Lab.com

LabRede®

Informativo Digital. Nº 1. Janeiro/2016

Alergia Alimentar

Estima-se que a prevalência seja aproximadamente de 6% em menores de três anos e de 3,5% em adultos e estes valores parecem estar aumentando.

Alergia alimentar é um termo utilizado para descrever reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos.

As reações de hipersensibilidade aos alimentos podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido em:

Mediadas por IgE (tipo I)

Decorrem de sensibilização a alérgenos alimentares com formação de anticorpos específicos da classe IgE. Contatos subsequentes com o mesmo alimento e sua ligação com moléculas de IgE determinam a liberação de mediadores vasoativos, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata. São manifestações comuns: reações cutâneas (dermatite atópica, urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarréia), respiratórias (asma, rinite) e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque).

Reações Mistas (mediadas por IgE e células)

Neste grupo estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias. Exemplos: esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastrenterite eosinofílica, dermatite atópica, asma.

Reações não mediadas por IgE

Compreendem as reações citotóxicas e reações por imunecomplexos (com poucas evidências), e aquelas envolvendo a hipersensibilidade mediada por células. Neste grupo estão proctite, enteropatia e enterocolite induzidas por proteína alimentar.

A alergia alimentar é mais comum em crianças e a prevalência é maior em indivíduos com dermatite atópica (DA).

Para o desenvolvimento de alergia alimentar são necessários: substrato genético, dieta com proteínas com capacidade alergênica e quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrintestinal, quando há incapacidade do desenvolvimento de tolerância oral.

A alergia alimentar por leite de vaca, ovo, trigo e soja geralmente desaparecem na infância, ao contrário da alergia a amendoim, nozes e frutos do mar que podem ser duradouras, por vezes por toda a vida.

As reações graves e fatais podem ocorrer em qualquer idade, mesmo na primeira exposição conhecida ao alimento, mas os indivíduos mais susceptíveis parecem ser adolescentes e adultos jovens com asma e alergia previamente conhecida a amendoim, nozes ou frutos do mar.

As reações adversas aos aditivos alimentares são raras (abaixo de 1%), sendo mais implicados os sulfitos (asma), o glutamato monossódico e a tartrazina (urticária).

Os alérgenos alimentares são, na sua maior parte, representados por glicoproteínas hidrossolúveis, termoestáveis e resistentes à ação de ácidos e proteases. Segundo a forma de indução da reação alérgica ao alimento, este pode ser classificado como: alérgeno de classe I (proteínas ingeridas) e de classe II (proteínas inaladas pelo trato respiratório, pólens reatividade cruzada com epítopos homólogos de alimentos derivados de plantas).

O leite de vaca, o ovo, o trigo, o milho, o amendoim, a soja, os peixes e frutos do mar são identificados como principais alérgenos responsáveis pela alergia alimentar em crianças. Vários alérgenos podem produzir reações cruzadas entre os alimentos. As reações cruzadas ocorrem quando duas proteínas alimentares compartilham parte de uma seqüência de aminoácidos que contêm um determinado epítopo alergênico.

Alérgeno	Risco de reação cruzada com	Principal proteína comum
Leguminosa (ex: amendoim)	Ervilha, lentilha, feijão, soja	Viciclinas, globulinas
Castanha (ex: nozes)	Castanha do Pará, avelã	Prolaminas
Peixe (ex: salmão)	Peixe-espada, linguado	Parvalbuminas
Crustáceo (ex: camarão)	Caranguejo, lagosta	Tropomiosina
Grão (ex: Trigo)	Centeio, cevada	Inibidores de protease, α-amilase
Leite de vaca	Carne (bovina), leite de cabra	Albumina sérica bovina
Pólen	Frutas e vegetais crus	Proteínas de transferência de lipídios (LTP)
Látex	Frutas (ex: Kiwi, banana, abacate)	LTP

Com base na anamnese, a investigação laboratorial poderá ser implementada. A avaliação do mecanismo provável da alergia alimentar irá dirigir a solicitação dos exames complementares.

A determinação da IgE específica auxilia na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE, de tipo I, ou imediatas, e nas reações mistas. A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo* pela realização dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TC) como *in vitro* pela dosagem da IgE específica no sangue (ImmunoCap®).

O teste cutâneo avalia a sensibilização aos alérgenos. A utilização de extratos padronizados confere a estes testes valores preditivos positivos de no máximo 60%, mas raramente são negativos em reações IgE mediadas (valor preditivo negativo de até 95%). A quantidade reduzida de extratos padronizados disponíveis para uso clínico e a estabilidade de muitos alérgenos alimentares são problemas que limitam a sua aplicação de modo mais amplo.

Os testes de provocação oral sob supervisão médica, em ambiente seguro, são o padrão-ouro para o diagnóstico, devendo obedecer a protocolos já existentes, que variam conforme o alimento e a idade.O teste cutâneo e os testes de provocação oral são atributos do especialista, pois podem desencadear reações sistêmicas.

Os testes *in vitro* são laboratoriais. As IgE humanas são imunoglobulinas que circulam no sangue periférico como monômeros, cuja concentração independe da idade, constitui cerca de 0,0005% das imunoglobulinas séricas no adulto e requerem métodos sensíveis e específicos. Ainda que os níveis de IgE sérica total estejam baixos, podem ser detectados valores aumentados de IgE específica para um alérgeno.

A possibilidade de produção de alérgenos recombinantes e em alto grau de pureza (componentes de alérgenos) tem facilitado o desenvolvimento de novos métodos para diagnóstico de alergia. Atualmente, a maior parte dos alérgenos principais, e mesmo muitos dos alérgenos menores, podem ser purificados de suas fontes naturais ou produzidos como proteínas recombinantes, de forma a possibilitar a utilização desses alérgenos em testes diagnósticos, configurando avanços em direção à Alergia Molecular na prática clínica.

Em Consenso, o grupo de experts da *World Allergy Organization* (WAO) destaca três aspectos principais para usar esta tecnologia para diagnóstico:

(1) possibilidade de distinguir entre sensibilização primária, genuína, e sensibilização por reatividade cruzada (o que não pode ser feito com extratos naturais), ajudando o clínico a decidir se um alérgeno, poucos alérgenos relacionados ou múltiplos alérgenos diferentes devem ser considerados;

(2) determinar se as reações alérgicas são causadas por alérgenos associados a risco de anafilaxia grave ou a reações mais leves, particularmente na área de alergia alimentar, podendo diminuir a necessidade de testes de provocação oral e melhorar as recomendações para os pacientes;

(3) auxiliar na escolha dos pacientes e dos alérgenos mais apropriados para imunoterapia bem sucedida.

A quantidade de informações obtidas com o diagnóstico molecular de alergia pode ser complexa, sendo importante treinamento dos alergistas no uso e interpretação desta nova tecnologia, devendo ser os resultados interpretados sempre à luz da história clínica.

O diagnóstico molecular de alergia pode ser realizado pela medida de anticorpos IgE a alérgenos individuais, tecnologia denominada de *singleplex*, ou através de plataforma desenvolvida para medida simultânea de IgE para painel de alérgenos purificados, naturais ou recombinantes, de variadas fontes alergênicas, em um único ensaio, tecnologia designada como *multiplex*. No Brasil, dispõe-se dos sistemas ImmunoCAP e ImmunoCAP-ISAC (Immuno-Solid Phase Allergen Chip) (Thermo Fisher), que são plataformas *singleplex* e *multiplex*, respectivamente. O ImmunoCAP é um método totalmente automatizado, que baseia-se no uso de fase sólida com alta capacidade de ligação ao alérgeno, na qual é colocada quantidade de alérgeno em excesso, tornando-se um método de alta sensibilidade, reprodutível, cujo uso permite que quantidades bem pequenas de IgE possam ser detectadas, com mínima ou nenhuma interferência de anticorpos específicos de outros isotipos, particularmente IgG. Como é um método quantitativo, pode ser utilizado para monitorização da resposta IgE ao longo do tempo. O ISAC é uma plataforma de imunoensaio miniaturizada, onde alérgenos são imobilizados em um chip de *microarray* que detectam a ligação da IgE específica por meio de imagens fluorescentes, com disponibilidade limitada.

O potencial do diagnóstico molecular de alergia tem especial valor na avaliação de pacientes com alergia alimentar, em particular alergia a frutas e legumes, incluindo avaliação das síndromes pólen-alimento e látex-alimento.

Algumas famílias de alérgenos de plantas foram identificadas como tendo alto potencial de induzir anafilaxia. Desta forma, a análise do perfil de reatividade IgE para as diferentes famílias de alérgenos de plantas pode auxiliar na definição de riscos.

Estudo da reatividade cruzada IgE é uma área em que tem havido grandes avanços. Nesse grupo, podem ser incluídas a tropomiosina e a parvalbumina. A tropomiosina é alérgeno principal do camarão, podendo causar reações alérgicas graves à ingestão deste alimento, que apresenta homólogos com alto grau de identidade de sequência (80 a 82%) em ácaros (alérgeno Der p 10) e baratas (alérgenos Bla g 7 e Per a 7). De forma semelhante, a parvalbumina é um alérgeno conservado em várias espécies de peixes, associado à presença de reatividade cruzada IgE e sintomas clínicos com ingestão de vários peixes. É importante destacar que a tropomiosina e a parvalbumina são proteínas muito estáveis, resistentes à temperatura e à digestão em meio ácido.

Exemplos de IgE ImmunoCAP (grupos de triagem e componentes alérgenos) para alergia alimentar:

Múltiplo	Específico	Componentes de alérgenos
Alimentos infantis (fx5)	Clara de ovo (f1)	nGal d2, ovalbumina (f232) nGal d1, ovomucóide (f233) nGal d3, conalbumina (f323)
	Leite (f2)	nBos d4, alfa-lactoalbumina (f76) nBos d5, beta-lactoglobulina (f77) nBos d8, caseína (f78) nBos d, lactoferrina (f334)
	Soja (f14)	rGly m4, PR-10 (f353) nGly m5, beta-conglicinina (f431) nGly m6, glicinina (f432)
	Trigo (f4)	rTri a 19, Ômega-5 gliadina (f416)
	Amendoim (f13)	rAra h8, PR-10 (f352) rAra h1 (f422) rAra h2 (f423) rAra h3 (f424) rAra h9, LTP (f427)
	Peixe (f3)	rCyp c1, Parvalbumina (f355) rGad c1, Parvalbumina (f426)
Frutos do mar (fx2)	Camarão (f24)	rPen a1. Tropomiosina
	Mexilhão azul (f37)	
	Atum (f40)	
	Salmão (f41)	

Outros marcadores sorológicos vêm sendo estudados no sentido de permitirem a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar ou do seu acompanhamento, entretanto, poucos estão disponíveis na prática clínica. Entre eles: a quantificação de histamina liberada por basófilos, a determinação dos níveis de anticorpos séricos IgG e IgG4 específicos, a pesquisa e a quantificação de complexos antígeno-anticorpo, a determinação da expressão de CD63 em basófilos, e, também, a determinação dos níveis de anticorpos IgA anti-gliadina, anti-transglutaminase e anti-endomísio.

Assessoria Científica – Lab Rede

Referência

1. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008;31(2):64-89.
2. Arruda LK et al.Diagnóstico molecular de alergia. Braz J Allergy Immunol. 2013;1(4):187-94.
3. Ramos REM, Kyra BRS, de Oliveira CM. Alergia alimentar: reações e métodos diagnósticos. J Manag Prim Health Care 2013;4(2)54-63.