



Journal of **FOOD ALLERGY**

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Junho 2015 - Volume 4 - Número 2

DERMATITE ATÓPICA

ASMA BRONQUICA INDUZIDA POR ALERGIA ALIMENTAR



JOURNAL OF FOOD ALLERGY

EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBBA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor Aderbal Sabrá.....	022
DERMATITE ATÓPICA.....	023
ASMA BRONQUICA INDUZIDA POR ALERGIA ALIMENTAR.....	029

COMENTÁRIO DO EDITOR

A Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

A partir deste número esses artigos serão impressos apenas em português, quando se tratarem de artigos de revisão. Os artigos originais serão publicados na língua de origem de seus autores (português, inglês ou espanhol), com os respectivos resumos em inglês.

Sendo assim, temos o prazer de oferecer aos nossos leitores, a partir deste número a coletânea de temas clínicos sobre a alergia alimentar, transcritos em sua totalidade da obra original.

Neste número do JFA será abordado o primeiro grupo de causas de alergia alimentar mediadas por mediação mista, com os temas:

- DERMATITE ATÓPICA;
- ASMA BRONQUICA INDUZIDA POR ALERGIA ALIMENTAR.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

DERMATITE ATÓPICA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

A pele é um dos maiores órgãos alvos envolvidos em reações provocadas por AA. Suas manifestações clínicas incluem apresentações como dermatite atópica, urticária e angioedema, dermatite herpetiforme e Síndrome de Frey.

A dermatite atópica (DA) é uma lesão na pele pruriginosa com predileção por áreas extensoras do corpo. A DA é um distúrbio cutâneo inflamatório caracterizado por eritema, edema, prurido intenso, exsudação, formação de crostas, descamação e na cronicidade à liquefação da pele. Nos estágios agudos ocorre a vesiculação intra-epidérmica (espongiose). É uma doença bastante comum, principalmente na infância, afetando de 10-20% das crianças nos países desenvolvidos. Entre 40-60% dos pacientes com essa dermatose apresentam manifestações alérgicas respiratórias associadas.

A etiopatogenia da DA ainda não está completamente esclarecida sendo considerada doença multifatorial, com fatores intrínsecos e extrínsecos envolvidos em sua gênese. Em relação à imunidade humoral, o principal achado laboratorial é um aumento da IgE sérica total, em percentual que varia de 70-80% dos casos. Alguns autores correlacionam os títulos séricos totais de IgE com a gravidade das manifestações químicas o que, entretanto ainda não está bem definido.

A DA é uma doença cutânea inflamatória que, habitualmente ocorre em pacientes com história familiar ou pessoal positiva de atopia, sendo mais frequente em lactentes, e sua prevalência e gravidade, em geral declinam com a idade. Em lactentes e crianças menores, predominam o eczema atópico agudo (eritema, exsudação e vesiculação), acometendo principalmente couro cabeludo, face e superfície extensora dos membros. É típico no lactente jovem as lesões eczematosas nas bochechas. Já nas crianças mais velhas e adultos predomina o eczema atópico subagudo ou crônico (escoriações, liquenificação, pouca ou nenhuma exsudação) e as lesões localizam-

se preferencialmente em flexuras.

Enquanto que no primeiro caso de DA aguda predominam as reações mediadas por IgE, via Th2, na dermatite crônica predominam os achados de reação mediada por Th1.

A exposição a um animal de estimação peludo pode conferir proteção contra o desenvolvimento de sensibilização alérgica. A exposição desde cedo pode reduzir a incidência de dermatite atópica e fornece nova informação a respeito do potencial imunológico e genético. Por um lado existem fortes evidências que a possibilidade de existir indução de tolerância pela exposição ao cachorro, seja pelo aumento da produção de IL-10 ou modificação das respostas Th2, dependente de lipopolissacarídeos ambientais deixado pelas fezes do animal. Por outro lado, o efeito protetor da exposição ao cachorro pode ser genotipicamente específico. Maiores entendimentos do mecanismo que modifica o desenvolvimento imunológico para promover tolerância na infância pode ser uma orientação para novas estratégias preventivas da doença atópica. Existe uma hipótese de que um consumo reduzido de antioxidantes (frutas e vegetais), aumentado de ômega 6 (margarina, óleo vegetal) e a redução do ômega 3 (óleo de peixe) têm contribuído recentemente no aumento de casos de asma e doença atópica. Os lipídios exercem complexos e numerosos efeitos pró-inflamatórios e resposta imunológica. Também têm sido sugerido que a dermatite atópica está associada com um defeito de uma enzima que atua no metabolismo lipídico. Portanto a intervenção na dieta pode reduzir o risco de asma, dermatite atópica e outras atopias. Embora a asma e atopia tenham a determinação genética, está sozinha e não pode ser a explicação, já que todo avanço científico e tecnológico, há um aumento considerável na prevalência de doenças atópicas que pode ser explicado por uma variação ambiental e pelo estilo de vida do hemisfério ocidental, com o consumo reduzido de vegetais principalmente de batatas e vegetais verdes. Embora seja conhecido

que, pacientes portadores de dermatite atópica possam apresentar períodos de agravamento da doença, com piora das lesões e aumento da coceira, ainda não se determinou ao certo que mecanismos são responsáveis por este agravamento imprevisível. Sabe-se que mudanças climáticas, fatores emocionais e alimentos podem estar implicados nesta piora. Quanto à participação dos alimentos na piora da DA sabe-se que os mais agressivos são o leite e seus derivados, a soja, o chocolate, os ovos e o trigo. A exclusão dos alimentos agressores permitiu melhora progressiva do quadro. Estas observações sugerem que os alimentos podem desempenhar papel importante no agravamento das lesões cutâneas de pacientes portadores de dermatite atópica. O ressecamento da pele é um dos fatores que mais contribuem para a piora da dermatite atópica. Durante o inverno, a exposição ao clima seco e banhos mais longos e quentes, com uso excessivo de sabonáceos, faz com que se acentue o ressecamento da pele, tornando-a mais vulnerável ao aparecimento da dermatite atópica, por causa da facilidade da penetração de substâncias irritantes do meio ambiente. Poeira, produtos de limpeza e de higiene pessoal, além de bactérias, são alguns exemplos de fatores desencadeadores. O resultado é de vermelhidão e prurido intenso, por vezes, fissuras nas dobras de pernas e braços, rosto, mãos e pés. Todos esses fatores associados atrapalham o sono e o desempenho na escola, no trabalho e em casa, causando irritabilidade constante e prejudicando a saúde física e mental dos pacientes. A atividade social está comprometida bem como as relações interpessoais devido ao sentimento de inferioridade que assalta a adolescente ou o adolescente com um rosto desfigurado pelos eczemas. Algumas medidas podem ser úteis para amenizar os sintomas ou prevenir o aparecimento de outras crises. Tomar banhos menos demorados e mornos; utilizar hidratantes e sabonetes neutros; hidratar o corpo logo após o banho, para repor a oleosidade perdida; não usar buchas; evitar roupas de tecidos sintéticos, que abafam a pele; manter a casa arejada e livre da poeira são alguns hábitos que auxiliam no tratamento da doença. O peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e a acetilcolina coexistem em fibras simpáticas pós-ganglionares envolvidas no controle da secreção de suor e foram implicados no prurido característico pós-sudorese na pele lesada dos pacientes com dermatite atópica,

sendo a ação do VIP dependente da histamina mastocitária. Esses neurotransmissores parecem estimular sinergicamente o prurido ao entrar em contato com fibras receptoras sensibilizadas na pele cronicamente inflamada dos pacientes com DA. A substância P está presente em quantidades aumentadas na pele lesada na DA e têm um papel importante na liberação de IFN-gama e IL-4, exercendo um discreto efeito pró-inflamatório na resposta de células T. Este tipo de reação é tipicamente bipolar Th1-Th2.

O LÁTEX E AS LESÕES DE PELE

Durante os últimos anos, observou-se que pelo uso contínuo do látex em produtos de manuseio médico, aumentou consideravelmente o número de reações adversas a este tipo de borracha. Essas reações alérgicas são mediadas por IgE específicas para os antígenos do látex. Desde a primeira reação de hipersensibilidade imediata ao látex descrita por Stem em 1997, que essa substância têm sido relacionada com urticária generalizada, rinite, conjuntivite, asma e choque anafilático.

Relatos apontam a crescente incidência das reações alérgicas tipo I aos alérgenos do látex, os quais são de origem proteica e estão contidos nos componentes proteicos da seiva natural extraída da seringueira *Hevea brasiliense*, fonte da borracha natural. As reações alérgicas do tipo I ou de hipersensibilidade imediata, são mediadas por anticorpos da classe IgE. Tais reações ocorrem devido à estimulação dos mastócitos teciduais e seus análogos na circulação, os basófilos. A ativação de mastócitos e basófilos é iniciada mais caracteristicamente quando o antígeno específico aglutina as moléculas IgE na superfície pré-fixada destas células. A sequência típica de eventos na hipersensibilidade imediata é a seguinte: produção de IgE pelos linfócitos B em resposta à primeira exposição a um antígeno, chamada sensibilização imediata, seguida de ligação da IgE a receptores específicos nas superfícies de mastócitos e basófilos e a finalmente a interação com o antígeno reintroduzido com a IgE ligada, levando à ativação das células e liberação de mediadores, podendo acarretar manifestações cutâneas, pulmonares ou sistêmicas. Este princípio imunológico rege todas as reações de alergia do tipo I. A sensibilização pelo látex ocorre quando há um contato repetitivo, estimando-se ser necessário uma exposição de 6

meses a 15 anos para seu desenvolvimento. Estudos demonstram a existência de um vasto grupo de risco para desenvolver reações de hipersensibilidade ao látex, compreendido por indivíduos intensamente expostos aos alérgenos do látex, principalmente profissionais da área da saúde e paciente submetidos freqüentemente a estudos diagnósticos e terapêuticos que entram em contato com o látex.

FISIOPATOLOGIA

Muitos pacientes com dermatite atópica têm elevado número de eosinófilos circulantes e aumento sérico de IgE. Outros achados sistêmicos da dermatite atópica incluem o seguinte: aumento da secreção de histamina pelos basófilos; aumento da expressão CD23 nas células mononucleares; ativação crônica de macrófagos com aumento da secreção de granulócitos pelo GM-CSF, aumento da prostaglandina E2 e IL-10; aumento da secreção de IL-4, IL-5, IL-13 pelas células TH2; diminuição da secreção de interferon gama pelos linfócitos; aumento da sérico das citocinas de IL-2 e aumento sérico dos eosinófilos.

Quase 80% das crianças com dermatite atópica, eventualmente desenvolvem rinite alérgica ou asma sugerindo um link comum entre alergia respiratória e a dermatite atópica. Estes achados aumentam a questão de que a sensibilização alérgica da pele favorece a predisposição de doença alérgica respiratória por causa de seus efeitos na resposta sistêmica alérgica. O mecanismo que determina a localização da doença alérgica não é compreendido completamente, mas provavelmente depende em parte dos determinantes genéticos que influenciam o caminho da sensibilização alérgica, depende da expressão de fatores quimioatraentes e da expressão de receptores de células T de memória em busca de seu "homíng".

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A dermatite atópica afeta 2-8% das crianças e ocorre em três estágios, com manifestações razoavelmente distintas. Mas freqüentemente, começa na lactância, em geral durante os primeiros 2-3 meses de vida. Às vezes, o início se dá apenas no segundo ou terceiro ano; 60% dos pacientes são afetados antes do primeiro ano de idade e 90% antes de cinco anos. As primeiras lesões são manchas exsudativas e eritematosas nas bochechas, com extensão subsequente para o resto da face, pescoço, pulsos,

mãos, abdome e faces extensoras dos membros. O envolvimento das regiões flexoras costuma aparecer depois, mas pode ocorrer como dermatite poplíteia ou antecubital no início da vida. O prurido é acentuado; o lactente afetado faz esforços incessantes para coçar esfregando a face na roupa de cama e contra os lados do berço. Esse traumatismo da pele leva rapidamente a exsudação e formação de crosta; uma infecção secundária é comum e pode ser extensa. Os sintomas cutâneos surgem após provocações com alimentos em 50-90% dos lactentes e crianças que possuem dermatite atópica e concentrações séricas de IgE altas. No total, 20-30% dos pacientes com eczema apresentam hipersensibilidade alimentar a um ou mais dos alérgenos comuns. O rubor eritematoso parece ser acompanhado de prurido intenso, que resulta em coçadura e então, no aparecimento das lesões cutâneas típicas do eczema. A dermatite atópica mostra tendência à remissão aos 3-5 anos de idade. Na maioria dos casos, a doença torna-se menos intensa aos 5 anos; em alguns, um eczema leve a moderado persiste nas fossas antecubitais e poplíteas e permanecem por longo período. Com o passar da idade há uma tendência ao ressecamento e espessamento da pele nas áreas mais envolvidas, sobretudo nas fossas antecubitais e poplíteas, no pescoço, na frente, nas pálpebras, nos pulsos e dorsos das mãos e dos pés. A face assume uma coloração esbranquiçada à medida que a permeabilidade e dilatação capilares aumentadas resultam em edema e empalidescimento dos tecidos circundantes, o que às vezes se denomina "máscara da dermatite atópica". A hiperpigmentação da pele, a descamação e a liquenificação tornam-se proeminentes. O prognóstico é pior em crianças com dermatite intensa, história familiar de dermatite atópica, asma ou rinite alérgica associada e início antes de 1 ano de idade e em meninas. Há forte tendência a remissão prolongada na 4ª e 5ª décadas de vida. Eritema, edema, e limo são típicos de crianças com dermatite atópica na face. Já o envolvimento periorbital e palpebral são comuns nas crianças, mais velhas com dermatite atópica. A incessante coceira causa insônia e irritabilidade. Pacientes com dermatite atópica têm um risco aumentado para o desenvolvimento difuso cutâneo de impetigo estafilocócico, infecção por herpes simples, infecção por molusco contagioso, que são relatados por sua pobre função de barreira de pele e alterações cutâneas.

DIAGNÓSTICO

Antes de avaliar um paciente com provável AA, outras causas potencialmente possíveis de causar dermatite atópica devem ser pensadas, como causas físicas, os agentes infecciosos, drogas, alérgenos inalantes, picaduras de insetos, doenças sistêmicas. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com estas causas.

O alimento suspeito de causar dermatite atópica aguda é identificado frequentemente pela relação temporal de ingestão ao desenvolvimento de lesões atópicas. Geralmente, sintomas começam dentro de 2 horas depois de ingestão da comida suspeitada. Depois que várias ingestões acontecem, tipicamente a família do paciente notará a relação. Comidas geralmente implicadas por desafios como causando dermatite, incluem a lista típica de ovo, amendoim, leite, trigo, soja, peixe e moluscos.

Diferentemente de outras doenças cutâneas, não há teste laboratorial ou lesão primária ou específica de eczema atópico capaz de identificá-lo de forma incontestável. Em geral, o diagnóstico baseia-se numa série de critérios clínicos cuja complexidade torna difícil seu emprego em estudos epidemiológicos. Sabe-se, por exemplo, que formas leves da doença podem passar despercebidas ou ser esquecidas com o passar do tempo, e que, em crianças com o passar da idade o eczema atópico pode ser confundido com outras afecções dermatológicas. Além disso, as várias denominações do eczema atópico podem aumentar a confusão e dificultar sua identificação. Quando o prurido é intenso e as lesões típicas, o diagnóstico é fácil. Uma história familiar positiva, o achado de concentração sérica de IgE elevada e de anticorpos reagentes contra vários alimentos e substâncias inalantes, a presença de eosinófilos e a demonstração de dermatografismo branco sustentam o diagnóstico. Estudos epidemiológicos recentes avaliaram a frequência de eczema atópico em várias localidades no mundo e mostraram diferenças na sua prevalência. Assim como a asma, as taxas de prevalência de eczema atópico têm aumentado. Entretanto, o emprego de diferentes definições de eczema atópico e os diferentes métodos na identificação dos “doentes” está entre os fatores que muitas vezes tornam as comparações impossíveis. Recentemente, o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) elaborou um questionário escrito, auto-aplicável e de fácil leitura e aplicabilidade,

capaz de identificar pacientes com eczema atópico. Tal fato tem permitido sua utilização em estudos epidemiológicos. Assim, a aquisição de um instrumento padronizado permitiu, pela primeira vez, a determinação da prevalência da dermatite atópica ao redor do mundo. A primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, permitiu conhecer a magnitude da prevalência do eczema atópico em várias partes do mundo e reunir casuística até então nunca avaliada. Centros de 56 países participaram desta fase. Na faixa etária de 6 a 7 anos foi observada a maior prevalência do eczema atópico. A prevalência foi analisada tomando como base dois critérios utilizados: o “critério combinado” (manchas com coceira na pele que aparecem e desaparecem nos últimos doze meses) e o “diagnóstico médico” de eczema atópico.

TRATAMENTO

Após o diagnóstico da AA como causa da DA, o alérgeno causador deve ser retirado da dieta do paciente, sendo necessário o acompanhamento de um nutricionista para substituição do mesmo com uma dieta adequada. O paciente tem que estar instruído a respeito de uma ingestão acidental e suas possíveis consequências, tais como anafilaxia e reações respiratórias, sendo necessário um plano de emergência nesses casos com epinefrina, antihistamínicos que devem estar disponíveis a toda hora e serem portados pelo paciente que saberá como utilizá-los.

A terapia com imunomoduladores tópicos provoca menos efeitos colaterais que as pomadas e cremes de corticóide. Os Imunomoduladores tópicos atuam seletivamente sobre as substâncias que desencadeiam a doença, sem provocar os efeitos colaterais verificados com o uso de corticóide tópico.

Embora sejam reconhecidamente eficazes nas crises de dermatite, as pomadas e os cremes de corticóide, quando usados em longo prazo penetram na pele causando diversos danos, como atrofia e estrias.

Além disso, esses anti-inflamatórios também podem espalhar a doença para outras regiões do corpo por absorção sistêmica. Os imunomoduladores tópicos conseguem a mesma eficácia dos corticóides no controle das crises de dermatite, porém, por praticamente não provocarem efeitos colaterais, são mais seguros, especialmente para as crianças. As novas drogas, que incluem o tacrolimo e o pimecrolimo, iniciam a liberação de certas citocinas (substâncias



que regulam a resposta imunológica) nas células inflamatórias, agindo diretamente na fonte da inflamação. O pimecrolimo e tacrolimo tó-pico são estereóides confiáveis e têm sido cada vez mais usados como terapia de primeira escolha. Entretanto o FDA está investigando relatórios de malignidade em crianças e adultos que usaram esses medicamentos. Um estudo com formulação oral de pimecrolimus, em não humanos, demonstrou a ocorrência de linfoma em macacos expostos a baixas doses, a qual representa trinta vezes o máximo recomendado para

dose hu-mana. Na base de malignidade na população geral dos EUA para tacrolimo e a incidência de linfoma não – Hodgkin na base de pessoas/anos da exposição à pimecrolimo, não existem evidências de aumento de incidência de linfoma com aplicação de curto prazo ou longo prazo intermitente de tacrolimo e pi-mecrolimo. É importante reforçar a necessidade de tratamento adjunto para dermatite atópica, incluindo hidratação, avaliação da alimentação e inalantes alérgenos.



LEITURA RECOMENDADA

Beltrani, Vicent S. Clinical Features of Atopic Dermatitis. Immunology and allergy clinics of North America, volume22, number 1, February 2002.

Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24: 631-644.

Camelo-Nunes I, Wandersen GF, Melo KC, et al. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. J. Pediatr. (Rio de J.) 2004; 80:60-64.

Cookson Wocm, Harper JI, Moffatt MF. Genetics of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am 2002; 22: 199-209.

Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. J.Allergy Clim Immunol 2005;115:1109-17

Flohr C, Johansson SGO, Williams H, Wahlgren CF. How atopic is atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(1): 150-8.

Fonacier L, Spergel J, Charlaeswoth EN, et al. Report of the Topical Cal-cineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthama anda Immunology and the American Academy of Allergy, asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1249-1253.

Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. J. Allergy Clin Immunol 2004; 113:307-14.

Koblenzer CS. The Emotional Impact of Chronic and Disabling Skin Disease: A Psychoanalytic Perspестive. Dermatol Clin 2005; 23:619-627.

Pallanti S, Lotti T, Urpe M. Psychoneuroimmunodermatology of atopic Dermatitis from Empiric Data To The Evolutionary Hypothesis. Der-matol Clin 2005; 3:695-701.

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Henrik N, Perregaard A. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. J.Pediatr 2004; 145:612-6.

Scheinder LC. New Treatment for atopic dermatitis. Immunology and Allergy Clinics of North America 2002; 22(1): 55-61.

Viljanem M, Pohjavuori E, Haahtela T, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic ecezema-dermatitis syndrome. J Allergy Clin Immunol, 2005,115: 1254-9.

ASMA BRONQUICA INDUZIDA POR ALERGIA ALIMENTAR

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

A AA resulta de um distúrbio imunológico provocado pelo alimento ingerido ou aspirado que se exterioriza por uma mani-festação clínica em qualquer órgão de choque do indivíduo. Quando o distúrbio imunológico ativa indistintamente resposta Th1 e Th2, dizemos que a resposta imune é mista, como ocorre na asma induzida por AA onde os órgãos de choque foram os pulmões.

As relações entre AA e manifestações respiratórias têm si-do estudadas. Os indicativos que temos, ainda hoje, nos mos-tram que embora as manifestações respiratórias sejam comuns em pacientes com AA, a intimidade de seus mecanismos imu-nológicos não está bem esclarecida.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos recentes têm documentado o aumento da preva-lência de doenças alérgicas em várias partes do mundo. No Brasil, foram determinadas pela pri-meira vez como parte de um estudo internacional e revelaram as prevalências de diag-nóstico médico de asma em 12% da população, rinite alérgica em 39% e eczema atópico ocorrendo em média de 8% da po-pulação.

A asma é uma doença altamente prevalente, e uma causa significativa de morbidade e mortalidade na população, especi-almente nos centros urbanos. Está estimado que os sintomas respiratórios induzidos por alimentos ocorrem em aproxima-damente até 29% das crianças que desenvolvem asma e sinto-mas respiratórios durante testes com estes alimentos.

A prevalência da verdadeira AA associada à asma é des-conhecida.

Seis alérgenos foram avaliadas para IgE específico, como sendo os mais comuns em provocar AA e asma: o ovo, o leite, a soja, o amendoim, o trigo e o peixe. Não existe prevalência de sexo ou raça.

FISIOPATOLOGIA

As manifestações clínicas da AA no trato respiratório pode ser resultado de um fator imunológico mediado pela interação de antígenos do alimento com elemen-tos contíguos do tecido linfóide associada à mucosa tanto no sistema MALT quanto no sistema GALT, resultando em resposta imunológica no órgão alvo afetado. Estes parecem ser modulados por desequilíbrios relativos ao paradigma Th1/Th2, que será o determinante final que governa a expressão da AA.

As desordens clínicas associ-adas com a AA neste caso apresentam-se como mediadas por mecanismos mistos IgE e não-IgE.

Fatores dietéticos ganharam um recente interesse por serem um possível fator de risco para a ocorrência da asma em crian-ças e adultos. Os alimentos geral-mente induzem reações alérgi-cas pelo contato físico direto através da pele ou na boca e após sua ingestão. O reconhecimento de crianças com AA, que pa-recem desenvolver sintomas quando estão no mesmo ambiente onde um alimento esteja sendo preparado, sugeriu que o ali-mento nesta circunstância poderia ser absorvido pela via respi-ratória como um aero-alérgeno.

O mecanismo da asma induzida pela AA é pouco claro. Há algumas possibilidades. Primeiro, as partículas pequenas do alimento podem ser inala-das pela via aérea durante a mastiga-ção. Alternativamente, o alimento pode entrar na via aérea em consequência do refluxo gastro-esofágico que coex-iste fre-qüentemente com a asma. Em qualquer uma destas maneiras, os alérgenos do alimento podem di-retamente estimular as célu-las de resposta imune do sistema MALT das vias aéreas superi-ores que induz-irem uma reação de resposta imunológica nas vias aéreas inferiores. Por outro lado às proteínas poten-cial-mente alergênicas também podem alcançar os pulmões após absorção anômala no trato digestivo,

chegando aos pulmões pela circulação sanguínea ou ainda através da resposta imune onde os antígenos alimentares entram pela Placa de Peyer, promovendo a resposta imune que levaria seus linfócitos ativamente para o órgão de choque, no caso os pulmões. Crianças e adolescentes com AA podem desencadear sintomas respiratórios e asma por inalarem alérgeno enquanto o alimento está sendo preparado na cozinha, principalmente durante a fervura, cozimento ou fritura do alimento.

ASMA OCUPACIONAL NA INDÚSTRIA DE ALIMENTO

A exposição ocupacional ao alimento aerossolizado pode conduzir ao desenvolvimento de asma na vida adulta. Estima-se que uma parcela de 10% da asma do adulto está relacionada à exposição ocupacional. Um exemplo importante é a asma do padeiro, que resulta da exposição deste aos grãos ou ao amido do cereal transportado no ambiente de trabalho, resultando em contaminação por via aérea. A prevalência dos sintomas está relacionada ao nível de exposição à alérgenos aerossolizados no ambiente. Os trabalhadores com este problema tosse e têm formigamento somente na associação com exposição às proteínas aerossolizadas do trigo. Outro exemplo é o grupo de proteínas do ovo. A asma ocupacional devido às proteínas aerossolizadas do ovo ocorre nos trabalhadores de confeitarias e nos processadores do ovo.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

O alimento induzindo a asma é muito comum em crianças jovens, principalmente em associação com dermatite atópica. O quadro de AA pode ser subclínico, causando hiperreatividade brônquica sem todos os sintomas clássicos da asma.

Os principais sintomas broncopulmonares assemelham-se à asma e consistem no broncoespasmo, dispnéia e hipersecreção de muco. Há também o risco de anafilaxia generalizada.

A asma é o sintoma respiratório mais comum, capaz de causar anafilaxia induzida por alimentos, mas é raramente um sintoma isolado. Ocorrem geralmente em associação com outras manifestações clínicas tais como cutâneas ou sintomas gastrointestinais.

A rinite gustatória é causada por reflexo neurogênico nas pessoas que experimentam a rinite aquosa profusa ao comer, principalmente comida temperada.

DIAGNÓSTICO

Na avaliação de um indivíduo alérgico, a história clínica tem papel fundamental. Ela permite verificar, além da história natural da doença em questão, quais são os fatores desencadeantes e agravantes nela envolvidos, ponto importante no estabelecimento futuro de planos de tratamento.

Estudos recentes, entretanto, têm apontado índices falso-positivos de até 22,6% quando se utilizam apenas dados de história clínica para o diagnóstico de doenças alérgicas. Por conta disso, muitos profissionais têm se valido de exames laboratoriais confirmatórios para estabelecer o diagnóstico das doenças alérgicas com maior precisão.

A AA é diagnosticada caso haja um histórico de reações imediatas ao menos em duas ocasiões dentro de uma hora da exposição oral ao alimento. Esta é a situação da alergia mediada por IgE. Essas histórias são confirmadas por qualquer teste de pele (prick-teste) positivo ou anticorpos detectáveis de IgE no soro (RAST). Se a AA que produz asma tem mediação não-IgE, esses sintomas podem demorar dias para seu aparecimento e a história perde muito seu valor. Os exames de confirmação dependem de um estudo duplo-cego.

Os achados laboratoriais mostram positividade tanto para as provas imunológicas mediadas por IgE como para provas não-IgE. Neste último caso a negatividade dos testes para reação mediada por IgE indicam indiretamente resposta não-IgE.

A prevalência da sensibilização ao alimento e a provável alergia ao alimento estão aumentadas nos pacientes com asma. Embora a verdadeira alergia ao alimento seja trabalhosa para ser evidenciada, pois requer estudo duplo-cego, a sensibilização ao alimento é mais fácil de ser determinada, requerendo simplesmente uma amostra do soro do paciente e a positividade do exame.

TRATAMENTO

Crianças com asma que foram sensibilizadas por pelo menos um alimento têm uma taxa mais elevada de hospitalização e requerem uso de medicamentos como corticóides com maior frequência do que as crianças que têm asma sem serem sensibilizadas a alimentos. Há uma tendência para a necessidade de mais medicamentos no grupo sensibilizado por alimentos. Não há nenhuma diferença significativa

na qualidade de vida, de utilização do cuidado com a saúde e de uso do medicamento quando se compara este grupo de asma por alimentos com a asma mediada simplesmente por IgE específico.

Diversos estudos demonstram que o útero reconhece alérgenos no início da gestação. O sistema imune da mucosa gas-trintestinal é extremamente eficiente na regulação seletiva do Th2-dependente da imunidade circundada do antígeno. O interessante, é que a dieta pode continuar para a vida toda.

A amamentação ao seio durante todo os primeiros seis meses da vida pode proteger contra o desenvolvimento da asma e outros mecanismos de doenças, na dependência de vários fatores de proteção transferidos da mãe para o filho, dentre eles o ácido graxo de cadeia longa e a IgA no leite materno. Os ácidos graxos de cadeia longa ajudam a proteger contra o desenvolvimento da inflamação, e a IgA ajuda no mecanismo da defesa para a infecção. Um fator aparente da alimentação ao seio é evitar a indução potencial do alérgeno de outros alimentos, como do leite de vaca, na dieta da criança. Crianças de famílias atópicas devem ser incentivadas a serem amamentadas até os primeiros seis meses de vida.

A habilidade dos alérgenos do alimento de se comportarem como aeroalérgenos têm duas implicações clínicas importantes. Primeiro quando a retirada do leite de vaca da dieta não resolve o problema por ser insuficiente para impedir reações alérgicas adicionais, que podem estar na dependência de outros alimentos. Em segundo, a exposição mesmo que de baixas concentração de alérgeno aerossolizado do alimento pode ser responsável para que os sintomas persistam e o paciente siga com clínica de asma crônica. Neste caso a retirada da proteína do leite vaca têm que ser completa. Isto será sempre necessário aos indivíduos com AA e asma mal controlada.

a) Terapia Anti-IgE e imunoterapia

A terapia de Anti-IgE e a Imunoterapia alérgico-específica (IAE) são poderosas e eficazes. Contudo, são frentes muito diferentes para o tratamento de doenças alérgicas.

Anti-IgE é um dos primeiros dos diversos novos métodos imunológicos para a terapia antialérgica. A IgE é fenótipo distinto em todos os pacientes que sofrem das doenças alérgicas: níveis aumentados no soro de IgE.

A terapia de Anti-IgE é uma aproximação que sensibiliza estudos que demonstram o papel da IgE como pivô no desenvolvimento da asma brônquica e de outras doenças alérgicas.

Experimentações mostraram que o anti-IgE é uma terapia eficaz para a pediatria e pacientes adultos com rinite alérgica e asma alérgica moderada a severa. Ela reduz com sucesso os níveis de IgE do soro e sintomas alérgicos, e aumenta a qualidade de vida de pacientes com rinite. Reduz a frequência de exacerbações da asma, e reduz as exigências para a medicação esteróide em ambos os grupos de pacientes. Sua importância se dá por sua segurança e boa tolerância.

Estes benefícios consideráveis da terapia anti-IgE são contrabalançados por algumas desvantagens. Anti-IgE não é curativa pois não inibe a fase da indução de uma reação imune alérgica ou indução à tolerância (imune) do alérgeno específico. Conseqüentemente, o tratamento com anti-IgE têm que ser repetido ou sustentado sempre que as respostas mediadas por alérgenos forem indicadas, por exemplo durante a estação do pólen ou antes do consumo de alérgenos do alimento.

Além disso, o anti-IgE alveja apenas um de muitos mediadores liberados durante uma cascata imune alérgeno-mediada, conseqüentemente faltando muitos fatores que são independentes de IgE. Na sustentação disto, os dados experimentais nos estudos com ratos, demonstraram que o desenvolvimento da doença alérgeno-mediada da via aérea pode ocorrer independentemente das células B, a produção de IgE ou a ativação de IgE pela célula mãe. Esse tratamento com anticorpos anti-IgE era ineficaz uma vez que uma resposta inflamatória robusta tinha sido estabelecida.

Na comparação, a IAE é uma aproximação que modula a resposta imune verdadeiramente, visando curar uma doença alérgica executando a tolerância (clínica) de alérgeno-específicos. É limitado por diversos fatores: A IAE é restrita a um diagnóstico muito completo que identifica claramente um alérgeno responsável ou a possibilidade de alérgenos recombinantes; A IAE não pode ser apropriada para muitos dos pacientes polisensibilizados, e o mais importante é que a IAE têm efeitos colaterais anafiláticos severos com conseqüências às vezes fatais, limitando sua aplicação especial para pacientes asmáticos. Por

estas razões, uma combinação da IAE com a terapia do anti-IgE pode ser uma opção muito bem sucedida para tratamentos futuros.

Os anticorpos anti-IgE não são alérgeno-específicos, e assim podem adicionar aos efeitos benéficos da IAE uma melhoria muito significativa para pacientes freqüentemente, multi-sensibilizados, que sofrem por estações longas do pólen e experimentam freqüentemente a comorbidade da via aérea inferior. O tratamento simultâneo com anti-IgE e IAE diminuirá os riscos de severo e efeitos colaterais, permitindo uma aplicação mais larga.

As experimentações futuras necessitam examinar a eficácia da terapia de combinação com anti-IgE e IAE em comparação com a medicação padrão para o tratamento de diversas doenças alérgicas. Além disso, a análise de custo/benefício das vantagens da adição do anti-IgE necessita ser executada. As novas áreas de indicações potenciais para esta combinação têm que ser investigadas, em especial aquelas em que

a IgE tenha um papel principal no desenvolvimento da doença.

A AA na infância requer dietas caras. Os pacientes têm risco de reações anafiláticas, e a asma pediátrica é associada freqüentemente com os níveis elevados de IgE no soro. Nesses casos, uma combinação da terapia anti-IgE com IAE pode ser muito valiosa, e nivelar custos reduzidos ao protocolo de tratamento com uma aproximação curativa com um risco limitado.

CONCLUSÃO

Os estudos futuros podem ajudar a elucidar o papel de sensibilização específica do alimento na morbidade da asma. Pode também ser interessante determinar qual antígeno específico da proteína da vaca que sensibiliza os indivíduos que poderia induzir à asma em populações selecionadas, promovendo assim um diagnóstico precoce e um melhor tratamento.

LEITURA RECOMENDADA

Baena-Cagnani C. E, Serra H, Teijeiro A, Croce J. S. Prevention of allergy and asthma. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2003; 3:51-57

Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003, 3:501-510

Morand CP, Raheison C, Kopferschmitt C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in school-children. *Allergy* 2005; 60: 1165-1171

O'Connell, E J. Pediatric allergy: a brief review of risk factors associated with developing allergic disease in childhood May, 2002

Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002; 57: 713-717

Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003, 3:211-215

Sabra A, Bellanti JA, Rais-Malka J, et al. IgE and non-IgE food allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2003; 90:71-6.

Spergel JM, Fiedler J. Food allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:149-67.

Wang J, Visness C, Sampson H. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 1076-80.