



Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES): um novo diagnóstico diferencial para alergia alimentar

*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES):
a new differential diagnosis for food allergy*

Yara Henrique Martins Costa¹, Lúcia Gutheil-Gonçalves², Denise Tiemi-Miyakawa²,
Cristine Secco Rosário³, Débora Carla Chong-Silva³, Carlos Antônio Riedi³,
Nelson Augusto Rosario-Filho³, Herberto Jose Chong-Neto³

RESUMO

A síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, conhecida como "FPIES" (do inglês: *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*) é uma das apresentações da alergia alimentar não IgE mediada. Tema antes considerado raro, torna-se cada vez mais frequente nos pronto-atendimentos pediátricos. Através dos dados disponíveis na literatura, buscou-se relatar apresentação, diagnóstico e manejo da FPIES. Foi realizada busca ativa na base de dados PubMed do termo "*food protein-induced enterocolitis*" entre 2014 e 2019. Foram selecionados os artigos cuja população em estudo compunha a faixa etária pediátrica, e artigos completos que estavam disponíveis. Os pacientes usualmente descritos são lactentes com vômitos incoercíveis, diarreia, palidez, letargia e desidratação. Destes, alguns casos evoluem para choque hipovolêmico e acidose metabólica, podendo levar a diagnósticos equivocados. A proteína do leite de vaca, soja e arroz compõem os principais desencadeantes da doença. Entretanto, há diversos alimentos descritos neste processo. O diagnóstico dá-se através de história clínica compatível associada à reprodutibilidade dos sintomas quando ocorre reexposição ao alimento suspeito. O manejo agudo fundamenta-se na expansão volêmica, ondansetrona e corticoide, nos casos graves. Devido aos múltiplos fenótipos existentes, curto período de estudo, prevalência e patogenia incerta, a FPIES apresenta muitas lacunas a serem preenchidas. Assim, o presente estudo apresenta os consensos disponíveis e divergências atuais.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, hipersensibilidade, enterocolite.

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-IgE mediated food allergy. Previously considered a rare event, it has become more frequent in pediatric care. This study aimed to report current literature findings on clinical presentation, diagnosis, and management of FPIES. An active search was conducted using PubMed database for the term "food-induced enterocolitis" in studies published between 2014 and 2019. Articles were selected if they involved a pediatric population and were available as full text. Samples usually consist of infants presenting with uncontrollable vomiting, diarrhea, pallor, lethargy, and dehydration. Some cases progress to hypovolemic shock and metabolic acidosis, leading to misdiagnosis. Milk, rice and soy proteins are the main triggers of the disease. The suspicion of FPIES is raised by clinical history associated with reproducible symptoms when re-exposure occurs. Acute management is based on volume infusion, ondansetron and corticosteroids in severe cases. Many gaps still exist in the knowledge of FPIES because of its multiple phenotypes, short-term studies, and uncertain prevalence and pathogenesis. The present study presents the available guidelines and current controversies.

Keywords: Food hypersensitivity, hypersensitivity, enterocolitis.

1. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Gastroenterologia Pediátrica, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 23/09/2019, aceito em: 30/09/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(3):259-68.

Introdução

A Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar, reconhecida em inglês como FPIES (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*), é classificada como alergia alimentar não IgE mediada¹. Apesar de ser bem caracterizada clinicamente, sua fisiopatologia é pouco compreendida. Apresenta repercussões no sistema gastrointestinal, principalmente em crianças com idade abaixo de 2 anos. Deve ser tratada como urgência pediátrica devido à heterogeneidade de manifestações clínicas, algumas potencialmente graves. A forma aguda é caracterizada por vômitos profusos após 1-4 horas e/ou diarreia em até 24 horas após consumo de alimento desencadeante. A forma crônica resulta da exposição crônica diária à proteína alimentar patogênica. Diarreia persistente, vômitos intermitentes e déficit pômbero-estatural compõem a FPIES crônica².

Embora considerada rara, provavelmente não o seja. Apesar dos primeiros relatos serem publicados em 1970, a FPIES passou a integrar a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID 10), somente em outubro de 2015 (CID 10 K52.2)^{1,3}. Uma coorte prospectiva em Israel revelou incidência de 0,34% de FPIES à proteína do leite de vaca entre lactentes nascidos em um único hospital durante 2 anos¹. Sua real prevalência permanece ainda desconhecida devido à combinação de falta de diagnóstico e de relatos³.

Variações regionais sobre os desencadeantes mais frequentes, número de desencadeantes, fenótipos clínicos e padrão de resposta aos tratamentos propostos foram publicados^{1,2,4}. Embora o Consenso Internacional tenha sido publicado em 2017 na tentativa de unificar as condutas diversas, essa alergia alimentar carece de estudos epidemiológicos específicos e em larga escala, para melhor caracterização da doença. O presente estudo buscou identificar e relatar os dados mais frequentes quanto à apresentação, diagnóstico e manejo da FPIES¹.

Métodos

Para seleção dos artigos, foi realizada busca ativa na base de dados PubMed, onde 256 citações foram encontradas para “*food protein-induced enterocolitis*”, das quais 154 eram entre 2014 e 2019. Cento e duas citações referentes a estudos em seres humanos e 66 publicações referentes a população entre 0-18 anos estavam disponíveis na íntegra, excluindo-se os

relatos e séries de casos, mantendo-se os estudos mais relevantes.

Fisiopatologia

Os mecanismos pelos quais a FPIES se desenvolve permanecem incertos⁵. Os sintomas parecem resultar de defeito na função imunológica e de barreira do trato gastrointestinal. A ingestão do alérgeno alimentar associada a defeitos locais gera inflamação intestinal não mediada por IgE, com consequente alteração da sua permeabilidade, que propicia o desvio de fluidos para o lúmen do trato digestivo^{1,2,5,6}.

A hipersensibilidade mediada por células pode desempenhar importante papel no desenvolvimento da doença^{1,7}. Enquanto o mecanismo das alergias IgE mediadas é totalmente conhecido, na FPIES existem ainda muitas lacunas a serem preenchidas sobre sua fisiopatologia⁸.

A exposição aos alérgenos alimentares gera um rápido aumento dos leucócitos circulantes, associado ou não a desvio à esquerda, e configura um dos critérios diagnósticos^{5,8}. A neutrofilia em sangue periférico é característica da FPIES, com pico após 6 horas da ingestão do alimento suspeito^{6,7}. A trombocitose aguda, também descrita, talvez represente resposta à adrenalina liberada pelo *stress*, deslocando plaquetas do baço para circulação⁵.

Alguns pacientes apresentam baixos níveis de anticorpos IgE específicos ao alimento causal, chamadas de “FPIES atípicas”. A presença de IgE específica parece traduzir quadros persistentes da doença. A real contribuição da imunidade humoral na fisiopatologia da doença permanece incerta^{2,8}.

Alérgenos alimentares

A prevenção adequada baseia-se no conhecimento dos alérgenos alimentares envolvidos em cada caso⁴. Embora muitos bebês e crianças apresentem FPIES para leite de vaca, soja, peixe, ovos, boa parte também reagirá a alimentos comumente classificados com baixo potencial alergênico^{4,9,10}. O arroz foi considerado o desencadeante sólido mais comum, seguido por vegetais e frutas, na Austrália¹¹. A negligência do potencial alergênico de certos alimentos impede a associação do consumo aos sintomas, dificultando o diagnóstico⁹. Os frutos do mar estão associados a FPIES em crianças maiores ou ainda na fase adulta^{2,9,10}.

O número de alimentos ao qual cada criança, individualmente, desenvolve FPIES permanece incerto. A maior parte dos pacientes com FPIES reage a apenas um alimento^{10,11}. Crianças que apresentam precocemente reação a frutas, vegetais ou ambos são consideradas com alto risco de FPIES para múltiplos alimentos¹¹. Quanto maior o número de alimentos a serem evitados, maior o impacto na qualidade nutricional da dieta^{2,4}.

Os lactentes com FPIES parecem tolerar os alérgenos através do leite materno sem necessidade de uma dieta de exclusão materna⁴. O aleitamento materno parece ser um fator protetor na FPIES^{2,6}, pois enquanto vigente, sua ocorrência é rara^{6,12}, devendo ser preservado sempre que possível^{4,13}. Entretanto, esses pacientes não estão isentos da FPIES aos alimentos sólidos⁹.

Múltiplos fatores podem contribuir para a heterogeneidade de dados. Dentre eles, a coexistência de atopia, tempo de amamentação, microbioma intestinal, hábitos alimentares regionais, taxa de amamentação e frequência do uso de fórmulas infantis^{1,10}.

Apresentação clínica

Dependendo da idade, frequência e dose do antígeno alimentar ingerido, as manifestações da FPIES sofrem modificações^{9,14}. A capacidade de provocar reações distintas e muitas vezes graves aos alimentos é característica marcante da doença. Os fenótipos clínicos são caracterizados na Tabela 1^{1,2}. A idade de início dos sintomas é variável, podendo manifestar-se desde os primeiros dias de vida até após a introdução alimentar^{1,15}. Nesta faixa etária, o leite e a soja são

Tabela 1

Proposta de características definidoras dos fenótipos clínicos da Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES)

Subtipos	Definições
Idade de início	
Precoce	Antes dos 9 meses
Tardia	Após os 9 meses
Gravidade	
Leve/moderada	Êmese repetitiva com ou sem diarreia, palidez, leve letargia
Grave	Vômitos em jato repetitivos, palidez, letargia, desidratação, hipotensão, choque, metemoglobinemia, acidose metabólica. Diarreia pode estar presente
Forma clínica	
Aguda	Ocorre com exposições alimentares intermitentes. O vômito começa em 1-4 h, acompanhado por letargia e palidez. Diarreia pode ocorrer dentro de 24 horas, com início usual de 5-10 h. Resolução dos sintomas em até 24 horas após exclusão do alérgeno. Crescimento normal. Criança assintomática durante a eliminação do gatilho do alimento
Crônica	Ocorre com a ingestão diária de alimentos. Os sintomas incluem vômito intermitente, diarreia crônica, fraco ganho de peso ou déficit de crescimento. Resolução dentro de 3-10 dias após mudança para uma fórmula hipoalergênica. Em casos graves repouso intestinal e fluidos intravenosos podem ser necessários. A reexposição ao alimento agressor, após um período de evitação, resulta em sintomas agudos
Positividade IgE	
Clássica	IgE específica para alimentos negativa
Atípica	IgE específica para alimentos positiva

os desencadeantes mais prevalentes. Após o início da alimentação complementar e sua posterior diversificação, aumenta a incidência de reações causadas por alimentos sólidos⁶.

A síndrome é classicamente descrita com duas apresentações: aguda e crônica^{1,2}. A FPIES aguda é marcada por vômitos graves e incoercíveis, após 1-4 horas da exposição, frequentemente resultando em palidez, letargia e desidratação^{2,16}. Diarreia em até 24 horas após a ingestão do alérgeno geralmente está presente, podendo esta ser sanguinolenta². Dentre os achados laboratoriais, observa-se a ocorrência de trombocitose, neutrofilia, eosinofilia, acidose metabólica e metahemoglobinemia^{2,16}. Após exclusão do desencadeante, a resolução clínica ocorre em até 24 horas da ingestão. Não se observa prejuízo do crescimento e desenvolvimento^{2,6}.

A FPIES crônica, usualmente descrita antes dos 4 meses de idade, decorre da exposição precoce e diária ao alérgeno alimentar, tipicamente à proteína do leite de vaca ou soja^{2,17}. Os sintomas são observados após 1-4 semanas da introdução do alérgeno à dieta. O consumo regular gera sintomas crônicos, que incluem vômitos intermitentes, diarreia, irritabilidade e desidratação, resultando em hipoalbuminemia e baixo ganho de peso^{9,17,18,19}. Há relatos de diarreia aquosa, com muco e/ou sangue^{6,18,19}. A remissão dos sintomas ocorre dentro de 3-10 dias após a exclusão do alimento responsável. A reexposição, acidental ou planejada, gera sintomas agudos e confirma seu diagnóstico^{2,6}.

O diagnóstico precoce pode prevenir a depleção progressiva causada pela doença e suas possíveis complicações¹⁷. Critérios que auxiliam a categorização da repercussão clínica da doença são apresentados na Tabela 2^{1,2}.

Diagnóstico

Identificar os pacientes com FPIES é ainda um desafio⁹. O diagnóstico é composto de história clínica compatível, sinais e sintomas característicos, associados à melhora após retirada do desencadeante suspeito, exclusão de outras possíveis causas e teste de provocação oral (TPO) para casos selecionados^{1,2,6}. Dados clínicos relevantes foram organizados de forma a compor critérios diagnósticos para a doença.

A ocorrência de vômitos após 1-4 horas do consumo de comida suspeita, na ausência de sintomas respiratórios ou cutâneos mediados por IgE,

representa o critério maior da FPIES aguda. Quando associado a três ou mais dos critérios menores, descritos na Tabela 3, estabelece o diagnóstico do quadro agudo^{1,2}.

Além disso, embora não seja um critério diagnóstico, é importante reconhecer que as reações agudas de FPIES têm resolução em poucas horas. De modo oposto, a gastroenterite viral, doença frequente em pediatria, necessita de alguns dias para sua completa recuperação^{1,2}.

A presença de vômitos e diarreia, intermitentes e progressivos, com variados graus de desidratação, sem a realização de TPO, fornece apenas diagnóstico presuntivo da FPIES crônica^{1,2,6}. Por meio dos critérios citados na Tabela 4, o diagnóstico para os pacientes ainda em investigação é padronizado^{1,2}.

Teste de provocação oral (TPO)

Apesar de ser o exame padrão-ouro para diagnóstico, permanece reservado aos pacientes cuja história clínica é inconclusiva, devido aos riscos inerentes ao teste⁶. Fundamental durante o acompanhamento, o TPO também permite avaliar a aquisição de tolerância ao alimento suspeito^{3,9}.

O TPO deve ser realizado sob supervisão médica, em ambiente hospitalar, com acesso venoso periférico, seguido de observação por um período de duas horas e retorno em 24 horas. Dependendo da gravidade das reações prévias, a reserva de leito de UTI pode ser necessária. Atualmente, recomenda-se administração de 0,06-0,6 g proteína alergênica/kg de peso corporal, em três doses iguais ao longo de 30 minutos. Recomenda-se não exceder um total de 3 g de proteína^{1,2}.

Critérios para interpretação dos resultados foram padronizados. Estes são detalhados na Tabela 5. Na presença de um critério maior e dois critérios menores, o teste de provocação oral é diagnóstico de FPIES^{1,2}.

Exames complementares

Pela ausência de achados característicos, exames de imagem não são indicados na FPIES^{6,17}. Nos exames endoscópicos, quando realizados, pode-se observar mucosa friável, ulceração retal e sangramento da mucosa. O material obtido nas biópsias mostra atrofia das vilosidades, edema tecidual, abscessos nas criptas e aumento de células inflamatórias^{1,6,17,20}.

Tabela 2

Proposta de caracterização das formas leve-moderada e grave da Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) aguda

	Apresentação clínica	Achados laboratoriais
Leve-Moderada	<p>Crítérios obrigatórios</p> <p>Poucos episódios de vômitos intermitentes (entre 1 e 3) após 1-4 horas, podendo ser bilioso</p> <p>Autolimitada com tolerância à reidratação oral</p> <p>Comprometimento do estado geral/Hipoatividade</p> <p>Palidez</p> <p>Crítério opcional</p> <p>Diarreia aquosa leve, iniciada em até 24 horas, podendo ser sanguinolenta</p>	<p>Opcionais/Quando disponíveis</p> <p>Aumento contagem de leucócitos</p> <p>Presença de neutrofilia</p> <p>Trombocitose</p> <p>Leucócitos e/ou eosinófilos nas fezes</p> <p>Aumento do teor de carboidratos fecais</p>
Grave	<p>Crítérios obrigatórios</p> <p>Vômitos após 1-4 horas, caracteristicamente: intensos, em jato, repetitivos (> 4) e biliosos</p> <p>Necessidade hidratação endovenosa</p> <p>Hipoatividade ou letargia importante</p> <p>Desidratação</p> <p>Palidez</p> <p>Crítérios opcionais</p> <p>Diarreia, iniciada geralmente em até 24 horas, podendo ser sanguinolenta</p> <p>Distensão abdominal</p> <p>Hipotensão</p> <p>Hipotermia</p> <p>Necessidade de hospitalização</p>	<p>Opcionais/Quando disponíveis</p> <p>Aumento contagem de leucócitos</p> <p>Presença de neutrofilia</p> <p>Acidose metabólica</p> <p>Metahemoglobinemia</p> <p>Trombocitose</p> <p>Leucócitos e/ou eosinófilos nas fezes</p> <p>Aumento do teor de carboidratos fecais</p>

Adaptado de Nowak-Węgrzyn A, et al.¹.

Diagnósticos diferenciais

A presença de sintomas comuns a diversas doenças torna o diagnóstico da FPIES um desafio, e o erro diagnóstico e a falta de suspeita, frequentes^{9,21}. Repetidos erros geram pior prognóstico aos pacientes, e estresse, ansiedade e frustração aos familiares²². Diferentes diagnósticos são baseados na idade, forma de apresentação e gravidade dos sintomas (Tabela 6)^{1,2}.

Quadros agudos podem ser atribuídos a sepse e gastroenterite^{3,6,18}. Outros diagnósticos diferenciais são anafilaxia, enterocolite necrotizante, estenose hipertrófica de piloro, intussuscepção intestinal, intolerância à lactose, doença de Hirschsprung e volvo intestinal^{2,14,18,20}.

Quadros crônicos assemelham-se a condições metabólicas ou neurológicas, erros inatos do metabolismo, imunodeficiências primárias, doença celíaca, doença do refluxo gastroesofágico e outros tipos de alergia alimentar não mediadas por IgE^{6,14,17,18,20}.

São sinais de alerta para o diagnóstico de FPIES: rápida recuperação após expansão volêmica, início na transição dietética (por exemplo, introdução alimentar), ausência de febre e provas de atividade inflamatória negativas^{3,9,15,18}.

No entanto, alguns pacientes conhecidos como “FPIES sepse-like” podem ter aumento de proteína C-reativa (PCR > 2-3 mg/dL) e febre associados a sintomas gastrointestinais característicos. Os resultados foram reproduzidos através do teste de provocação oral²³⁻²⁵.

Eventualmente, quando as frutas são os alimentos desencadeantes, o diagnóstico diferencial deve ser feito com a Intolerância Hereditária à Frutose (IHF). Causada pela deficiência de aldolase B, esta condição compartilha muitas características, como sintomas e idade de início. O diagnóstico da IHF é confirmado através de teste de provocação oral com achados pós-teste específicos^{18,26}.

Tratamento

O tratamento da FPIES aguda baseia-se em três pontos principais: expansão volêmica agressiva para restaurar a estabilidade hemodinâmica, redução da inflamação intestinal e controle da êmese^{1,13,17}.

A expansão volêmica agressiva deve ser realizada com soro fisiológico em *bolus*, na dose de 10-20 mL/kg, via endovenosa (EV). Doses subsequentes de

Tabela 3

Critérios diagnósticos para pacientes em investigação de Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) aguda

Critérios maiores	Critérios menores
Presença de vômitos após 1-4 horas do consumo de possível alérgeno alimentar	≥ 2 episódios vômitos profusos pós ingestão de mesmo alimento
Ausência de sintomas respiratórios e/ou sintomas cutâneos mediados por IgE	Vômitos repetitivos após 1-4 horas da ingestão de diferente alimento
	Qualquer reação suspeita associada a letargia
	Qualquer reação suspeita associada a palidez
	Qualquer reação suspeita com necessidade de atendimento de emergência
	Qualquer reação suspeita com necessidade de hidratação endovenosa
	Diarreia iniciada em até 24 horas pós exposição
	Hipotensão
	Hipotermia

O diagnóstico da FPIES requer que o paciente atenda ao critério maior e três ou mais critérios menores. Na ocorrência de apenas um episódio o TPO diagnóstico deve ser fortemente considerado para confirmação diagnóstica. Os pacientes devem permanecer assintomáticos e crescer normalmente quando o desencadeante é eliminado da dieta.

Adaptado de Nowak-Węgrzyn A, et al.¹.

Tabela 4

Critérios diagnósticos para pacientes em investigação de Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) crônica

FPIES crônica leve	FPIES crônica grave
Exposição frequente	Exposição diária
Pequena ingesta do alérgeno alimentar	Alérgeno alimentar é base da dieta
Vômitos intermitentes e/ou diarreia	Vômito intermitente e progressivo
Baixo ganho de peso	Diarreia, podendo ser sanguinolenta
Retardo de crescimento	Baixo ganho de peso e retardo de crescimento
Desidratação ou acidose metabólica ausentes	Desidratação e acidose metabólica presentes

O diagnóstico dos pacientes com FPIES crônica requer a resolução dos sintomas dias após a eliminação do alimento ofensivo; a recorrência aguda dos sintomas quando o alimento é reintroduzido, de modo análogo à FPIES aguda. Sem a reexposição confirmatória, acidental ou durante teste de provocação oral, o diagnóstico permanece presuntivo.

Adaptado de Nowak-Węgrzyn A, et al.¹.

Tabela 5

Critérios diagnósticos para interpretação do teste de provocação oral (TPO) no contexto da Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES)

Critério maior	Critérios menores
Ocorrência de vômitos de 1-4 horas após o consumo do alimento em investigação e ausência de sintomas respiratórios ou sintomas cutâneos mediados por IgE	Letargia Palidez Hipotensão Hipotermia Diarreia dentro de 5-10 horas pós exposição Aumento \geq 1.500 neutrófilos em relação ao hemograma pré-teste

O TPO é considerado positivo na presença do critério maior e \geq dois critérios menores. Entretanto, os critérios menores podem ser comprometidos: (1) pelo uso de Ondansetrona, e (2) pela indisponibilidade de exame laboratorial durante o teste.

Adaptado de Nowak-Węgrzyn A, et al.¹.

solução salina poderão ser administradas se houver manutenção da instabilidade hemodinâmica. A reidratação oral, em ambiente domiciliar, parece apropriada em reações leves quando a oferta por via oral é bem tolerada²⁷.

Apesar de não haver consenso, o corticosteroide endovenoso em dose única é recomendado em reações graves^{6,9}. A metilprednisolona é o corticosteroide de escolha, devendo ser administrada na dose 1 mg/kg, máximo 60-80 mg, via endovenosa. A conduta sustenta-se na hipótese fisiopatológica atual, em que o processo inflamatório intestinal seria mediado por células inflamatórias^{2,6}.

A ondansetrona, antagonista do receptor de serotonina 5-HT₃, é recomendada na dose de 0,15 mg/kg de peso, via intramuscular ou endovenosa^{5,6,13}. Dados atuais demonstram menor duração dos episódios de vômitos nos quadros agudos, quando administrada^{2,8,29,30}. Com base em seu mecanismo de ação, a eficácia da medicação parece traduzir a participação da via neuroendócrina na fisiopatologia da doença^{5,6,13}.

Seguimento

O tratamento de manutenção consiste na exclusão do alérgeno da dieta¹⁷. Associada a isto, deve ser realizada orientação nutricional, educação do paciente e

familiares, bem como desenvolver um plano de ação em caso de exposição acidental^{27,31}.

O impacto de uma dieta restritiva no estado nutricional depende de múltiplos fatores, a citar, a frequência do consumo, poder aquisitivo, habilidades culinárias, disponibilidade de alternativas nos mercados, questões religiosas, número de alimentos a serem excluídos e os nutrientes que os mesmos contêm⁴.

Para exemplificar a magnitude de uma correta substituição alimentar, descrevem-se alguns dos nutrientes inerentes aos principais alérgenos associados à FPIES. Leite de vaca: proteína, carboidrato, vitaminas A/D/B12, riboflavina, cálcio e magnésio. Soja: proteína, tiamina, riboflavina, piridoxina, zinco e fósforo. Arroz: carboidrato, potássio, niacina, tiamina, riboflavina e ácido pantotênico^{4,21}.

Crianças com doenças gastrointestinais apresentam, mais frequentemente, seletividade e recusa alimentar, medo da introdução de novos alimentos e ansiedade associada à alimentação, configurando a chamada neofobia alimentar. Este padrão de comportamento pode comprometer o crescimento e reduzir a ingestão diária, os quais permanecem após a resolução da alergia alimentar em alguns casos³².

De igual importância, o prejuízo na qualidade de vida e funcionamento familiar dos pacientes em dieta de eliminação para alergias não mediadas por IgE foi

descrito³³. A melhora do crescimento, da dinâmica familiar, a prevenção de carências nutricionais e o sucesso da reintrodução alimentar estão relacionados à existência de abordagem multidisciplinar e integrativa^{1,2,4,13}.

Fórmula infantil

Raros casos de FPIES com aleitamento materno foram descritos. Destes, quase a totalidade dos casos apresentavam forma crônica na doença. Não há consenso quanto à realização de dieta materna de

Tabela 6

Diagnósticos diferenciais de Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES)

	Semelhanças	Diferenças
Gastroenterite	Vômitos, diarreia aquosa	Febre, recuperação lenta, sem alimento desencadeante específico, contatos doentes
Sepse	Letargia, vômitos, hipotensão, hipotermia	Expansão volêmica isolada não efetiva, presença de febre e fonte infecciosa
Anafilaxia	Vômitos/diarreia após alimento específico, reprodutível	Início agudo, IgE positiva, manifestações sistêmicas (urticária, angioedema), epinefrina é útil
Enterocolite necrotizante	Letargia, diarreia sanguinolenta, vômitos, neutrofilia	Prematuros e/ou baixo peso ao nascer, uso fórmula, radiografia: pneumatose intestinal
Estenose hipertrófica piloro	Vômitos profusos, desidratação	Sem diarreia, ultrassonografia diagnóstica
Intussuscepção intestinal	Vômitos, diarreia sanguinolenta, letargia, intermitente, palidez	Dor abdominal intermitente, cólica severa, não associada a comida, massa abdominal no exame, detectável no ultrassom
Doença Hirschsprung	Vômitos, retardo crescimento	Distensão abdominal, constipação, atraso na eliminação de mecônio, vômito bilioso
Doença celíaca	Retardo crescimento, diarreia crônica, vômitos, anemia	Sem relação temporal entre consumo e sintomas, má absorção, sorologias positivas
Doença refluxo gastroesofágico	Vômitos intermitentes	Vômitos crônicos e pouco severos, não causa desidratação, sintomas trato gastrointestinal alto
Intolerância à lactose	Diarreia pós ingesta alimento específico	Sintomas apenas com leite de vaca (lactose), inchaço, flatulência,
Desordens metabólicas, erros inatos do metabolismo	Retardo crescimento, letargia, acidose metabólica,	Atraso desenvolvimento, dimorfismos corporais, alterações neurológicas, hiper/hipoglicemia, hepatoesplenomegalia, infecções de repetição
Desordens neurológicas (Vômitos cíclicos)	Vômito recorrente repetitivo, letargia	Não associado a comida, estereotipados, pródromos (cefaleia, fotofobia)

exclusão, principalmente nos quadros agudos, visto que somente a implementação de fórmulas não alérgicas foi resolutive em alguns casos^{4,35}.

As recomendações sobre a fórmula infantil adequada para lactentes com FPIES que não podem ou não toleram ser amamentados são diversas^{4,31}. Dentre as fórmulas hipoalérgicas, a Fórmula Extensamente Hidrolisada (FEH) parece ser bem tolerada por maior parte dos pacientes. As fórmulas de aminoácidos, sabidamente não alérgicas, estão reservadas para pacientes não respondedores à FEH ou com comprometimento importante do desenvolvimento pondo-estatural^{1,4,28,31}.

Tolerância

A avaliação da tolerância aos alérgenos alimentares é de suma importância, prevenindo restrições alimentares não mais necessárias^{4,20}. Dentre as recomendações atuais, a aquisição de tolerância deve ser avaliada entre 12-24 meses após remoção do desencadeante da dieta^{1,2,4,20}.

Prognóstico

Apesar das reações serem potencialmente graves, a FPIES apresenta bom prognóstico. Nenhum óbito foi relatado na literatura^{6,17,28,36}. Quase a totalidade dos casos de FPIES tem resolução entre 3-5 anos de idade^{1,2,6,12,28}. Contudo, aqueles pacientes intitulados “FPIES atípicos” parecem ter curso mais longo, adquirindo tolerância tardiamente³⁷.

A recuperação desses pacientes, sem quaisquer sequelas, é possível por orientação dietética adequada, incluindo otimização dos nutrientes, uso de fórmulas apropriadas e suplementação vitamínica quando necessária³⁸.

Porém, dados da literatura revelam pouca familiaridade dos médicos com FPIES, haja vista a expressiva variação do conhecimento quanto aos métodos diagnósticos, gerenciamento do quadro agudo e posterior orientação nutricional adequada³⁹. De modo a garantir a manutenção do bom prognóstico dos pacientes, a divulgação da Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar é essencial^{22,39}.

Conclusão

A incorporação progressiva de novos conhecimentos na fisiopatologia da FPIES é útil para compreender a grande diversidade de apresentações clínicas e

desfechos terapêuticos. A capacidade de qualquer alimento desencadear FPIES, alergia não IgE mediada, está estabelecida. Os desencadeantes mais frequentemente relatados são leite, soja e arroz.

Atualmente a necessidade de uma abordagem personalizada é reconhecida. Essa conduta vai ao encontro dos conhecimentos atuais sobre a existência de diferentes fenótipos. A expansão volêmica precoce para atingir estabilidade hemodinâmica parece conduta consolidada, e observam-se crescentes evidências dos benefícios da ondansetrona para controle dos vômitos. Os primeiros sintomas iniciam ainda no primeiro ano de vida, apresentando-se na forma aguda ou crônica da doença. Porém, o maior desafio é ainda o diagnóstico desses pacientes.

Devido a FPIES ser pouco conhecida, as orientações e condutas atuais parecem empíricas. Tal constatação gera insegurança e ansiedade aos profissionais da saúde, nesse contexto em especial aos pediatras, bem como aos pacientes e familiares.

O presente estudo constituiu uma tentativa de compreendermos os dados disponíveis sobre FPIES. Por compartilhar características com diversas doenças de mecanismos distintos, discute-se a possibilidade da Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar ser a “mãe de todas as alergias alimentares”. Dessa forma e sob tal complexidade, fica clara a importância do tema ainda pouco discutido.

Referências

1. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel J, Wood R, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary - Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26.
2. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; Feb 8. doi: 10.1007/s12016-018-8722-z. [Epub ahead of print].
3. Mehr S, Campbell D. Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations. *Med J of Aust*. 2019;210(2):94-9.
4. Venter C, Groetch M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):255-62.
5. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):222-8.
6. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):1-18.

7. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Eosinophilia in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Allergol Intern*. 2017;66(2):310-6.
8. Berin M. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1108-13.
9. Guibas G, Tsaouri S, Makris M, Priftis K. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):622-9.
10. Mehr S, Frith K, Campbell D. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):208-16.
11. Mehr S, Frith K, Barnes E, Campbell D, Allen K, Barnes E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323-30.
12. Katz Y, Goldberg M. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):229-39.
13. Sarinho E, Lins M. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:53-9.
14. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-84.
15. Turnbull J, Adams H, Gorard D. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3-25.
16. Mane S, Bahna S. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):217-21.
17. Weinberger T, Feuille E, Thompson C, Nowak-Węgrzyn A. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(3):227-33.
18. Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, Brindisi G, Dionisi-Vici C, Martelli A. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):246-54.
19. Yang M, Geng L, Xu Z, Chen P, Friesen C, Gong S, et al. Severe Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Cow's Milk in Infants. *Nutrients*. 2015;8(1):1.
20. Bingemann T, Sood P, Järvinen K. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Immunol Allergy Clin North America*. 2018;38(1):141-52.
21. Cherian S, Varshney P. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Review of Recent Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):28.
22. Schultz F, Westcott-Chavez A. Food protein-induced enterocolitis syndrome from the parent perspective. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):263-7.
23. Kimura M, Ito Y, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Adachi Y, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Intern*. 2017;66(3):452-7.
24. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Serum C-reactive protein in food protein-induced enterocolitis syndrome versus food protein-induced proctocolitis in Japan. *Pediatr Intern*. 2016;58(9):836-41.
25. Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, Meguro T, Shimomura M, Morishita H, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Intern*. 2016;58(9):826-30.
26. Fiocchi A, Dionisi-Vici C, Cotugno G, Koch P, Dahdah L. Fruit-Induced FPIES Masquerading as Hereditary Fructose Intolerance. *Pediatrics*. 2014;134(2):e602-e605.
27. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):50.
28. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0285-2.
29. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):137-9.
30. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy*. 2016;72(4):545-51.
31. Michelet M, Schluckebier D, Petit L, Caubet J. Food protein-induced enterocolitis syndrome; a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy*. 2017;10:197-207.
32. Sdravou K, Emmanouilidou-Fotoulaki E, Mitakidou M, Printza A, Evangeliou A, Fotoulaki M. Children with diseases of the upper gastrointestinal tract are more likely to develop feeding problems. *Ann Gastroenterol*. 2019;May-Jun;32(3):217-33. doi: 10.20524/aog.2019.0348. Epub 2019 Jan 15.
33. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Panepinto J, Foong R, Bryon M, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):8.
34. Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Scala G. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):207-9.
35. Ntoumpara M, Sotiriadou F, Fotoulaki M. Acute-on-chronic food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant. *Clin Case Rep*. 2018;7(1):71-3.
36. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Pediatr Intern*. 2017;59(8):855-60.
37. Caubet J, Ford L, Sickles L, Järvinen K, Sicherer S, Sampson H, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382-9.
38. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Trans Allergy*. 2016;6(1):25.
39. Greenhawt M, Bird J, Nowak-Węgrzyn A. Trends in provider management of patients with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol In Pract*. 2017;5(5):1319-24.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Herberto Jose Chong-Neto
E-mail: h.chong@uol.com.br