

**UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ALERGIA ALIMENTAR NA INFÂNCIA RELACIONADA A TEORIA DA HIGIENE**

**GREICE WOLOSZIN**

MARINGÁ – PR

2021

GREICE WOLOSZIN

**ALERGIA ALIMENTAR NA INFÂNCIA RELACIONADA A TEORIA DA HIGIENE**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Jean Carlos Fernando Besson.

MARINGÁ – PR

2021

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**GREICE WOLOSZIN**

**ALERGIA ALIMENTAR NA INFÂNCIA RELACIONADA A TEORIA DA HIGIENE**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em M da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina , sob a orientação do Prof. Dr. Jean Fernando Carlos Besson

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# ALERGIA ALIMENTAR NA INFÂNCIA RELACIONADA A TEORIA DA HIGIENE

Greice Woloszin

Jean Carlos Fernando Besson

## RESUMO

A alergia alimentar em crianças é um tópico de extrema importância na saúde, tendo em vista que tem aumentado no decorrer dos anos. Além disso, se não for diagnosticada precocemente, pode resultar em reações imunes mais graves. Nesse aspecto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar as principais características das alergias relacionadas aos alimentos e aprofundar a teoria da higiene, a qual pode auxiliar no número de casos de crianças com alergias alimentares, pois existe a possibilidade de que a higiene exacerbada, bastante presente na hodiernidade, pode ser um mecanismo que contribui para o desenvolvimento da alergia, uma vez que está relacionada com a resposta Th2, que poderia facilmente ser equilibrada com um desenvolvimento da resposta Th1 na criança. A pesquisa incluiu estudos de diversos artigos encontrados nas plataformas *MedLine*, *PubMed*, *Biblioteca Virtual em Saúde*, *Scielo* e Google Acadêmico nos anos de 2015 até 2021.

**Palavras-chave:** alérgeno; imunidade; tolerância imunológica; criança.

## **FOOD ALLERGY IN CHILDREN ASSOCIATED HYGIENE THEORY**

### **ABSTRACT**

Food allergy in children is an extremely important issue in the healthcare area, considering that it has increased over the years. Furthermore, if it is not early diagnosed, it can result in severe immune reactions. In this aspect, the present assignment aims to show the main characteristics of allergies related to food and deepen the theory of hygiene, which can help the number of cases of children with food allergies, because there is a possibility that exacerbated hygiene, which is very present today, may be a mechanism that contributes to the allergy development, since it is related to the Th2 response, which could be easily balanced with the Th1 response development in children. The research included studies of several articles found on MedLine, PubMed, Virtual Health Library, Scielo and Google Academics from the years of 2015 to 2021.

**Keywords:** allergens; immunity; immune tolerance; child.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2. DESENVOLVIMENTO</b> .....	8
<b>2.1 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	8
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	8
<b>3.1 CARACTERIZAÇÃO DAS ALERGIAS ALIMENTARES</b> .....	8
3.1.1 ALERGIA ALIMENTAR .....	9
3.1.2 EPIDEMIOLOGIA .....	9
<b>3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA</b> .....	10
<b>3.3 SENSIBILIZAÇÃO DE IMUNIDADE CELULAR E HUMORAL</b> .....	11
<b>3.4 TIPOS DE ALERGIAS</b> .....	12
3.4.1 ALERGIA ALIMENTAR IMUNOMEDIADA POR IGE .....	12
3.4.2 ALERGIA ALIMENTAR NÃO MEDIADA POR IGE .....	13
3.4.2.1 ENTEROCOLITE INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR .....	13
3.4.2.2 ENTEROPATIA INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR .....	13
3.4.2.3 PROCTOCOLITE INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR .....	14
3.4.3 ALERGIA ALIMENTAR MISTA .....	14
<b>3.5 ANAFILAXIA ALIMENTAR SISTÊMICA</b> .....	14
<b>3.6 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR</b> .....	15
3.6.1 DIAGNÓSTICO ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA .....	15
3.6.2 DIAGNÓSTICO ALERGIA ALIMENTAR MISTA OU NÃO MEDIADA POR IGE .....	16
<b>3.7 TEORIA DA HIGIENE</b> .....	16
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	18
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	19

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem sido relatado um considerável aumento da incidência de alergias alimentares. De acordo com gastroenterologistas, pediatras e estudos observacionais, este fenômeno resulta em impactos negativos na qualidade de vida da população, em decorrência dos múltiplos sintomas que podem ser manifestados<sup>1</sup>. Entretanto, é difícil obter a prevalência de maneira sólida no mundo atual, já que existem diferentes fatores que influenciam no estabelecimento dessas reações adversas. Eles incluem as variações geográficas, as diferenças entre a faixa etária populacional, a etnia, a raça e os efeitos variantes em exposição à dieta.

Estudos realizados evidenciam que as taxas de alergias autorrelatadas são maiores do que as confirmadas por testes orais supervisionados por médicos, configurando como mais um empecilho para a obtenção de estatísticas definitivas e reais<sup>2</sup>. As alergias alimentares resultam de processos alérgicos do organismo, frente a alguns tipos antígenos, especialmente aqueles de natureza proteica, que promovem diferentes padrões de manifestações clínicas. Nessa perspectiva, tais reações são desencadeadas por processos imunológicos, os quais podem ser mediados por IgE, não mediados por IgE e mistos.

O primeiro tipo relatado é mais comum e o que pode levar a acometimentos mais graves, a saber, as reações anafiláticas. Nesse contexto, as diferenças das respostas estão relacionadas com a imunidade, sendo que a reação envolve o anticorpo IgE mediada. Inicialmente, ocorre o processo de sensibilização primária, no qual a célula dendrítica apresentará o antígeno proteico para o linfócito T, que por sua vez irá ativar o linfócito B, que produzirá IgE e, no próximo contato, o IgE será ligado à porção FC dos mastócitos, que vai liberar citocinas e histamina.

Os processos alérgicos do tipo IgE não mediados envolvem os macrófagos, que direcionam a molécula alergênica aos linfócitos T, que por sua vez, promovem a liberação de interleucinas. Por fim, as mistas, compreendem mecanismos específicos que também envolvem IgE e tem a participação de linfócitos T, caracterizando a liberação de citocinas inflamatórias<sup>3</sup>. Ocorre também a liberação das anafilotoxinas que estimulam basófilos e mastócitos a produzir e liberar histamina<sup>4</sup>.

Estas reações imunes são mais comuns na infância, principalmente por causa da imaturidade da mucosa intestinal, tendo em vista que no tecido pós-natal há ausência das criptas e das células de Paneth. Além disso, ocorre a redução na secreção de mucinas, contribuindo para o desenvolvimento de uma barreira inadequada para imunógenos. Também é observado o predomínio de linfócitos imaturos na placa de Peyer, juntamente com a

secreção de IgA limitada ao leite materno, favorecendo a falta de ação antimicrobiana e, conseqüentemente, resultando na intolerância aos alérgenos<sup>5</sup>.

Também são relatados outros fatores que auxiliam no desenvolvimento das sensibilizações alimentares, a saber, a predisposição genética e as manifestações de dermatite atópica e de asma. Além disso, alguns aspectos ambientais, como os baixos índices de aleitamento materno, a exposição a alimentos ultraprocessados e o atraso na exposição oral aos alimentos também promovem a sensibilização celular na resposta alérgica.

Estudos anteriores demonstram que a higiene exacerbada tem uma grande importância no desenvolvimento de processos alérgicos, uma vez que no período neonatal o organismo tende a ter uma resposta Th2 do linfócito T. Sendo assim, após o contato com antígenos microbianos, o padrão é mudado para Th1, evitando um desenvolvimento da resposta Th inadequada ou exacerbada, promovendo uma melhor tolerância a alérgenos. Isso pode ser explicado devido à diminuição em células Treg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> produzindo IL-10 pelas células B reguladoras e, conseqüentemente redução da resposta Th2 que reagiria inadequadamente a proteínas benéficas<sup>6</sup>.

Segundo o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018, entre os alimentos responsáveis pela maioria das reações que acometem crianças, destacam-se o leite de vaca, o ovo, o trigo e a soja, sendo essas reações adversas, geralmente, transitórias, visto que menos de 10% podem persistir até a vida adulta. No entanto, de acordo com a região estudada e a idade acometida, pode haver uma alteração no padrão dos alérgenos sensibilizadores.

A higiene exacerbada vem sendo relatada como uma das causas de alergia alimentar na infância. Há evidências de que crianças vivendo em fazendas e em contato frequente com animais estão sendo menos acometidas por doenças alérgicas. Assim, a falta de exposição a alguns agentes infecciosos, microrganismos e parasitas, afeta a adequada ontogenia da resposta imune<sup>7</sup>.

Tendo isso em vista, os estudos acerca da hipótese da higiene podem trazer informações que contribuam na redução da incidência de alergia alimentar, uma vez que mudanças no estilo de vida são capazes de ajudar no desenvolvimento da resposta Th1, para evitar sobrecarga de Th2, diminuindo a suscetibilidade para doenças alérgicas e outros tipos de enfermidades<sup>6</sup>.

Portanto, desvendar os mecanismos envolvidos na maior sensibilização e desenvolvimento das alergias se fazem necessários, de modo a preencher lacunas relacionadas à programação neuroimunoendócrina do neonato, oferecendo maior qualidade de vida para as crianças e, conseqüentemente, na vida adulta. Isto posto, é extremamente necessário

na carreira médica conhecer maneiras que diminuam essa incidência na infância, como a teoria da higiene.

Dessa forma, é necessária a abordagem acerca dos mecanismos envolvidos na quebra da tolerância imunológica. Inclusive, é preciso relacionar com os mecanismos de sensibilização de alérgenos e quais são as principais causas das manifestações clínicas. Neste cenário, contribuir para o desenvolvimento de estratégias e políticas públicas que visam à prevenção dessa doença. Além disso, minimizar os impactos negativos que comprometem a qualidade de vida, em decorrência do quadro clínico do paciente e oferecer melhores estratégias terapêuticas que possibilitam o crescimento e o desenvolvimento da criança.

O objetivo deste trabalho compreende a caracterização dos quadros alérgicos em pacientes pediátricos, evidenciando sua relação direta com a teoria da higiene como um fator causador da alergia. Além disso, especificar as bases imunológicas no que tange à incidência da alergia alimentar na infância. E consequentemente, evidenciar o perfil de desenvolvimento equilibrado do sistema imune destes indivíduos e sua íntima relação com a prevalência de outras doenças, auxiliando na consolidação e no desenvolvimento de uma microbiota simbiótica intestinal e no controle das respostas imunes celulares e humorais<sup>1,3,5,7</sup>.

## **2 DESENVOLVIMENTO:**

### **2.1 MATERIAIS E MÉTODOS:**

Foi realizada uma revisão bibliográfica com abordagem do tipo qualitativa, sendo delineada como descritivo-exploratória, baseada na análise de artigos e documentos já publicados com o propósito de reunir informações sobre as respostas alérgicas em pacientes pediátricos. O presente trabalho analisou dados nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine, PubMed e Google Acadêmico nas línguas portuguesa e inglesa, nos anos de 2001 até 2020. Não obstante, preferiu-se incluir apenas dados dos últimos quatro anos (até 2015). Além disso, os seguintes descritores em saúde (DeCs) foram utilizados para chegar até os artigos escolhidos para estudo: *alergia alimentar na infância; teoria da higiene e alergia; food allergy in children; hygiene hypothesis allergy*.

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **3.1 Caracterização das reações alérgicas alimentares**

### 3.1.1 Alergia alimentar

Hodiernamente, segundo relatos mundiais, observa-se um crescimento no desenvolvimento de alergias alimentares. No entanto, é difícil identificar o aumento de casos devido ao fato de os estudos realizados não serem quantitativos ou mesmo por causa da realização de testes orais confirmatórios. Ainda, por serem limitados a uma parcela específica de crianças e adolescentes em um tempo determinado, não abrangendo a maioria<sup>1</sup>.

Apesar disso, segundo Sicheider e Sampson<sup>2</sup>, nos últimos trinta anos, houve um aumento na prevalência de alergia alimentar, sendo então de grande importância estudos acerca do tema, principalmente por ocorrer na infância e por causa do processo de melhora do quadro clínico a longo prazo, podendo não haver evolução para a vida adulta. O conceito de alergia alimentar engloba a resposta imunológica anormal do organismo na ingestão de algum alimento, que resulta em sintomas característicos<sup>8</sup>.

Entretanto, é de extremo valor diferenciar quadros alérgicos de intolerância alimentar que pode ser devido a uma resposta anormal do hospedeiro, como falta de enzimas ou distúrbios metabólicos, ou propriedades que dependem apenas do alimento, tais como componentes tóxicos ou farmacológicos ativos<sup>9</sup>.

Contudo, diferentemente do que ocorre na intolerância alimentar, o desenvolvimento de manifestações clínicas da alergia alimentar indica uma quebra de tolerância imunológica, a qual pode ser mediada por IgE, não mediadas por IgE ou mista<sup>2</sup>. Nesse aspecto, em um primeiro momento observa-se uma sensibilização devido ao contato com o alimento e, posteriormente, tem-se as características sintomáticas das manifestações clínicas.

### 3.1.2 Epidemiologia

A alergia alimentar é um distúrbio muito comum e há fortes evidências de que ocorre um aumento significativo em todo o mundo, principalmente nas duas últimas décadas, em países ocidentais, onde as taxas foram de 10% pré-escolares. No entanto, é difícil ter estimativas precisas, já que existe uma grande variedade de apresentações clínicas, e dificuldade na ferramenta diagnóstica<sup>10</sup>.

Um estudo transversal realizado em 2018, nos EUA, estimou que a alergia mediada por IgE pode acometer 1 em cada 10 adultos e 1 em cada 12 crianças. Nesse caso, mais ou menos 10% da população dos EUA apresenta pelo menos uma alergia alimentar, mesmo com

as variáveis autorrelatadas no estudo, tendo em vista, que 1 em cada 5 adultos autodeclararam presença de alergia e 11% das crianças apresentavam alergia relatada pelos pais.

Os estudos tendem a caracterizar mais a prevalência de alergia alimentar em bebês e crianças utilizando abordagem diagnóstica rigorosa. Por outro lado, entre jovens e adultos é difícil saber a real predominância de casos de atopia alimentar. Estudo da Health Nuts detectou certa resolução da alergia relacionada ao ovo, amendoim e gergelim entre 1 a 4 anos. Dados mais anteriores mostram que 20% da alergia ao amendoim e 80% da alergia ao ovo se resolvem naturalmente. No entanto, pesquisas mostram que, como há alergias que podem ser solucionadas na primeira infância, também pode haver um novo padrão de aumento da sensibilização de alérgenos alimentares e, conseqüentemente, um novo início de alergia alimentar durante os anos, evidenciando uma prevalência aumentada a partir dos 18 anos<sup>11</sup>.

Os principais alérgenos alimentares em crianças nos países industrializados são: ovo, trigo, leite de vaca, peixe, marisco, amendoim, nozes e soja e, em adultos, peixes, frutos do mar, frutas, nozes, amendoim e vegetais. Entretanto, nota-se uma diferenciação em alérgenos sensibilizadores em outros países, sendo, portanto, uma característica dependente da região analisada. Por exemplo, no Chile nota-se sensibilização alérgica por nozes e amendoim; entre as crianças mexicanas, por outro lado, percebe-se um predomínio de chocolate, morangos, ovos e crustáceos<sup>10</sup>. Então, contribuindo para evidências mais claras sobre alergias alimentares, existem as variações geográficas e as relacionadas com a idade, o sexo e a etnia, além do histórico de exposição à dieta.

Além do aumento da alergia alimentar, nota-se um potencial aumento nos choques anafiláticos relacionados a ela, tendo um acréscimo de 9,8% ao ano de 2001 até 2010, conforme estudo realizado neste período nos EUA. Os alimentos são as principais causas de reações anafiláticas, segundo análises realizadas, sendo responsáveis por 30% das fatalidades relacionadas. Geralmente, os principais responsáveis em crianças são: amendoim (32%), nozes (22,7%), leite (17,2%) e ovos (16,4%); e em adultos os mais comuns são: marisco (34,4%), nozes (20%) e amendoim (12,2%). Ainda, nesse contexto, um estudo canadense demonstrou que a anafilaxia tem uma reincidência anual de 17,6% com a comida ocupando 84,6% dessas recorrências, tendo a maior responsabilidade por tais recidivas<sup>12</sup>.

### **3.2 Características gerais da tolerância imunológica**

A tolerância a antígenos alimentares tem como característica o reconhecimento específico de alérgenos, sendo desenvolvida precocemente por meio da amamentação com a

transferência materna de complexos imunes. No entanto, quando há uma predisposição atópica, a tolerância não é estabelecida ou é interrompida, devido a uma alteração no funcionamento do sistema imunológico.

O principal mecanismo de processamento e apresentação de antígenos alimentares está relacionado com as células dendríticas. Elas promovem a diferenciação de células T naive em células Treg+ forkhead box P3. A função das células T também são controladas pelos macrófagos que expressam os receptores de quimiocina CX3CR1+ e IL-10 na lâmina própria da mucosa intestinal. Este último processo, em especial, promove um aumento na produção de citocinas que suprimem respostas imunes, como o fator de crescimento beta (TGF beta) e IL-10, por um mecanismo que é dependente do ácido retinóico.

A supressão de respostas pode ser desencadeada pelos mesmos macrófagos CX3CR1+. O processo ocorre a partir da captura de antígenos entre as junções epiteliais por meio de extensões dendríticas, sendo transportados por células dendríticas CD103+ para placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, conduzindo até linfócitos B da mucosa intestinal que secretam IgA<sup>10</sup>.

Nesse aspecto, a interrupção da tolerância imunológica parece estar relacionada a mutações e perda de função no FOXP3 e, conseqüentemente, falhas na produção de células T regulatórias (Tregs) funcionais. Sendo assim, tornam-se comuns os fenômenos de autoimunidade e atopia, os quais corroboram a hipótese confirmada por alguns estudos de coorte evidenciados após o nascimento. Eles indicam que os bebês com menos de 1 ano, os quais desenvolveram alergia alimentar, apresentavam um menor percentual de células Tregs<sup>13</sup>.

### **3.3 Sensibilização da imunidade celular e humoral**

O desenvolvimento de respostas alérgicas envolve, inicialmente, a sensibilização imunológica gerada por determinado alimento, que pode ocorrer por via oral, pela pele ou, até mesmo, pelo trato respiratório. Usualmente, os indivíduos que desenvolvem alergia alimentar apresentam a polarização das células TCD4+ em direção ao fenótipo Th2, o qual leva à produção de IL-4, e promove ativação das células B e produção de IgE específicos.

Estudos recentes evidenciam que o consumo de amendoim incrementou a produção de IL-33, a qual estimula a imunidade inata através das células dendríticas. Estas últimas induzem os linfócitos TCD4+/Th2 a secretar IL-3 e promove o recrutamento das células linfoides inatas, dos basófilos e das células foliculares. Ocorre, ainda, o aumento na secreção de IL-4 potencializando ainda mais a resposta TH2.

Além disso, também é relatado uma grande produção de IL-9, que foi pelas células TCD4+ de memória, contribuindo como fator de crescimento para mastócitos. Nessa perspectiva, além da produção de IL-9, foi observado a produção de IL-13 pelos próprios mastócitos<sup>14</sup>.

Após o processo de sensibilização, em um segundo contato com a partícula alérgica, nota-se a quebra de tolerância imunológica e a ativação de mastócitos ou basófilos. Estas células possuem várias substâncias vasoativas e mediadores de anafilaxia, que têm uma alta afinidade pelo IgE em seu receptor Fc.

Dessa forma, após os processos de sensibilização, estas células podem ser ativadas, liberando seus mediadores anafiláticos no fluxo sanguíneo, resultando em várias manifestações clínicas. Posteriormente, ocorre ainda produção de moléculas específicas pelas células sensibilizadas, dentre elas o fator de ativação plaquetária (PAF), leucotrienos e citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, contribuindo para a reação inflamatória alérgica<sup>10</sup>.

### **3.4 Tipos de alergias**

#### **3.4.1 Alergia alimentar imunomediada por IgE**

A alergia mediada por IgE, ou seja, hipersensibilidade do tipo I, está amplamente associada ao risco de reações graves ou fatais. Neste caso, os epítomos de alérgenos alimentares se ligam a IgE por receptores FcεRI na superfície de células efectoras, levando à desgranulação dos mastócitos e basófilos. Posteriormente, são desencadeadas rápidas manifestações de sintomas, por meio da liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios de reação alérgica imediata.

Concomitantemente, ocorre também a produção de leucotrienos, fatores de ativação de plaquetas e citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, mantendo a alergia. Neste momento, as manifestações gastrointestinais podem incluir formigamento oral, prurido e/ou inchaço, bem como, náuseas, dores abdominais e/ou vômitos. As manifestações respiratórias podem incluir sibilância e/ou inflamação das vias aéreas e, por fim, as manifestações cutâneas podem ser rubor, urticária e/ou prurido.

Entretanto, reações sistêmicas também são possíveis como hipotensão e/ou hipotermia. Além disso, são desencadeadas as reações anafiláticas, caracterizadas por respostas alérgicas graves, que envolvem vários órgãos, podendo ser fatal<sup>15</sup>. Ainda, mastócitos e basófilos podem ativar o sistema complemento, produzindo anafilotoxinas C5a e C3a, as

quais ligam-se aos receptores do sistema complemento, resultando na liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas, gerando sintomas anafiláticos<sup>16</sup>.

Corroborando com isso, a sensibilidade aumentada que a sinalização aos receptores para anafilotoxinas C3aR e C5aR promove pode aumentar a desgranulação de mastócitos e induzir a produção de IgE específica<sup>3</sup>. É difícil identificar a secreção de IgE em pessoas alérgicas, visto que as células circulantes secretam IgE. No entanto, a identificação deste anticorpo auxilia a identificar riscos de desenvolver alergias alimentares mais graves.

As células B que secretam IgE de alta afinidade são responsáveis por induzir anafilaxia, sendo originadas de precursores de IgG1+ que sofreram maturação de afinidade e, a troca de classe de precursores IgM+ de baixa afinidade. Estudos também demonstram que células B do sangue podem sofrer mudança indireta para IgE a partir de IgG ou IgA1<sup>17</sup>.

### **3.4.2 Alergia não mediada por IgE**

As reações imunológicas induzidas por alimentos independentes de anticorpo IgE específicos, podem ser desencadeadas por vários fatores imunológicos diferentes. As manifestações abrangem a enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES), enteropatia induzida por proteínas (FPE) e proctocolite alérgica induzida por proteínas alimentares (FPIAP). No entanto, a única afecção aguda é a enterocolite e a única que é conhecidamente mediada por células T é a esofagite eosinofílica<sup>17</sup>.

#### **3.4.2.1 Enterocolite induzida por proteína**

A enterocolite induzida por proteína pode ser devido às respostas Th2, com aumento de citocinas IL-5, IL-9 e IL-13 e as células Tregs e as citocinas IL-10 parecem desempenhar um papel na tolerância. Segundo alguns estudos, o sistema imunológico inato pode ter um amplo papel nessa doença, com ativação de monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células natural killer e mastócitos, sendo comprovado com produção da citocina IL-9, que está implicada com anafilaxia intestinal.

Os sintomas na forma aguda característicos são vômitos repetidos, diarreia, desidratação, letargia, palidez e hipotermia e, na forma crônica, podem-se destacar vômito intermitente, diarreia e deficiência de crescimento<sup>17</sup>.

#### **3.4.2.2 Enteropatia induzida por proteína alimentar**

Pode-se ter dano na mucosa jejunal devido a alguns antígenos específicos (principalmente leite de vaca) com infiltração de células T. Estudos anteriores relatam a predominância de células T CD8+ citotóxicas e de células intraepiteliais  $\gamma\delta$ -TCR +<sup>17</sup>.

### **3.4.2.3 Proctocolite induzida por proteína**

Apresenta infiltração eosinofílica densa da mucosa do reto sigmoido. É muito comum em bebês aos quais são introduzida fórmula com proteína de leite de vaca ou soja. A sintomatologia envolvida pode ser apenas sangue misturado nas fezes. A perda de sangue, entretanto, é pequena, mas pode causar anemia<sup>18,19</sup>.

### **3.4.3 Alergia mista**

Apresenta vias dependentes e independentes de IgE. A dermatite atópica elucida um caminho independente de IgE associada à alergia alimentar tardia (6-48 horas de exposição) e tem como causa uma ação pelas células T auxiliares (Th2) e distúrbios gastrointestinais eosinofílicos, como a esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica, enterite eosinofílica e colite eosinofílica.

Essas doenças relacionadas ao acúmulo de eosinófilos podem ocorrer na mucosa do estômago, intestino delgado e/ou cólon dependendo da patologia envolvida. No entanto, já foram relatados aumentos transmuralis (muscular ou serosa) de eosinófilos, ocorrendo geralmente em adultos, podendo resultar em pseudo-obstrução intestinal ou ascite<sup>19</sup>.

Na esofagite eosinofílica como sintomas são encontrados vômito intermitente, distúrbios do sono, recusa alimentar e falha na responsividade em medicamentos de refluxo. Não obstante, apesar da gastroenterite eosinofílica ser rara, sua sintomatologia está ligada à dor abdominal, diarreia, ascite eosinofílica, náuseas e/ou vômitos e enteropatia com perda proteica<sup>20</sup>.

## **3.5 Anafilaxia sistêmica**

A anafilaxia é caracterizada por uma doença generalizada grave, sendo decorrente de uma reação alérgica sistêmica grave ou de uma hipersensibilidade tipo I que tem início muito rápido. Nesta perspectiva, os alimentos apresentam uma das maiores causas de anafilaxia e

seu diagnóstico envolve pelo menos dois sistemas orgânicos, podendo englobar o sistema gastrointestinal, respiratório, cardiovascular, neurológico e pele.

Neste contexto, quando envolve o sistema respiratório ou cardiovascular, a reação alérgica alimentar já é considerada grande. Isso ocorre em decorrência dos mediadores derivados dos basófilos e dos mastócitos, que induzem nos pulmões vasodilatação venosa e extravasamento de fluido, resultando no colapso respiratório e cardiovascular, que demonstram o fenótipo anafilático propriamente dito.

Os níveis elevados de IL-4 e histamina podem estar relacionados à anafilaxia grave mediada por IgE, principalmente IL-4 que acaba amplificando respostas da anafilaxia induzida por histamina. Este processo pode até mesmo exacerbar o choque cardiogênico<sup>22</sup>. A degranulação de mastócitos e basófilos liberam múltiplos mediadores, abrangendo histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas, os quais levam ao aparecimento dos sintomas de anafilaxia.

Ademais, citocinas como TNF-alfa, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 ativam o sistema complemento e o sistema calicreína-quinina, colaborando ainda mais com as manifestações clínicas. Além disso, outros mediadores também parecem ser relevantes neste contexto, especialmente o óxido nítrico e o fator ativador de plaquetas, que se houvere uma diminuição da atividade de acetilhidrolase que o degrada, tal situação pode resultar em uma reação anafilática mais grave<sup>12</sup>.

### **3.6 Diagnóstico**

A principal forma de diagnóstico de alergias alimentares ocorre por meio da realização de exame clínico minucioso, para saber se realmente se trata de uma alergia alimentar, uma vez que para a mesma suceder, é necessária a sensibilização prévia<sup>22</sup>.

#### **3.6.1 Diagnóstico alergia por IgE mediada**

Os testes diagnósticos, como *prick test* (SPTs), consistem na alocação do antígeno com potencial alergênico próximo da pele e, posteriormente, constatação da alergia local. Outro teste também utilizado é a sorologia IgE específica (sIgEs) do alimento e suas porções. Ainda, o exame mais específico para fazer o diagnóstico da alergia alimentar seria o teste oral, o qual precisa ser evitado caso haja manifestações clínicas graves no paciente<sup>22</sup>. Por isso, nos

estudos previamente realizados é difícil constatar se existe realmente o processo alérgico alimentar considerando apenas os autorrelatos.

Alguns exames mais atuais vêm sendo utilizados, um deles é o teste CRD, que é utilizado para prever o risco e a gravidade da alergia diagnóstico resolvido por componente, o qual mede IgE para componentes e epítomos específicos de uma fonte alérgica e, também, pode-se pesquisar reatividade cruzada para outros alérgenos que possuem componentes semelhantes<sup>12</sup>. Com isso, a reatividade do alimento é pesquisada e pode evitar uma reação anafilática no indivíduo. Outro teste diagnóstico, que ainda é limitado e presente em apenas alguns laboratórios, é o teste de ativação de basófilos (BATs), podendo ser empregado para diagnóstico para alergia ao leite de vaca, ovo e amendoim. Ele apresenta maior especificidade e valor preditivo negativo que SPTs e sIgEs, não perdendo a sensibilidade e valor preditivo negativo<sup>23</sup>.

### **3.6.2 Diagnóstico alergia mista ou não mediada por IgE**

Não existem testes laboratoriais específicos ou confiáveis para a identificação dessas alergias. Deste modo, o diagnóstico baseia-se em exclusão do alérgeno e melhora dos sintomas em algumas horas ou em alguns dias. Ademais, o que pode apoiar o diagnóstico é eosinofilia no sangue periférico, aumento da permeabilidade intestinal, presença fecal de eosinófilos derivados de neurotoxina, presença de substâncias reductoras fecais ou, até mesmo, existência de sangue, muco e/ou leucócitos no esfregaço de fezes, entretanto, conforme já citado, tais exames são inespecíficos, ou seja, podem estar presentes em muitas outras doenças<sup>20</sup>.

### **3.7 Teoria da Higiene**

Antes mesmo da hipótese de a higiene ter esse nome, vários autores observaram a prevalência de asma e condições sociomédicas em ambientes rurais e urbanos e, posteriormente, foi expandida essa análise para as alergias. Em 2000, essa teoria foi denominada com seu nome, com a análise da possível redução da alergia em irmãos que transmitiam infecções mutuamente<sup>24</sup>.

Desta forma, a teoria da higiene propõe que a exposição na primeira infância a micro-organismos cria uma proteção contra o desenvolvimento de doenças alérgicas. Então, na modernidade, o tamanho reduzido das famílias, o excesso de higiene pessoal, a falta de

contato com ambiente ruralizado, a ausência de contato com animais domésticos e as melhorias nos padrões de vida contribuem para uma diminuição da tolerância imunológica e, conseqüentemente, o desenvolvimento de alergias. Com o passar dos anos, a evolução dessa tese levou à “teoria dos velhos amigos”, a qual propõe que os micro-organismos e seus hospedeiros evoluíram em conjunto simbioticamente, ao longo dos anos, contribuindo para a formação da resposta do sistema imunológico do hospedeiro e, com isso, uma interrupção nessa associação simbiótica pode desencadear uma desregulação da imunidade e, desse modo, provocando a ocorrência de alergias<sup>25</sup>.

Desse modo, a baixa variedade do microbioma intestinal, em conjunto com as taxas elevadas de higiene, resultam em menores taxas de infecções parasitárias, por conseguinte, originam uma diminuição das células Treg ROR $\gamma$ t + e células B produtoras de IL-10 e uma resposta tendenciosa a Th2 na reação com alérgenos como pólen e comida. Outra evidência recente que tem relação com as hipóteses citadas, foi que o schistosoma induz um “anticorpo bloqueador”, o IgG, que pode ter reação cruzada com Ara h1, bloqueando respostas de hipersensibilidade alérgica. Ademais, o parasita produz TGF- $\beta$  que possibilita indução de Treg Foxp3 +. Assim, tais reações são capazes de neutralizar IgE e bloquear Fc $\epsilon$ RI nos mastócitos<sup>5</sup>.

Desse modo, o reconhecimento do tetrâmeros alérgeno-peptídeo-MHC2 e sequenciamento profundo de receptores de células T mostram que respostas Treg Foxp3 + específicas predominam em indivíduos tolerância imunológica e, na existência de alergia, células Treg e respostas Th2 de memória e/ou efetoras coexistem, pois elas reconhecem várias epítomos antigênicos dentro de um mesmo alérgeno.

Como já mencionado, o novo estilo de vida corrobora para um predomínio de resposta Th2 em relação a Th1 e isso tem uma grande relação com a barreira epitelial, como queratinócitos, células do pulmão e células intestinais, as quais controlam o resultado principal da interação do alérgeno com o sistema imune, pois ativam as células dendríticas e células linfóides inatas do grupo 2. Alguns padrões moleculares associados ao perigo, os padrões moleculares associados aos patógenos e às proteases, levam à ativação de receptores relacionados à proteína ou receptores de reconhecimento de padrões, programando as células anteriores para liberação de citocinas (IL-33, IL-25, Il-1, fator estimulante de colônia de macrófagos/granulócitos, linfopoetina estromal tímica), que promovem resposta Th2. Assim sendo, a exposição crônica aos micro-organismos muda a via no sistema imune quando há o reconhecimento do mesmo pelas células imunes, tendo uma imunidade baseada em células Th1 específicas para o antígeno com produção de citocinas IL-12 e IL-10<sup>26</sup>.

## 4 CONCLUSÃO

Evidentemente, o cenário que envolve os aspectos acerca das alergias alimentares deve ser abordado de forma adequada, garantindo um diagnóstico assertivo e evitando a possibilidade de desenvolver reações mais graves nas crianças. Grande parte das vezes, quando este diagnóstico não é realizado de forma efetiva, ocorrem drásticas modificações imunopatológicas que afetam diretamente a qualidade de vida e o desenvolvimento infantil. Contudo, para evitar possíveis reflexos futuros, é extremamente necessário estabelecer medidas que visam reduzir a incidência dos processos alérgicos na infância, uma vez que este fenômeno acarreta graves alterações homeostáticas na vida adulta. Dessa forma, quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor será o prognóstico e a minimização dos impactos na vida desta população.

As melhores estratégias vinculadas à redução dos processos alérgicos incluem as mudanças nos hábitos de vida, uma vez que o aumento dela está diretamente relacionada à teoria da higiene, dado que o padrão higiênico existente na atualidade faz com que tenha uma diminuição do contato do sistema imune com o alérgeno. Isso leva a uma redução da tolerância e, conseqüentemente, a uma resposta imunológica mais voltada para o Th2, a qual está relacionada com uma diminuição da Treg indução de Foxp3 + específicos, reações imunes com células Treg e respostas Th2 de memória e/ou efectoras coexistindo, levando ao desenvolvimento de alergias.

Então, a exposição prévia da criança a um ambiente ruralizado, com um maior contato com outras crianças e com animais domésticos, ou seja, com mais alérgenos presentes, resultaria na redução das alergias alimentares na sociedade moderna, posto que hodiernamente está mais voltada para uma higiene, que teoricamente parece benéfica, só que conforme abordado, provoca notórios efeitos lesivos para as futuras gerações.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb; 35(1): 45–59.
2. Sicheider SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
3. Berzuino MB, Fernandes R de C de S, Lima M de A, Matias ACG, Pereira IRO. ALERGIA ALIMENTAR E O CENÁRIO REGULATÓRIO NO BRASIL. *Rev. Eletr. Farm.*, v. 14, n. 2, p. 23-36, 2017.
4. Kordowski A, Reinicke AT, WU D, Orinska Z, Hagemann P, Huber-Lang M, Lee JB, Wang YH, Hogan SP, Kohl J. C5a receptor 1-/- mice are protected from the development of IgE-mediated experimental food allergy. *Allergy*. 2019 04; 74(4):767-779.
5. Torow N, Hornef MW. The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol* 2017; 198:557-563
6. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, Yang Y, Leung PSC. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Aug;57(1):83-97. doi: 10.1007/s12016-018-8723-y. PMID: 30564985.
7. Peters RL, Neeland MR, Allen KJ. Primary Prevention of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug;17(8):52. doi: 10.1007/s11882-017-0718-x. PMID: 28634899.
8. Keet C, Wood RA. Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution. This topic last updated.2019
9. Cianferoni A. Non-IgE Mediated Food Allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):95-105. doi: 10.2174/1573396315666191031103714. PMID: 31670623
10. Martinis Massimo de, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 1474, 21 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21041474>.
11. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(2):6. Published 2020 Feb 14. doi:10.1007/s11882-020-0898-7

12. Yue D, Ciccolini A, Avilla E, Wasserman S. Food allergy and anaphylaxis. *Journal Of Asthma And Allergy*, [S.L.], v. 11, p. 111-120, jun. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jaa.s162456>.
13. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent Developments in Understanding the Mechanisms of Food Allergy. *Curr Opin Pediatr*. Author manuscript; available in PMC 2020 December 01.
14. Lam Hiu Yan. TERGAONKAR, Vinay; AHN, Kwang Seok. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Bioscience Reports*, [S.L.], v. 40, n. 4, 31 mar. 2020. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20200256>.
15. Yu, W, Deborah MH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 751-765, 31 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.111>.
16. Jimenez-Rodriguez T, Garcia-Neuer MA, Alenaz L, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal Of Asthma And Allergy*, [S.L.], v. 11, p. 121-142, jun. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jaa.s159411>.
17. Michelet Marine, Balbino Bianca, Guilleminault Laurent, Reber Laurent L. IgE in the pathophysiology and therapy of food allergy. *European Journal Of Immunology*, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 531-543, 17 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.202048833>.
18. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen H. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 4;4:17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98. PMID: 29300005.
19. Labrosse R, Graham F, Caubet J-C. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients* 2020, 12, 2086; doi:10.3390/nu12072086
20. Nowak-Wegrzyn Anna, Szajewska Hania, Lack Gideon. Food allergy and the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 241-257, 21 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.187>.
21. Tomar Sunil, Hogan Simon P. Recent advances in mechanisms of food allergy and anaphylaxis. *F1000Research*, [S.L.], v. 9, p. 863, 31 jul. 2020. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.25638.1>

22. Wright BL, Walkner M, Vickery BP, Gupta RS. Clinical Management of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2015 December ; 62(6): 1409–1424. doi:10.1016/j.pcl.2015.07.012.
23. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia Del Giudice M, Cravidi C, Duse M, Manti S, Tosca MA, Cardinale F, Chiappini E, Olivero F, Marseglia GL. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, [S.L.], v. 91, n. 11-, p. 2020012, 15 set. 2020. Mattioli 1885 srl. <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10316>.
24. Pfefferle Petra I, Keber Corinna U, Cohen Robert M, Garn H. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Front. Immunol.* 12:635935. doi: 10.3389/fimmu.2021.635935
25. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children (Basel)*. The Role of the Microbiome in Food Allergy: a review. **Children**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 50, 26 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/children7060050>.
26. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. doi: 10.1038/ni.3829. PMID: 28926539.