


CAPÍTULO 30

 <https://doi.org/10.58871/ed.academic.00030.v2>

INTRODUÇÃO ALIMENTAR PRECOCE NO DESENVOLVIMENTO DE ALERGIAS

EARLY FOOD INTRODUCTION IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIES

GABRIELLA BARROSO DE ALBUQUERQUE

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

SABRINA COSTA MAVIGNIER GUIMARÃES

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

SOFIA SANTANA DE FIGUEIRÊDO

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

EDUARDO PEREIRA ILARIO GONÇALVES

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

GUILHERME ALVES FERREIRA DA CRUZ

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

ISABELLY ALMEIDA ESTEVAM

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

ISADORA LIMA PONTES

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

DÉBORAH DANNA DA SILVEIRA MOTA

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

FRANCISCO ALERRANDRO DA SILVA LIMA

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará

STHEFANE GOMES FEITOSA

Docente pela Universidade Estadual do Ceará

RESUMO

Objetivo: Compreender, mediante as pesquisas encontradas na literatura científica, quais os efeitos da introdução alimentar precoce no desenvolvimento de alergias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo, de abordagem quantitativa, nas principais bases de dados em saúde. **Resultados e Discussão:** Atualmente, os resultados mais consistentes favoráveis à introdução alimentar precoce de alimentos alérgenos fomentam a

realização dessa prática com o amendoim e o ovo, havendo também um destaque para a introdução do trigo. Além disso, a melhor eficiência de células T regulatórias no momento do desmame também justifica a introdução alimentar precoce, mas uma microbiota intestinal saudável é crucial para o desenvolvimento de tolerância a alimentos alérgenos. **Considerações Finais:** Estudos cada vez mais qualificados são necessários para a obtenção de dados que possam melhor orientar a idade infantil mais adequada para a introdução de determinados alimentos, uma vez que esse é um assunto de impacto na saúde pública.

Palavras-chave: Desmame; Hipersensibilidade; Hipersensibilidade alimentar.

ABSTRACT

Objective: Understand, through research found in the scientific literature, the effects of early food introduction on the development of allergies. **Methodology:** This study is an integrative literature review, with a descriptive character, with a quantitative approach, in the main health databases. **Results and Discussion:** Currently, the most consistent results favorable to the early introduction of allergenic foods encourage the implementation of this practice with peanuts and eggs, with emphasis also on the introduction of wheat. Furthermore, the better efficiency of regulatory T cells at the time of weaning also justifies early food introduction, but a healthy intestinal microbiota is crucial for the development of tolerance to food allergens. **Final Considerations:** more qualified studies are needed to obtain data that can better guide the most appropriate childhood age for the introduction of certain foods, since this is a subject with an impact on public health.

Keywords: Weaning; Hypersensitivity; Food Hypersensitivity.

1. INTRODUÇÃO

A nutrição adequada é fundamental para um desenvolvimento infantil integral e saudável a curto e a longo prazo (BALDASSARRE *et al.*, 2022). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o aleitamento materno exclusivo, sem a oferta de quaisquer outros líquidos e sólidos (exceto vitaminas, suplementos minerais ou medicamentos), deve ser realizado durante os primeiros 6 meses. Durante esse período, o leite materno é capaz de fornecer ao lactente todos os nutrientes necessários, como proteínas, vitaminas (exceto as vitaminas K e D) e minerais (FERRARO *et al.*, 2019). A OMS recomenda que o desmame seja iniciado quando o leite materno sozinho não atender às necessidades nutricionais dos lactentes, logo são necessários outros alimentos e líquidos para que a nutrição apropriada seja atingida (BALDASSARRE *et al.*, 2022).

As doenças alérgicas constituem um conjunto diversificado de transtornos caracterizados por respostas imunes mediadas pelos linfócitos T helper tipo 2 (Th2) a alérgenos, antígenos ambientais inofensivos. As alergias alimentares, particularmente, representam um

problema importante de saúde pública, uma vez que, caso ocorra a exposição do antígeno para o organismo sensível, podem resultar em sintomas clínicos diversos, desde urticária leve até anafilaxia grave (YOKANOVICH *et al.*, 2020). A OMS preconiza a amamentação exclusiva durante os seis primeiros meses, mas alguns cientistas defendem a introdução de alimentos potencialmente alergênicos antes dos seis meses, em continuidade com a amamentação, para proteger o desenvolvimento de alergias, pois a exposição repetida do sistema imune em uma idade precoce pode induzir tolerância (KAMATH *et al.*, 2017).

As alergias alimentares mediadas pela imunoglobulina E (IgE) constituem um desafio nos países industrializados, acometendo cerca de 8% dos lactentes e crianças (KALB *et al.*, 2022). Os alimentos que mais se destacam como alergênicos são leite de vaca, ovos de galinha, soja, amendoim, nozes, trigo, peixe e frutos do mar (FERRARO *et al.*, 2019). As atopias alimentares preocupam pela elevada prevalência e pelas medidas limitadas de tratamento, portanto a prevenção se revela como método de suma importância. Entre os vários meios de profilaxia, a indução de tolerância oral, realizada por meio da introdução precoce de alimentos alergênicos na dieta do bebê, vem sendo apontada como a mais promissora. Pesquisas demonstram que a tolerância ocorre por via oral após a transferência do antígeno através da barreira epitelial do intestino delgado, a apresentação antigênica pelas células dendríticas em linfonodos mesentéricos e a proliferação de linfócitos T reguladores em direção a tecidos em que a prevenção seja necessária (KRAWIEC *et al.*, 2021).

Durante a amamentação, os alérgenos dietéticos são entregues à lâmina própria do cólon para produzir uma resposta imune específica a cada antígeno, por meio da estimulação de células T virgens a se diferenciarem em linfócitos T reguladores. Esse processo é regulado por ligantes maternos presentes no leite materno e na microbiota, como as imunoglobulinas A e G (IgA e IgG) transferidas pela amamentação da mãe ao lactente. Assim, mesmo após o desmame, células T reguladoras específicas e diferenciadas suprimem e modelam respostas imunes Th2 direcionadas contra os antígenos alimentares tolerados. No entanto, a introdução alimentar após o desmame está associada a uma ampla resposta imunológica promovida pelo sistema imune contra os alérgenos no intestino delgado, pois as células T reguladoras formadas apresentam um limitado tempo de vida. Assim, as pesquisas sugerem que as dietas alimentares com alérgenos devem ser iniciadas antes do desmame, em concomitância com a amamentação, para propiciar uma proteção a longo prazo com o antígeno alimentar (KNOOP *et al.*, 2021).

As diretrizes da década de 1990 recomendavam como estratégia de prevenção contra alergia alimentar a evitação de alimentos alergênicos em lactentes de alto risco (aqueles com atopia em parentes de primeiro grau) e, inclusive, em suas mães durante a gravidez e a

amamentação. As principais sociedades científicas relacionadas à temática afirmavam que, durante o início da infância, a imunidade de mucosa é imatura, o que permitiria uma sensibilização mais fácil aos antígenos alimentares. No entanto, a partir de 2008, novos estudos sugerem que a tolerância dos alimentos pode ser regulada por uma exposição precoce e constante aos antígenos alimentares durante uma “janela crítica”, entre 4 e 6 meses. As discussões persistem, mas, atualmente, as sociedades científicas demonstram que, de fato, não há evidências de que a exposição tardia aos alimentos sólidos previna o desenvolvimento de alergias alimentares em crianças de alto e de baixo risco. Entretanto, já há um consenso entre as principais organizações de saúde em relação à introdução de amendoim na dieta infantil de alto risco, que é recomendada para ser feita entre 4 e 11 meses de idade. Quanto aos outros alérgenos, as diretrizes atuais esclarecem que não há a obrigatoriedade de adiar a introdução alimentar para além dos 4 a 6 meses, mas não fornecem recomendações concretas sobre introdução nesse período (FERRARO *et al.*, 2019).

Em razão da relevância deste tema para a saúde pública, visto que a falta de tratamento para as atopias e as dúvidas quanto às recomendações corretas podem permitir a evolução do quadro e a ocorrência de crises graves, o presente estudo tem o objetivo de compreender, mediante as pesquisas encontradas na literatura científica, quais os efeitos da introdução alimentar precoce no desenvolvimento de alergias, de forma a compilar dados atualizados sobre essa temática.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo, de abordagem quantitativa, que busca apresentar e discutir acerca da introdução alimentar precoce associada a alergias. Para isso, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: “Quais os efeitos da introdução alimentar precoce no desenvolvimento de alergias?”. A pesquisa foi realizada entre outubro e novembro de 2022, por meio de buscas nas bases de dados em saúde Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Excerpta Medica DataBASE (Embase), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Research (SR) e SciVerse Scopus (Scopus). Foram utilizados descritores de forma combinada com os operadores booleanos a partir dos termos e correlatos: (Weaning AND Hipersensitivity). Foram excluídos do presente estudo, artigos que não estivessem dentro do recorte temporal de 5 anos e que fossem duplicados. Além disso, após a leitura do título, do resumo e, por fim, do artigo completo, foram selecionados 11 artigos para

compor esta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A priori, os estudos que foram selecionados para integrar esta revisão de literatura e seus principais resultados foram elencados na tabela 1.

Tabela 1. Principais achados dos artigos selecionados.

Título	Ano	Tipos de Estudo	Resultados
Regulatory T Cells Developing Peri-Weaning Are Continually Required to Restrain Th2 Systemic Responses Later in Life	2021	Artigo de pesquisa	A presença contínua de Tregs antes do desmame é necessária para restringir as respostas Th2 e apoiar a tolerância a antígenos dietéticos encontrados mais tarde na vida.
Overview of Oral Tolerance Induction for Prevention of Food Allergy- Where Are We Now ?	2021	Artigo de revisão	Há fortes evidências da eficácia da introdução precoce do amendoim e moderada evidência do ovo na dieta de lactentes com risco de alergia alimentar.
Synchronization of Mothers and Offspring Promotes Tolerance and Limits Allergy	2020	Artigo de pesquisa	A introdução de alérgenos alimentares antes ou por volta dos 6 meses de vida, mas não depois, reduz a alergia alimentar subsequente. Além disso, esse benefício é mais vantajoso para crianças amamentadas e é duradouro mesmo na ausência de exposição contínua ao alérgeno alimentar.
Advances in the Management of Food Allergy in Children	2018	Artigo de revisão	As evidências atuais para amendoim, ovo e leite de vaca sugerem que a introdução precoce pode potencialmente reduzir o risco de desenvolvimento subsequente de alergia.
Weaning and Complementary Feeding in Preterm Infants: Management, Timing and Health Outcome	2017	Artigo de revisão	Para iniciar o desmame, é importante avaliar o desenvolvimento neuromuscular do bebê, principalmente um bom controle de cabeça para a ingestão segura de alimentos sólidos.
Review Suggests that the Immunoregulatory and	2017	Artigo de revisão	Há uma incidência global significativamente menor de alergia

Anti-inflammatory Properties of Alergenic Foods can Provoke Oral Tolerance if Introduced Early in Infant's Diets			alimentar no grupo que recebeu o alimento alergênico do que no grupo alimentado exclusivamente com leite materno. Isso foi explicado por uma menor incidência de alergias a amendoim e ovos. No entanto, não foi esse o caso de leite de vaca, peixe branco, gergelim e trigo.
Factors Influencing Atopic Dermatitis Incidence in Offspring	2019	Artigo de revisão	O desmame precoce, ou seja, a amamentação apenas nos primeiros 4 a 5 meses, é recomendado para reduzir a incidência de dermatite atópica em crianças pequenas, sobretudo naquelas cujas mães têm atopia.
Recommendations on Complementary Feeding as a Tool for Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs)—Paper Co-Drafted by the SIPPS, FIMP, SIDOHAD, and SINUPE Joint Working Group	2022	Artigo de revisão	Alimentos potencialmente alergênicos devem ser introduzidos com as mesmas modalidades para bebês com risco de alergia e bebês sem risco de alergia. Essa introdução deve ocorrer quando os bebês apresentam maturação da parede intestinal, desenvolvimento funcional do rim e sinais de neurodesenvolvimento, o que ocorre próximo aos seis meses de idade.
Regulation of oral antigen delivery early in life: Implications for oral tolerance and food allergy	2020	Artigo de revisão	Dentro do lúmen intestinal, as proteínas do leite materno e a microbiota sinergizam para direcionar antígenos dietéticos e alérgenos alimentares para o cólon antes do desmame. Essas proteínas contribuem para a indução de Tregs de longa duração que fornecem supressão de respostas alérgicas ao longo da vida.
Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría	2022	Artigo de revisão	A exposição microbiana precoce limitada é um dos fatores potenciais que interferem na maturação imune pós-natal. As crianças que mais tarde desenvolvem doenças alérgicas apresentam diferenças na composição (diversidade e abundância) de sua microbiota intestinal durante os primeiros meses de vida em comparação com aquelas que não o fazem.
Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: A randomized trial	2022	Artigo de pesquisa	Introduzir precocemente pequenas doses de alimentos alérgenos por 12 semanas, em bebês de 3 a 4 meses de idade, pode efetivamente diminuir a ocorrência de alergias alimentares em crianças, sobretudo aquelas com alto

			risco de doença atópica.
--	--	--	--------------------------

Noventa por cento dos casos de alergia alimentar são causados por leite, ovo, amendoim, nozes, soja, trigo, peixe e marisco (KRAWIEC et al., 2021). Dentre esses alimentos, o leite de vaca é o mais alergênico; em segundo lugar, destaca-se o ovo, que promove alergia com prevalência de 2,5% (BARACHETTI; VILLA; BARBARINI, 2017).

Nesse contexto, atualmente, os dados mais consistentes sobre os benefícios da introdução alimentar precoce de alimentos alergênicos fomentam a realização dessa prática com o amendoim e o ovo, porém é importante ressaltar que eles nunca devem ser introduzidos como primeiros sólidos na dieta infantil, estes precisam ser alimentos típicos do desmame, como frutas (KRAWIEC et al., 2021). Destacam-se também dados os quais estimulam a introdução precoce do glúten (BARACHETTI; VILLA; BARBARINI, 2017). Ademais, no caso de outros alimentos alergênicos, ainda precisam ser feitas mais pesquisas sobre a prática discutida.

No que tange ao amendoim, crianças judias em Israel, que tradicionalmente consomem a noz em grandes quantidade no primeiro ano de vida, apresentaram prevalência 10 vezes menor de alergia quando comparadas com crianças judias do Reino Unido (MERMIRI; LAPPA; PAPADOPOULOU, 2017). Outrossim, a principal evidência para a introdução alimentar precoce do amendoim é um estudo de coorte no qual bebês entre 4 e 11 meses com alto risco de desenvolver alergia ao amendoim tiveram esse risco reduzido em 86% pela prática de introdução precoce, quando comparados com o grupo que não realizou esse procedimento (HELYEH; DAVID; GARY., 2018). Mesmo que, além dos estudos citados, uma randomização de 1.303 lactentes tenha apoiado a introdução do amendoim antes dos 6 meses, CAROLI *et al.* (2022) não recomenda essa ação, fato o qual demonstra que a introdução precoce desse alimento precisa ser validada por estudos ainda maiores.

Já sobre o ovo, uma revisão sistemática concluiu que sua introdução bem cozida na dieta no período de 4 e 6 meses deve reduzir risco de alergia (KRAWIEC et al., 2021). Ademais, uma randomização recente estabeleceu que a introdução de alimentos alergênicos em pequenas quantidades durante 12 semanas em bebês de 3 a 4 meses diminuiu os níveis de IgE específicos da clara do ovo (NISHIMURA et al., 2022).

Em relação à alergia ao trigo, as diretrizes da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica indicavam a introdução de glúten entre 4 e 7 meses de idade, mas, devido a uma meta-análise recente a qual mostrou que a introdução dessa proteína após os 6 meses pode aumentar o risco de doença celíaca, tais diretrizes foram alteradas (BARACHETTI; VILLA; BARBARINI, 2017).

A identificação de como a exposição alimentar precoce pode reduzir resultados alérgicos e gerar benefícios restritos ao início da vida ainda se encontra amplamente desconhecida, entretanto, sabe-se que a indução da tolerância oral está correlacionada com a capacidade de as células T reguladoras (Tregs) suprimirem as respostas Th2 e, assim, limitarem a produção de IgE (KNOOP et al., 2021). Em camundongos, as Tregs que se desenvolvem no intervalo entre a primeira semana e o desmame têm vida mais longa do que aquelas desenvolvidas na idade adulta, o que sugere que a tolerância aos alérgenos no período do desmame é mais duradoura e eficaz do que a tolerância gerada após o desmame, quando as Tregs têm um tempo de vida mais limitado (KNOOP et al., 2020).

É importante ressaltar que os estudos com camundongos também destacam que o desenvolvimento das Tregs de vida longa no período de desmame é conduzido pela microbiota intestinal, portanto, práticas que atrapalham o desenvolvimento dessa população de Tregs, como a utilização de antibióticos, têm a capacidade de gerar alergias (KNOOP et al., 2020). Inclusive, uma revisão sistemática recente identificou a associação do uso de antibióticos e o desenvolvimento de alergia infantil nos primeiros 6 a 12 meses de vida (YOKANOVICH; NEWBERRY; KNOOP, 2021). Além disso, estudos de coorte revelaram que pacientes com alergia ao leite da vaca apresentavam disbiose microbiana intestinal significativa em comparação com controles saudáveis (YOKANOVICH; NEWBERRY; KNOOP, 2021). Todo esse panorama torna recomendável para o combate a alergias procedimentos que favoreçam o desenvolvimento da microbiota infantil, como a incorporação de prebióticos nas fórmulas de leite, vista como útil por INFANTIL; AUSTRAL; FERNÁNDEZ (2022).

A microbiota intestinal também é um fator muito determinante para influenciar o desenvolvimento de dermatite atópica, mas, nessa circunstância, as crianças nascidas de parto vaginal e amamentadas cujas mães têm atopia devem ser mais susceptíveis a essa condição, principalmente por causa da amamentação (YE et al., 2019). Isso se deve ao fato de a microbiota infantil tornar-se mais semelhante à microbiota materna e, dessa forma, ser mais favorável à dermatite atópica; no caso de bebês com alto risco de DA, então, embora a amamentação por 4 a 6 meses ainda seja aconselhável, vale a pena considerar a redução da duração da amamentação no intuito da criação de uma microbiota independente da materna (YE et al., 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A introdução alimentar precoce vem sendo muito discutida nas últimas décadas, sobretudo devido a sua possível influência na redução de alergias alimentares. Nesse contexto,

destaca-se sua atuação no desenvolvimento da tolerância oral, notadamente de alimentos alergênicos, como o ovo e o amendoim, que comprovadamente tem uma resposta eficaz se introduzidos na dieta entre 4 e 6 meses de vida.

Sabe-se que a tolerância oral está relacionada com a ação de células T reguladoras, as quais diminuem a produção de IgE específica para antígenos. Essas células são estimuladas em grande parte pela microbiota intestinal. Consequentemente, o uso de antibióticos nesse período precoce da vida humana está relacionado com o aparecimento de alergias alimentares. Estudos sugerem que o uso de prebióticos pode evitar tais alergias.

Outros alimentos, como o trigo, foram reavaliados para identificar a melhor época de introdução na alimentação infantil e suas indicações para a faixa etária foram aprimoradas e readequadas.

Estudos cada vez mais qualificados são necessários para a obtenção de dados que possam melhor orientar a idade infantil mais adequada para a introdução de determinados alimentos, visando minimizar alergias alimentares, uma vez que esse é um assunto de impacto na saúde pública. Além disso, é necessário que as pesquisas sejam direcionadas a uma maior variedade de alimentos, já que só são abundantes trabalhos sobre os alérgenos mais conhecidos, a exemplo de amendoim, ovo, trigo, leite de vaca e mariscos.

REFERÊNCIAS

BALDASSARRE, Maria Elisabetta et al. Complementary feeding in preterm infants: a position paper by Italian neonatal, paediatric and paediatric gastroenterology joint societies. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 1, p. 1-14, 2022.

BARACHETTI, Roberta; VILLA, Elisabetta; BARBARINI, Mario. Weaning and complementary feeding in preterm infants: Management, timing and health outcome. **La Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 39, n. 4, 2017.

CAROLI, Margherita et al. Recommendations on Complementary Feeding as a Tool for Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs)—Paper Co-Drafted by the SIPPS, FIMP, SIDOHAD, and SINUPE Joint Working Group. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 257, 2022.

FERRARO, Valentina; ZANCONATO, Stefania; CARRARO, Silvia. Timing of food introduction and the risk of food allergy. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1131, 2019.

HELVEH, Sadreddini; DAVID, Luyt; GARY, Stiefel. Advances in the Management of Food Allergy in Children. **Current Pediatric Reviews**, v. 14, n. 3, p. 150-155, 2018.

INFANTIL, Materno; AUSTRAL, Pilar; FERNÁNDEZ, A. Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría. **Arch Argent Pediatr**, v. 120, n. 4, p. 274-280, 2022.

KALB, Birgit et al. Tolerance induction through early feeding to prevent food allergy in infants with eczema (TEFFA): rationale, study design, and methods of a randomized controlled trial. **Trials**, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2022.

KAMATH, Sowmini P. et al. Risk and Triggering Factors Associated with Bronchial Asthma Among School-Going Children in an Urban City of Coastal Karnataka. **Journal of Nepal Paediatric Society**, v. 37, n. 1, 2017.

KNOOP, Kathryn A. et al. Regulatory T cells developing peri-weaning are continually required to restrain Th2 systemic responses later in life. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 603059, 2021.

KNOOP, Kathryn A. et al. Synchronization of mothers and offspring promotes tolerance and limits allergy. **JCI insight**, v. 5, n. 15, 2020.

KRAWIEC, Marta et al. Overview of oral tolerance induction for prevention of food allergy—Where are we now?. **Allergy**, v. 76, n. 9, p. 2684-2698, 2021.

MERMIRI, Despina-Zoe T.; LAPPA, Theodora; PAPADOPOULOU, Athina L. Review suggests that the immunoregulatory and anti-inflammatory properties of allergenic foods can provoke oral tolerance if introduced early to infants' diets. **Acta Paediatrica**, v. 106, n. 5, p. 721-726, 2017.

NISHIMURA, T. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: A randomized trial. **Allergology International**, v. 71, p. 345-353, 2022.

YE, Siqi et al. Factors influencing atopic dermatitis incidence in offspring. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, p. 347-357, 2019.

YOKANOVICH, Lila T.; NEWBERRY, Rodney D.; KNOOP, Kathryn A. Regulation of oral antigen delivery early in life: Implications for oral tolerance and food allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 51, n. 4, p. 518-526, 2021.