



ARTIGO DE REVISÃO

Severe forms of food allergy[☆]



Emanuel Sarinho^{a,b,c,*} e Maria das Graças Moura Lins^{a,d}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia, Recife, PE, Brasil

^c Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Alergia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Residência Médica em Gastropediatria, Recife, PE, Brasil

Recebido em 2 de maio de 2017; aceito em 14 de junho de 2017

KEYWORDS

Severe forms of food allergy;
Food anaphylaxis;
Food-protein-induced enterocolitis syndrome

Abstract

Objectives: To guide the diagnostic and therapeutic management of severe forms of food allergy.

Data sources: Search in the Medline database using the terms “severe food allergy,” “anaphylaxis and food allergy,” “generalized urticaria and food allergy,” and “food protein-induced enterocolitis syndrome” in the last ten years, searching in the title, abstract, or keyword fields.

Summary of data: Food allergy can be serious and life-threatening. Milk, eggs, peanuts, nuts, walnuts, wheat, sesame seeds, shrimp, fish, and fruit can precipitate allergic emergencies. The severity of reactions will depend on associated cofactors such as age, drug use at the onset of the reaction, history and persistence of asthma and/or severe allergic rhinitis, history of previous anaphylaxis, exercise, and associated diseases. For generalized urticaria and anaphylaxis, intramuscular epinephrine is the first and fundamental treatment line. For the treatment in acute phase of food-induced enterocolitis syndrome in the emergency setting, prompt hydroelectrolytic replacement, administration of methylprednisolone and ondansetron IV are necessary. It is important to recommend to the patient with food allergy to maintain the exclusion diet, seek specialized follow-up and, in those who have anaphylaxis, to emphasize the need to carry epinephrine.

Conclusion: Severe food allergy may occur in the form of anaphylaxis and food-protein-induced enterocolitis syndrome, which are increasingly observed in the pediatric emergency room; hence, pediatricians must be alert so they can provide the immediate diagnosis and treatment.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.021>

[☆] Como citar este artigo: Sarinho ES, Lins MG. Severe forms of food allergy. J Pediatr (Rio J). 2017;93:53–9.

* Autor para correspondência.

E-mail: emanuel.sarinho@gmail.com (E. Sarinho).

PALAVRAS-CHAVE

Formas graves de alergia alimentar; Anafilaxia alimentar; Síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar

Formas graves de alergia alimentar**Resumo**

Objetivos: Abordar o manejo diagnóstico e terapêutico das formas graves de alergia alimentar. **Fontes dos dados:** Busca ativa na base de dados Medline dos termos *severe food allergies, anaphylaxis and food allergy* e *food protein-induced enterocolitis* nos últimos dez anos e com busca nos campos título, resumo ou palavra-chave.

Síntese dos dados: A alergia alimentar pode ser grave e ameaçadora à vida. Leite, ovo, amendoim, castanha, noz, trigo, gergelim, crustáceo, peixe e frutas podem precipitar emergências alérgicas. A gravidade das reações vai depender de fatores associados, tais como idade, uso de medicamentos no início da reação, persistência de asma e/ou rinite alérgica grave, história de prévia anafilaxia, exercício e doenças intercorrentes. Para anafilaxia, a adrenalina intramuscular é uma indicação bem estabelecida. Para o tratamento da síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar na fase aguda no setor de emergência, fazem-se necessárias a pronta reposição hidroeletrólítica e a administração de metilprednisolona e odansetrona IV. Importante recomendar ao paciente com o diagnóstico de alergia alimentar grave que mantenha a dieta de exclusão, procure acompanhamento especializado e, naqueles que apresentaram anafilaxia, enfatizar a necessidade de portar adrenalina.

Conclusão: Alergia alimentar grave pode se manifestar como anafilaxia ou síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar em fase aguda, as quais, por serem condições cada vez mais presentes e reconhecidas no setor de emergência pediátrica, demandam diagnóstico e tratamento imediatos.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Alergia alimentar grave refere-se à resposta imunológica anormal a um determinado alimento em hospedeiro suscetível, faz com que apresente síndromes clínicas ameaçadoras da vida.¹ Essas reações são reproduzíveis a cada vez que o alimento é ingerido e, na maioria das vezes, independe da dose.¹ Compreende anafilaxia precipitada por alimentos, que é mediada pela IgE, e a forma aguda da síndrome da enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES – *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*), que, supõe-se, é mediada por células.²

Reação anafilática ao ovo e ao peixe foi descrita desde o século XVI e XVII. Em décadas atrás, era um evento raro, mas houve aumento progressivo da prevalência, a ponto de, nos dias atuais, a alergia alimentar grave ser a principal causa de atendimentos nas emergências por anafilaxia.³ Leite, ovo, amendoim, castanha, nozes, trigo, gergelim, crustáceos, peixes e frutas são alguns dos alimentos que podem precipitar emergências alérgicas. No Brasil, inquérito direcionado a alergiólogistas apontou alergia alimentar como a segunda causa de anafilaxia. Os principais incriminados foram o leite de vaca e clara de ovo, entre lactentes e pré-escolares, e os crustáceos entre crianças maiores, adolescentes e adultos.⁴ Em metanálise da literatura, a incidência estimada de fatalidade em países ricos, por anafilaxia alimentar em menores de 19 anos, foi de 3,25 por milhão de pessoas/ano.⁵ O estabelecimento precoce do diagnóstico e do tratamento correto e imediato pelo pediatra urgentista é capaz de evitar a letalidade e efetivamente salvar vidas.

O objetivo deste artigo é instrumentalizar o médico no manejo diagnóstico e terapêutico das formas graves de alergia alimentar. A partir da busca ativa na base de dados Medline com os termos *severe food allergies, anaphylaxis and food allergy* e *food protein induced enterocolitis* nos

últimos dez anos e a busca incluiu os campos título, resumo ou palavra-chave. Foram selecionados para leitura completa os artigos de revisão e de recomendação que fossem úteis, segundo a avaliação dos autores, para fundamentar o escopo do artigo.

As duas situações em relação à alergia alimentar que levam o paciente à emergência são a anafilaxia alimentar e a síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar, entidades clínicas com apresentação e manejo diferentes e que serão abordadas neste artigo de forma sequencial. Contudo, em ambas as abordagens, a ênfase será na fisiopatologia e nos aspectos associados, no diagnóstico, no tratamento de emergência e na orientação do paciente.

Anafilaxia por alergia alimentar**Fisiopatologia e aspectos associados**

Anafilaxia alimentar é a reação grave mediada por IgE ao alimento, em que ocorre vasodilatação generalizada e ameaçadora da vida. A liberação de mediadores vasoativos na circulação sanguínea pode levar ao colapso vascular e à anafilaxia e ao choque. A vasodilatação é acompanhada de hipotensão e hipoperfusão, que pode comprometer órgãos nobres como cérebro e coração e resultar em isquemia e morte. Quando os sintomas cardiovasculares, como a hipotensão e choque, e os neurológicos, como confusão mental, perda de consciência e relaxamento de esfínteres, estão presentes, o risco de morte é elevado. A administração de adrenalina e a elevação dos membros inferiores, ao restabelecer o tônus vascular e o retorno venoso, são medidas salvadoras da vida.⁴

A anafilaxia ocorre com aumento progressivo da permeabilidade vascular em que sintomas relativamente menores aparecem mais precocemente e prenunciam uma condição

potencialmente fatal. Tudo se inicia com a exposição a um alérgeno alimentar, o qual forma uma ligação bivalente com a IgE específica que se encontra fixada nos receptores de alta afinidade dos mastócitos, os quais, através dos canais iônicos, levam a uma ativação reticular e conduzem à liberação de mediadores, tais como a histamina (principal mediador do eritema e do prurido), e de vários outros potentes mediadores vasodilatadores neo e pré-formados, que na derme superficial e profunda e no tecido celular subcutâneo causam edema que resulta em urticária e angioedema. No sistema digestório, acarretam náuseas, vômitos e diarreia e, no trato respiratório, causam coriza intensa, espirros, tosse, broncoespasmo, edema laríngeo e até mesmo apneia.^{4,6,7}

A presença de urticária generalizada com angioedema, muitas vezes, é o sintoma inicial e indica que a vasodilatação e a broncoconstrição são iminentes e o paciente deve ser reconhecido e tratado com urgência para restabelecer o tônus vascular.^{8,9} A associação com asma aumenta a gravidade da reação e a resposta ao tratamento é bem mais difícil. Foi observado que em até 75% dos pacientes com anafilaxia fatal houve presença de asma concomitante.^{6,7,9}

Algumas vezes, o quadro de alergia alimentar grave se desenvolve durante o exercício em associação com um alimento específico (até quatro horas após a ingestão), caracteriza a anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento. O exercício pode promover uma maior absorção do alérgeno inadequadamente processado e/ou promover a degranulação de basófilos e mastócitos sensibilizados ou ainda promover um excesso de síntese de metabólitos do ácido araquidônico.¹⁰ Nesse caso, a anafilaxia é resultante da associação do alimento e do exercício, enquanto o alimento e o exercício, quando acontecem isolados, são bem tolerados. O trigo é o mais comum, mas outros grãos, nozes e outros alimentos também têm sido incriminados.^{4,10}

A anafilaxia induzida pelo exercício dependente do alimento pode ser precipitada por fatores associados como o consumo de anti-inflamatórios especialmente ligados à aspirina e pelo uso de álcool, que é comum entre os adolescentes.^{10,11}

A gravidade das reações alérgicas alimentares vai depender da quantidade de alérgeno ingerido, da estabilidade do mesmo contra a digestão e da permeabilidade epitelial.^{10,11} Fatores associados, tais como idade, uso de medicamentos no início da reação, persistência de rinite alérgica grave, história de prévia anafilaxia, exercício e doenças intercorrentes, merecem ser considerados.^{10,11} A dose e o tipo de alérgeno alimentar que é sensibilizante e causa alergia alimentar grave podem variar entre indivíduos e até podem variar em um mesmo indivíduo em diferentes ocasiões. Quando o alérgeno alimentar encontra-se oculto, pode resultar em identificação tardia do agressor e maior risco para os pacientes.¹¹

Os adolescentes apresentam maior risco de anafilaxia fatal por maior dificuldade em seguir a dieta de isenção. Doenças infecciosas agudas facilitam a degranulação dos mastócitos e favorecem o aparecimento de anafilaxia alimentar grave em presença do alérgeno específico. Da mesma forma, banho quente em excesso e uso de medicação para febre, por alterar a permeabilidade intestinal, podem predispor a reações mais graves.¹¹

Nos lactentes, a proteína do leite de vaca é o mais comum precipitante de anafilaxia por alimentos, mas as proteínas do ovo, da soja e outras também podem ser incriminados.^{1,4} Nos

escolares e adolescentes, predominam a alergia aos crustáceos, peixes, amendoim, nozes e castanhas como situações potencialmente ameaçadoras à vida.⁴ O trigo é o precipitante mais comum de anafilaxia induzida pelo alimento dependente de exercício, através de uma fração proteica contida no glúten, a 5-ômega gliadina.¹⁰

Diagnóstico de anafilaxia alimentar

O diagnóstico da anafilaxia alimentar é relativamente fácil. É importante ressaltar que, por ser uma reação alérgica potencialmente fatal, deve ser tratada como uma emergência médica, com a administração imediata de adrenalina, e assim o diagnóstico já deve vir associado com a prontidão do tratamento para que o resultado seja favorável.^{6,7} A anafilaxia alimentar ocorre de forma súbita geralmente em minutos ou poucas horas após a ingestão de alimento com a presença de prurido intenso com placas eritematosas generalizadas que tendem a confluir frequentemente. Esse quadro pode ser acompanhada de angioedema de lábio, ocular ou até mesmo de língua e úvula, seguido de acometimento adicional de pelo menos um dos seguintes sistemas orgânicos: respiratório (dispneia, sibilos/broncoespasmo, estridor, hipoxemia), cardiovascular (hipotensão, hipotonia, choque), gastrointestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal) e neurológico (confusão mental, lipotimia, perda de consciência). Em até 20% dos casos a anafilaxia pode ocorrer com dois ou mais desses sistemas orgânicos envolvidos, mas sem comprometimento cutâneo, o que torna o diagnóstico muito mais difícil.^{4,6} A anafilaxia deve ser diferenciada principalmente da síndrome vaso-vagal (nesse caso, a pele encontra-se fria, pálida e úmida), da crise aguda de asma grave e da urticária aguda generalizada pós-alimentar, que, como mencionado anteriormente, já pode ser considerada e manejada como anafilaxia.^{4,6,8,9,11}

Embora urticária e angioedema sejam sinais comuns de reações alérgicas aos alimentos, especialmente durante a evolução para anafilaxia, é importante frisar que a sua ausência não exclui a possibilidade de uma alergia alimentar grave. Em até 20% dos casos de anafilaxia alimentar pode não existir envolvimento de sintomas cutâneos e a falta desses sintomas pode resultar no reconhecimento tardio e retardo no tratamento e aumento da letalidade.⁸

Além da anafilaxia alimentar clássica, é importante reconhecer a anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento. Os sintomas iniciais são fadiga, calor, vermelhidão, prurido e urticária, que, algumas vezes, podem ceder quando o paciente interrompe a atividade física e descansa; outras vezes, quando o exercício continua, podem aparecer angioedema, sintomas gastrintestinais, edema de laringe, broncoespasmo, hipotensão e choque.¹⁰

Quando houver dúvidas no diagnóstico de anafilaxia, a dosagem de triptase colhida durante ou logo após a resolução do evento, quando disponível, pode ser usada para confirmar o diagnóstico *a posteriori*. A dosagem da IgE específica para os componentes alergênicos alimentares posteriormente deve ser feita.⁴

Tratamento de emergência da anafilaxia alimentar

O manejo da anafilaxia deve ser de imediato, o paciente deve receber oxigênio sob máscara ou cateter e ser

Tabela 1 Conduta e principais agentes terapêuticos no tratamento da anafilaxia

Conduta/Agente terapêutico	Recomendações
Manter sinais vitais	<p>Checar A (vias aéreas), B (respiração), C (circulação) e M (mente - sensorio)</p> <p>Manter posição adequada (decúbito dorsal com MMII elevados). Levantar-se ou sentar-se subitamente está associado a desfechos fatais ("síndrome do ventrículo vazio").</p>
Adrenalina 1:1000 (1mg/ml)	<p>Crianças: 0,01mg/kg até o máximo de 0,3 mg IM na face anterolateral da coxa.</p> <p>Adolescentes: 0.2-0,5 mg (dose máxima) IM na face anterolateral da coxa.</p> <p>Administrar imediatamente e repetir se necessário a cada 5-15 minutos. Monitorar toxicidade (frequência cardíaca)</p> <p>Adrenalina em diluições de 1:10.000 ou 1:100.000 somente deve ser administrada via EV nos casos de parada cardiorrespiratória ou profunda hipotensão que não respondeu à expansão de volume ou múltiplas injeções de epinefrina IM.</p>
Expansão de volume	<p>Crianças: 5-10ml/kg EV nos primeiros 5 minutos e 30ml/kg na primeira hora</p> <p>Taxa de infusão é regulada pelo pulso e pressão arterial.</p>
Solução salina ringer lactato	<p>Adolescentes: 1-2 litros rapidamente EV</p> <p>Estabelecer acesso EV com o maior calibre possível. Monitorar sobrecarga de volume</p>
Oxigênio (O2)	<p>Sob cânula nasal ou máscara</p> <p>Se Sat O2 < 95%, há necessidade de mais de uma dose de adrenalina</p>

EV, endovenoso; IM, intramuscular.

Adaptado e modificado de Lockey et al.¹²

colocado em decúbito dorsal com membros inferiores elevados (posição de Trendelenburg), a adrenalina deve ser administrada por via intramuscular no vasto-lateral da coxa. A punção venosa deve ser feita assim que possível para manutenção da volemia, mas sempre após fazer os três procedimentos fundamentais mencionados, sem perda de tempo. Na dúvida, a droga deve ser prontamente administrada para prevenir anafilaxia fatal e, especificamente, para alergia alimentar, é salvadora da vida e reduz a probabilidade de admissão hospitalar.⁷ O mecanismo de ação ocorre através do efeito alfa-adrenérgico que reverte a vasodilatação periférica, reduz significativamente o edema da mucosa, a obstrução das vias aéreas superiores (edema de laringe), bem como a hipotensão e o choque, além de reduzir os sintomas de urticária/angioedema. Suas propriedades β -adrenérgicas aumentam a contratilidade do miocárdio, o débito cardíaco e o fluxo coronariano, além de produzir potente ação broncodilatadora.^{4,6} A via intramuscular é preferível porque atinge concentrações de pico mais rápidas do que a via subcutânea e é dez vezes mais segura do que a via intravenosa em *bolus* e sem acarretar qualquer risco de perda de tempo e a rica vascularização desse músculo permite que, mesmo em estado de insuficiência circulatória, a medicação seja prontamente absorvida com aparecimento de efeito imediato.^{4,6,12}

A [tabela 1](#) contém as orientações para condução de anafilaxia alimentar na urgência. A adrenalina deve ser usada na dose de 0,01 mg/kg por via intramuscular (IM) até a dose máxima de 0,3 mg/kg em crianças. Se a resposta inicial for insuficiente, logo após cinco a 15 minutos, a dose pode ser repetida uma ou mais vezes. Estima-se que até 20% dos pacientes tratados podem necessitar de segunda dose. A administração tardia pode levar a um aumento do risco de hospitalização, de insuficiente perfusão cardíaca, de encefalopatia hipóxico-isquêmica e de morte. A ação farmacológica inclui também palidez transitória, tremor, ansiedade e palpitações, que, embora percebidas como efeito adverso, são semelhantes à reação fisiológica de estresse agudo.⁷

O uso de medicamentos secundários é descritos na [tabela 2](#). Sabe-se que os anti-histamínicos previnem o prurido e a urticária, mas não aliviam os sintomas respiratórios, a hipotensão nem o choque. Assim, da mesma forma que os corticoides, são medicamentos adjuvantes que não são indicados para tratamento inicial. O corticoide pode ajudar na prevenção da fase secundária da anafilaxia, que pode reaparecer em até 12-24 horas após o evento inicial, mas essa apresentação bifásica é bem menos comum na anafilaxia por alergia alimentar. Caso haja asma em crise, o uso de beta-2 inalado deve ser considerado.⁷

Em paciente com antecedentes de anafilaxia muito grave, é recomendado iniciar o tratamento com adrenalina logo após a provável ingestão e aparecimento do primeiro sintoma (mesmo quando leve, tais como coceira da face/boca ou sintomas leves de desconforto gástrico ou náuseas), porque a evolução rápida para anafilaxia grave é esperada e habitual.⁷ A mesma conduta é prudente e recomendável para as crianças em risco de evoluir para anafilaxia alimentar com asma não controlada.¹¹

Orientação ao paciente após alta hospitalar

Uma vez feito o atendimento ao paciente, é fundamental identificar o possível alimento agressor. O paciente com anafilaxia deve permanecer 12-24 horas em observação, pois pode ocorrer resposta tardia secundária e também deve ser aconselhado a evitar exercícios nos próximos sete dias. A prescrição de corticoide oral (prednisona ou prednisolona na dose de 1-2 mg/kg/dia máximo de 40 mg/dia) por cinco a sete dias e de anti-histamínicos de segunda geração por, no mínimo, sete dias (exemplo: fexofenadina em doses de 2,5 ml duas vezes ao dia para menores de seis anos, 5 ml duas vezes ao dia para maiores de seis anos ou um comprimido de 120 mg duas vezes ao dia para adolescentes) é recomendável. É ainda prudente a recomendação de evitar atividade física na semana seguinte ao episódio.⁴

Para a anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento, que ocorre principalmente em adolescentes,

Tabela 2 Medicamentos secundários no tratamento da anafilaxia

Agente		Recomendação
<i>β2-Agonistas</i> Sulfato de salbutamol	Via inalatória: Aerosol dosimetrado com espaçador (100 mcg/jato) Crianças: 50 mcg/Kg/dose = 1jato/2kg; Dose máxima: 10 jatos Adolescentes 4-8 jatos, a cada 20 min, Nebulizador: solução para nebulização: gotas (5 mg/mL) Crianças: 0,07-0,15 mg/kg a cada 20 minutos até 3 doses Adultos/adolescentes 2,5-5,0 mg, a cada 20 min, por 3 doses Dose máxima: 5 mg	Para reversão do broncoespasmo
<i>Anti-histamínicos</i> Prometazina Difenidramina	Crianças: 1 mg/kg EV até máximo 50 mg Adolescentes: 25-50 mg EV	Agentes anti-H1 associados a anti-H2 podem ser mais eficazes do que os anti-H1 isolados Dose oral pode ser suficiente para episódios mais brandos
Ranitidina	Crianças: 1 mg/kg Adolescentes: 12,5-50 mg EV em até 10 minutos	Papel secundário e ainda não bem determinado.
<i>Esteroides</i> Metilprednisona	1-2 mg/kg/dia EV	Padronização de doses não estabelecida Prevenção de reações bifásicas?
Prednisona	0,5-1 mg mg/kg/dia VO máximo 40 mg	

anti-H1, anti-histamínico H1; anti-H2, anti-histamínico H2; EV, endovenoso; IM, intramuscular; VO, via oral.
Adaptado e modificado de Lockey et al.¹²

também encaminhar o paciente a um especialista. Em nível ambulatorial, irá ser verificado se a IgE específica ao possível alimento implicado é positiva e se há ausência de sintomas na ingestão desse alimento na ausência de atividade física e ausência de sintomas durante o exercício sem ingestão do alimento incriminado.¹⁰

O manejo posterior da alergia grave, IgE mediada por alimento, consiste principalmente na dieta de isenção por determinado período. A proposição de imunoterapia alérgeno-específica para anafilaxia alimentar, especialmente com leite assado na forma de bolo ou biscoito (*baked milk*), para prevenir anafilaxia, ainda persiste como um tratamento experimental em avaliação.^{3,13}

Uma importante recomendação à família do paciente que sofreu anafilaxia grave é a necessidade de portar adrenalina autoinjetável. Esses dispositivos estão disponíveis em doses fixas (0,15 mg crianças até 30 kg; 0,3 mg para crianças maiores/adolescentes) e estão indicados especialmente nos casos de risco elevado de exposição antigênica. Infelizmente, os prazos de validade desses dispositivos são limitados, o custo é elevado e não estão disponíveis no Brasil e em outros países.⁴

Quando não for possível dispor de adrenalina autoinjetável, doses preparadas e montadas de adrenalina, de acordo com o peso do paciente, em seringas de insulina, pelo profissional de saúde, adequadamente protegidas da luz solar e bem acondicionadas, podem ser oferecidas ao paciente e/ou aos parentes adequadamente treinados. Um esquema que pode ser usado de forma simples e segura por via intramuscular é o seguinte: até 10 kg, 0,1 ml IM, de 10-20 kg, 0,2 ml IM e acima de 20 kg, 0,3 ml IM. Da mesma forma, alertar para o cuidado de não perder a dose ao manusear a seringa, bem como explicar que, a cada 2-3 meses, deve

haver substituição para evitar perda de efeito do medicamento pela exposição ambiental.^{7,14}

É importante que a família, os professores e os líderes comunitários reconheçam cada vez mais os sinais precoces e que saibam manejar a anafilaxia com adrenalina autoinjetável ou mesmo providenciar e treinar o uso da medicação montada em seringa quando essa apresentação não estiver disponível (tabela 3).^{14,15}

Síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar (FPIES)

Patogenia e aspectos associados

A patogenia das alergias alimentares não IgE mediadas ainda não foi esclarecida, pelo fato de que endoscopias e biópsias não são rotineiramente feitas. A FPIES tem sido a mais investigada; vários estudos sugerem um papel chave das células T, com secreção de citocinas pró-inflamatórias que podem alterar a permeabilidade intestinal.² Embora neutrofilia e trombocitose ocorram em pacientes com FPIES aguda, o papel dessas células no mecanismo patogênico ainda não foi estabelecido. As IgEs contra o alimento causal não são tipicamente detectadas, porém, em um subgrupo de crianças, podem estar presentes na fase aguda ou durante sua evolução.¹⁶ Esses pacientes tendem a evoluir com um curso mais prolongado e, em alguns casos, a progredir para alergia IgE mediada.² A via neuroendócrina parece ter um papel na patogênese da FPIES, baseada na eficácia da ondansetrona, receptor antagonista da serotonina (5-HT₃), no manejo da reação aguda da FPIES.^{17,18}

A FPIES aguda caracteriza-se por vômitos incoercíveis, palidez e/ou letargia dentro de 1-4 horas após a ingestão

Tabela 3 Recomendações preventivas de anafilaxia por alimento para a família, professores e líderes comunitários

Recomendações

- A família, a escola e a comunidade devem colaborar para evitar exposição do paciente ao alérgeno alimentar.
- Critérios e treinamento para reconhecer e manejar precocemente os sintomas de provável anafilaxia são desejáveis e possíveis de ser aplicados na família, na escola e na comunidade.
- Pacientes com história anterior de anafilaxia devem portar adrenalina autoinjetável.
- Em casos de risco elevado e sem disponibilidade de adrenalina autoinjetável, portar adrenalina montada em seringa de insulina encoberta após treinamento pode ser conduta válida.
- Paciente com anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento deve evitar atividade física por quatro horas após o alimento indutor, que na maioria das vezes é o trigo.
- Paciente com anafilaxia induzida pelo exercício dependente de alimento também deve evitar fatores precipitantes da reação, tais como álcool e uso de AINES, em especial a aspirina, quando ingerir o alimento alergênico.
- Pacientes em risco de anafilaxia devem ter uma placa de metal no braço ou um cartão que identifique a qual alimento é alérgico.

do alimento. Diarreia pode ocorrer dentro de 5-10 horas após a ingestão, particularmente no lactente jovem com fenótipo mais grave (menos de 30% são crianças maiores de um ano). O evento de FPIES aguda pode ser a primeira manifestação ou pode ocorrer quando o alérgeno alimentar for introduzido após um período de exclusão em pacientes portadores da forma crônica; seria um episódio de FPIES aguda na forma crônica da doença. A FPIES crônica compartilha características clínicas com a enteropatia induzida por proteínas alimentares, como síndromes de má absorção, anemia, diarreia e vômitos em crianças menores de nove meses; entretanto, nesses pacientes, a diarreia é um sintoma mais proeminente, mas não leva a distúrbios metabólicos e desidratação grave como na FPIES aguda. A FPIES ocorre também em crianças maiores e adultos, por exposição a peixe ou camarão. Ao contrário do que ocorre na proctocolite induzida pela proteína alimentar, a FPIES é rara em crianças em aleitamento materno exclusivo.¹⁹

A FPIES devida a alimentos sólidos ocorre, tipicamente, mais tarde do que leite de vaca e soja, provavelmente relacionada ao tempo de introdução na dieta da criança. A maioria dos pacientes de FPIES reage a um único alimento (65-80%), geralmente LV ou soja. Contudo, os pacientes com FPIES por LV/soja podem reagir aos sólidos. Nos Estados Unidos, até 50% dos pacientes com LV/soja reagem a ambos os alimentos e cerca de um terço dos pacientes com LV e/ou soja reage aos sólidos.¹⁹

A maioria das crianças com FPIES a sólidos reage a vários alimentos; particularmente àqueles com FPIES ao arroz, à aveia ou à cevada apresentam sintomas relacionados a outros grãos. Pacientes com FPIES a múltiplos alimentos são menos comuns no Japão, Austrália e Itália. Essas diferenças podem refletir hábitos alimentares específicos de cada país e reforçam a hipótese de que introdução precoce de LV e soja

é um fator de risco para FPIES a essas proteínas e alimentos em idades mais tardias.¹⁹

Diagnóstico da FPIES

Baseia-se na história clínica, no reconhecimento de sintomas clínicos, na exclusão de outras etiologias e no teste de provocação oral (TPO) sob supervisão médica. Embora TPO seja o padrão-ouro, a maioria dos pacientes não precisa ser submetida à confirmação, especialmente se têm uma história de reações graves e se tornarem assintomáticos após a eliminação da proteína suspeita. No entanto, os testes de desencadeamento são necessários para determinar a resolução da FPIES ou para confirmar FPIES crônica.²⁰ Os critérios diagnósticos para FPIES são apresentados na [tabela 4](#).

O diagnóstico diferencial de FPIES é extenso e inclui doenças infecciosas, outras alergias alimentares e obstrução intestinal, bem como doenças neurológicas e metabólicas ([tabela 5](#)). Os episódios iniciais são, muitas vezes, diagnosticados como gastroenterite aguda viral ou sepsis, quando ocorre letargia profunda, hipotensão e têm uma contagem elevada de leucócitos com desvio à esquerda. Muitas outras condições também podem ser consideradas no diagnóstico diferencial, especialmente nos lactentes com episódios de vômitos repetidos e prolongados. Distúrbios metabólicos estão presentes e levam à desidratação, à letargia, bem como a acidose metabólica.²¹

Tratamento de emergência da FPIES aguda

O tratamento da FPIES aguda na emergência é baseado em três pontos principais:^{18,19}:

- 1 Ressuscitação hidroeletrólítica – 10-20 ml/kg de peso em *bolus* de soro fisiológico;
- 2 Administração de metilprednisolona – 1 mg/kg de peso IV máximo de 60-80 mg;
- 3 Ondansetrona IV ou IM – 0,15 mg /kg/peso.

Após essas condutas iniciais na emergência o paciente deve ser mantido hospitalizado, em venóclise de

Tabela 4 Critérios atuais usados para diagnóstico de FPIES

1. Idade menor de dois anos na primeira apresentação (frequente, mas não obrigatório)
2. Exposição ao alimento suspeito desencadeia vômitos em jato, palidez, letargia em 2-4 horas
Os sintomas duram poucas horas e se resolvem, usualmente, em 6 horas. Diarreia pode estar presente, menos frequente, e surge em 5-10 horas
3. Ausência de sintomas que sugerem uma reação IgE mediada
4. A exclusão na dieta da proteína envolvida resolve os sintomas
5. A reexposição ou teste de provocação oral desencadeia os sintomas em 2 a 4 horas
Duas exposições são necessárias para estabelecer o diagnóstico definitivo sem necessidade de fazer o teste de provocação

Tabela 5 Principais situações clínicas no diagnóstico diferencial de FPIES

Infecções	Alergia	Distúrbios do trato digestório	Outras
Gastroenterite viral Sepsis	Outras alergias alimentares não IgE mediadas	Doença do refluxo gastroesofágico Doença de Hirschsprung	Distúrbios neurológicos (encefalopatia, ou hemorragia) Cardiopatias (miocardiopatias, arritmias, cardiopatias congênitas)
Gastroenterite bacteriana (<i>Shigella</i> , <i>salmonella</i> , <i>campilobacter</i> , <i>Yersinia</i>)	Reação IgE mediada aguda (anafilaxia)	Invaginação intestinal Volvo Estenose hipertrófica do piloro Doença celíaca Enterocolite necrosante Divertículo de Meckel	Intoxicação exógena Erros inatos do metabolismo Meta-hemoglobinemia congênita.

manutenção, para hidratação e reposição de perdas, monitoramento dos sinais vitais (pulso, temperatura, tempo de enchimento capilar, frequência cardíaca e pressão arterial). Doses adicionais de ondansetrona podem ser necessárias, assim como correções dos distúrbios hidroeletrólíticos, baseadas nas perdas. Exames complementares devem ser solicitados: hemograma com plaquetas, ionograma, gasimetria.

Orientação ao paciente após alta hospitalar

O manejo da alergia alimentar não IgE é empírico pelas evidências limitadas e controvérsias em muitas áreas de sua fisiopatologia. A dieta de exclusão da(s) proteína (s) dos alimentos é fundamental. Na FPIES, o aleitamento materno exclusivo deve ser preservado. As fórmulas de hidrolisado proteico são em geral bem toleradas, embora em torno de 20% dos pacientes possam necessitar de fórmulas à base de aminoácidos.²⁰ O acompanhamento com um especialista está indicado para os cuidados específicos, especialmente para orientação nutrológica e controle dos sintomas durante e logo após internamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int.* 2009;58:457–66.
- Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro AP. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:1–18.
- Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int.* 2016;65:363–9.
- Sarinho E, Antunes A, Pastorino A, Ribeiro M, Porto Neto A, Kuschner FC, et al. Guia prático de atualização: Departamento de Alergia da SBP. Available from: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf> [cited 08/05/17].
- Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner PJ, Gore C, Habibi P, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1333–41.
- Sicherer SH, Simons FE. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017;139:e20164006.
- Wang J, Sicherer SH. Guidance on completing a written allergy and anaphylaxis emergency plan. *Pediatrics.* 2017;139:e20164005.
- Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:315–26.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868–87.
- Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:283–8.
- Smith PK, Hourihane JO, Lieberman P. Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2015;8:30.
- Lockey RF, Kemp SF, Lieberman PL, Sheikh A. Anaphylaxis. In: Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M, et al., editors. *World Allergy Organization (WAO). White book on allergy. Update 2013.* Wisconsin: WAO; 2013. p. 48–53.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015;148, 1120–31.e4.
- Pepper AN, Westermann-Clark E, Lockey RF. The high cost of epinephrine autoinjectors and possible alternatives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5, 665–8.e1.
- NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jone SM, Sampson HA, 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:S1–58.
- Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:382–9.
- Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:137–9.
- Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1219–20.
- Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1199–200.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary – workgroup report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111–26.
- Meyer R, Schwarz C, Shah N. A review on the diagnosis and management of food-induced gastrointestinal allergies. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2012;25:1–8.