



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
Brasil

Rodrigues Cocco, Renata; Camelo-Nunes, Inês Cristina; Pastorino, Antonio Carlos; Silva, Luciana; Oselka S. Sarni, Roseli; Rosário Filho, Nelson Augusto; Solé, Dirceu  
Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar  
Revista Paulista de Pediatria, vol. 25, núm. 3, septiembre, 2007, pp. 258-265  
Sociedade de Pediatria de São Paulo  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038922011>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar

## Laboratorial approach in the diagnosis of food allergy

Renata Rodrigues Cocco<sup>1</sup>, Inês Cristina Camelo-Nunes<sup>2</sup>, Antonio Carlos Pastorino<sup>3</sup>, Luciana Silva<sup>4</sup>, Roseli Oselka S. Sarni<sup>5</sup>, Nelson Augusto Rosário Filho<sup>6</sup>, Dirceu Solé<sup>7</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar os exames laboratoriais disponíveis utilizados no diagnóstico da alergia alimentar mediada ou não por IgE.

**Fontes de dados:** Artigos publicados em base de dados PubMed e Embase (língua inglesa e portuguesa) nos últimos dez anos. As palavras-chave utilizadas como fonte de busca foram “alergia alimentar”, “diagnóstico” e “laboratório”, isolados e/ou associados.

**Síntese dos dados:** A abordagem diagnóstica das reações alérgicas a alimentos inclui história clínica completa, estudos laboratoriais, dietas de eliminação e desencadeamentos cegos com alimentos. Recentemente, a medida quantitativa de anticorpos IgE específicos a alimentos tem mostrado ser mais preditiva de alergia alimentar sintomática mediada por IgE. Níveis séricos de IgE específica a alimento que excedam os valores diagnósticos indicam que o paciente tem chance maior que 95% de apresentar uma reação alérgica se ingerir o alimento em questão. Estes “valores de decisão” foram definidos para alguns alimentos e resultados inconsistentes são obtidos ao se estudar diferentes populações. Os desencadeamentos com alimento, especialmente o duplo-cego controlado por placebo (DADCCP), representa a maneira mais confiável de estabelecer ou descartar o diagnóstico de hipersensibilidade alimentar.

**Conclusões:** Número crescente de aquisições tem melhorado o valor preditivo de alguns testes laboratoriais empregados no diagnóstico de alergias alimentares. Entretanto, até hoje, não há teste *in vitro* ou *in vivo* que mostre correlação completa com a clínica da alergia alimentar. O DADCCP continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico definitivo de alergia alimentar específica. São necessárias, urgentemente, novas abordagens diagnósticas válidas em pacientes com alergia alimentar confirmada por DADCCP positivo.

**Palavras-chave:** hipersensibilidade alimentar; imunoglobulina E; hipersensibilidade mediada por IgE; alérgenos; desencadeamento.

### ABSTRACT

**Objective:** Review the available laboratory tests used to assist in the diagnosis of IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergy.

**Data sources:** Papers in English and Portuguese published in PubMed and Embase, in the last ten years. Terms searched were “food allergy”, “diagnose” and “laboratory”, isolated and/or associated.

**Data synthesis:** The diagnostic approach to food allergy reactions includes a good medical history, laboratory studies, elimination diets and blinded food challenges. More recently, the use of a quantitative measurement of food-specific IgE antibodies has been shown to be more predictive of symptomatic IgE-mediated food allergy. Food-specific IgE serum levels exceeding the diagnostic values indicate that the patient is greater than 95% likely to experience an allergic reaction if he/she ingests the specific food. Such “decision point values” have been defined just for some foods and inconsistent results were obtained when allergy to the same food was studied in different centers. Food challenges, in particular the double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC), represent the most reliable way to establish or rule out food hypersensitivity.

**Conclusions:** A number of recent developments are improving the predictive value of some laboratory tests for the diagnosis of food allergies. However, to date, no *in-vitro* or *in-vivo* test shows full correlation with clinical food allergy and the DBPCFC remains the gold standard for the definitive diagnosis of specific food allergies. There is an urgent need for new and fundamentally improved diagnostic approaches, which must be validated in patients with food allergy confirmed by a positive DBPCFC.

**Key-words:** food hypersensitivity; immunoglobulin E; IgE-mediated hypersensitivity; allergens, challenge

<sup>1</sup>Mestre em Pediatria, médico da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM)

<sup>2</sup>Doutor em Medicina, médico da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM

<sup>3</sup>Doutor em Medicina, médico assistente do Instituto da Criança do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

<sup>4</sup>Professor titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

<sup>5</sup>Doutor em Medicina pela Unifesp-EPM e professor associado do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

<sup>6</sup>Professor titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal

do Paraná (UFPR)

<sup>7</sup>Professor titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM

Endereço para correspondência:

Dirceu Solé

Rua Mirassol, 236, apto. 72 – Vila Mariana

CEP 04044-010 – São Paulo/SP

E-mail: dirceusole.dped@epm.br

Recebido em: 16/4/2007

Aprovado em: 5/6/2007

## Introdução

Na avaliação diagnóstica das reações adversas a alimentos, a história clínica tem papel fundamental. O seu valor depende muito da capacidade de recordação dos sintomas por parte dos pacientes e da habilidade do médico em diferenciar as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar daquelas relacionadas a outras condições. Isto nem sempre é tarefa fácil e tem propiciado muitos erros diagnósticos. Além disso, com base nas informações obtidas pela anamnese, a investigação laboratorial poderá ser implementada, lançando-se mão de exames complementares para confirmação e/ou elucidação diagnóstica.

Os mecanismos imunológicos, ou reações de hipersensibilidade, envolvidos na gênese das manifestações clínicas das doenças alérgicas são: tipo I ou mediado por IgE; tipo II ou de citotoxicidade; tipo III ou por imunocomplexos; tipo IV ou celular. Na alergia a alimentos, estes quatro tipos de reações de hipersensibilidade podem ocorrer e são responsabilizados por manifestações clínicas distintas. Entretanto, para simplificar o seu manejo, as reações alérgicas decorrentes de alimentos são classificadas em: mediadas por IgE (exemplos: urticária, angioedema, algumas manifestações gastrointestinais como edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia, sintomas respiratórios como prurido ocular e lacrimejamento, congestão nasal e broncoespasmo e reações sistêmicas como a anafilaxia com hipotensão e choque); mistas (mediadas por IgE e células); e não mediadas por IgE (reações citotóxicas e as por imunocomplexos – ambas com evidências limitadas, reações mediadas por linfócitos T)<sup>(1)</sup>.

Na dependência dos mecanismos imunológicos envolvidos na gênese dos diferentes quadros de alergia alimentar, a abordagem laboratorial será distinta. Nesta revisão, será dado enfoque especial às reações mediadas por IgE.

## Alergia alimentar mediada por IgE ou de tipo I

Anticorpos IgE séricos específicos apresentam papel fundamental nas alergias alimentares IgE-mediadas. A IgE é produzida pela interação de vários tipos celulares após a exposição a antígenos, seja por via inalatória, cutânea ou parenteral. Uma vez acoplado às células apresentadoras de antígenos, o antígeno é processado e apresentado aos linfócitos T auxiliares (T<sub>H</sub>2), que, pela liberação de citocinas específicas, levam linfócitos B produtores de IgE à proliferação. As moléculas de IgE ligam-se a determinadas células, como mastócitos teciduais e basófilos, criando um estado de

sensibilização. Exposições posteriores ao mesmo antígeno acarretam a ligação cruzada de IgE (mastócitos/basófilos e epítomos do alérgeno), aumento do influxo de cálcio intracelular e liberação de mediadores pré-formados (histamina, proteases) e neoformados (leucotrienos, prostaglandinas). Esses mediadores induzem às alterações fisiológicas e anatómicas que caracterizam os sintomas alérgicos.

A determinação da IgE sérica específica auxilia na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE de tipo I ou anafiláticas. 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 (UniCAP®). A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo da sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando o alimento a ser utilizado no teste de provocação duplo-cego placebo controlado (DADCCP)<sup>(2,3)</sup>.

A determinação de valores para TC (diâmetro médio da pápula) e de IgE específica pelo UniCAP System®, capazes de detectar 95% dos casos de alergia alimentar mediados por IgE ao alimento suspeito, vem sendo descrita mais recentemente, na tentativa de dispensar o uso do teste considerado padrão-ouro no diagnóstico da alergia alimentar, o DADCCP<sup>(4,5)</sup>.

## Determinação de IgE específica

### *In vivo – testes cutâneos de hipersensibilidade imediata*

Os testes cutâneos têm sido utilizados há décadas para a medida da sensibilização aos alérgenos. São testes simples, rápidos e podem ser realizados no próprio consultório de médico treinado, mas requerem alguns cuidados em sua realização e interpretação. A utilização de extratos padronizados confere aos testes cutâneos valores preditivos positivos de, no máximo, 60%, mas raramente são negativos em reações IgE mediadas (valor preditivo negativo de até 95%)<sup>(6,7)</sup>.

Os dois maiores problemas dos testes cutâneos no diagnóstico da alergia alimentar são a quantidade reduzida de extratos padronizados disponíveis para uso clínico e a instabilidade de muitos alérgenos alimentares, problemas que, certamente, poderão ser resolvidos com a futura introdução de alérgenos alimentares recombinantes.

Após a introdução epicutânea do alérgeno, pela utilização de puntor apropriado, aguarda-se 15 minutos para a leitura. São considerados positivos os resultados com formação de pápula de induração com pelo menos 3mm de diâmetro médio, incluindo-se o controle positivo (solução de histamina)

e na ausência de pápula com o controle negativo (excipiente da solução). Não há restrição de idade para a realização dos testes cutâneos, entretanto, deve-se ter em mente que crianças menores de seis meses de idade podem não ter sido expostas a vários alimentos, com possibilidade de testes positivos apenas para aqueles a que foi sabidamente exposta.

A utilização de alérgenos *in natura* aplicados na pele do paciente pode ser útil naqueles com história clara de relação entre determinado alérgeno e sintomas e quando não se dispõe de extratos padronizados. Esta variação dos testes cutâneos, introduzida por Dreborg e Foucard em 1983 para frutas e vegetais frescos, recebeu a denominação de “*prick to prick*” e, à semelhança do teste cutâneo por puntura, deve ser acompanhado pelos controles positivo e negativo, para sua interpretação<sup>(8)</sup>. Para alguns autores, o uso do *prick to prick* para alimentos pode ser superior ao uso dos extratos comerciais<sup>(9,10)</sup>.

A realização dos testes cutâneos sofre algumas restrições, cabendo ao médico especialista avaliar cada caso. Entre as restrições destacam-se:

- Embora muito seguro, o teste cutâneo pode desencadear reações sistêmicas – segundo Valyasevi, em 33/100.000 testes cutâneos realizados<sup>(11)</sup>. Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes com história prévia de anafilaxia, entre os com asma ou quando são utilizados extratos não comerciais e não padronizados;
- Uso prévio de anti-histamínicos ou antidepressivos, recomendando-se sua suspensão pelo menos cinco dias antes da realização do teste cutâneo;
- Pacientes com dermatografismo evidente, o que poderia gerar resultados falso-positivos;
- Pacientes com lesões cutâneas extensas, distúrbios de coagulação ou em uso de beta-bloqueadores.

Na tentativa de definir a acurácia dos testes cutâneos no diagnóstico da alergia alimentar mediada por IgE, Hill *et al*<sup>(12)</sup> determinaram os valores médios de corte para o diâmetro médio das pápulas ao teste cutâneo com leite de vaca, clara de ovo e amendoim, acima dos quais o valor preditivo positivo para o diagnóstico de alergia alimentar fosse 100%. Analisaram 467 crianças com média de idade de três anos, que realizaram 555 provocações orais abertas, e definiram pápulas com diâmetro maior ou igual a 8mm para o leite de vaca e amendoim e 7mm para ovo, em crianças acima de dois anos. Para crianças menores de dois anos, os valores dos diâmetros médios das pápulas do teste cutâneo que permitiriam o diagnóstico de alergia alimentar seriam 6mm para o leite, 5mm para o ovo e 4mm para o amendoim.

Outra utilidade do teste cutâneo seria o seu uso na previsão da tolerância ao alérgeno relacionado à alergia alimentar. Vanto *et al*<sup>(4)</sup> realizaram estudo prospectivo em 163 crianças com alergia ao leite de vaca. Aos quatro anos, avaliaram se a tolerância ao leite de vaca poderia ser prevista pelo teste cutâneo ou medida da IgE sérica específica. Os autores demonstraram que pápulas menores do que 5mm e valores de IgE específica menores de 2kU/L para leite de vaca identificavam, respectivamente, 83 e 82% das crianças que se tornaram tolerantes aos quatro anos de idade.

### In vitro – IgE sérica específica

As IgEs humanas são imunoglobulinas com peso molecular aproximado de 190.000 Da que circulam no sangue periférico como monômeros. Sua concentração no sangue periférico é dependente da idade, constitui aproximadamente 0,0005% do total das imunoglobulinas séricas no adulto e requer métodos específicos e sensíveis o suficiente para detectá-las<sup>(13)</sup>. Seus valores são representados por unidades internacionais de quilo por litro (kIU/L). Ainda que os níveis de IgE total sejam baixos, podem ser detectados valores aumentados de IgE específica para determinado alérgeno<sup>(13)</sup>.

O primeiro método descrito para a detecção de IgE específica foi o Phadebas Radioalergosorbente Teste, em 1967 (RAST, Pharmacia, Uppsala, Suécia). O método consistia na mensuração da ligação da IgE de soro de pacientes com determinados antígenos depositados em discos de celulose, por meio de marcadores radioativos e imunorradiometria<sup>(13)</sup>.

Os modelos que se seguiram, denominados de “segunda geração”, foram baseados no mesmo método de análise quantitativa de ligação do antígeno com anticorpo (IgE), mas com maior sensibilidade e especificidade, por utilizarem extratos alergênicos de melhor qualidade e com maior quantidade de alérgenos (poli e monoclonais)<sup>(14)</sup>.

O método mais popular para determinar a IgE específica é o Sistema ImmunoCAP®, apesar de outros recursos menos onerosos, simples e também sensíveis, como o ELISA, poderem ser utilizados. Vale um destaque para os *microarrays*, sistema de *chips* no qual são expressas proteínas heterólogas que detectam a ligação da IgE específica por meio de imagens fluorescentes, necessitando de mínimas quantidades de sangue do paciente.

### Níveis de IgE sérica específica como parâmetro diagnóstico

Devido à estreita associação entre a IgE específica e as reações imunológicas a alimentos, tenta-se estabelecer parâmetros de

relação entre seus níveis séricos e a chance de reações clínicas como um instrumento preciso para diagnóstico.

O padrão-ouro para o diagnóstico das alergias alimentares é o teste de provocação oral, duplo-cego e controlado por placebo. A limitação de sua aplicabilidade na prática clínica diária impõe a necessidade de estabelecer outros métodos diagnósticos que facilitem ao médico a decisão de submeter ou não o paciente ao teste. Sampson *et al* utilizaram a mensuração dos níveis de IgE específica nos pacientes que apresentavam reações quando submetidos ao teste de provocação com determinado alimento. A análise estatística destes dados permitiu que fossem estabelecidos valores mínimos de IgE, a partir dos quais 90% dos pacientes cursavam com reações clínicas durante o teste. Os valores de corte (7kIU/L para ovo, 15kIU/L para leite de vaca e 14kIU/L para amendoim), no entanto, variam de acordo com a população estudada e não podem ser tomados como parâmetros absolutos, tendo em vista diferenças regionais e hábitos alimentares particulares<sup>(15,16)</sup>.

Outros grupos de estudos correlacionaram os níveis de IgE específica e a chance de reatividade clínica por meio de métodos diferentes. Perry *et al*<sup>(17)</sup> avaliaram pacientes alérgicos a leite de vaca, ovo e amendoim e verificaram que cerca de 50% deles apresentavam testes orais positivos quando seus níveis de IgE específica eram maiores ou iguais a 2kIU/L. Boyano-Martinez<sup>(18)</sup>, em ensaio prospectivo, observou que níveis maiores que 0,35kIU/L de IgE específica para ovo eram preditivos de reatividade clínica em 94% dos casos de história sugestiva.

Ainda não existem parâmetros estabelecidos de valores séricos de IgE específica em nossa população que possam auxiliar no diagnóstico e/ou decisão para realização do teste de provocação oral.

### IgE sérica específica e reatividade cruzada

Ainda que não pertençam à mesma classificação taxonômica, determinadas proteínas apresentam seqüências idênticas de aminoácidos. É o caso do pólen ou do látex com algumas frutas e vegetais. Outras vezes, a similaridade entre as proteínas ocorre intra e interespécies, como o leite e a carne bovinos e as leguminosas, respectivamente. Esta homologia explica a importância da IgE nas reações cruzadas: a sensibilização a uma das proteínas pode levar a reações alérgicas quando houver exposição a proteínas semelhantes, não necessariamente do mesmo alérgeno (Tabela 1)<sup>(19)</sup>.

Uma seqüência idêntica de aminoácidos isolada, no entanto, não é fator único para o aparecimento de reação alérgica

cruzada. A afinidade desta seqüência à IgE, sua estrutura espacial (linear x tridimensional) e o grau de homogeneidade (de 25% a mais de 70% de similaridade) são fatores determinantes para que o reconhecimento das proteínas pelo sistema imunológico se transforme em reação clínica<sup>(20,21)</sup>.

### IgE sérica específica versus teste cutâneo de hipersensibilidade alérgica

Em relação às alergias alimentares, tanto a mensuração *in vitro* como *in vivo* são consideradas equivalentemente aceitáveis. A melhor avaliação do paciente é obtida quando ambos os testes são realizados concomitantemente. A sensibilidade dos dois testes na alergia alimentar é semelhante<sup>(12)</sup>.

O teste cutâneo é um método rápido, fácil e seguro para avaliar a sensibilização a um alérgeno, largamente utilizado com extratos comerciais e alimentos frescos e, mais raramente, com antígenos purificados. A liberação de histamina pelos mastócitos cutâneos ativados leva à formação de pápula e eritema locais, indicando a presença de IgE específica. Alguns autores, de modo semelhante ao que foi descrito nos métodos *in vitro*, tentaram estabelecer valores limites no diâmetro da pápula, a partir dos quais o paciente teria 100% de chance de apresentar reações clínicas. Sporik *et al*<sup>(22)</sup> encontraram pápulas de 8mm de diâmetro para leite de vaca, 7mm para ovo e 8mm para amendoim, acima dos quais os pacientes teriam 100% de chance de apresentar reações quando submetidas ao teste de provocação oral. No entanto, as mesmas observações referidas aos estudos de IgE sérica quanto à limitação dos valores para a população estudada devem ser admitidas. Primeiro, porque os investigadores utilizam diferentes critérios para aplicação/método do teste. Segundo, porque a população dos estudos difere muito em relação à magnitude e frequência de exposição aos alérgenos. Terceiro, a interpretação dos métodos de detecção da IgE depende do parâmetro estabelecido como basal, que varia muito entre os estudos clínicos *in vivo*.

**Tabela 1** – Exemplos de alérgenos com similaridade de seqüências protéicas e conseqüente risco de reações cruzadas

Alérgeno	Risco de reação cruzada com
Amendoim	Ervilha, lentilha, feijão
Nozes	Castanha-do-pará, avelã
Salmão	Peixe-espada, linguado
Camarão	Caranguejo, lagosta
Trigo	Centeio, cevada
Leite de vaca	Carne (bovina), leite de cabra
Pólen	Maçã, pêssego, melão
Látex	Kiwi, banana, abacate



## Valores de IgE como parâmetro no acompanhamento clínico

Pacientes com níveis elevados de IgE específica parecem ter maior probabilidade de apresentar reação clínica, comparados aos indivíduos com níveis mais baixos. Em vista disso, o monitoramento semestral/anual dos níveis de IgE sérica seria um importante instrumento de controle clínico e decisão para o melhor momento de testar a tolerância oral (perda da sensibilidade). A diminuição contínua dos níveis séricos de IgE específica, associada à ausência de reações clínicas e à idade do paciente (cerca de 85% das crianças remitem sua hipersensibilidade aos alimentos por volta dos três anos de idade) permitiriam ao médico indicar o teste de provocação oral e possível reintrodução do alimento à dieta do paciente<sup>(23)</sup>.

## Outros marcadores sorológicos

### Quantificação da liberação de histamina por basófilos

Ensaio da liberação de histamina por basófilos periféricos e por mastócitos intestinais para avaliar a alergia alimentar mediada pela IgE são geralmente utilizados apenas em pesquisa. Estudo que comparou testes da liberação de histamina por basófilos e por mastócitos intestinais com os testes cutâneos, IgE sérica específica, e provocação alimentar em crianças com suspeita de alergia alimentar revelou que a medida da liberação de histamina por basófilos se correlacionou melhor com os resultados da IgE sérica específica<sup>(24)</sup>. Entretanto, outro estudo que comparou ensaios de liberação de histamina por basófilos induzida por alimentos, teste cutâneo e provocação oral duplo-cega controlada por placebo demonstrou que a liberação de histamina por basófilos não apresentava maior valor preditivo de sensibilidade clínica do que o teste cutâneo<sup>(25)</sup>.

O monitoramento da liberação “espontânea” de histamina e da geração de “fator liberador de histamina” demonstrou ser altamente preditivo das alergias alimentares mediadas pela IgE em pacientes que continuam ingerindo o alérgeno envolvido, mas não provou ser prático do ponto de vista clínico<sup>(26)</sup>.

### Quantificação da expressão de CD63 em basófilos

A ativação de basófilos IgE-dependentes induzida por alérgenos ocasiona a expressão do marcador de membrana CD63. Assim, uma avaliação que tem chamado a atenção dos pesquisadores é a quantificação da expressão de CD63 em basófilos, após estimulação com antígeno *in vitro*. Estudo que investigou pacientes com alergia à cenoura, aipo e avelã associada à alergia a pólen constatou sensibilidade discretamente superior da quantificação da expressão de CD63 em

basófilos, quando comparada à quantificação de IgE alérgeno específica. Houve ainda boa correlação entre a reatividade IgE e o número de basófilos CD63 positivos, para todos os alérgenos testados<sup>(27)</sup>.

É possível que esse tipo de avaliação venha a ser, em alguns casos, um instrumento adicional para o diagnóstico *in vitro*. Contudo, esses achados iniciais precisam ser validados por outros estudos clínicos antes que seu emprego rotineiro possa ser recomendado.

## Desencadeamento oral (aberto e fechado)

Os testes de provocação oral são considerados os únicos métodos fidedignos para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar. Consistem na oferta de alimentos e/ou placebo em doses crescentes e intervalos regulares, sob supervisão médica, com concomitante monitoramento de possíveis reações clínicas<sup>(28)</sup>.

De acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo mascarado), os testes são classificados em aberto (paciente e médico cientes), simples-cego (apenas o médico sabe o que está sendo administrado) ou duplo-cego e controlado por placebo, no qual nenhuma das partes tem conhecimento do preparado a ser testado pelo paciente. Esta última condição, apesar de estabelecida como padrão-ouro para o diagnóstico das alergias alimentares, tem sua utilização limitada na prática clínica diária pelos custos envolvidos, tempo necessário para sua realização e chance de reações graves<sup>(28)</sup>.

Na vigência de reações graves anteriores, o procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar, com recursos de emergência disponíveis.

As situações em que a necessidade dos testes de provocação oral se impõe são:

- 1) casos em que diversos alimentos são considerados suspeitos, seus testes específicos para IgE são positivos e a restrição de todos esses alimentos da dieta é imposta: o teste oral para cada um dos alimentos seria indicado para a reintrodução à dieta dos alimentos que não provocaram reação;
- 2) reações do tipo anafiláticas, cujo alimento altamente suspeito não apresenta positividade no teste de IgE específica (o teste de provocação deverá ser realizado em ambiente hospitalar, com material de emergência disponível);
- 3) necessidade de estabelecer a relação causa x efeito entre o alimento e os sintomas, mesmo que haja melhora do quadro após sua restrição da dieta;
- 4) alergias parcialmente ou não mediadas por IgE, quando os testes laboratoriais são de pequeno auxílio diagnóstico<sup>(28)</sup>.

Além disso, os testes orais fazem parte do acompanhamento da história natural da alergia e podem ser negativos mesmo quando os testes laboratoriais apontam para valores de IgE específica maiores do que o limite de normalidade.

A história de anafilaxia grave com alimento isolado e presença de anticorpo IgE específico para o alimento causal contraindica a realização do desencadeamento.

Uma vez avaliada a necessidade do teste, deve-se ponderar os riscos e benefícios com o paciente e/ou sua família. Se houver a mais remota possibilidade de reação aguda e/ou grave, o teste deverá ser realizado na presença do médico e sob condições que possibilitem socorro imediato (adrenalina, anti-histamínicos, corticosteróides, broncodilatadores inalatórios, carvão ativado, expansores de volume e material para intubação traqueal). Pacientes considerados de alto risco (reação grave com positividade de IgE para o alimento suspeito, asmáticos) devem ser desencadeados em ambiente hospitalar, com acesso intravenoso prévio.

Os pacientes precisam estar em restrição do alimento suspeito por pelo menos duas semanas, os anti-histamínicos devem ser suspensos de acordo com sua meia vida e as medicações para asma, reduzidas ao limite mínimo para evitar sintomas.

Como mencionado anteriormente, os testes são classificados de acordo com o conhecimento da substância a ser ingerida pelas partes envolvidas: paciente (e/ou sua família) e o médico observador. Existem diversos protocolos sugerindo doses e intervalos de tempo. Um exemplo prático, para reações mediadas por IgE, o protocolo baseia-se na oferta de 8 a 10g do alimento desidratado ou 100mL na forma líquida, a cada 10 a 15 minutos, por cerca de 90 minutos. Outros autores iniciam o teste com doses mais baixas, que são dobradas sucessivamente.

Alguns autores preconizam o teste labial no início do procedimento, aplicando o alimento (ou placebo) no lábio inferior do paciente e prosseguindo com a realização do teste se não houver qualquer reação local ou sistêmica após alguns minutos.

## Aberto

É utilizado principalmente para retirar conceitos subjetivos do paciente quando a história clínica e os exames laboratoriais descartam a possibilidade de alergia. O procedimento não requer maiores preparos do alimento, que pode ser trazido pelo paciente ao consultório. Quando há suspeitas no resultado, deve-se programar o teste duplo-cego, controlado por placebo. O teste aberto também é proposto como finalização do duplo-cego (negativo) como forma de eliminação de qualquer suspeita àquele alimento<sup>(28)</sup>.

Em crianças menores de um ano de idade, o teste aberto tem fidedignidade semelhante à do teste duplo-cego<sup>(29)</sup>.

Pela facilidade do procedimento, em relação às formas que serão abordadas a seguir, o teste aberto acaba sendo o mais utilizado na prática clínica diária dos especialistas. É importante ressaltar, no entanto, que seu valor diagnóstico não é igual aos demais.

## Simples ou uni-cego

Neste desencadeamento, apenas o médico observador tem conhecimento da substância a ser ingerida. O método utilizado, bem como os preparados a serem ingeridos, é semelhante ao descrito a seguir.

## Duplo-cego controlado por placebo

Nenhuma das partes envolvidas deve ter conhecimento da substância ingerida, que deverá estar devidamente rotulada como substância “A” ou “B”, conhecida apenas por um terceiro profissional (nutricionista ou enfermeira, por exemplo), responsável pela randomização<sup>(30)</sup>.

O teste deve ser realizado em dias separados, um para o alimento, outro para o placebo. Em casos de reações mediadas por IgE, os dois testes podem ser ministrados no mesmo dia, desde que haja um intervalo de quatro horas entre eles. O preparo envolve um mascaramento do alimento, sua cor, sabor e odor. Esse resultado pode decorrer da mistura com outro alimento ou por sua liofilização, oferecido por cápsulas de gelatina<sup>(31)</sup>.

Alguns veículos utilizados para mascarar as características do alimento estão na Tabela 2.

**Tabela 2** – Sugestões de alimentos mais alergênicos para teste de provocação oral

Alimento	Opção para teste	Opção de placebo	Veículos
Leite	Leite em pó	Farinha de trigo, aveia	Fórmulas de arroz ou soja, pudins (sem leite)
Ovo	Clara desidratada	Farinha de milho ou trigo, aveia	Purê de batatas, pudins
Trigo	Farinha de trigo	Farinhas de arroz, aveia ou cevada	Pudins, sucos de frutas, <i>milk shakes</i>
Soja	Fórmulas de soja em pó	Farinhas de arroz, milho, fórmulas hidrolisadas	Pudins, hidrolisados
Amendoim	Farelo de amendoim (liquidificador)	Farinhas de grãos	Chocolate, sorvete

## Alergia alimentar não-IgE mediada

Sob esta denominação estão reunidas todas as manifestações de hipersensibilidade em que os anticorpos IgE não têm participação. Estes quadros podem ser deflagrados por anticorpos séricos específicos a antígenos alimentares e, algumas vezes, por linfócitos T. A avaliação da imunidade celular frente a antígenos alimentares tem sido restrita a protocolos de investigação e ainda necessita de padronização. À semelhança das alergias alimentares mediadas por IgE, o DADCCP é o padrão-ouro na confirmação diagnóstica desses quadros de alergia alimentar.

### Quantificação de anticorpos IgG e IgG4 séricos específicos

A produção de anticorpos IgG e IgG4 específicos constitui resposta fisiológica à ingestão de alimentos, sem que implique qualquer manifestação clínica de hipersensibilidade alimentar<sup>(32,33)</sup>. Apesar disso, painéis de anticorpos IgG ou IgG4 específicos para antígenos alimentares têm sido proclamados por alguns como instrumentos diagnósticos na alergia alimentar.

Vários laboratórios americanos e europeus oferecem esses testes a médicos e, até mesmo, diretamente aos pacientes, afirmando serem capazes de identificar “intolerâncias” e alergias alimentares que ocasionam ou contribuem para fadiga crônica, obstrução nasal, problemas sinusais, cefaléias, hiperatividade, síndrome do intestino irritável, artrite e quase qualquer sintoma somático ou mental<sup>(34)</sup>.

Contudo, as evidências disponíveis não dão suporte à eficácia diagnóstica da dosagem de IgG específica em nenhuma doença em particular além da hemossiderose

pulmonar (Síndrome de Heiner). Essa síndrome rara é mais frequentemente associada à hipersensibilidade ao leite de vaca não mediada pela IgE, embora haja também relatos de reatividade ao ovo e à carne de porco. Tem sido descrita como relacionada a níveis extremamente elevados de IgG específica para antígenos alimentares mediante emprego de ensaios de precipitinas<sup>(35)</sup>.

### Quantificação de complexos antígeno-anticorpo

A reação de hipersensibilidade do tipo III (mediada por complexo antígeno-anticorpo) é implicada na gênese de quadros intestinais, especialmente colite, associados à ingestão de alimentos. Contudo, os complexos antígeno alimentar-anticorpo podem ser encontrados circulantes no soro de indivíduos com suspeita de hipersensibilidade alimentar ou de indivíduos normais. Nesse sentido, já se demonstrou, por exemplo, que complexos formados pela interação de anticorpos IgG, IgA ou IgM contra a beta lactoglobulina são detectados cerca de uma a três horas após a ingestão de leite, em crianças e adultos normais<sup>(36)</sup>. De maneira semelhante, embora complexos IgE-antígeno alimentar estejam mais comumente presentes em pacientes com alergia alimentar, existe pouco suporte para se admitir que a doença seja mediada por esses complexos<sup>(37)</sup>.

Assim, não existem evidências do valor da quantificação de complexos alimentares antígeno-anticorpo, no diagnóstico da hipersensibilidade alimentar.

## Alergia alimentar mediada por mecanismo misto

Nesses quadros clínicos, a avaliação compreende as realizadas para as reações IgE mediadas e não-IgE mediadas.

## Outros procedimentos

Em situações especiais, podem ser necessários testes adicionais para elucidação diagnóstica e/ou de complicações associadas. Essa avaliação, em geral, requer a participação de outros especialistas além do alergologista; desse modo, a investigação complementar deve ser direcionada às manifestações clínicas. Assim, nesta fase, podem ser necessários ainda: teste de tolerância à lactose, testes de absorção intestinal, pHmetria esofágica (um ou dois canais), exame contrastado do trato gastrointestinal, endoscopia do trato gastrointestinal, biópsia de intestino, entre outros, sempre por indicação do gastroenterologista pediátrico.

**Quadro 1** – Principais aspectos a serem investigados antes do teste de provocação oral

1. Alimento(s) suspeito(s)
2. Tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento dos sintomas
3. A menor quantidade do alimento suspeito ingerido, capaz de deflagrar reações
4. Frequência e reprodutibilidade das reações
5. Fatores associados à reação adversa (álcool, exercícios)
6. Época da última reação
7. Descrição de sinais (rinite, urticária, eczema, rinorréia, tosse, crise de asma, hipersecreção, vômitos, diarreia e cólica)



## Considerações finais

O número crescente de aquisições tem melhorado o valor preditivo de alguns testes laboratoriais empregados no diagnóstico de alergias alimentares. Entretanto, até hoje não há teste *in vitro* ou *in vivo* que mostre correlação completa com a clínica da alergia alimentar. O desen-

cadeamento com alimento duplo-cego controlado por placebo continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico definitivo de alergia alimentar específica. São necessárias, urgentemente, novas abordagens diagnósticas, que sejam válidas em pacientes com alergia alimentar confirmada por desencadeamento com alimento duplo-cego controlado por placebo positivo.

## Referências bibliográficas

- Nowak-Węgrzyn A, Sampson H. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 2006;90:97-127.
- Baral VR, Hourihane JO. Food allergy in children. *Postgrad Med J* 2005;81:693-701.
- Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:261-6.
- Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R *et al*. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K *et al*. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-6.
- Crespo JF, James JM, Rodriguez J. Diagnosis and therapy of food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:347-55.
- Sampson HA. Food allergy. *JAMA* 1997;278:1888-94.
- Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983;38:167-72.
- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-90.
- Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-5.
- Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:132-6.
- Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-41.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967; 99:1187-98.
- Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an *in vitro* test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:257-61.
- Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-9.
- Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1464-9.
- Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
- Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:228-38.
- Sánchez-Monge R, Salcedo G. Analytical methodology for assessment of food allergens: opportunities and challenges. *Biotechnol Adv* 2005;23:415-22.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
- Nolte H, Schiotz PO, Kruse A, Stahl Skov P. Comparison of intestinal mast cell and basophil histamine release in children with food allergic reactions. *Allergy* 1989;44:554-65.
- Sampson HA. *In vitro* diagnosis and mediator assays for food allergies. *Allergy Proc* 1993;14:259-61.
- Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321:228-32.
- Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:607-14.
- Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
- Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41-4.
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, Kardinaal AF, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP. Masking foods for food challenge: practical aspects of masking foods for a double-blind, placebo-controlled food challenge. *J Am Diet Assoc* 1994;94:645-9.
- Morgan JE, Daul CB, Lehrer SB. The relationship among shrimp-specific IgG subclass antibodies and immediate adverse reactions to shrimp challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:387-92.
- Szabo I, Eigenmann PA. Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting. *Allergy* 2000;55:42-9.
- Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:261-6.
- Teuber SS, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:217-21.
- Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, Wraith DG. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic patients after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption *Lancet* 1979;1:1270-2.
- Paganelli R, Quinti I, D'Offizi G, Papetti C, Carini C, Aiuti F. Immune complexes in food allergy: a critical reappraisal 1987;59:157-61.