de todas as formas de alergia alimentar, exceto anafilaxia, síndrome de alergia oral ou alergia ao peixe³. O tempo de observação do paciente até o aparecimento de sintomas depende do tipo de reação suspeitada. Na alergia alimentar na qual os sintomas gastrointestinais de início tardio predominam, as reações aparecem em um período de tempo maior após um teste de desencadeamento³. Isto pode explicar porque, às vezes, a família ou o médico não suspeitam da relação entre a ingestão do alimento e a ocorrência de sintomas a longo prazo²⁶.

O alérgeno alimentar será eliminado por sete a 14 dias antes do desencadeamento nas reações mediadas por IgE e acima de doze semanas em algumas doenças gastrointestinais³. Os desencadeamentos serão feitos sob supervisão médica e hospitalar, de preferência com a observação objetiva do resultado do teste realizada por pessoal médico, embora isto possa parecer inviável em algumas situações de manifestação tardia.

Tratamento

A terapêutica de escolha para a resolução dos sintomas gastrointestinais na alergia alimentar consiste na dieta de eliminação do alérgeno identificado^{3,4}. Os sintomas podem desaparecer até três semanas após o início da dieta, frequentemente antes da completa recuperação das lesões da mucosa intestinal²⁶. A hipersensibilidade clínica a alérgenos alimentares é, em geral, específica, sendo rara a reação a múltiplos alimentos, embora ela possa existir. Sendo assim, é possível a eliminação do alérgeno apenas para o paciente, sem a necessidade de alterar a dieta da família.

A alergia alimentar sintomática, mediada ou não por IgE, resolve-se ao longo do tempo; cerca de 1/3 dos pacientes perderão sua hipersensibilidade um ou dois anos após evitar o consumo do alérgeno, mas podem ser necessários vários anos^{3,33}. A gravidade da reação inicial não parece correlacionar-se com a possibilidade de perda da reatividade clínica; no entanto, o cumprimento da dieta de exclusão do alérgeno e o tipo de alimento responsável pelos sintomas influenciam diretamente a resolução da alergia (por exemplo, alergia à proteína do leite de vaca tem melhor resultado com dieta de exclusão do que alergia a crustáceos)^{3,5}. Desta forma, os pacientes que fazem ingestão ocasional do alérgeno levarão maior período de tempo para perder a hipersensibilidade e aqueles com alergia a amendoim, noz, peixe ou frutos do mar, raramente perdem a reatividade clínica a estes alimentos^{3,5}.

A eliminação total da proteína alergênica é uma tarefa difícil. Ao instituir a dieta isenta da proteína alergênica, a família deve não só evitar todos os alimentos que contêm o alérgeno, mas também ler os rótulos dos ingredientes dos produtos alimentares para identificá-lo e/ou os seus derivados⁷. Na dúvida, o alimento sempre será evitado.

Nas crianças, o leite de vaca é o alérgeno mais comum¹. O lactente em aleitamento natural, exclusivo ou não, deve mantê-lo; neste caso, a mãe é quem fará a dieta isenta de leite de vaca e derivados, com suplementação de cálcio, pois muitas proteínas alimentares são transmitidas através do leite materno, evitando o consumo das proteínas potencialmente mais alergênicas (soja, ovo, amendoim, frutos do mar) para prevenir novas sensibilizações^{4,7}. Para a criança que consome o leite de vaca *in natura* ou fórmulas à base de leite de vaca, poderá ser feita a substituição por fórmulas à base de proteína isolada de soja, que é menos alergênica, de

custo acessível e mais palatável do que outras fórmulas. No entanto, é descrito que pacientes alérgicos à proteína do leite de vaca desenvolvem com maior frequência alergia concomitante à proteína da soja, mesmo que seja ofertada a proteína isolada, o que pode contribuir para a manutenção dos sintomas gastrointestinais, possibilidade que deve ser cogitada antes de se investigar outros diagnósticos⁴. O hidrolisado de proteína do leite de vaca (caseína ou proteínas do soro do leite), fórmula semi-elementar, quando disponível e acessível, é opção na alergia à proteína do leite de vaca⁴. Nos casos mais graves ou quando há sensibilização à fórmula semi-elementar, fórmula elementar à base de aminoácidos será prescrita⁴. Nas crianças maiores, cuja alimentação não depende essencialmente do leite de vaca, há a necessidade de elaborar uma dieta variada com suplementação de cálcio.

A alergia alimentar múltipla é possível mesmo naqueles lactentes que estão em aleitamento natural exclusivo^{7,48}. Nestes casos, a mãe que quer manter o aleitamento natural, deverá excluir o leite de vaca e derivados da sua dieta ou a criança usará fórmula parcialmente hidrolisada^{4,48}. Na criança com dieta variada, ou se o alérgeno não é identificado, a dieta hipoalergênica é instituída com finalidade diagnóstica, com o auxílio de nutricionista⁴. Se há melhora do paciente, os alimentos serão reintroduzidos um de cada vez, até que se identifique o alimento alergênico⁴.

É importante lembrar que a terapia não deve ser pior do que a doença, pois dietas de exclusão podem conduzir a problemas alimentares e/ou desnutrição, especialmente quando mal elaboradas, mal conduzidas ou realizadas por período prolongado³⁻⁵. Inquéritos alimentares frequentes e acompanhamento do estado nutricional, assim como atendimento multidisciplinar, são fundamentais para evitar desnutrição e deficiências de vitaminas e oligoelementos⁴.

Prevenção

A prevenção da alergia alimentar pode ser primária (inibir a sensibilização nas crianças de risco) e secundária (suprimir a expressão da doença subsequente à sensibilização)⁴⁹.

A prevenção primária visa reduzir ou retardar a exposição precoce da criança a proteínas estranhas, particularmente naqueles com história familiar de atopia^{4,5}. O incentivo ao aleitamento natural por no mínimo seis meses, além da orientação adequada da dieta do desmame é o alicerce desta medida⁴. As crianças alimentadas com fórmula láctea receberão fórmulas fortificadas com ferro para evitar deficiência de ferro ou anemia⁵⁰. O leite de vaca integral será introduzido apenas no segundo ano de vida devido ao risco de sangramento intestinal oculto e deficiência de ferro⁵⁰.

A prevenção secundária abrange o controle dos alérgenos ambientais, evitando-se alimentos potencialmente alergênicos, fumo e poluição, modulando, assim, a atopia⁴⁹.

Conclusão

Muitas características clínicas e imunológicas têm sido estudadas em crianças com alergia alimentar. O grupo de pacientes com manifestações gastrointestinais de alergia alimentar não é homogêneo e o mecanismo imunológico não é único, o que pode confundir a avaliação e o diagnóstico adequados.

O desafio de como identificar precocemente as crianças com sintomas gastrointestinais decorrentes de alergia alimentar, a fim de instituir o tratamento correto e em tempo hábil, permanece. Enquanto não se estabelece qual o mecanismo imune e sua possível função sobre a motilidade intestinal, ou de que outra forma a reação imune e a inflamação promoveriam o aparecimento do quadro clínico, o acompanhamento de alguns pacientes permanecerá insatisfatório.

Referências Bibliográficas

1. Høst A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49: S13-8.
2. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
3. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 981-9.

4. Stern M. Allergic enteropathy/food allergy. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. 3rd ed. Ontario: BD Decker, 2000. p. 746-62.
5. Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997;278: 1888-94.
6. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
7. Hill DJ, Hosking CS. The cow milk allergy complex: overlapping disease profiles in infancy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:S1-12.
8. Walker-Smith J, Murch S. Gastrointestinal food allergy. In: Walker-Smith J, Murch S. *Diseases of the small intestine in childhood*. Oxford: Isis Medical Media, 1999. 4th ed. Chap 9. p. 205-34.
9. Jaffe JS, Metcalfe DD. Cytokines and their role in the pathogenesis of severe food hypersensitivity reactions. *Ann Allergy* 1993;71:362-4.
10. Seidman E. Immune homeostasis and the gut. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, eds. *Pediatric clinical gastroenterology*. St Louis: Mosby, 1995, p. 388-416.
11. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the 'natural' immune response? *Immunol Today* 1992;13:379-81.
12. Firer MA, Hoskings CS, Hill DJ. Humoral immune response to cow's milk in children with cow's milk allergy. Relations to the time of clinical response to cow's milk challenge. *Int Archs Allergy Appl Immun* 1987;84:173-7.
13. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S36-44.
14. Catto-Smith AG, Tan D, Gall DG, Scott B. Rat gastric motor response to food protein-induced anaphylaxis. *Gastroenterology* 1994;106:1505-13.
15. Scott RB, Maric M. Mediation of anaphylaxis-induced jejunal circular smooth muscle contraction in rats. *Dig Dis Sci* 1993;38:396-402.
16. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, *et al.* Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol* 1996;91:1215-20.
17. Ravelli AM, Pamela T, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:59-64.
18. Hillemeier AG, Grill BB, McCallum R, Gryboski J. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. *Gastroenterology* 1983;84:741-6.
19. Shah N, Lindley K, Milla P. Correspondence: cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1999;340:891-2.
20. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996;111:1683-99.
21. Snape WJ, Williams R, Hyman PE. Defect in colonic muscle contraction in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol* 1991;261:G987-91.
22. Grossi L, McHugh K, Collins SM. On the specificity of altered muscle function in experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 1993;104:1049-56.
23. Kao HW, Zipser RD. Exaggerated prostaglandin production by colonic smooth muscle in rabbit colitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:607-704.

24. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992;103:1075-95.
25. Quigley EM. Advances in basic science hold promise for new therapies in gastrointestinal dysmotility. 7th United European Gastroenterology Week. Gastroenterology conference summaries 1999. Disponível em: www.medscape.com/Medscape/CNO/1999/VEGW-03.html.
26. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
27. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S58-60.
28. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tuminello M, Soresi M, *et al.* Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100-4.
29. Sullivan PB. Cow's milk induced intestinal bleeding in infancy. *Arch Dis Child* 1993;68:240-5.
30. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, Rebouche CJ, Edwards BB, Rogers RR, *et al.* Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr* 1990;116:11-8.
31. Working Group on Gastro-oesophageal Reflux Disease of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:704-11.
32. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, *et al.* Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr* 2000;136:641-7.
33. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocoshis AS. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-30.
34. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S45-9.
35. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
36. Rosekrans PC, Meijer CJ, Van der Wal AM, Lindeman J. Allergic proctitis, a clinical and immunopathological entity. *Gut* 1980;21:1017-23.
37. Motta ME, Silva GA. Constipação intestinal crônica funcional na infância: diagnóstico e prevalência em uma comunidade de baixa renda. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:451-4.
38. Baker S, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:612-26.
39. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S61-6.
40. Vaarala O, Saukkonen T, Savilahti E, Klemola T, Akerblom H. Development of immune response to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. *Allergy Clin Immunol* 1995;96:917-23.
41. Esteban MM. Adverse food reactions in childhood: concept, importance and present problems. *J Pediatr* 1992;121:S1-3.
42. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. *Am J Surg Pathol* 1986;10:75-86.
43. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.

44. Machida HM, Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
45. Squires RH, Colletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:107-10.
46. Dupont C, Heyman M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S50-7.
47. Iyngkaran N, Yadav M, Boey CG. Rectal mucosa in cow's milk allergy. *Arch Dis Child* 1989;64: 1256-60.
48. Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997;86:1042-6.
49. Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S77-86.
50. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993;329:190-3.

Endereço para correspondência

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento Materno Infantil
Mestrado em Pediatria
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Av. Parnamirim, 327/202 – Parnamirim
52060-000 – Recife – PE
Fone/fax: 0XX-81-441.4801
E-mail: emanuelsarinho@uol.com.br

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000