

DIARREIA CRÔNICA NA CRIANÇA

Regina Sawamura

Este capítulo é dirigido para estudantes de medicina e residentes de pediatria. Tem como finalidade apresentar resumidamente as principais causas de diarreia crônica na faixa etária pediátrica. No final do capítulo são apresentadas algumas referências atualizadas para aqueles que desejarem se aprofundar em algum dos tópicos abordados.

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII)

Definição: Trata-se de um diagnóstico diferencial de Diarreia Crônica, sem Síndrome de Má absorção.

Critérios diagnósticos: devem incluir todos os seguintes itens (Roma IV):

1. Dor abdominal em pelo menos 4 dias no mês associado com um ou mais dos seguintes:
 - a) Relacionado à defecação
 - b) Alteração na frequência das evacuações
 - c) Alteração na forma (aparência) das fezes.
 2. Nas crianças com constipação, a dor não resolve com a melhora da constipação (naquelas nas quais a dor melhora, o diagnóstico será de constipação funcional e não Síndrome do Intestino Irritável)
 3. Após evolução apropriada, os sintomas não podem ser explicados por outra condição médica.
- Os critérios devem ser preenchidos por no mínimo 2 meses antes do diagnóstico.

Subtipos: a SII pediátrica pode ser dividida em 2 subtipos análogos ao dos adultos, de acordo com o padrão de evacuações predominante (SII com constipação, SII com diarreia, SII com constipação e diarreia e SII inespecífica).

Etiologia: a etiologia exata da SII ainda não foi determinada. Acredita-se que seja causada por interação complexa de fatores hereditários e ambientais. Infecção, inflamação, hipersensibilidade visceral, alergias e desordens da motilidade intestinal podem ser fatores envolvidos neste contexto.

Fisiopatologia: não está clara a fisiopatologia da SII na criança. Estudos tanto em adultos como na pediatria, tem sugerido diferentes mecanismos que podem contribuir para o seu desenvolvimento. A SII pode ser considerada uma desordem do eixo cérebro-intestino. Tem sido postulado que exista um estado de desregulação no sistema nervoso entérico e central nos pacientes com SII, resultando em disfunções de sensações, motilidade e possivelmente do sistema imune. É importante considerar as interações cérebro-intestino bidirecional.

Sinais vermelhos: os sinais de alarme nas crianças com dor abdominal crônica, que quando presentes sugerem doença orgânica são:

- ✓ História familiar de doença intestinal inflamatória, doença celíaca ou doença péptica ulcerosa.
- ✓ Dor persistente no quadrante superior ou inferior direito.
- ✓ Disfagia ou odinofagia
- ✓ Vômito persistente

- ✓ Perda sangue no trato gastrointestinal
- ✓ Diarreia noturna
- ✓ Artrite
- ✓ Doença peri-retal
- ✓ Perda involuntária de peso
- ✓ Desaceleração do crescimento linear
- ✓ Atraso na puberdade
- ✓ Febre inexplicável

Exame físico: pesar e medir a criança, colocar em gráfico apropriado. Perda de peso deve ser considerada um sinal vermelho, sendo improvável ser devido a SII. Sinais de anemia, icterícia, úlceras orais, rash cutâneo, artrite, quando presentes, sugerem doença orgânica.

Pedir para a criança apontar com um dedo o local em que a dor é pior. Na SII a queixa mais frequente é ao redor da região umbilical.

Inspeção cuidadosa do abdômen, procurando cicatrizes, distensão ou massas.

Fistulas ou pregas perineais proeminentes são indicativas de Doença de Crohn.

Descartar organomegalia, sensibilidade e/ou massa abdominal na fossa ilíaca direita.

Investigação laboratorial: sugere-se que seja realizada uma investigação mínima. Para descartar outras desordens gastrointestinais sérias, pode ser solicitada triagem sorológica para doença celíaca, marcadores inflamatórios (VHS, proteína C reativa, alfa2-glicoproteína) comumente aumentados nas Doenças Intestinais Inflamatórias (DII); testes de função hepática (níveis sérico de albumina nas DII), hemograma completo (anemia inexplicável, perda de sangue na DII), cultura e parasitológico de fezes (incluindo pesquisa de Giardia).

O diagnóstico de SII é realizado após exclusão de doença orgânica, baseado na história, exame físico e assegurando que os sinais vermelhos não estejam presentes. Presença de sintomas concordantes com os critérios de Roma IV pode ajudar a fechar o diagnóstico evitando investigações desnecessárias.

Diagnóstico diferencial: inclui intolerância a lactose, doença celíaca e DII.

Tratamento: visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O mais importante no manejo é explicar o diagnóstico aos pais, orientar estratégias para lidar com o estresse, assegurando que não existe nenhuma doença orgânica de base.

Dieta: os FODMAPs, oligo-di-monossacárides e poliois fermentáveis, como a lactose, fructose, frutano, galactano e sorbitol, podem ser gatilho para os sintomas gastrointestinais em pacientes com SII, por este motivo, pode ser conveniente reduzir seu consumo.

✓ Alimentos que contém frutano: trigo, cebola, alho, aspargos, brócolis, beterraba e melancia.

✓ Alimentos que contém galactano: galactose + frutose: feijão, ervilha e soja.

Medicamento: existem somente evidências limitadas a respeito da efetividade do tratamento farmacológico. *Peppermint oil* (hortelã-pimenta) exerce ação antiespasmódica através do mentol, atua como antagonista do cálcio resultando em ação antiflatulenta, seu mecanismo exato de ação permanece inexplicado. Dose: 1-2 cápsulas (180-200 mg)/dia, por 2-4 semanas, pode ser a primeira droga de escolha para SII com constipação ou diarreia.

Terapia biopsicossocial: com hipnoterapia, terapia de comportamento cognitivo, yoga, acupuntura.

DOENÇA CELÍACA

A doença Celíaca é uma enteropatia de intestino delgado, imunomediada, crônica, que inicia após exposição ao glúten, em indivíduos geneticamente predispostos e caracterizada por auto anticorpos contra a transglutaminase tecidual 2 (anti-tTG2), endomisio, e/ou o peptídeo gliadina deaminada. A doença Celíaca pode surgir em qualquer idade e afetar quase todas as raças. Existe forte evidência que seja uma doença autoimune desencadeada pela ingestão do glúten presente no trigo, cevada e centeio. Sua prevalência na população geral é de 1%, com diferenças regionais. Sua incidência parece estar aumentando nas crianças. O aleitamento materno parece conferir efeito protetor. Crianças com prolongamento do aleitamento juntamente com introdução gradual de alimentos contendo glúten a partir de 4 meses de idade aparentemente tem menor risco de desenvolvimento da doença celíaca. A doença Celíaca pode afetar qualquer órgão ou tecido humano.

Apresentação clínica: crianças com doença celíaca se apresentam com sintomas gastrointestinais ou extraintestinais, ou assintomática. Classicamente, a doença se apresenta na criança com idade variando de 6 meses a 2 anos com sintomas gastrointestinais incluindo diarreia, dor abdominal, e perda de peso. Sintomas adicionais incluem distensão, flatulência, vômitos, má absorção, esteatorréia e ocasionalmente constipação, como resultado da absorção compensatória de água pelo intestino distal. Os sintomas extraintestinais incluem anemia por deficiência de ferro, baixa estatura, doença hepática, artropatia, úlceras orais, fraqueza muscular, atraso na menarca, dermatite herpetiforme, defeito de esmalte dentário, osteoporose e infertilidade nos adultos. Doença celíaca assintomática pode ser diagnosticada nas crianças sem qualquer sintoma, seguindo a triagem sorológica para condições associadas ou após diagnóstico de doença celíaca em parentes de primeiro grau.

As condições associadas com alto risco de desenvolver doença celíaca são: Diabetes Mellitus tipo 1, Deficiência de IgA, Síndromes de Down, Willians e Turner, Tiroidite autoimune, Doença hepática autoimune, aumento inexplicável de transaminases sem doença hepática conhecida, Dermatite Herpetiforme, parentes de primeiro grau com doença celíaca, gêmeos monozigóticos.

Diagnóstico: os pais devem ser avisados para não excluir o glúten da dieta da criança até toda investigação tenha sido completada, pois isto pode mascarar os sintomas, levando a melhora transitória e normalização histológica, dificultando o diagnóstico. O diagnóstico de doença celíaca é baseado no reconhecimento dos sintomas, triagem sorológica e biópsia de intestino delgado, usando a classificação histológica de Marsh.

A triagem sorológica para doença celíaca inclui anticorpo anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) IgA e dosagem sérica de IgA. Crianças com títulos de anti-tTG positivo necessitarão de procedimentos adicionais, usualmente biópsia de intestino delgado para checar sinais de enteropatia. Crianças com deficiência de IgA terão níveis falsamente baixos de anti-tTG IgA; por este motivo, dosagem sérica de IgA deve ser solicitada ao mesmo tempo dos outros exames. A confirmação histológica de doença celíaca, obtida após endoscopia digestiva alta com biópsia, constitui-se no método padrão para o diagnóstico de doença celíaca. Entretanto a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recomenda que o diagnóstico possa ser feito sem biópsia se a criança for sintomática, título de anti-tTG maior que 10

vezes o limite superior de normalidade e sorotipo positivo para HLA-DQ2 ou DQ8. Nos casos com título aumentado de anti-tTG, mas menor que 10 vezes o limite superior de normalidade ou em crianças assintomáticas (independente do título da anti-tTG), a biópsia na vigência do glúten é requerida para confirmar o diagnóstico.

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade e emprego dos testes sorológicos na Doença Celíaca.

Sorologia	Sensibilidade %	Especificidade %	Aplicação clínica
tTG IgA	74 - 100	78 - 100	Teste de 1ª linha para triagem doença celíaca
DGP IgG	80 - 97	86 - 97	Teste de 1ª linha para triagem doença celíaca com deficiência IgA
EMA IgA	83 - 100	95 - 100	Teste de 2ª linha para triagem doença celíaca
tTG IgG	13 - 99	86 - 100	Não recomendado de rotina pela pobre sensibilidade comparado ao DPG IgG
DGP IgA	81 - 95	86 - 93	Não recomendado de rotina pela pobre sens/espec. comparado ao tTG IgA e EMA IgA

tTG: anticorpo antitransglutaminase; EMA: anticorpo antiendomísio; DGP: anticorpo anti gliadina deaminada

Histologia: ocorre uma enteropatia de intestino delgado proximal, caracterizado por perda de vilosidade intestinal, com atrofia de vilosidade, hiperplasia de criptas e aumento dos linfócitos inflamatórios intra-epiteliais.

Tempo para realizar a provocação com glúten na criança (na criança com dieta sem glúten com diagnóstico confirmado de doença celíaca ou quando o diagnóstico inicial é incerto):

- ✓ Realizar a provocação com glúten com 6 ou 7 anos ou então após o crescimento puberal estar completo – Oferecer o glúten dentro da dieta normal, de maneira disfarçada.
- ✓ Monitorar sintomas e anti-tTG e repetir ou realizar a endoscopia digestiva alta para biópsia de intestino delgado se a sorologia se tornar positiva.

Manejo: dieta isenta de glúten por toda vida e correção de outras condições associadas como deficiência de vitamina D e anemia ferropriva.

Idealmente iniciar dieta isenta de glúten, 1 a 2 semanas após o diagnóstico.

Retorno a cada 3 a 6 meses de intervalo no primeiro ano, monitorizando crescimento, checando aderência a dieta, verificando sinais de puberdade, checando doenças autoimunes associadas, como diabetes tipo 1 e hipotireoidismo.

Sinais e sintomas de alarme para pobre aderência a dieta e desenvolvimento de condições autoimunes.

- ✓ Aumento do cansaço: diabetes.
- ✓ Aumento da frequência de micções ou recorrência de enurese na criança mais velha (previamente continente): diabetes.
- ✓ Aumento da sede: diabetes.
- ✓ Perda de peso: diabetes.
- ✓ Ganho excessivo de peso: hipotireoidismo.

- ✓ Falta de ganho de peso: hipotireoidismo.
- ✓ Queda do rendimento escolar: diabetes, hipotireoidismo.
- ✓ Reaparecimento da constipação: hipotireoidismo.
- ✓ Piora da inatividade física ou retomada da vida sedentária: hipotireoidismo.

O re-teste sorológico deve ser realizado após um mínimo de 6 meses da dieta sem glúten para assegurar o retorno dos níveis da anti-tTG ao normal.

Normalmente a mucosa intestinal e os níveis de anti-tTG retornam ao normal dentro de 12 meses da dieta isenta de glúten, embora isto dependa dos níveis iniciais e da aderência do paciente ao tratamento.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA (DII)

A Doença Intestinal Inflamatória caracteriza-se pela inflamação crônica da mucosa intestinal. Resulta de uma complexa interação de fatores, incluindo genética, ambiente e resposta imune adaptativa do hospedeiro. Os dois fenótipos da DII são a doença de Crohn e a Retocolite ulcerativa.

- ✓ Doença de Crohn: envolve qualquer parte do TGI, de modo descontínuo, sua inflamação frequentemente é transmural e granulomatosa.
- ✓ RCU: envolve o reto e mucosa colônica adjacente em extensão variável, de modo contínuo. Sua inflamação usualmente é superficial.
- ✓ Colite indeterminada: denominação utilizada quando as características clínicas e histológicas são incapazes de distinguir entre Doença de Crohn e RCU.

Subgrupos de DII pediátricas (segundo idade)

- ✓ DII pediátrica (Classificação de Montreal A1): pacientes menores de 17 anos.
- ✓ DII início precoce (Classificação de Paris A1a): pacientes menores de 10 anos.
- ✓ DII início muito precoce: pacientes menores 6 anos (DII de lactentes: < 2 anos e DII neonatal: até 28 dias).

Acredita-se que a DII de início precoce tenha um fenótipo distinto da DII do adulto ou crianças maiores.

Epidemiologia: 25% de todos os casos de DII tem seu início nas crianças menores de 18 anos de idade. A incidência da doença parece estar aumentando internacionalmente.

Fisiopatologia: a DII manifesta-se em indivíduo geneticamente susceptível que é exposto a certos gatilhos ambientais (infecção, dieta, higiene doméstica, fumo, etc) o qual evoca uma resposta imune adaptativa aberrante.

Apresentação clínica: o diagnóstico de DII sempre deve ser considerado em crianças com sintomas gastrointestinais persistentes (>1 mês) ou recorrentes (>2 em 6 meses). Sintomas comumente vistos: dor abdominal, diarreia crônica, sangramento retal e perda de peso. Na criança com RCU, o sangramento retal, diarreia crônica e dor abdominal são mais comuns, enquanto a perda de peso é a característica predominante na doença de Crohn (58% vs 35%). A tríade clássica de doença de Crohn pediátrica (dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso) é vista em somente um quarto dos casos, 25% das crianças podem apresentar somente sintomas - desconforto abdominal vago, letargia e anorexia.

Lesão perineais na forma de plicoma sentinela, fissura e fistula são mais comum na doença de Crohn. Alteração na velocidade de crescimento também é mais vista no Crohn. Prejuízo nos parâmetros de crescimento pode preceder a lesão de mucosa intestinal por meses a anos.

Manifestações extra-intestinais da DII podem estar presentes em 6-17% dos pacientes, sendo comumente vistas: artropatia, lesões de pele (eritema nodoso e pioderma gangrenoso) e estomatite aftosa. Colangite esclerosante primária (CEP) é mais comumente associada à RCU.

Tabela 2: Diferenças clínicas entre RCU e doença de Crohn

Características	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Febre e perda de peso	Mais comum	Menos comum
Extensão da doença	Qualquer parte do TGI, da boca ao ânus. Reto raramente envolvido	Limitada a mucosa colorretal, usualmente benigna no reto, se espalhando para o ceco.
Inflamação	Transmural; pode levar a fístula. Áreas salteadas de inflamação, lesões de pele	Mucosa, sem fístula. Áreas contínuas de inflamação.
Envolvimento Perianal	Fístulas, fissuras anais e pregas cutâneas comuns	Não comum
Estenoses	Comum	Rara
Características típicas na endoscopia	Inflamação descontínua intercalando com normalidade. Ulcerações, fístulas, paralelepípedo	Inflamação contínua com extensão variável, partindo do reto. Eritema, friabilidade e ulceração. Perda do padrão vascular, formação de pseudopólipos
Características típicas na histologia	Inflamação submucosa / Transmural; ileite crônica / colite; granuloma não peri críptico; alterações focais na biópsia; distribuição salteada; distorção críptica e abscesso	Inflamação da Mucosa, colite crônica com distorção de cripta e abscessos crípticos; depleção de células caliciformes; Linfoplasmacitose; metaplasia de células plasmáticas

Investigação laboratorial: hemograma completo, VHS, PCR, testes de função hepática (incluindo albumina), devem ser solicitados na suspeita de DII.

Cultura de fezes é necessária para descartar diarreia infecciosa. Toxina do *Clostridium difficile* deve ser investigada em amostra de fezes fresca, especialmente se a criança tem recebido múltiplos antibióticos. Realizar exames de fezes para descartar salmonella, shigella, Yersinia, campylobacter e C. difficile. Entretanto, é importante saber que uma infecção entérica documentada não descarta a possibilidade de DII.

Anemia, trombocitose, hipoalbuminemia, aumento da VHS e PCR são resultados esperados em pacientes com DII. Porém, valores podem ser falsamente normais nos casos leves de RCU (54%) ou Doença de Crohn (21%). Albumina e transaminases são marcadores de gravidade da doença.

Desordens alérgicas e imunodeficiência devem ser excluídas nas crianças com DII < 2 anos de idade. Marcadores fecais não invasivos de inflamação de intestino delgado ou colón, como a calprotectina e lactoferrina podem ser úteis. Valores seriados podem ser mais benéficos do que determinação única, pois a inflamação da mucosa leva tempo para diminuir. Valores maiores que 100-150 µg/g de fezes podem diferenciar DII de causas funcionais. Estes marcadores fecais precisam ser interpretados com cautela em locais onde as infecções entéricas são prevalentes.

Marcadores Sorológicos: anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) estão associados com em 60% dos casos de Crohn; enquanto anticorpos antineutrofílico citoplasmático perinuclear (p-ANCA) estão associados com 60% dos casos com RCU. Entretanto, existe uma considerável sobreposição entre os anticorpos de cada um, e também com outras doenças, como a tuberculose, por este motivo não podem ser utilizados isoladamente para o diagnóstico de DII.

Tratamento:

As metas dos tratamentos são:

(1) eliminar sintomas e restaurar a qualidade de vida, (2) restaurar crescimento normal, e (3) eliminar complicações.

A terapia para a DII pode ser classificada de acordo com sua habilidade de induzir a remissão da doença ativa e manter a remissão em pacientes com doença quiescente. Algumas terapias são efetivas somente para induzir a remissão ou manutenção, enquanto outras apropriadas para ambas as indicações. As metas da terapia são maximizar a eficácia, minimizar a toxicidade, prevenir as complicações, e manter/reestabelecer a velocidade de crescimento e desenvolvimento puberal.

O paradigma do tratamento da DII pediátrica assim como nos adultos é a abordagem “step-up”, ou seja, a medicação de menor toxicidade é utilizada como a de primeira linha, antes de indicar terapia mais agressiva e de maior toxicidade.

Colite Ulcerativa

O tratamento pode ser dividido em indução da remissão e manutenção. As terapias disponíveis para a indução da remissão incluem o ácido 5-aminosalicilato (5-ASA), corticosteroides, terapia para o fator de necrose anti-tumoral (TNF) e inibidores da calcineurina. As drogas que podem ser utilizadas para manter a remissão incluem a 5-ASA, tiopurinas, terapia anti- TNF e alguns poucos probióticos selecionados.

Doença de Crohn

Para o manejo do Crohn, é útil categorizar a criança nos fenótipos leve, moderado ou grave, baseado na localização da doença, extensão e gravidade da doença.

Indução da remissão

Nutrição enteral exclusiva (NEE) tem sido recomendada pela ESPGHAN.

Corticosteroides orais (prednisolona 1-2 mg/kg/d) podem ser utilizados para induzir a remissão nas crianças com doença de Crohn moderada a grave, especialmente se a NEE não for disponível ou não tolerada.

Metronidazol (10-20 mg/kg/dia) e ciprofloxacina (20 mg/kg/dia) são os 2 antibióticos utilizados para Crohn perianal, especialmente do tipo fistulizante.

Terapia anti-TNF como o infliximabe (IFX) é recomendado para induzir a remissão em crianças com Crohn refratário a esteróides e crianças com fístula perianal ativa.

Manutenção da remissão

As tioputrinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) são recomendadas para manutenção da remissão sem esteróides na criança com Crohn.

Metotrexate também pode ser utilizada como monoterapia para manutenção da remissão. Biológicos (agentes anti-TNF) são recomendados para manter a remissão de crianças com doença de Crohn luminal ativa crônica, especialmente naqueles nos quais a remissão foi induzida com IFX. Outras categorias incluem crianças com Crohn perianal, em combinação com cirurgia apropriada para doença fistulizante. Manifestações extras intestinais graves como artropatia e pioderma gangrenoso também respondem bem a terapia anti-TNF.

Cirurgias:

A cirurgia é uma importante opção terapêutica no manejo da RCU e Crohn pediátrico. A colectomia total com anastomose “ileal pouch anal” é indicada na criança com RCU refratária a terapia medicamentosa. Neste procedimento, o colón doente é removido, e uma bolsa reservatória é construída com íleo distal e anastomosado a um curto remanescente do reto para preservar a continuidade e evitar a ileostomia permanente. As crianças tem uma excelente evolução a longo prazo, com qualidade de vida similar à da população geral

Devido à natureza transmural da inflamação no Crohn, complicações como fistulas, abscessos intra-abdominais, estenoses intestinais podem aparecer e requerer cirurgia. A cirurgia também pode ser indicada no Crohn quando a doença é refratária à terapia médica. Entre as crianças com Crohn, 14% irão requerer cirurgia intra-abdominal dentro de 5 anos do diagnóstico.

ALERGIA ALIMENTAR

Alergia alimentar é definida como um efeito adverso à saúde decorrente de uma resposta imune específica, que ocorre de forma reproduzível, após exposição a um dado alimento (geralmente proteína); enquanto que intolerância alimentar compreende reações não imunológicas que incluem mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos.

Prevalência: dados de literatura apontam que a alergia alimentar é comum (mais de 10% de afetados), e que sua prevalência tem aumentado nas últimas 2 a 3 décadas. Parece afetar desproporcionalmente mais pessoas de regiões industrializadas/ocidentais, e é mais comum nas crianças comparadas com os adultos.

Principais alérgenos alimentares: os alimentos responsáveis por 95% das reações alérgicas no ser humano são: leite de vaca, ovo, soja, amendoim, castanhas, peixe, frutos do mar e trigo.

Fatores de risco: como toda doença crônica, a manifestação da alergia alimentar é influenciada pela genética, ambiente e interação genoma-ambiente, incluindo efeitos epigenéticos. Numerosos fatores de risco têm sido identificados ou propostos para contribuir para a alergia ou sensibilização alimentar, incluindo riscos imutáveis, tais como sexo (sexo masculino na criança), raça/etnia (aumento nas crianças asiáticas e negras, comparado com crianças brancas), genéticos (associação familiar, HLA e genes específicos). Alguns fatores de risco potenciais podem ser abordados para reduzir/prevenir a alergia alimentar, tais como manifestações de doença atópica (dermatite

atópica), melhora da higiene, influencia do microbioma, insuficiência de vitamina D, gordura na dieta (consumo reduzido de ácido graxo omega-3-poli insaturado), consumo reduzido de antioxidante, aumento do uso de antiácidos (reduzindo a digestão de alérgenos), obesidade (funcionando como estado inflamatório), e tempo e rotas de exposição de alimentos (o risco aumenta quando se retarda a introdução oral de alérgenos - a exposição ambiental na ausência de exposição oral, leva a sensibilização e alergia).

Curso Natural: Algumas alergias alimentares tem alta taxa de resolução com o decorrer da idade, como por exemplo, o leite de vaca (>50% com 5-10 anos), ovo (aproximadamente 50% com 2-9 anos), trigo (50% com 7 anos), soja (45% com 6 anos), continuando a resolução no decorrer da adolescência. Outras alergias alimentares podem persistir ou ter baixa taxa de resolução na infância: alergia ao amendoim (aproximadamente 20% até 4 anos), alergia a castanhas (aproximadamente 10%), e alergia ao peixe e frutos do mar também são considerados persistentes, mas faltam estudos que definam o curso.

Patogênese/Mecanismos: o mecanismo que leva a alergia alimentar é a quebra da tolerância imunológica ao alimento ingerido, resultando em reações IgE mediadas, não IgE mediadas (mediadas por células), ou reações mistas (IgE e mediadas por células). A sensibilização ao alérgeno alimentar pode ocorrer através do trato gastrointestinal, da pele e menos comumente pelo trato respiratório, presumivelmente em conjunção com um sistema de barreira inflamado/lesado.

Tabela 3: Desordens associadas com Alergia Alimentar de acordo com o mecanismo imunológico envolvido e suas manifestações clínicas.

	IgE	Parcialmente IgE	Não IgE
Manifestações digestivas	Síndrome da Alergia Oral Anafilaxia Gastrintestinal	Esofagite Eosinofílica Gastroenterite Eosinofílica	Enteropatia, Enterocolite e Proctocolite induzida por alergia alimentar
Manifestações cutâneas	Urticária e Angioedema Dermatite de Contato Choque anafilático	Dermatite Atópica	Dermatite Herpetiforme
Manifestações respiratórias	Rinite aguda Broncoespasmo	Asma	Hemossiderose pulmonar

Alergias alimentares IgE mediadas:

Costumam ser do tipo imediato, com início das manifestações clínicas de 30 minutos a 2 horas da exposição, podem ter manifestação sistêmica ou multissistêmica.

As manifestações cutâneas, incluindo a urticaria e o angioedema, são os sintomas mais prevalentes. A prevalência de urticaria é de 10–20% em algumas populações. Podem ser engatilhadas por infecção, picadas de inseto, alimentos ou alergia a drogas. A alergia alimentar é responsável por 20% dos casos. A maioria das urticárias crônicas é idiopática.

Sintomas respiratórios junto com alterações oculares podem ocorrer isoladamente, mas são mais comuns associados com outras reações sistêmicas. A conjuntivite (lacrimejamento, edema peri orbitário, vermelhidão e prurido ocular), rinite (espirros, coriza, obstrução nasal, prurido nasal,

tosse, alteração da voz, etc.) e ataques de asma (tosse, falta de ar, diminuição da tolerância a exercícios, sibilância, etc.) podem ser observados durante um teste de provocação controlado. Vapores emitidos durante a confecção de certos alimentos podem induzir a reação asmática. Deve-se suspeitar de que os sintomas da asma sejam induzidos pelo alimento em pacientes com asma refratária e história de dermatite atópica, refluxo gastroesofágico, alergia alimentar, dificuldade alimentar ou história de testes cutâneos positivos ou restrição clínica ao alimento.

Alergias Alimentares não-IgE mediada

São do tipo retardada, iniciando as manifestações poucas horas a dias da exposição.

As 3 entidades clínicas não IgE mediadas que levam a manifestação digestiva, e portanto a diarreia, são a Enteropatia (acomete intestino delgado), a Enterocolite (intestino delgado e cólon) e a Proctocolite (acomete cólon) induzidas pela alergia alimentar.

Tabela 4 : Comparação clínica das diferentes apresentações da alergia alimentar não IgE mediada

	Enterocolite	Enteropatia	Proctocolite
Idade de início	Infant	Infant/toddler	RN
Tempo de início da remissão	12-24 meses	? 12-24 meses	<12 meses
Características clínicas	Alteração crescimento Choque Letargia Diarreia crônica	Síndrome má absorção Atrofia vilositária Diarreia crônica	Sangue nas fezes Usualmente BEG Eosinófilo em sangue periférico

Infant: 2 meses – 1 ano; toddler: 1-4 anos; BEG: bom estado geral

Síndrome da Enterocolite induzida por proteína alimentar (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome = FPIES): Ocorre antes de 8–12 meses de idade, mas pode retardar em crianças amamentadas com leite materno. Os alérgenos implicados são o leite de vaca e a soja. Os sintomas incluem irritabilidade, vômitos protraídos 1–3h após alimentação, diarreia sanguinolenta, desidratação, anemia, distensão abdominal, e dificuldade de crescimento. Nos adultos e crianças mais velhas, a hipersensibilidade ao peixe, frutos do mar, cereais, podem provocar síndrome similar com náusea, cólica abdominal e vômitos protraídos. Cerca de 50 % resolvem com 18 meses e 90 % com 3 anos de idade.

Enteropatia Induzida por proteína alimentar: pode iniciar entre zero e 24 meses de idade, mas usualmente nos primeiros meses de vida. Apresentação comum é diarreia, em 80 % está associada com esteatorréia leve a moderada. Dificuldade de crescimento também é comum. Alimentos implicados: leite de vaca, cereais, ovo, e peixe. A biópsia de intestine delgado pode mostrar atrofia vilositária com proeminente infiltrado mononuclear, mas poucos eosinófilos. Normalmente resolve com 2–3 anos de idade.

Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar: pode ser decorrente de proteínas que passam pelo leite materno, por fórmulas de LV, ou fórmula de soja. Sangramento retal é comum. A biópsia colônica pode mostrar eosinófilo no epitélio intestinal e lâmina própria. Usualmente

respondem bem com fórmula de soja ou extensamente hidrolisadas. Se em aleitamento materno, a mãe deve evitar consumo de leite de vaca e derivados. Tem bom prognóstico e a maioria resolve com 1 ano de vida.

Desordens alérgicas eosinofílicas: incluem a esofagite eosinofílica (EEo) e a gastroenterite eosinofílica. A única região do trato gastrointestinal onde eosinófilos normalmente não são encontrados é o esôfago. A fisiopatologia das desordens gastrointestinais eosinofílicas e sua relação com a alergia alimentar não está claramente definida. Nas crianças, os sintomas são similares ao refluxo gastroesofágico, e nos adultos, disfagia e impactação de alimentos são comuns. Os pacientes com EEo respondem mal ao inibidor de bomba de prótons. Cerca de 50 % dos pacientes tem outras doenças atópicas. Para seu diagnóstico definitivo é necessário endoscopia digestiva e biópsia. A mucosa esofágica pode revelar um ou mais achados, incluindo sulcos verticais, placas brancas (agregados de eosinófilos na superfície luminal), anéis esofágicos, estenoses ou estreitamentos nos casos mais graves. Em até 20% das crianças com EEo, o esôfago pode parecer completamente normal, destaca-se a importância de obter biópsias em todos os momentos, sempre que EEo for clinicamente suspeito. Achado histológico característico: > 15 eosinófilos/campo grande aumento.

Diagnóstico: Ver fluxograma da Figura 1.

Investigação de sensibilização IgE específica: a determinação da IgE específica auxilia apenas na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE e nas reações mistas, e este é um dado fundamental. A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo*, por meio dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick* teste), como *in vitro*, pela dosagem da IgE específica no sangue. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando o alimento a ser utilizado no teste de provocação duplo cego placebo controlado (DCPC).

Teste de contato atópico com alimentos (*atopy patch test*): pode auxiliar no diagnóstico das reações tardias em pacientes com dermatite atópica ou esofagite eosinofílica. Não recomendados para o uso na prática clínica, devido à ausência de padronização e à baixa sensibilidade.

Teste de provocação oral: é método mais confiável no diagnóstico da alergia alimentar. Útil para confirmar ou excluir uma alergia alimentar; e para avaliar a aquisição de tolerância em alergias alimentares potencialmente transitórias, como ao leite de vaca, ovo, trigo ou soja.

Tratamento: O tratamento mais eficaz é a exclusão do alimento alergênico e seus derivados. Nos lactentes, devem ser prescritas fórmulas substitutivas (fórmula a base de proteína isolada de soja, fórmula extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácido), de acordo com protocolo indicado. O governo do estado de São Paulo, disponibiliza as fórmulas para crianças com alergia alimentar até 2 anos de idade, mediante solicitação médica. Nas crianças maiores e nas mães amamentado em dieta de exclusão de leite de vaca, deve-se repor cálcio na dieta.

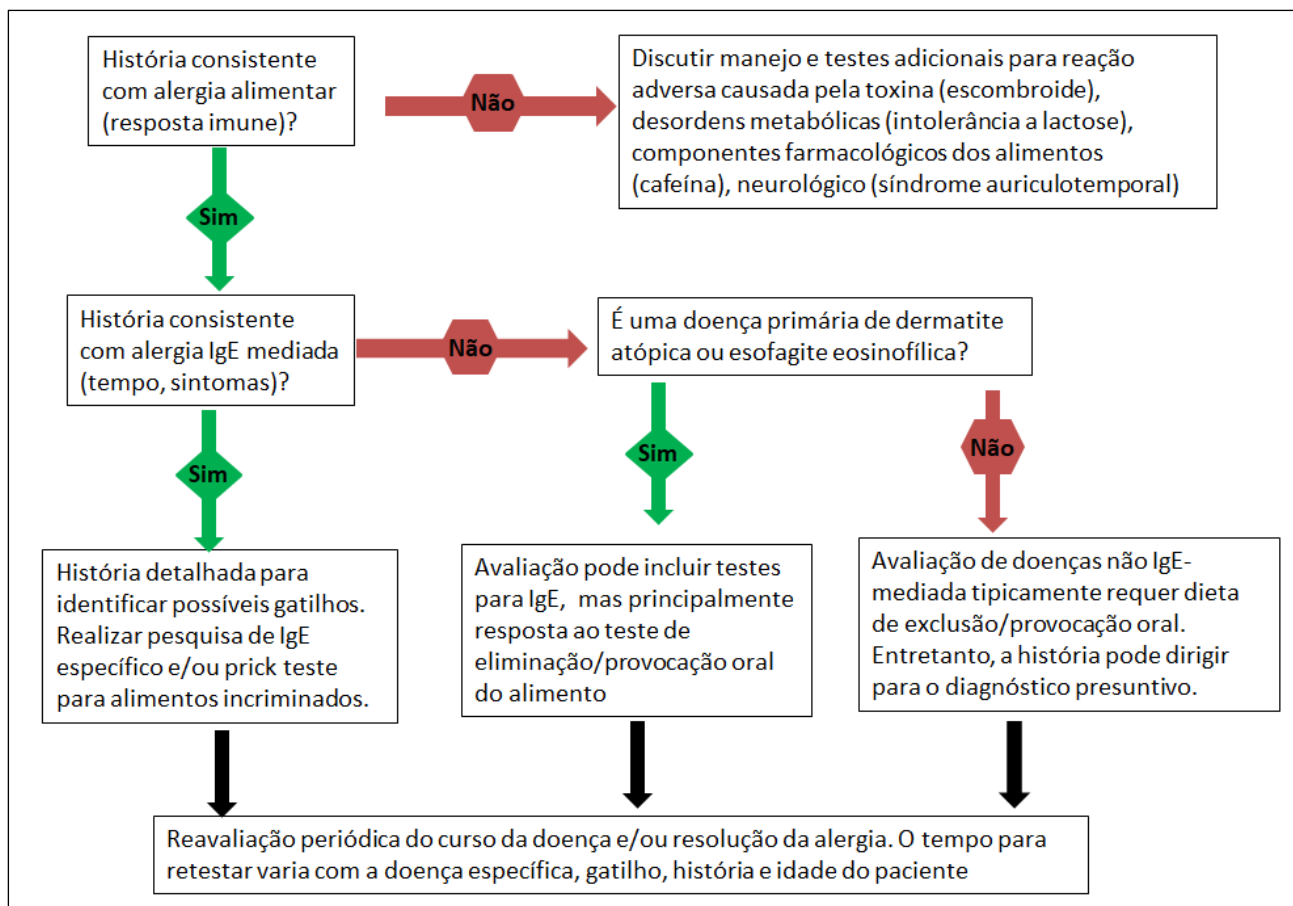


Figura 1: Abordagem diagnóstica na suspeita de alergia alimentar

FIBROSE CÍSTICA (FC)

A Fibrose Cística é a doença autossômica recessiva associada com diminuição da expectativa de vida, mais comum na população caucasiana. A incidência da FC varia conforme a etnia e, no Brasil, estima-se que a prevalência da doença seja de 1/3.500 até 1/10.000 nascidos vivos, dependendo da região geográfica. A mediana da sobrevivência dos pacientes com FC nos Estados Unidos foi de 39,3 anos em 2014. Existem mais de 2000 mutações identificadas no gene CFTR, mas a primeira a ser identificada e também a mais frequente é a $\Delta F508$, presente em cerca de 70% dos casos de FC, dependendo da população analisada.

Patogênese: ocorre pela mutação da proteína CFTR, proteína transmembrana reguladora de condutância da fibrose cística, um complexo canal de cloro, encontrada em todos tecidos exócrinos. Alteração no transporte do cloro e/ou outros íons afetados pela CFTR, tais como o sódio e bicarbonato, levam a secreção espessa e viscosa nos pulmões, pâncreas, fígado, intestino, trato reprodutor, e aumento do conteúdo de sal nas glândulas sudoríparas. A disfunção do CFTR afeta principalmente as células epiteliais, embora exista evidência de seu papel nas células imunes.

Quadro clínico: os sinais e sintomas usuais incluem infecção pulmonar persistente, insuficiência pancreática, e nível elevado de cloro no suor. Muitos pacientes tem a doença manifestada em múltiplos órgãos (pâncreas, trato respiratório superior e inferior, e sistema reprodutor masculino). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar quadro mais leve ou com sintomas atípicos.

As principais formas de apresentação incluem:

1) Apresentação sintomática na criança (antes da implantação do teste de triagem neonatal): o diagnóstico de FC era realizado após um ou mais dos seguintes sintomas:

- a) Íleo Meconial: 20% dos pacientes.
- b) Sintomas respiratórios: 45% dos pacientes.
- c) Desnutrição: 28% dos pacientes.

2) Apresentação pré-natal: Alguns casos de FC apresentam achados anormais na ultrassonografia pré-natal de rotina, incluindo intestino hiperecogênico. O risco de FC é maior se houver evidência de peritonite meconial (calcificações espalhadas em todo o peritônio fetal), dilatação intestinal ou ausência de vesícula biliar. Se esses achados estiverem presentes na ultrassonografia fetal, deve ser realizada pesquisa genética de FC nos pais.

Tabela 5: Quadro clínico da Fibrose Cística de acordo com a idade.

	0-10 anos	10-20 anos	20-35 anos	> 35 anos
Vias aéreas	Tamponamento precoce por muco	Bronquiectasias estabelecidas	Bronquiectasias estabelecidas com hemoptise/ pneumotórax	Falência respiratória progressiva/ transplante pulmonar
Infecção predominante	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S aureus</i> / intermitente <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i> e outras bactérias não fermentadoras Gram negativas, ABPA*	..
Pâncreas	Insuficiência pancreática exócrina	..	Diabetes mellitus relacionado a FC	..
Fígado	Resultados de testes hepáticos anormais	Cirrose	Hipertensão portal (5-10%)	Transplante hepático
Intestino	Íleo meconial	..	Síndrome da obstrução intestinal distal (DIOS)	..
Sistema Reprodutor	Ausência de ductos deferentes	..		
Outros	Artropatia, doença óssea relacionada à FC (osteoporose)	

*ABPA: Aspergilose broncopulmonar alérgica

Envolvimento do trato respiratório: as manifestações respiratórias típicas da FC incluem tosse persistente e produtiva, tórax hiperinsuflado no RX e testes de função pulmonar consistente com doença pulmonar obstrutiva. O início dos sintomas clínicos varia amplamente, devido às diferenças no genótipo CFTR e outros fatores individuais.

Sinusopatia: a maioria dos pacientes com FC desenvolvem sinusopatia. A radiografia revela opacificação dos seios paranasais em 90-100% dos pacientes maiores de 8 meses de idade. Polipose nasal é vista em 10-32% dos pacientes. Sintomas: congestão nasal crônica, cefaleia, tosse por descarga nasal posterior crônica, e distúrbio do sono. A infecção dos seios paranasais pode engatilhar exacerbação respiratória baixa.

Doença pancreática: os sintomas comuns e sinais de insuficiência pancreática incluem esteatorréia, caracterizada por fezes frequentes, volumosas e fétidas, que podem ser oleosas, desnutrição ou baixo ganho ponderal devido à má absorção de gordura e proteína. Em paciente com diagnóstico claro de FC, o diagnóstico de insuficiência pancreática geralmente pode ser estabelecido com base nesses sintomas clínicos, resposta clínica à terapia de reposição enzimática pancreática e/ou testes laboratoriais (por exemplo, esteatócrito, elastase fecal). Os lactentes com insuficiência pancreática grave não tratada ocasionalmente apresentam uma síndrome de edema, com hipoproteïnemia, perda de eletrólitos e anemia, devido à má absorção de macro e micronutrientes. Esses pacientes também podem apresentar sintomas causados por deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. A deficiência de vitamina K pode se apresentar como uma coagulopatia e a deficiência de vitamina D com raquitismo.

Íleo Meconial: o íleo meconial no RN é caracterizado por obstrução intestinal por mecônio. Está presente em 10-20% dos RN com FC. Em 40% dos casos, está associado com perfuração ou atresia jejunal ou ileal.

Síndrome da obstrução ileal distal (DIOS): são episódios de obstrução do intestino delgado que ocorrem em crianças e adultos, e devem ser considerados em qualquer paciente com FC que apresente dor abdominal. A DIOS ocorre em 15% dos pacientes adultos com FC e é mais comum em pacientes com genótipos graves de CFTR e doença pulmonar avançada.

Doença hepatobiliar: A cirrose biliar focal causada pela bile espessa está presente em muitos pacientes, e isso pode causar elevação da fosfatase alcalina sérica e hepatomegalia. A doença hepática assintomática é achado comum na autópsia. Em uma minoria de pacientes, a doença hepática é progressiva, com fibrose periportal, cirrose, hipertensão portal sintomática e sangramento de varizes. A FC é a terceira principal causa de transplante hepático no final da infância.

Infertilidade: Mais de 95% dos homens com FC são inférteis devido a defeitos no transporte de espermatozoides, embora a espermatogênese não seja afetada. As mulheres com FC são menos férteis do que as mulheres saudáveis normais. A redução da fertilidade é induzida principalmente pela desnutrição e produção de muco cervical anormalmente viscoso.

TRIAGEM NEONATAL: o Teste do Pezinho foi implantado no estado de São Paulo em 2010. A triagem de FC é realizada através da análise dos níveis da tripsina imunorreativa (IRT). O teste deve ser realizado em amostras de sangue colhidas em papel filtro, em RN com até 30 dias de vida. Se o resultado for alterado ($\geq 80\text{ng/ml}$), deverá ser realizada nova amostra após duas semanas, ou até no máximo o trigésimo dia de vida. Se a 2ª amostra for alterada (ou coleta em criança > 45 dias), a criança deve ser encaminhada para teste de eletrólitos no suor/ou análise de DNA para confirmação diagnóstica.

Tabela 6: Critérios diagnósticos: confirmação diagnóstica de FC, um dado positivo da primeira coluna e um da segunda coluna.

	<u>Um dos abaixo</u>	<u>Associados a</u>
Sinais fenotípicos	<ul style="list-style-type: none"> • Bronco/sinuso/pneumopatia crônica • Anormalidades gastrointestinais ou nutricionais • Síndrome perdedora de sal • Anormalidades urogenitais 	Aumento do cloro no suor
História familiar	<ul style="list-style-type: none"> • História de FC em irmão ou parente próximo 	Duas mutações associadas a FC
Triagem	<ul style="list-style-type: none"> • Triagem neonatal positiva 	Anormalidade no transporte nasal de íons

Interpretação: resultados do cloro no suor:

- Normal: Cloro ≤ 29 mmol /L. Esse resultado é suficiente para descartar FC na maioria dos indivíduos.
- Intermediário: Cloro 30 a 59 mmol /L. Necessário seguimento e repetir dosagem.
- Anormal: Cloro ≥ 60 mmol/L. Se confirmado em uma segunda ocasião, é suficiente para confirmar o diagnóstico de FC em pacientes com sintomas clínicos de FC. Os sintomas clínicos não são necessários para crianças que foram identificadas por triagem neonatal.

Tratamento: consiste em acompanhamento médico regular, suporte dietético, utilização de enzimas pancreáticas, suplementação vitamínica (vitaminas A, D, E, K) e fisioterapia respiratória. Quando em presença de complicações infecciosas, está indicada a antibióticoterapia de amplo espectro. Além do esquema vacinal habitual, as crianças devem receber também imunização anti-pneumocócica e anti-hemófilos.

LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMÁRIA (LIP)

É uma causa pouco frequente de enteropatia perdedora de proteína quer por malformação congênita quer por obstrução linfática do intestino. A linfangiectasia é caracterizada por canais linfáticos dilatados, proliferados, localizados na mucosa, submucosa ou subserosa levando a enteropatia perdedora de proteína e perda de linfa para dentro do lúmen intestinal.

Fisiopatologia: Teoria da obstrução linfática – a causa básica da perda proteica é pouco compreendida, a malformação do canal linfático/hipoplasia linfática leva a obstrução do fluxo linfático resultando em aumento na pressão intraluminal dos canais linfáticos, levando a dilatação dos mesmos na submucosa e subserosa, e conseqüente ruptura dos canais císticos dilatados, com perda da linfa para o lúmen intestinal. Existe também a **Teoria genética**, em que haveria mutação nos genes que regulam o processo da linfogênese.

Apresentação clínica: a LIP é principalmente vista no grupo etário pediátrico (usualmente antes dos 3 anos de idade) e adultos jovens. O edema é a principal manifestação clínica, podendo apresentar também ascite, derrame pleural e pericardite. Outros sintomas são linfedema, dor abdominal,

fadiga, diarreia moderada (perda de gordura e proteína), perda de peso e deficiência de vitaminas lipossolúveis. O edema é do tipo depressível, usualmente simétrico envolvendo os membros inferiores. Algumas vezes o edema pode ser grave, envolvendo a face, escroto ou vagina. Tem sido reportado casos de ascite fetal por ultrassonografia intra-útero. Características clínicas não específicas como fadiga, náusea, vômito, dor abdominal, perda de peso e alteração de crescimento podem aparecer.

Avaliação diagnóstica: Presença de hipoalbuminemia, hipogamaglobulinemia e linfopenia sérica. Níveis diminuído de IgG, IgA e IgM sugerindo depleção de células B e reduzido número de células CD4+, células CD45RA+ naive e células CD45RO+CD8+T refletindo depleção de células T. Níveis aumentados de A1AT fecal. Atualmente o diagnóstico de LIP é baseado nos achados característicos durante a enteroscopia com duplo balão e confirmação por exames histopatológicos, mostrando vasos linfáticos dilatados na mucosa submucosa e serosa, com células plasmáticas policlonais, confirmando a dilatação linfática. Para confirmar a natureza primária da Doença de Waldmanns devem-se excluir as causas secundárias de linfangiectasia intestinal.

Diagnóstico diferencial: envolve muitas condições que produzem enteropatia perdedora de proteína, tais como insuficiência cardíaca congestiva, pericardite constrictiva e cardiomiopatia. Cirurgia corretora de cardiopatia congênita complexa (tais como procedimento de Fontan), outras condições de fístula linfaentérica, doença de Whipple, doença de Crohn, sarcoidose, enteropatia relacionada com a AIDS, tuberculose intestinal, radiação e/ou quimioterapia com fibrose retro peritoneal e hipertensão portal ou obstrução do fluxo venoso hepático após transplante hepático e fibrose hepática congênita devido a deficiência de fosfomanose isomerase.

Tratamento: o principal tratamento é dieta hiperproteica, hipogordurosa, suplementada de triglicéride de cadeia média (TCM). Os TCM são absorvidos diretamente na circulação venosa portal *by passing* os linfáticos intestinais, obtendo energia e diminuindo o ingurgitamento e a perda linfática. Em alguns casos a NPT pode ser necessária, assim como infusão de albumina e paracentese. Pacientes que não respondem a estas terapias, outras opções podem ser necessárias, como octeotride, antiplasmina, ácido tranexâmico, suplementação de vitamina D e ressecção cirúrgica da linfangiectasia intestinal segmentar ou localizada.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456–1468.
2. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6013-6023.
3. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647-656.
4. Paul SP, Kirkham EN, Pidgeon S, Sandmann S. Coeliac disease in children. *Nursing Standard*.2015; 29(49):36-41.
5. Kapoor A, Bhatia V, Sibal A. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Indian Pediatr*. 2016;53(11):993-1002.

6. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-60.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
8. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):3-25.
9. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014 ;46(3):225-40.
10. Solé D, Silva LR, Cocco RR, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2018;2(1):39-82.
11. Ingle SB, Hinge CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases* 2014;2(10): 528-533.
12. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519–31.