

Tolerância Oral e Prevenção da Alergia Alimentar

H. CARMONA DA MOTA

Hospital Pediátrico
Faculdade de Medicina
Coimbra

Resumo

Enquanto a alergia alimentar predomina nos primeiros meses de vida, a respiratória acentua-se a partir dessa idade, o que pode ser devido tanto a um mero factor de exposição como ao facto do subsistema imune mucoso digestivo (GALT) ser distinto do respiratório.

A relativa raridade de reacções imunes à ingestão de novos alimentos é atribuída ao fenómeno da **tolerância oral** – a antítese de imunização.

A tolerância oral depende de **exposições repetidas**; a ingestão dum dose **única sensibiliza**, em especial nos primeiros dias de vida. Estes factos explicam o **risco** dos biberões na Maternidade, a RN amamentados.

O papel da dieta na prevenção de alergia alimentar foi sumariado.

A evicção de alergenos da dieta da grávida não é eficaz; a da mãe que amamenta é ainda experimental.

A evicção de alergenos da dieta da mãe e do lactente, pode reduzir a incidência de alergia alimentar na infância mas não da respiratória.

Nas crianças de alto risco, não amamentadas, devem preferir-se fórmulas intensamente hidrolisadas.

A exposição precoce a múltiplos alimentos pode desencadear eczema atópico em lactentes de risco.

Palavras-Chave: Alergia alimentar; tolerância oral; prevenção; dieta; proteínas hidrolisadas; fórmulas.

Summary

Oral Tolerance and Prevention of Food Allergy

Food allergy seems to peak in infancy and then gradually declines in contrast with reactivity to respiratory allergens, which gradually increases. These facts can either be due to higher

risk of exposure to food than air allergens in infancy or to a difference between lung from the gut associated lymphoid tissue (GALT).

The relative rarity of allergic reactions to newly ingested foods is due to the development of **oral tolerance**, a form of peripheral nonresponsiveness to ingested antigens – the antithesis of systemic immunisation.

Oral tolerance depends on multiple exposures; the ingestion of one sole dose of a new food, mostly during the first days of life, leads to priming. These facts explain the risks of giving milk-formula to breast-fed newborns.

Dietary means of allergy prevention were recently indicated.

Food allergen avoidance during pregnancy is ineffective; dieting breast-feeding mothers must be considered a experimental field.

High risk infants with no breast milk should be fed extensively hydrolysed cow's milk formulas.

Early exposure to multiple foodstuffs may predispose (at-risk) infants to atopic eczema.

Food allergen avoidance by mother and infant may reduce the risk of food allergy during early infancy but not allergic respiratory disorders.

Key-Words: Food allergy; oral tolerance; prevention; diet; hydrolysed proteins; cow's milk formulas.

A epidemiologia da alergia na criança é curiosa; enquanto a alimentar predomina nos primeiros meses de vida, a prevalência das manifestações respiratórias da alergia acentua-se a partir dessa idade.

Este facto poderá ser atribuído a um mero factor de exposição; o actual regime alimentar dos lactentes afasta-se muito mais do natural que o respiratório.

O sistema imune poderá ser considerado como constituído por dois sistemas associados – o sistémico e o mucoso –, ambos procurando que a identidade biológica do indivíduo não seja pervertida por influências alheias.

O sistema imune sistémico, actuando no «meio interno», procura identificar moléculas estranhas para as eliminar ou neutralizar, numa função semelhante à militar em tempo de guerra ou policial em tempo de paz.

O sistema imune mucoso, actuando na fronteira, procura que a absorção de elementos estranhos, indispen-

Correspondência: H. Carmona da Mota
Hospital Pediátrico
Faculdade de Medicina
Coimbra

Aceite para publicação em 08/09/2000.
Entregue para publicação em 08/09/2000.

sáveis à nutrição, não perturbe a personalidade biológica do indivíduo. Actuando como alfândega, procura impedir a entrada de elementos perturbadores da economia individual, neutralizar o seu eventual perigo e, actuando com diplomacia, procura convencer, convertendo em aliados os eventuais adversários, evitando ou atenuando as reacções imunes hostis. A IgA não activa o complemento, pelo que não destrói células; a IgA impede a aderência de microorganismos sem os destruir, o que permite manter as mucosas colonizadas por uma flora saprófita sem riscos de translocação ⁽¹⁾.

Dada a enorme carga antigénica a que diariamente é exposto, não admira que o intestino seja o maior órgão linfóide, tanto em número de células como em quantidade de anticorpos produzidos ⁽¹⁾.

Esta enorme massa antigénica – microbiana e alimentar – está separada do córion da mucosa intestinal, rico em células inflamatórias e imunitárias, apenas pela paliçada de enterócitos.

Apesar dessa proximidade, são raras as manifestações de alergia alimentar, o que surpreende, dado o risco de sensibilização inerente à ingestão de novas proteínas.

Poder-se-ia temer que todas as crianças tivessem manifestações celiaquiformes no desmame mas, na realidade, a alergia alimentar é pouco frequente (2%).

Este facto, a raridade de reacções imunes à ingestão de novos alimentos é atribuído ao fenómeno da **tolerância oral**, uma forma de tolerância sistémica a antigénios ingeridos, quando os linfócitos maduros se tornam especificamente complacentes por uma prévia exposição ao antigénio ⁽²⁾ – a antítese de imunização ⁽¹⁾.

Os enterócitos, para além da absorção, teriam uma função apresentadora de antigénios de forma a induzirem tolerância, como que activando selectivamente linfócitos T supressores (CD8+) ⁽¹⁾, no que seriam auxiliadas pelos linfócitos T intraepiteliais. Uma consequência semelhante do mesmo processo é a modéstia do infiltrado celular do córion intestinal, uma inflamação como que controlada ou fisiológica ⁽¹⁾.

As células do sistema imune mucoso diferenciam-se em contacto com antigénios do lume intestinal (microbianos ou alimentares), ficando instruídas na produção de anticorpos respectivos, da classe IgA. Curiosamente esses plasmócitos assim recrutados, não iniciam imediatamente a produção de anticorpos mas só após uma longa deriva que os leva, através dos gânglios linfáticos mesentéricos e do canal torácico, à circulação sanguínea, onde contactarão com as células imunes sistémicas mas com as quais se não fundirão. Mantendo a sua autonomia, irão colonizar o córion de mucosas semelhantes às da sua origem, depois desta longa circum-navegação, (*à semelhança dos cavaleiros-andantes da lenda e dos portugueses de Quinhentos*); aí, iniciarão finalmente a sua activi-

dade imune, com a produção de anticorpos IgA indispensáveis à manutenção do equilíbrio delicado entre as necessidades conflituais de absorção e imunidade (de comércio e de domínio).

No caso da mulher, os plasmócitos recrutados no córion intestinal, irão colonizar não só a mucosa entérica como também a da glândula mamária; deste modo, o RN amamentado ingeriria não só nutrientes adequados, como anticorpos sIgA, especificamente dirigidos aos germes (a flora intestinal da mãe) que (se o RN não for separado da sua mãe) irão colonizar o intestino imunologicamente inexperiente, minimizando os riscos desse primeiro contacto. E também os anticorpos que a mãe produziu contra os antigénios do seu regime alimentar e que, em pequeníssimas quantidades – as de maior risco de sensibilização – se encontrarão, intactas, no leite materno.

Parece que o sistema imune mucoso (MALT) não é uniforme; seria constituído por dois subsistemas distintos: o digestivo/mamário (GALT), ligado às funções de digestão-nutrição e o sistema respiratório (nasal/pulmonar) a que se associa o uro-genital e, curiosamente, o rectal, que assim se dissocia do GALT ⁽¹⁾.

Na verdade, são raras as manifestações respiratórias (e rectais) da alergia a proteínas do leite de vaca, «transitória», do lactente onde predominam os sintomas digestivos e cutâneos ^(3, 4).

Essa dissociação ajuda a explicar o facto das manifestações da alergia alimentar serem frequentes nos primeiros meses de vida e depois se atenuarem, enquanto as manifestações respiratórias da alergia se acentuarem a partir dos dois/três anos de vida.

A atopia é o tipo de resposta imune mais frequente da alergia alimentar do lactente. Esta actividade imune é mediada por linfócitos T auxiliares (CD4) que poderão responder de dois modos antagónicos (Th1 ou Th2), os dois extremos do espectro expressivo dessa célula imune.

Durante a vida fetal predomina a tendência para um tipo de resposta Th2, mediada por interleucinas 4 e 5 (IL-4 e IL-5), que orienta o sistema imune para uma resposta atópica. A maturação normal do sistema imune, orientá-lo-ia para um tipo de resposta Th1, mediada por Th-2 e IFN- γ – a resposta imune normal.

Estas respostas são antagónicas; o sistema imune pode activar uma ou outra, mas não ambas ⁽⁵⁾. Um tipo de resposta imune Th2 persiste durante as primeiras semanas de vida, tanto nos atópicos como nos não-atópicos. As crianças atópicas são caracterizadas pela persistência de uma resposta do tipo Th2; nas crianças não atópicas, a colonização microbiana estimula a diferenciação para um tipo de resposta Th1. Os animais criados em ambientes estéreis, são incapazes de tolerância oral ⁽⁶⁾.

A amamentação estimularia uma resposta Th1, o que não é evidente no aleitamento artificial. A alimentação do

lactente parece, pois, ter um efeito imunomodulador persistente ⁽⁷⁾.

Em suma, a primo-ingestão duma proteína, leva à activação de processos de imunidade de «fronteira» (produção de sIgA e estimulação de linfócitos T intra-epiteliais, supressores) e a uma imunossupressão sistémica – a **tolerância oral** ⁽⁸⁾.

A ingestão de uma dose única de ovalbumina, sensibiliza ratos recém-nascidos; após o 10.º dia de vida, pelo contrário, induz tolerância, tal como acontece nos animais adultos. Também no desmame, a ingestão **única** de novos antigénios sensibiliza, o que não acontece se for repetida ⁽⁹⁾.

A tolerância oral depende, pois, de **exposições repetidas**. A ingestão duma dose **única** perturba a indução da tolerância – **sensibiliza** –, em especial no/s primeiro/s dia/s de vida ^(10, 11).

Estes factos, oriundos da experimentação animal, explicam o **risco** da ingestão de proteínas do leite de vaca, nos primeiros dias de vida, por RN cujas mães podem e querem amamentar. Os biberões na Maternidade (BibMat) parecem ter um papel sensibilizante ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Os trabalhos que parecem contrariar esta conclusão, avaliaram manifestações **atópicas** (asma, eczema e coriza) mas **não especificamente APLV** ^(15, 18-19).

Muitos trabalhos que pretendem estudar a eficácia da amamentação na prevenção da alergia/atopia ⁽²⁰⁻²³⁾, não puderam avaliar ou não referem BibMat, o que pode viçar os resultados.

Tanto a experimentação como a clínica, apoiam o risco de sensibilização pela exposição neonatal precoce e antigénios orais ⁽²⁴⁾ «...*formulae in nurseries, even in small amount, is a significant risk factor for CMA*» ⁽²⁵⁾.

Não é pois, prudente «comutar» ...«...*the death penalty for midwives who offer ... formula to breast fed infants*» ⁽²⁶⁾.

Pode induzir-se tolerância a ratitos previamente sensibilizados, pela **ingestão repetida** do mesmo antigénio ^(9, 11). Este facto explica que a incidência de APLV não seja muito maior nos lactentes não amamentados ⁽¹⁴⁾.

Se as respostas tipo Th2 promovem um mecanismo alérgico e as Th1 se lhe opõem, tudo o que estimule as respostas Th1 poderá reverter a resposta alérgica ⁽⁵⁾. Os contactos com os microorganismos são uma condição para a normal maturação de Th2 para Th1, nas crianças não-atópicas. Como os *Lactobacilli* estimulam preferentemente a proliferação de células do tipo Th1, sugere-se que este tipo de intervenção poderia estar indicado em crianças com alergia alimentar ⁽⁶⁾.

Altas doses de um alérgeno favorecem o tipo de resposta Th1, mas este modo convencional de imunoterapia não tem sido eficaz na alergia alimentar ⁽²⁷⁾. A tolerância oral foi conseguida com proteínas intactas; verificou-se

que este tipo de imunossupressão foi também induzido por proteínas parcialmente hidrolisadas (tipo HA) mas não com as intensamente hidrolisadas ⁽²⁸⁾.

As fórmulas para lactentes, baseadas em proteínas extensivamente hidrolisadas, utilizadas na alimentação de crianças alérgicas (e na prevenção da alergia, em lactentes de risco), não induziriam tolerância oral, ao contrário das proteínas utilizadas nas fórmulas HA. Este facto deve ser tido em conta na escolha das fórmulas a utilizar na alimentação de recém-nascidos, cujas mães não podem ou não querem amamentar.

Os ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa desempenham um importante papel na patogenia da atopia. Estes nutrientes poderão vir a ser utilizados na dieta de crianças de risco atópico, quer adicionada a fórmulas quer no regime alimentar das mães ⁽²⁹⁾.

Enquanto se espera que a genética desvende as bases moleculares da alergia alimentar ⁽²⁹⁾, a redução da incidência da alergia na infância e a prevenção das suas manifestações, baseia-se na evicção dos principais alérgenos alimentares ⁽³⁰⁻³¹⁾.

Os resultados mais nítidos destas medidas verificam-se na alergia alimentar e no eczema atópico, sobretudo nos primeiros dois anos de vida ⁽³²⁾.

Zeiger ⁽³¹⁾ resumiu recentemente o que se sabe sobre a eficácia da dieta na prevenção de alergia alimentar nas crianças.

a) A evicção de alérgenos da dieta da grávida não é eficaz.

b) **a amamentação é energeticamente recomendada pela ESPACI-ESPGHAN** ⁽³⁴⁾. A exclusão dos alérgenos mais frequentes (leite de vaca, ovo, peixe, etc.) da dieta das mães que amamentam, deverá ser considerado ainda um processo experimental.

É interessante recordar os tabus alimentares das puérperas; durante 40 dias as puérperas eram alimentadas com caldos de galinha. Durante os primeiros 40 dias de vida, o RN amamentado era exposto, via leite materno, a um único tipo de proteínas (excluídas as constitutivas do leite da mãe), considerado de baixa alergenidade e repetidamente ingerido, como que para induzir tolerância oral.

c) O risco dos biberons nos primeiros dias de vida já foi discutido.

d) É provável que as fórmulas elementares, à base de aminoácidos, sejam eficazes na prevenção, mas ainda não há dados.

e) Nas crianças de alto risco atópico, que não possam ser amamentadas, devem preferir-se fórmulas à base de proteínas intensamente hidrolisadas. **As fórmulas parcialmente hidrolisadas (HA) poderão ser aconselhadas se se vier a confirmar a sua eficácia** ⁽³⁴⁾ **dada a capacidade de induzir tolerância oral.**

f) A exposição precoce a múltiplos alimentos pode desencadear eczema atópico em lactentes de risco. **A ESPACI-ESPGHAN desaconselham a diversificação alimentar antes do 5.º M** ⁽³⁴⁾.

g) A evicção de alérgenos da dieta da mãe e do lactente no primeiro semestre de vida, pode reduzir a incidência de alergia alimentar na infância, mas não a das manifestações respiratórias.

h) **Em lactentes sem risco atópico, não há dados para aconselhar o uso de fórmulas HA** ⁽³⁴⁾. Sensatamente, Zeiger ⁽³¹⁾ sublinha que estas recomendações são provisórias pelo que não devem ser defendidas de forma fundamentalista. O último conselho não é consensual ⁽³³⁾.

Escolhido o tipo de alimentação a aconselhar, ponderadas as vantagens e os inconvenientes à luz destes dados, é prudente que essa seja mantida, sem variações injustificadas. A ingestão ocasional (sem continuidade) de uma nova proteína, aumenta o risco de sensibilização.

Bibliografia

- Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *JPGN* 2000; 30 Suppl:S4-12.
- Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *JPGN* 2000; 30 Suppl:S13-9.
- Ventura A, Greco L. Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian collaborative study. *APS* 1988 Supplement 348.
- Mota HC, Pinheiro JA, Aguilar AA. Alergia a proteínas do leite de vaca. *Acta Paediatr Port* 1999; 30: 191-6.
- Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD4+ cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 1-6.
- Braback L. Does infections protect against atopic diseases? *Acta Paediatr* 1999; 88: 705-8.
- Pabst HF, Spady DW, Pilarski LM, Carson MM, Beeler JA, Krezolek MP. Differential modulation of the immune response by breast or formula-feeding of infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1291-7.
- Strobel S. Mechanisms of tolerance. *Allergy* 1995; 50 (Suppl. 20): 18-25.
- Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. *Pediatr Res* 1984; 18: 588-94.
- Jarrett EE, Haig DM, McDougall W, McNulty E. Rat IgE production II. Primary and booster reaginic antibody responses following intradermal or oral immunization. *Immunology* 1976; 30: 671-3.
- Hanson DG. Ontogeny of orally induced tolerance to soluble proteins in mice I. Priming and tolerance in newborns. *J Immunol* 1981; 127: 1518-24.
- Stintzing G, Zetterstrom R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 383-7.
- Schwartz RH, Kubicka M, Dreyfuss EM, Nikaein A. Acute urticarial reactions to cow's milk in infants previously fed breast milk or soy milk. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1987; 1: 81-92.
- Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 663-70.
- Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E, Johansson SGO, Westin S. Allergic symptoms up to 4-6 years of age in children given cow milk neonatally. *Allergy* 1992; 47: 207-11.
- Schmitz J, Digeon B, Chastang C et al. Effects of brief early exposure to partially hydrolysed and whole cow milk proteins. *J Paediatr* 1992; 121: S85-89.
- Saarinen K, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa A-L, et al. Early feeding of cow's milk formula – a risk for cow's milk allergy. ESPGAN abstracts. *JPGN* 1997; 24: 461.
- Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of development of atopic disease after early feeding with cow's milk based formula. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1008-10.
- de Jong MH, Scharp-van der Linden VT, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JG, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126-30.
- Saarinen VM, Backman A, Kajosaari M, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979; 2: 163-6.
- Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984; 74 (part 2): 615-9.
- Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa AL, Virtanen M. Early formula feeding vs breast milk feeding in premature infants is associated with less atopy during 10 years of life. *JPGN* 1991; 13: 317.
- Oldaeus G, Anjou K, Bjorkstén B, Moran JR, Kjellman N-IM. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
- Strobel S. Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Paediatr* 1992; 121: S74-9.
- Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr Scand* 1999; 88: 104-9.
- David TJ. Infant feeding causes all cases of asthma, eczema, and hay fever. Or does it? *Arch Dis Child* 1998; 79: 97-8.
- Burks AW, Stanley JS. Food allergy. *Current Opinion in pediatrics* 1998; 10: 588-93.
- Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 266-73.
- Goldman AS. Association of atopic diseases with breast-feeding: Food allergens, fatty acids, and evolution. *J Paediatr* 1999; 134: 5-7.
- Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman N-IM. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
- Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *JPGN* 2000; 30 Suppl: S77-86.
- Wood RA. Prospects for the prevention of allergy in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1996; 8: 601-5.
- Charman C. Atopic eczema. *BMJ* 1999; 318: 1600-4.
- Joint statement of the ESPACI, Committee on Hypoallergenic Formulas and the ESPGHAN, Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.