

Reações adversas a alimentos e imunidade humoral: subclasses de IgG a antígenos alimentares

Adverse reactions to food and humoral immunity: IgG subclasses to dietary antigens

ABSTRACT

ZANIN, C.M.; MARCHINI, J.S.; CARVALHO, I.F.; Adverse reactions to food and humoral immunity: IgG subclasses to dietary antigens. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = *J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP., v.24, p.125-134, dez., 2002

The matter of adverse reactions to food has been increasingly discussed by the public health due to the concern of health risks. Regarding this matter, it is necessary to mention the variety of concepts noted in the popular perception of the meaning of "food allergy", "food intolerance", "food sensitivity" and other expressions. Indeed, this is not surprising because even among doctors there is no consensus about the pertinent nomenclature. Other manifestations of food intolerance have been ascribed to the participation of IgG subclass antibodies independently of the classic allergic reaction (involving the participation of IgE antibodies). It is important to identify the population at risk and the main clinical evidence related to adverse reactions such as gastritis, migraine, arthritis, nephritis and skin alterations, since the beneficial effect of a dietary correction should not be disregarded. In this context, it is relevant the use of techniques, for identification of food antigens responsible for the adverse reactions as well as the type of antibodies involved. In a previous survey using ELISA methodology, it was shown the presence of abnormal concentrations of IgG anti-extract of Phaseolus vulgaris in 6% of blood donors, 4% of patients with auto-immune disorders, 8% of patients with other diseases and in 1 out of 7 malnourished subjects (Zanin, 2002). The aim of this review is to call the attention to the absence of Brazilian specific publications on the adverse reactions to food that are largely consumed by this population. The knowledge deficit in these areas should encourage researches in nutrition and clinical immunology.

Keywords: Food, adverse effects, humoral response, antibody, allergy

**CAMILA MARIA ZANIN¹,
JULIO SÉRGIO MARCHINI²
E IVAN FIORE DE
CARVALHO³**

¹Mestre em Alimentos e
Nutrição pela
Universidade Estadual
Paulista,

²Professor Associado e

³Professor Titular
Permissionário do
Departamento de Clínica
Médica, Faculdade de
Medicina de Ribeirão
Preto, USP.

Agradecimentos:

Fundação de Apoio ao
Ensino, Pesquisa e
Assistência do Hospital
das Clínicas da FMRPUSP
(FAEPA), Fundação
Hemocentro de Ribeirão
Preto (FUNDHERP) e a
Teresa Cristina Lopes
Guimarães.

Endereço para correspondência:

Camila M. Zanin
Av. 15 de Novembro 641,
aptº 22
14801-030 Araraquara, SP
- Brasil, e-mail:
camilazanin@techs.com.br

RESUMEN

El tema de las reacciones adversas a alimentos viene siendo tratado con más frecuencia por la salud pública en consecuencia de la preocupación con los riesgos para la salud. La idea popular del significado de la "alergia alimentar", "intolerancia alimentar" y "sensibilidad", entre otras denominaciones, es muy variada. Esto no es extraño, pues aún entre médicos, no existe un consenso en la nomenclatura pertinente. Independientemente de las reacciones alérgicas clásicas (envolviendo la participación de anticuerpos de la clase IgE), otras manifestaciones de intolerancia alimentar están siendo atribuidas a la participación de anticuerpos de las subclases de IgG. Es importante conocer la población sensible y las principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas: gastritis, jaqueca, artritis, nefritis y alteraciones cutáneas, pues el eventual beneficio de una corrección dietética no puede ser menospreciado. En este contexto se insiere la relevancia de la aplicación de técnicas para identificar los componentes antigénicos de los alimentos responsables por las reacciones adversas bien como el tipo de anticuerpo involucrado. En un levantamiento preliminar con el empleo de la técnica de ELISA, fue demostrada la presencia de concentraciones anormales de IgG anti-extracto de Phaseolus vulgaris en 6% de donadores de sangre, 4% de pacientes con enfermedades auto inmunes, 8% de pacientes con otras enfermedades y en 1 de 7 desnutridos (Zanin, 2002). El objetivo de esta revisión es llamar la atención para la carencia de literatura específica sobre las reacciones adversas a alimentos en nuestro medio, lo que debe estimular investigaciones en las áreas de nutrición y inmunología clínica.

Palabras clave: alimentos, reacción adversa, respuesta humoral, anticuerpos, alergia

RESUMO

A questão das reações adversas a alimentos vem sendo tratada de maneira cada vez mais freqüente pela saúde pública em consequência da preocupação com riscos para a saúde. É necessário registrar a diversidade conceitual observada na percepção popular do significado de "alergia alimentar", "intolerância alimentar" e "sensibilidade", entre outras denominações. Aliás, isto não é de estranhar pois, até mesmo na classe médica, não existe um consenso na nomenclatura pertinente. Independentemente das reações alérgicas clássicas (envolvendo a participação de anticorpos da classe IgE), outras manifestações de intolerância alimentar estão sendo creditadas a participação de anticorpos das subclases de IgG. É importante reconhecer as populações de risco e as principais manifestações clínicas conseqüentes as reações adversas: gastrite, enxaqueca, artrite, nefrite e alterações cutâneas, pois o eventual efeito benéfico de uma correção dietética não pode ser desprezado. É neste contexto que insere-se a relevância da aplicação de técnicas que identificam os componentes antigênicos dos alimentos responsáveis pelas reações adversas bem como o tipo de anticorpo envolvido. Em um levantamento preliminar com o emprego da técnica de ELISA, foi demonstrada a presença de concentrações anormais de IgG anti-extrato de Phaseolus vulgaris em 6% de doadores de sangue, 4% de pacientes com doenças autoimunes, 8% de pacientes com outras doenças e em 1 de 7 desnutridos (Zanin, 2002). O objetivo desta revisão é chamar a atenção sobre a carência de literatura específica a respeito das reações adversas a alimentos em nosso meio, o que deve estimular pesquisas nas áreas de nutrição e imunologia clínicas.

Palavras-chave: alimentos, efeitos adversos, resposta humoral, anticorpos, alergia

INTRODUÇÃO

A alergia alimentar continua a ser um termo mal empregado e mal compreendido pela população em geral. Neste sentido ALTMAN e CHIARAMONTE (1996) aplicaram um questionário simples, onde abordaram a existência de alergia alimentar na população dos Estados Unidos. A pesquisa foi realizada em maio de 1989, junho de 1992 e junho de 1993 e os resultados apontaram 16 %, 17 % e 14 % daqueles que responderam, respectivamente, achavam que pelo menos um membro de sua família tinha alergia alimentar, principalmente as crianças. Essas cifras são muito diferentes da estimativa de 0,1 a 8 % de outros levantamentos com crianças, que realmente têm alergia alimentar, confirmada em estudos por desafio alimentar controlado por placebo duplo cego (SAMPSON e HO, 1997; BOCK, 1987). Um equívoco freqüente é o de que todas as reações a alimentos têm base alérgica, isto é, dependem da participação de anticorpos da classe IgE. Desta maneira até ser feito apropriadamente um diagnóstico real de alergia alimentar, recomenda-se o uso do termo **reação adversa alimentar**, de maior abrangência.

Entretanto é necessário registrar que a nomenclatura na área médica também não está estabelecida de maneira uniforme, particularmente no que diz respeito às reações adversas envolvendo alimentos*. A alergia alimentar clássica é definida como dependente exclusivamente da reação IgE (anticorpo) - alimento (antígeno) e afeta uma porcentagem pequena da população. Assim, a clássica **reação alérgica** a um nutriente ocorre rapidamente, geralmente dentro de 1 hora após estímulo. Todavia, também pode existir na reação dependente de IgE uma fase *tardia* já amplamente demonstrada em modelos de “desafio” cutâneo, nasal e bronquial, quase sempre precedidos pela reação imediata. Por outro lado, em muitos casos da assim denominada “**intolerância alimentar**” o que ocorre é uma reação adversa a alimentos incluindo reações tóxicas, farmacológicas e metabólicas. Estas podem causar alterações digestivas inespecíficas, distúrbios cutâneos e respiratórios, cujos sintomas seriam devidos à participação de anticorpos da classe IgG. A intolerância alimentar manifesta-se após horas e até mesmos dias depois da ingestão do alimento e afeta um número maior de pessoas. Portanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial da alergia alimentar e, embora possa ocorrer similitude de sintomas, o tratamento difere dependendo do mecanismo envolvido na reação (Wilson, 2002). A intolerância alimentar mais conhecida é a deficiência de lactase: indivíduos não toleram alimentos com lactose, pois com a falta da enzima lactase o organismo não consegue digerir este tipo de açúcar (SAMPSON, 1999). Vale registrar que atualmente, em vários países, está ocorrendo uma preocupação crescente, em termos de saúde pública, relacionada à questão de reações adversas aos alimentos (aqui considerada com a conotação mais abrangente), causada principalmente pela repercussão da extensão do problema, como por exemplo:

* Neste texto é utilizada a nomenclatura registrada nos trabalhos citados embora nem sempre o termo “alergia” corresponda à reação alérgica clássica.

- a) há estimativas indicando que 3.000.000 de norte americanos sofrem de alergia alimentar, enquanto que em outro levantamento, 5 anos mais tarde, este número alcançava 28.000.000 de pessoas (Asthma and Allergy Foundation, 1979, American College of Allergists, 1984), *apud* SLOAN e POWERS, 1986;
- b) na Inglaterra, em inquérito patrocinado pelo Ministério da Agricultura, Pesca e Alimentos, 16% entre 18.582 participantes informaram possuir alergia a alimentos (YOUNG *et al.*, 1987).

Em que pese a discrepância entre as estimativas e mesmo tratando-se de outras etnias, é forçoso reconhecer que uma parcela significativa da população está sujeita aos riscos advindos das reações adversas a alimentos.

DIETA E RESPOSTA HUMORAL

A ingestão diária de alimentos e bebidas constituem a maior fonte de antígenos para o organismo humano. O risco de desenvolvimento de alergia alimentar depende da hereditariedade, exposição ao alimento, permeabilidade intestinal alterada e fatores ambientais (HAMBURGER *et al.*, 1983; Zieger *et al.*, 1989). Exposição antigênica prévia é o requisito para o desenvolvimento da alergia. Para que ocorra uma reação alérgica a um determinado alimento, proteínas ou moléculas grandes, deste alimento (antígeno/alérgeno) devem ser absorvidas, interagir com o sistema imunológico e produzir uma resposta. Sob condições normais o trato gastrointestinal e o sistema imunológico proporcionam uma barreira, a qual impede a absorção da maior parte das proteínas intactas. Barreiras não imunológicas consistem na secreção de ácido no estômago, proteólise e enzimas pancreáticas, peristaltismo e microvilosidades intestinais. Os enterócitos do intestino absorvem desde pequenos peptídios a aminoácidos, além de fragmentos não imunogênicos. A barreira imunológica utiliza IgA para proteção do lúmen intestinal e o complexo imune (CI) promove ainda a secreção de muco e proteólise na superfície da mucosa intestinal (SAMPSON, 1999). Quando esta barreira falha pode ocorrer uma sensibilização do tipo alérgica e uma reexposição ao antígeno produz a reação alérgica (Adams, 1995), similarmente ao que pode ocorrer quando a mediação é por IgG e envolver outros mecanismos. Entretanto o trato gastrointestinal pode permitir a entrada de macromoléculas (antígenos) em indivíduos normais e esses antígenos são rapidamente eliminados na circulação (WILSON e WALZER, 1935). PAGANELLI *et al.* (1979) demonstraram que proteínas alimentares podem ser absorvidas antigenicamente intactas na circulação de indivíduos normais após a ingestão do alimento ao qual são sensíveis, ocasionando a formação de CI.

A resposta humoral envolve a formação de anticorpos e possui um papel importante na patogenia das reações adversas a alimentos, pois as reações alérgicas clássicas são dependentes das imunoglobulinas IgE. A contribuição de outras classes de anticorpos na resposta imune normal para antígenos alimentares também tem sido alvo de interesse crescente há algum tempo. Assim, foi demonstrado que nível elevado de IgG aparece quando se tem um prolongado tempo de exposição ao antígeno nas membranas

mucosas (HOMBURGER *et al.*, 1986; Barnes *et al.*, 1986) e poderia representar uma resposta normal a proteína da dieta (PAGANELLI *et al.*, 1979). A diminuição da ingestão do alimento por no mínimo 3 a 6 meses pode efetivamente diminuir os níveis de anticorpos circulantes (QUINTI *et al.*, 1988).

A formação de CI representa um evento normal na resposta imune, contribuindo entre outros efeitos para a neutralização e eliminação do antígeno. A presença de níveis elevados de CI circulantes no organismo é geralmente considerada como patológica. Por outro lado, a relação da concentração de CI com o tipo de lesões encontradas, não é clara, pois níveis aumentados de CIs têm sido encontrados em várias condições clínicas; possivelmente isto se deve a diferentes propriedades biológicas relacionadas à diversidade entre os tipos de CI circulantes. Muitos tipos de CI podem ser formados na resposta para um mesmo antígeno e na evolução da mesma doença. Assim, compreende-se porque muitos testes fundamentados nas características físicoquímicas ou nas atividades biológicas dos CI, podem detectar somente uma porção limitada deles na circulação (PAGANELLI *et al.*, 1987).

Os tipos de CI formados diferem de acordo com a permeabilidade intestinal e anticorpos presentes. Assim, crianças alimentadas com leite de vaca possuem CI circulantes contendo proteínas bovinas como antígenos e IgG de origem maternal adquiridos através da placenta, confirmando a observação que o intestino do neonato é permeável a macromoléculas (DELIRE *et al.*, 1978). Baixa absorção de antígenos pela mucosa ocorre em condições normais (PAGANELLI *et al.*, 1979; PAGANELLI e LEVINSKY, 1980) e anticorpos da classe IgG, IgA e IgM reativos a β -lactoglobulina estão presentes no soro de pessoas saudáveis que incluem o leite na sua alimentação (PAGANELLI *et al.*, 1983, 1984; HUSBY *et al.* 1985).

No trabalho de PAGANELLI *et al.* (1987) foi investigada a distribuição de subclasses de IgG na resposta para β -lactoglobulina e ovoalbumina tendo sido constatado resultados similares em todos os pacientes com alergia ou intolerância alimentar com a predominância de IgG4, seguida de IgG1, IgG3 e IgG2. As subclasses de IgG reativas não estão presentes em todos o indivíduos normais, mas a resposta imune normal a alimentos, principalmente para β -lactoglobulina e ovoalbumina é igual para vários indivíduos.

Níveis de anticorpos IgA, IgG e subclasses de IgG para uma variedade de antígenos alimentares foram determinados por ELISA com predominância de IgG2 seguido de IgG1 para farinha de trigo, ao passo que IgG4 dominou a resposta para β -lactoalbumina e ovoalbumina (HVATUM, 1992). Resultados semelhantes foram relatados por Layton e STANWORTH (1984) em estudo utilizando 3 antígenos alimentares comuns: proteínas constituintes do ovo (ovoalbumina), leite (β -lactoalbumina) e trigo (glúten), confirmando a predominância da resposta por IgG4 para os 3 alérgenos.

Em adição ao conhecimento da concentração da imunoglobulina IgG, há também o interesse daí identificação da subclasse envolvida considerando a diversidade das funções biológicas de cada tipo de molécula. Exemplificando: as subclasses IgG1 e IgG3 possuem maior capacidade de ativar a via clássica do sistema complemento e ligar-se a macrófagos e outros fagócitos quando estas propriedades são comparadas com as da IgG2 e IgG4

respectivamente. Certamente as atividades efetoras das subclasses relacionam-se com os mecanismos das reações inflamatórias abrangidas nas reações adversas. Considerando que a formação de anticorpos a antígenos alimentares pode induzir reações patogênicas, esta revisão destina-se a atualizar as informações sobre a participação da resposta imunológica humoral dependente das subclasses de IgG no contexto de futuras investigações especificamente dirigidas a antígenos alimentares ainda não pesquisados, como é o caso de componentes do *Phaseolus vulgaris*, alimento largamente consumido pela população brasileira. Em trabalho anterior foi padronizada a técnica de imunoensaio ligado a enzima (ELISA) para a detecção de anticorpos IgG contra extrato de feijão tendo o levantamento preliminar constatado a presença de concentrações anormais destes anticorpos em 6% da população de saudáveis, 4% dos pacientes com doenças autoimunes, 8% dos pacientes com outras doenças e em 1 de 7 desnutridos (ZANIN, 2002). Obviamente, o desenvolvimento desta linha de pesquisa irá considerar a caracterização do(s) componente(s) antigênico(s) da leguminosa e o tipo de subclasse de IgG envolvida nas respostas humorais alteradas.

ALÉRGENOS ALIMENTARES

Muitos alimentos têm sido implicados na alergia alimentar, entretanto poucos têm sido relatados como causadores de reações adversas. Os alérgenos mais comuns são aqueles encontrados em alimentos com alto conteúdo protéico, especialmente de origem vegetal ou marinha (TAYLOR, 1986). Em crianças, os alimentos mais freqüentemente relatados como causadores de reações adversas são o leite de vaca, soja, amendoim, ovos, trigo e peixe (MARSHALL, *et al.*, 1984; BOCK, 1987; EGLESSON, 1987; SAMPSON, 1988). Entretanto, a alergia alimentar pode se desenvolver com a ingestão de qualquer alimento incluído na dieta (BOCK, 1987).

Em um levantamento de âmbito nacional nos Estados Unidos da América do Norte, os 10 alimentos mais citados como responsáveis pelos problemas foram: chocolate, leite, ovo, tomate, laranja, milho, queijo, trigo, pepino e café (SLOAN e POWERS, 1986; SAMPSON e HO, 1997). Nesta área de conhecimento não deixa de ser surpreendente, em nosso meio, a ausência de estudos sistematizados (pelo menos na literatura indexada) sobre eventuais reações adversas relacionadas aos alimentos consumidos pela população brasileira.

POPULAÇÃO DE RISCO

De uma maneira geral, a alergia alimentar é observada com maior freqüência em populações de risco como as que possuem algum tipo de desnutrição, em estados de imunodeficiências (PANUSH, 1986; ADAMS, 1995) ou em doenças do aparelho digestivo.

Pacientes desnutridos apresentam anormalidades do sistema imune e sua função alterada propiciando a instalação e o agravamento de infecções e doenças (CHANDRA, 1999). São reduzidas, as produções e as atividades de linfócitos, as respostas humoral, a imunidade celular bem como a função fagocitária; já os níveis de imunoglobulinas apresentam um leve aumento (LANGSETH, 1999; MYRVIK, 1999). Em outra situação inserem-se as

Tabela 1 Manifestações clínicas induzidas por reações adversas a alimentos

- Prurido (cutâneo, conjuntival, nasal, oral), urticária, dermatite atópica, dermatite herpetiforme-simile, angioedema, rubor, cianose, sudorese, bolhas, formigamento na boca e garganta, edema labial, gosto metálico.
- Conjuntivite, lacrimejamento.
- Espirros, congestão nasal, rinorréia, rouquidão, estridor, edema laringeal, dispnéia, taquipnéia, broncorréia, chiado, asma.
- Hipotensão, taquicardia, arritmia.
- Náuseas, vômitos, câibras, dor abdominal, distensão, diarreia, constipação, esteatorréia, colite hemorrágica (lactentes), gastroenterocolite eosinofílica, enteropatia (glúten-sensível, proteína-dietética), incontinência fecal e urinária.
- Artralgia, artrite.
- Cefaléia, enxaqueca.

doenças auto-imunes: apresentam uma produção anormal de anticorpos (auto-anticorpos) e uma atividade alterada de células T (células T auto-reativas). Hipoteticamente, estas alterações do sistema imunológico poderiam predispor a uma resposta anômala frente a antígenos alimentares usuais. São exemplos de doenças auto-imunes o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatóide (AR), e a esclerose múltipla (ES), entre outras.

Clinicamente chama atenção a alta frequência de artrite entre as doenças reumáticas auto-imunes. Na realidade, existem evidências circunstanciais que relacionam a artrite à função intestinal alterada: na colite ulcerativa (WRIGHT e WATKINSON, 1965), na doença de Crohn (VAN PATTER, 1954) e na cirurgia de desvio jejunal para o tratamento da obesidade mórbida (WANDS *et al.*, 1976). Ainda nesta linha de comentários é necessário destacar uma investigação recente sobre o efeito benéfico da aplicação de uma dieta vegetariana livre de glúten a pacientes com artrite reumatóide. Os autores verificaram uma significativa melhora clínica em 40,5 % dos pacientes após nove meses de adesão a dieta, acompanhada por uma redução da concentração sérica de IgG anti-gliadina e β -lactoglobulina (HAFSTROM *et al.*, 2001). Portanto, a hipótese de benefícios conseqüentes à aplicação de uma dieta corretiva, não deve ser subestimada.

SINTOMATOLOGIA

O constante aumento da frequência de doenças relacionadas com reações alérgicas a alimentos representam um sério desafio para imunologistas e alergistas (PAGANELLI *et al.*, 1987). Pacientes com sintomatologia variada como gastrite, enxaqueca, artrites e nefrites constituem a população de interesse para a investigação de eventual patologia alérgica (BROSTOFF e CHALLACOMBE, 1982; WOUDE *et al.*, 1983). Os sintomas podem estar “mascarados” simulando o quadro clínico de outras doenças, pois estas reações

(dependentes da resposta do sistema imunológico) são de natureza inflamatória. Assim, fica claro que as reações adversas aos alimentos podem provocar um amplo leque de manifestações clínicas mediadas por IgE (alergia clássica) ou por IgG.

Portanto, não deixa de causar surpresa a abrangência do espectro das manifestações clínicas associadas aos mecanismos imunológicos das reações adversas a alimentos, as mais freqüentemente relacionadas na literatura estão na Tabela 1.

Ainda que a relação entre algumas das manifestações assinaladas e reação adversa seja alvo de controvérsias, a intolerância alimentar representa um importante problema de saúde, impondo-se a necessidade de pesquisas clínicas sobre os antígenos alimentares, a classe e a subclasse dos anticorpos envolvidos nas reações adversas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante estar atento aos sintomas suspeitos de relação com a intolerância alimentar, pois o tratamento pode resumir-se a uma simples modificação da dieta. A alimentação é fundamental para manutenção da higidez como também para a terapêutica e prevenção de muitas doenças, mas certos alimentos ou aditivos alimentares podem se tornar nocivos às pessoas sensíveis aos mesmos. Portanto é essencial estar alerta à sintomatologia imediata ou retardada após a ingestão alimentar para caracterizar o tipo de reação e determinar com precisão o alimento envolvido. Isto é válido principalmente para a ingestão de alimentos como o leite, trigo, ovos, frutos do mar e, também, para aditivos de preservação ou coloração de produtos alimentares. Neste contexto, não pode deixar de ser considerada a relevância da aplicação de métodos que determinem com precisão qual o alimento associado às manifestações adversas dependentes de mecanismos imunológicos. Assim, a decisão de indicar correção dietética irá não só contribuir para melhorar a qualidade de vida do paciente como, certamente, no contexto da saúde pública, proporcionar diminuição dos custos sociais envolvidos no atendimento de condições crônicas suspeitas de relação com as reações adversas a alimentos.

Finalmente, chama atenção a carência de pesquisa sobre as reações adversas a alimentos na etnia brasileira e acreditamos que seria de interesse promover estudos sobre este tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCE

- ADAMS, E.J. Cuidado nutricional na alergia e intolerância alimentar. In: MAHAN, L.K.; ARLIN, M.T. *Krause alimentos nutrição e dietoterapia*. 8.ed. São Paulo: Rocca, 1995. cap.38, p.695-713.
- ALTMAN, D.; CHIARAMONTE, L. Public perception of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* v.97, p.1247-1251, 1996.
- BARNES, R.M.; HARVEY, M.M.; BLEARS, J.; FINN, R.; JOHNSON, P.M. IgG subclass of human serum antibodies reactive with dietary proteins. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* v.81, p.141-147, 1986.
- BOCK, S.A. Prospective appraisal of complains of adverse to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* v.79, p.683-688, 1987.

- BROSTOFF, J.; CHALLACOMBE, S.J. Food allergy. In: *Clinics in immunology and allergy*. London.1982. v.2.
- CHANDRA, R.K. Nutrition and immunology: from the clinic to celular biology and back again. *Proc. Nutr. Soc.* v.58, p.618-623, 1999.
- DELIRE, M. CAMBIASO, C.L.; MASSON, P.L. Circulating immune complexes in infants fed on cow's milk. *Nature*. v.272, p.632, 1978.
- EGLESSON, P.A. Prospective studies in the natural history of food allergy. *Ann. Allergy*. v.54, p.179-182, 1987.
- HAFSTROM, I.; RINGERTZ, B.; SPANBERG, A.; ZWEIGBERGK, L.; BRANNEMARK, S.; NYLANDER, I.; RONNELID, J.; LAASONEN, L.; KLARESKOG, L. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*. v.40, p.1175-1179, 2001.
- HAMBURGUER, R. N.; HELLER, S.; MELLON, M.H.; O'CONNOR, R.D.; ZIEGER, R.S. Current status of the clinical and immunologic consequences of a prototype allergic disease prevention program. *Ann. Allergy*. v.51, p.281-290, 1983.
- HOMBURGUER, H.; MAUER, K.; SACHS, M.I.; O'CONNEL, E.J.; JACOB, G.L.; CARON, J. Serum IgG4 concentrations and allergen-specific IgG4 antibodies compared in adults and children with asthma and nonallergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* v.77, p.427-434, 1986.
- HUSBY, S.; JENSENIUS, J.C.; SVEHAG, S.E. ELISA quantitation of IgG subclass antibodies to dietary antigens. *J. Immunol. Methods*. v.82, p.321-331, 1985.
- HVATUM, M.; SCOTT, H.; BRANDTZAEG, P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of antigens in patients with coelic disease. *Gut*. v.33, p.632-638, 1992.
- LANGSETH, L. Nutrition and Immunity in man. *International Life Sciences Institute Europe*. Bélgica: Concise Monograph Series, 1999, p.21-26.
- LAYTON, G.T.; STANWORTH, D.R. The quantitation of IgG₄ antibodies to three common food allergens by ELISA with monoclonal anti-IgG₄. *J. Immunol. Methods*. v.26, p.347-356, 1984.
- MARSHALL, S.G.; BIERMAN, C.W.; SHAPIRO, G.G. Otitis media with effusion in childhood. *Ann. Allergy*. v.53, p.370-378, 1984.
- MYRVIK, Q.N. Nutrition and immunology. In: SHILLS M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M. *Modern nutrition health and disease*. 9th.ed. Philadelphia: Willians & Wilkins, 1999. cap.32, p.585-613.
- PAGANELLI, R.; ATHERTON, D.J.; LEVINSKY, R.J. Differences between normal and milk allergic subjects in their immune responses after milk ingestion. *Arch. Dis. Child.* v.58, p.201-206, 1983.
- PAGANELLI, R.; LEVINSKY, R.J. Solid phase radioimmunoassay for detection of circulation food protein antigens in human serum. *J. Immunol. Methods*. v.37, p.333-41, 1980.
- PAGANELLI, R.; LEVINSKI, R.J.; BROSTOFF, J.; WRAITH, D.G. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglicate on antigen absorption. *Lancet*. v.1, p.1270-1272, 1979.
- PAGANELLI, R.; MATRICARDI, P.M.; AIUTI, F. Interactins of food antigens, antibodies and antigen-antibody complex in health and disease. *Clin. Rev. Allergy*. v.2, p.69-78, 1984.
- PAGANELLI, R.; QUINTI, I.; D'OFFIZI, G.P.; PAPETTI, C.; CARINI, C.; AIUTI, F. Immune complexes in food allergy: a critical reappraisal. *Ann. Allergy*. v.59, p.157-61, 1987.
- PANUSH, R.S. Possible role of food sensitivity in arthritis. *Ann. Allergy*. v.61, p.31-35, 1988.
- QUINTI, I.; PAPETTI, C.; D'OFFIZI, G.; CAVAGNI, G.; PANCHOR, M.L.; LUNARDI, C.; PAGANELLI, R. IgG subclasses to food antigens. *Allerg Immunol*. v.20, p.41-43, 1988.

- SAMPSON, H.A. Food allergy. In: SHILLS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M. *Modern nutrition health and disease*. 9th.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999. cap.77, p.1391-1398.
- SAMPSON, H.A. Immunologically-mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann. Allergy*. v.60, p.262-269, 1988.
- SAMPSON, H.A.; HO, D.G. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* v.100, p.444-451, 1997.
- SLOAN, A.E.; POWERS, M.E. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* v.78, p.127-133, 1986.
- TAYLOR, S.L. Food allergies and sensitivities. *J. Am. Diet Assoc.* v.86, p.599-600, 1986.
- VAN DER WOUDE, F.J.; HOEDEMAEKER, P.J.; VAN DER GIESSEN, M.; DE GRAEFF, P.A.; DE MONCHY, J.; THE, T.H.; VAN DER HEM, G.K. Do food antigens play a role in the pathogenesis of some cases of human glomerulonephritis? *Clin. Exp. Immunol.* v.51, p.587-594, 1983.
- VAN PATTEN, W.N.; BARGEN, J.A.; DOCKERTY, M.B.; FELDMAN, W.H.; MAYO, C.W.; WAUGH, J.H. Regional Enteritis. *Gastroenterology*. v. 26, p.347-450, 1954.
- WANDS, J.R.; LAMONT, J.T.; MANN, E.; ISSELBACHER, K.J. Arthritis associated with intestinal by-pass procedure for morbid obesity. Complement activation and character of circulating cryoproteins. *N. Engl. J. Med.* v.294, p.121-124, 1976.
- WILSON, S. H. Terapia clínica nutricional para alergia e intolerância alimentar. In: MAHAN, L.K.; SCOTT-STUMP, S. *Krause alimentos nutrição e dietoterapia*. 10.ed. São Paulo: Rocca, 2002. cap.41, p.882-903.
- WILSON, S. J.; WALZER, M. Absorption of undigested proteins in human blings; absorption of renaltered egg protein in infants and in children. *Am. J. Dis. Child.* v.50, p.49-54, 1935.
- WRIGHT, V.; WATKINSON, G. The arthritis of ulcerative colitis. *Br. Med. J.* v.2, p.670-675, 1965.
- YOUNG, E.; PATEL, S.; STONE, H.A.M.; RONA, R.; WILKINSON, J.P. The prevalence of reaction too food additives in a survey population. *J. R. Coll. Physicians Lond.* v.21, p.241-247, 1987.
- ZANIN, C.M. Padronização do método de imunoensaio ligado a enzima (ELISA) para detecção de anticorpos da classe IgG anti-antígenos do *Phaseolus vulgaris*. Araraquara, SP., 2002. p.1-74. Dissertação. Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP Campus de Araraquara.
- ZIEGER, R.S.; HELLER, S.; MELLON, M.H.; FORSYTHE, A.B.; O'CONNOR, R.D.; HAMBURGUER, R.N.; SCHATZ, M. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy a randomized study. *J Allergy Clin. Immunol.* v.84, p.72-89, 1989.

Recebido para publicação em 01/10/02. Aprovado em 06/12/02.