

Série Alergia e Imunologia da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Editores da Série
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Valéria Soraya de Farias Sales
Norma de Paula Motta Rubini

Alergia Alimentar

Editoras do Volume
Jackeline Motta Franco
Norma de Paula Rubini
Lucila Camargo Lopes de Oliveira



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Atheneu



Série Alergia e Imunologia da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Alergia Alimentar



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora



Série Alergia e Imunologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Editores da Série

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Valéria Soraya de Farias Sales
Norma de Paula Motta Rubini

Alergia Alimentar

Editoras do Volume

Jackeline Motta Franco
Norma de Paula Motta Rubini
Lucila Camargo Lopes de Oliveira



ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: MKX Editorial

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

A358

Alergia alimentar / editoras do volume Jackeline Motta Franco, Norma de Paula Motta Rubini, Lucila Camargo Lopes de Oliveira ; editores da série Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, Valéria Soraya de Farias Sales, Norma de Paula Motta Rubini. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 18 cm. (Alergia e imunologia da Associação Brasileira de Imunologia e Alergia)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-678-0

1. Alérgenos. 2. Alergia a alimentos. I. Franco, Jackeline Motta. II. Rubini, Norma de Paula Motta. III. Oliveira, Lucila Camargo Lopes de. IV. Sarinho, Emanuel Sávio Cavalcanti. V. Sales, Valéria Soraya de Farias. VI. Série.

CDD: 616.975
23-82990 CDU: 616-022:613.2

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439
01/03/2023 06/03/2023

FRANCO, J.M.; RUBINI, N.P.M.; OLIVEIRA, L.C.L.
SÉRIE ALERGIA E IMUNOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
Volume – Alergia Alimentar

©Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023

Capítulo

1

Alergia alimentar: passado, presente e futuro

Jackeline Motta Franco
Lucila Camargo Lopes de Oliveira

Contexto histórico

Em meio ao folclore sobre a existência de relatos de alimentos como causa de reações adversas na antiguidade, há documentação da familiaridade dos médicos e de escritores médicos, daquela época, com "idiossincrasias" alimentares, prenunciando futuras descobertas do fenômeno da hipersensibilidade.[1]

Há mais de 2.000 anos, a compreensão das reações adversas aos alimentos foi sugerida por Hipócrates e Lucrécio.[2] Hipócrates (460-375 a.C.), o pai da medicina, quando se referia à presença de *humores hostis* que faziam alguns indivíduos "passar mal" após a ingestão de queijo e Tito Lucrécio Cato (98 e 55 a.C.), em sua citação: "O que é alimento para uns, para outros é veneno", deixava claro que a ingestão de certos alimentos poderia causar reações indesejáveis e até mesmo levar à morte. Sendo o *humores* hostis, vinte e três séculos depois, identificado e caracterizado imunoquimicamente como a imunoglobulina da classe E (IgE).[1]

Apesar de ser creditado a Hipócrates o primeiro reconhecimento de uma reação alimentar, descrições prévias de imperadores chineses como Sheng Nong (~2735 a.C.) e Huang Di (2698-2598 a.C.) fornecendo conselhos em "Shi Jin-Jing" ("Interdições relativas à alimentação") para que mulheres grávidas evitassem alimentos como camarão, frango, carnes e agentes incriminados em lesões cutâneas, já existiam.[1] Mas o primeiro relato científico de alergia alimentar foi descrito no início do século XX.[3] O pediatra americano Oscar Menderson Schloss, em 1912, diagnosticou alergia alimentar por testes cutâneos. O diagnóstico de alergia ao ovo foi esta-

belecido pela realização de um teste de escarificação na pele com exposição à clara de ovo, o que se tornou um marco na história da alergia alimentar.[3]

Enquanto vários relatos de reações a alimentos eram descritos na literatura médica, o experimento clássico de Prausnitz, em 1921, iniciou a investigação científica de alergia alimentar e estabeleceu a base imunológica das reações alérgicas.[1] Nesse experimento, Prausnitz injetou em sua própria pele o soro de Kustner, paciente alérgico a peixe, e o de um outro paciente não alérgico. No dia seguinte, injetou extrato do peixe na mesma área e ocorreu uma reação local (Teste Prausnitz-Kustner ou teste de transferência passiva), sendo demonstrado que a sensibilidade poderia ser transferida por um fator presente no soro de um indivíduo alérgico para um não alérgico, posteriormente identificado como IgE.[2] Com a demonstração da IgE a alérgenos alimentares, o vago conceito de idiossincrasia foi substituído.

Passado recente e presente: da identificação da IgE aos dias atuais

A presença da IgE especifica poderia ser detectada *in vivo* pelos testes cutâneos. Charles Blackley, em 1867, documentou pela primeira vez o papel do teste cutâneo no diagnóstico das alergias ao escarificar seu antebraço com uma lanceta e, em seguida, aplicar pólen de gramínea no local, evidenciando vermelhidão e intenso prurido após alguns minutos.[3] Descrito inicialmente por Lewis e Grant, em 1924, o teste de puntura para detecção da sensibilização tornou-se amplamente utilizado a partir da década de 70, depois de sua modificação por Pepys.

Sua técnica simples de baixo custo e alta sensibilidade justificavam o seu papel na investigação diagnóstica da alergia, em especial, da alergia alimentar.[4]

Após a descrição da IgE pelo casal Ishizaka, em 1967, uma série de estudos foram iniciados para o desenvolvimento de métodos laboratoriais que permitissem a detecção da IgE especifica *in vitro*. Em 1974, a primeira técnica de avaliação e quantificação sérica para diferentes alérgenos, o RAST (*Radioallergosorbent Test*), foi desenvolvida, fornecendo resultados semi-quantitativos.[5] Com o progredir dos anos e a evolução tecnológica do método, foi possível obter resultados quantitativos, a exemplo dos fornecidos por fluoroenzimaimunoensaio (Phadia, Uppsala Pharmacia, 2009).[6] A determinação de anticorpos IgE específicos *in vitro* é, ainda hoje, instrumento útil e objetivo para o diagnóstico e acompanhamento das alergias mediadas por IgE. No entanto, assim como os testes cutâneos, indicam apenas sensibilização e sua relevância deverá ser sempre analisada no contexto clínico.

Em meados da década de 1970, Charles May e colaboradores, conscientes de que o teste cutâneo se correlacionava muito mal com os sintomas clínicos, descreveram o teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC), "padrão ouro" no diagnóstico da alergia alimentar, trazendo um avanço exponencial, baseado em evidências, nas últimas quatro décadas.[7] No entanto, as dificuldades inerentes aos TPODCPC e o incremento na qualidade dos testes para detecção de IgE sérica específica motivaram a realização de trabalhos com o objetivo de estabelecer os níveis de IgE acima dos quais os pacientes poderiam ser dispensados da realização do TPO (VPP > 95%).[8]

Pontos de corte foram definidos para alguns alimentos tentando-se estabelecer uma possível relação entre os níveis séricos de IgE específica e os resultados encontrados nos testes de provocação oral, havendo baixa concordância entre os resultados encontrados entre as diferentes populações estudadas. A exemplo do que foi descrito para os testes cutâneos de leitura imediata, não foi possível generalizar os valores séricos de IgE que seriam capazes de predizer a chance de reações clínicas devido à heterogeneidade de etnias, hábitos alimentares e fenótipos da alergia alimentar,[8] devendo a avaliação ser conduzida de maneira individualizada em diferentes centros.

Nos últimos anos, os progressos nos domínios da biologia molecular, bioquímica e biotecnologia levaram ao desenvolvimento de *chips* de *microarray* e de outras tecnologias multiplex que permitiram medições de anticorpos IgE para muitas centenas de alérgenos, a partir da produção recombinante.[9,10] Sua indicação precisa e a interpretação criteriosa visam impedir um ônus indevido, bem como restrições dietéticas e terapêuticas desnecessárias. Na prática clínica, são indicados para discriminar reatividade cruzada e genuína em pacientes polissensibilizados.[11]

Outros biomarcadores diagnósticos têm sido estudados, ambicionando reduzir os riscos inerentes a uma provocação oral. Os testes de ativação de basófilos e mastócitos propõem um ensaio funcional *in vitro*, com incremento de especificidade diagnóstica, embora ainda não padronizado para a prática clínica.[12]

O *big data* também chegou no mundo da alergia alimentar. Nesse contexto, encontram-se os estudos de *omics* (**Tabela 1.1**), que por meio de uma miríade de análises e resultados

procuram identificar padrões de apresentação da doença ou de sua resposta terapêutica.[13]

TABELA 1.1. Estudos *omics* e escopo de atuação

Omic	Conceito
Epigenômica	Avalia alterações não genéticas do DNA ou cromatina que afetam a expressão gênica e a manifestação fenotípica
Genômica	Associa variações genéticas a fenótipos
Transcriptômica	Investiga a expressão proteica codificada por moléculas RNA
Proteômica	Analisa as proteínas expressas pós tradução presentes em células e tecidos
Metabolômica	Fornece resultados das vias metabólicas ativadas
Microbiômica	Identifica e quantifica microrganismos que influenciam a biologia do hospedeiro
Exposômica	Avalia a exposição ambiental a diferentes fatores

FONTE: adaptada de Dhondalay 2018.[13]

Variações genéticas, principalmente no que concerne a resposta imunológica ou a proteção por barreira, já foram associadas à manifestação de alergia alimentar. No entanto, é a interação gene-ambiente a que tem sido mais estudada. Hábitos alimentares, níveis de vitamina D, poluição e, principalmente, a microbiota intestinal, que parecem ter influência na expressão gênica.[14]

O futuro e as novas modalidades terapêuticas

Ao longo dos anos, a prevalência de alergia alimentar vem aumentando e a busca por terapias eficazes tornou-se imprescindível. Uma expressiva quantidade de crianças, até 40%, é alérgica a mais de um alimento. Evitar alérgenos, principal op-

ção terapêutica, tornou-se mais difícil e a ingestão acidental passou a ser cada vez mais comum.[15]

Estudos demostraram que crianças que superavam a alergia ao leite ou ao ovo, cerca de 80% delas, tinham anticorpos IgE para epítopos conformacionais, enquanto aquelas com sintomas persistentes tinham quantidades significativas de anticorpos IgE para epítopos sequenciais (lineares), sugerindo diferentes fenótipos de alergia alimentar mediada por IgE em crianças.[16,17] A introdução do leite ou do ovo termicamente tratado melhora a qualidade de vida do paciente além de possivelmente acelerar, como demonstrado em ensaio clinico com leite de vaca, a tolerância.[18]

A imunoterapia com alérgenos aumenta o limiar de reatividade na maioria dos indivíduos alérgicos a alimentos. No entanto, os desafios incluem longos períodos de tratamento, altas taxas de reações adversas, falta de permanência de dessensibilização e protocolos estabelecidos. Para lidar com essas limitações, o uso de anticorpos monoclonais passou a ser utilizado.[19] Um desses anticorpos monoclonais, o omalizumabe, anti-IgE, foi empregado em estudo duplo-cego controlado por placebo e o seu emprego em associação à imunoterapia oral reduziu as reações adversas quando comparado ao placebo, melhorando significantemente a relação risco benefício desta abordagem.[20]

Na tentativa de conter o aumento da alergia alimentar ao longo dos anos, estratégias de prevenção vêm sendo implementadas. Interferências na dieta materna durante a gestação e amamentação, seja por meio de suplementações ou por restrição de alimentos potencialmente alergênicos ainda não se provou eficaz.[21] A introdução da alimentação complementar,

no entanto, parece exercer maior influência na prevenção ou desenvolvimento de alergias alimentares. Postergar a introdução de alimentos potencialmente alergênicos não se mostrou estratégica eficaz, mas às vezes danosa, na prevenção de alergias alimentares.[22] Obviamente, para qualquer introdução alimentar, os sinais de prontidão da criança merecem ser considerados, bem como o hábito alimentar da família. A diversidade da dieta infantil se associou positivamente à prevenção de alergias alimentares.[23]

Apesar de uma barreira cutânea comprometida se associar a maior risco de alergia alimentar, o uso de hidratantes em crianças não foi demostrado como estratégia de prevenção eficaz até o momento.[24] Estudos têm apontado que o estabelecimento de uma microbiota saudável é fundamental para a melhor regulação imunológica, evitando assim também alergias por alimentos. Nesse contexto, parto vaginal, aleitamento materno e o convívio com animais tem se mostrado benéfico.[25]

Considerações finais

Embora tenha havido um progresso no diagnóstico e abordagem terapêutica da alergia alimentar, especialmente na última década, a próxima década, sem dúvida, testemunhará novos avanços em nossa compreensão dos mecanismos imunológicos associados ao desenvolvimento da tolerância. Estudos recentes indicam que não só o trato gastrointestinal, mas também a pele, seja um poderoso órgão tolerogênico, que pode ser explorado para a prevenção e tratamento da alergia alimentar.[26-29] É provável que o futuro da prevenção da alergia alimentar encontre resposta no passado, quando tínhamos um

modo de vida menos "artificial", mais entrosado com a natureza e éramos menos alérgicos.

Referências bibliográficas

1. Cohen SG. Food allergens: landmarks along a historic trail. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:1521-4.
2. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. Allergology International. 2016;363-369.
3. Bergmann K-C, Ring J. (eds): History of Allergy. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2014, vol 100, pp 109-119.
4. Dreborg S. Skin test used in typed I allergy testing – Position paper. Sub-Committee on Ski Test of the European Academy of Allergology and Clinical immunology. Allegy.1989;44:1-59.
5. 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.
6. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. Methods 2014; 1:66(1):22-33.
7. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. J Allergy Clin Immunol 1976;58: 500-15.
8. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44:642-72.
9. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2020 Feb 25;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080. Erratum in: World Allergy Organ J. 2021 Jun 17;14(7):100557.
10. Harwaneg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S, Valenta R. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. Clin Exp Allergy. 2003 Jan;33(1):7-13.
11. Matricardi PM, Kleine-Tebbe HJ, Hoffmann R, Valenta C, Hilger S, Hofmaier RC et al. EAACI Molecular Allergology User's guide. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27:1-250.
12. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. Allergy. 2021;76(8):2420-32.

13. Dhondalay GK, Rael E, Acharya S, Zhang W, Sampath V, Galli SJ, Tibshirani R, Boyd SD, Maecker H, Nadeau KC, Andorf S. Food allergy and omics. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):20-29.
14. Johansson E, Mersha TB. Genetics of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2021;41(2):301-319.
15. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. Pediatrics. 2018;142(6).
16. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:342-7.
17. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. J Allergy Clin Immunol 2008;122:977-83.
18. Esmaeilzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. Pediatr Allergy Immunol. 2018(29);747-53.
19. Sampath V, Sindher SB, Alvarez Pinzon AM, Nadeau KC. Can food allergy be cured? What are the future prospects? Allergy.2019;1316-26.
20. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:1103-10.
21. de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(7):813-26.
22. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Nov;122(5):984-91.
23. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):1056-64.
24. Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Skjerven HO, Rehbinder EM, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD013534.
25. Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. Primary Prevention of Food Allergy-Environmental Protection beyond Diet. Nutrients. 2021:12;13(6):2025.

26. Mondoulet L, Dioszeghy V, Vanoirbeek JA, Nemery B, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy using a new epicutaneous de- livery system in mice sensitized to peanuts. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:299-309.
27. Mondoulet L, Dioszeghy V, Thebault C, Benhamou PH, Dupont C. Epicutaneous immunotherapy for food allergy as a novel pathway for oral tolerance induction. Immunotherapy 2015;7:1293-305.
28. Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, Ligouis M, Puteaux E, Dupont C, et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut- sensitized mice. Clin Exp Allergy 2014;44:867-81.
29. Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, Benhamou PH, Sampson HA, Berin MC. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP^+regulatory T cells and prevents food-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan;139(1):189-201.