Hospital do Servidor Público Municipal

# ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

**MILENA RIBEIRO MACITELLI** 

#### 2011

## Hospital do Servidor Público Municipal

# ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

## **MILENA RIBEIRO MACITELLI**

ORIENTADOR: DR. ABÍLIO DE BARROS FILHO

#### 2011

#### **MILENA RIBEIRO MACITELLI**

# ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obtenção do título de Residência Médica

Área: Pediatria

Orientador: Dr. Abílio de Barros

Filho

#### Ficha Catalográfica

Macitelli, Milena Ribeiro

Alergia à proteína do leite de vaca / Milena Ribeiro Macitelli – São Paulo 2011

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM-SP, para obter o título de Residência Médica, na área de Pediatria.

Descritores: 1. ALERGIA ALIMENTAR

2. LEITE DE VACA

3. TESTE DE DESENCADEAMENTO DUPLO-CEGO CONTROLADO POR PLACEBO PARA LEITE DE VACA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, 30 de agosto de 2011

\_\_\_\_\_

Milena Ribeiro Macitelli

milena mrib@yahoo.com.br

#### São Paulo

#### 2011

#### **MILENA RIBEIRO MACITELLI**

## ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obtenção do título de Residência Médica

Área: Pediatria

# 

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pelas grandes bênçãos em minha vida e pela oportunidade da realização de um grande sonho: tornar-me médica pediatra. Agradeço também ao meu esposo, Thiago, assim como à minha família, que estiveram sempre ao meu lado, compartilhando comigo momentos felizes e amparando-me nos momentos difíceis.

Agradeço ainda ao Dr. Abílio que, durante estes dois anos, esteve sempre disposto a nos ensinar, com muita paciência, sabedoria, e dedicação.

#### **RESUMO**

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum na infância. A incidência varia de 2 a 6%, com a maior prevalência durante o primeiro ano de vida<sup>1</sup>. As manifestações clínicas são variadas, dependendo do órgão-alvo, dos mecanismos imunológicos envolvidos e da idade do paciente. Podem ocorrer manifestações no trato gastrointestinal, nos aparelhos respiratório e cardiovascular ou na pele<sup>2</sup>. Como não há um único sintoma que seja patognomônico para a APLV, o pediatra enfrenta em seu dia-a-dia vários desafios no diagnóstico e manejo dos pacientes com APLV<sup>3</sup>. A avaliação clínica criteriosa, das manifestações, da resposta à dieta de exclusão e a realização do RAST, podem ser considerados como medida inicial no diagnóstico da APLV<sup>2</sup>.

#### **ABSTRACT**

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in childhood. It affects from 2 to 6% of children, with the highest prevalence during the first year of age<sup>1</sup>. The clinical manifestations are varied, depending on the target organ, the immunological mechanisms involved and the patient's age. Manifestations may occur in the gastrointestinal tract, respiratory tract, cardiovascular system or skin<sup>2</sup>. Since there is not one symptom that is pathognomonic for CMPA, pediatricians face each day several challenges in the diagnosis and management of patients with CMPA<sup>3</sup>. A critical evaluation of the symptoms, the response to exclusion diet and specific IgE determination can be considered the first step for the diagnosis of CMPA<sup>2</sup>.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	. 10	
2.	EPIDEMIOLOGIA	. 11	
3.	ETIOPATOGENIA	. 11	
4.	QUADRO CLÍNICO	. 13	
	4.1 – Reações imediatas mediadas por IgE	. 14	
	4.2 – Reações tardias não-mediadas por IgE	. 15	
5.	DIAGNÓSTICO	. 16	
	5.1 – Anamnese	. 17	
	5.2 – Exames laboratoriais	. 18	
	5.3 – Testes clínicos	. 18	
6.	TRATAMENTO	. 19	
	6.1 - Estratégias do tratamento ambulatorial	. 20	
	6.2 – Fórmulas de substituição	. 22	
	6.2.1 – Fórmulas à base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada (FeH)	. 23	
	6.2.2 – Fórmulas de aminoácido sintético (FAA)	. 24	
	6.2.3 – Fórmulas à base de proteína isolada de soja	. 25	
	6.2.4 – Fórmulas à base de proteína do leite de vaca parcialmente hidrolisadas (hipoalergênicas - HA)	. 25	
	6.2.5 - Fórmulas à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada (FAeH)	. 26	
	6.2.6 - Fórmulas à base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada com lactose (FeHL)	. 26	
	6.3 - Tratamento medicamentoso	. 27	
7.	7. CONCLUSÃO2		
8.	B. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS28		

### 1. INTRODUÇÃO

A alergia alimentar é uma patologia clínica resultante da sensibilidade de um indivíduo a uma ou mais proteínas alimentares, absorvidas através da mucosa intestinal permeável. Trata-se de um assunto de grande importância para o pediatra, dadas as repercussões gastrointestinais e nutricionais que ela pode acarretar, principalmente em crianças de baixa idade<sup>4</sup>.

Muitos pediatras, no passado, eram céticos a respeito da alergia alimentar, em decorrência da ausência de métodos sensíveis e de critérios objetivos para o seu diagnóstico. Por tais razões a investigação clínica nesta área é muito difícil e os resultados obtidos por vários autores frequentemente são duvidosos ou discrepantes<sup>4</sup>.

Somente nos últimos 15 anos é que a existência desta patologia passou a ser mais bem aceita, embora persistam as mesmas dificuldades metodológicas<sup>5</sup>.

O leite de vaca é o alérgeno alimentar mais representativo para o grupo etário pediátrico, não apenas por ser o mais utilizado, como também pelo seu forte potencial alergênico<sup>4</sup>. O mesmo contém mais de 20 componentes protéicos, dotados de diferentes graus de atividade antigênica. Estudos recentes demonstram que a fração beta-lactoglobulina é a que mais frequentemente induz sensibilização e ela é precisamente uma fração ausente no leite humano<sup>4</sup>.

#### 2. EPIDEMIOLOGIA

Antes de 1950, a incidência da APLV no primeiro ano de vida era baixa e afetava aproximadamente 0,1% a 0,3% das crianças. Estudos prospectivos realizados em 1970 e 1988 demonstraram que a incidência da APLV alcançou 1,8% a 7,5%, uma grande variedade explicada devido às diferenças nos critérios de diagnóstico adotados em diferentes estudos<sup>5</sup>.

Estudos mais recentes demonstram que a incidência varia de 2% a 6%, com a maior prevalência durante o primeiro ano de vida¹. Aproximadante 50% das crianças têm demonstrado resolver a APLV espontaneamente até o primeiro ano de vida, e 80-90% até o quinto ano<sup>6-7</sup>.

A APLV pode ocorrer, inclusive, em crianças alimentadas exclusivamente com leite materno. A incidência neste grupo é baixa, cerca de 0,5%. Sua apresentação clínica é geralmente leve a moderada, pois a concentração da proteína do leite de vaca no leite humano é 100.000 vezes menor do que no leite de vaca<sup>3</sup>.

#### 3. ETIOPATOGENIA

A APLV pode ser dividida em primária (geralmente em crianças de famílias com antecedentes atópicos) ou secundária (ocorrendo após surtos de gastroenterocolite aguda ou consequente à deficiência transitória de IgA)<sup>4</sup>.

Evidências atuais sugerem que na mucosa intestinal sensibilizada, a reação local resultante pode ser mediada através de uma ou mais das seguintes reações alérgicas classificadas por Gell & Coombs: tipo I, tipo III e tipo IV<sup>4</sup>.

A reação do tipo I é uma reação mediada por IgE e os sintomas são resultantes da liberação de substâncias vasoativas por mastócitos ou basófilos, os quais possuem anticorpos IgE-específicos em suas membranas. Alguns estudos (como o encontro de títulos elevados de anticorpos IgE às proteínas do leite de vaca, o aumento no número de células produtoras de IgE na mucosa do intestino delgado e a melhora clínica após tratamento com cromoglicato dissódio) favorecem a hipótese de que esse tipo de reação possa estar envolvido na APLV<sup>4</sup>.

A reação do tipo III é caracterizada pela formação de complexos antígenos-anticorpos solúveis com ativação do complemento, desencadeando assim uma reação inflamatória. As seguintes evidências falam a favor da existência desse tipo de reação na APLV: presença de anticorpos precipitinas e consumo de complemento em indivíduos alérgicos ao leite de vaca, assim como aumento do número de células produtoras de IgA na mucosa intestinal<sup>4</sup>.

A reação do tipo IV é mediada por células T especificamente sensibilizadas. Este tipo de resposta imunológica na enteropatia induzida por leite de vaca ainda não foi investigado de modo sistemático. No entanto, estudos mostrando o encontro da transformação linfoblástica e sensibilização da célula T induzidas pelas proteínas do leite de vaca sugerem que esse tipo de reação possa estar presente<sup>4</sup>.

Estes mecanismos isolados ou combinadamente podem estar diversamente envolvidos em cada caso individual. Não se sabe quais os determinantes destas diferentes respostas alérgicas, atribuindo-se, no entanto, papel significante a fatores genéticos e ao grau de exposição a antígenos<sup>4</sup>.

#### 4. QUADRO CLÍNICO

Na maioria das vezes os sinais e sintomas ocorrem quando há interrupção do aleitamento materno exclusivo e utilização de fórmulas à base de proteína do leite de vaca (PLV). No entanto, reações adversas ao leite de vaca podem estar presentes desde o nascimento (por sensibilização transplacentária). Crianças alimentadas com leite materno exclusivo também podem desenvolver APLV<sup>8</sup>. Isto ocorre nos casos em que o lactente apresenta reações aos antígenos alimentares ingeridos pela mãe<sup>2</sup>.

As manifestações clínicas decorrentes da APLV podem ser divididas em reações imediatas mediadas por IgE (início dos sintomas até 2 horas após a ingestão do leite de vaca) e reações tardias não-mediadas por IgE (horas ou dias após a ingestão do alimento) (Figura 1)<sup>9</sup>.

Sinais e sintomas que ocorrem tardiamente (> 2h) após o consumo do leite de vaca, podem não ser causados pela PLV, como acontece, por exemplo, na intolerância à lactose. Além disto, sinais e sintomas inconsistentes e aqueles que não emergem após toda alimentação contendo PLV, devem envolver outra etiologia<sup>8</sup>.

#### **REAÇÕES IMEDIATAS**

#### **REAÇÕES TARDIAS**

- Anafilaxia
- Urticária aguda
- Angioedema agudo
- Sibilos
- Rinite
- Tosse seca
- Vômitos
- Edema de laringe
- Asma aguda com desconforto respiratório grave

- Dermatite atópica
- Diarréia crônica, fezes com sangue, anemia ferropriva, doença do refluxo gastroesofágico, constipação, vômitos crônicos, cólica
- Déficit de crescimento (failure to thrive)
- Enteropatia com perda protéica, com hipoalbuminemia
- Enterocolite
- Esôfagogastroenteropatia eosinofílica confirmada por biópsia

Figura 1 – Reações imediatas e tardias em crianças com APLV<sup>9</sup>.

#### 4.1 – Reações imediatas mediadas por IgE

A forma mais grave de APLV é a anafilaxia. Os sintomas normalmente envolvem sintomas clássicos alérgicos da pele e de um ou mais órgãos, que são o trato gastrointestinal, trato respiratório e/ou o sistema cardiovascular. Em vários casos de anafilaxia, a APLV é responsável por 11-28% das reações, incluindo até 11% das reações fatais<sup>10</sup>.

Reações gastrointestinais podem provocar sintomas desde a boca até o intestino grosso. Após a ingestão do leite, sintomas imediatos podem ocorrer, incluindo edema nos lábios, edema na língua, prurido oral e sensação de aperto na garganta. Sintomas imediatos envolvendo o estômago e o trato intestinal superior incluem náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Já no intestino inferior, pode ocorrer dor abdominal e diarréia<sup>10</sup>.

A manifestação gastrointestinal aguda é a mais frequente. Caracterizase pelo início súbito com vômitos e diarréia, simulando um quadro de gastroenterocolite aguda. Como a APLV muitas vezes aparece após um episódio de gastroenterocolite aguda, torna-se quase impossível fazer um diagnóstico diferencial exato entre estas duas situações no início da doença<sup>4</sup>.

Reações cutâneas podem ocorrer em crianças com APLV, e mais frequentemente resultam em urticária. Entretanto, os sintomas da pele também podem incluir erupções maculopapular generalizadas, rubor e angioedema. Os sintomas podem ser devido à ingestão ou ao contato com as proteínas do leite sobre a pele<sup>10</sup>.

Os sintomas respiratórios raramente ocorrem isoladamente. Afecções do trato respiratório superior, como prurido nasal, congestão, rinorréia e espirros, podem ocorrer em crianças que estão sendo submetidas ao teste de provocação oral. Os sintomas do trato respiratório inferior, como sibilos, dispnéia e aperto no peito, são menos frequentes, porém são mais graves e amplamente responsáveis por reações fatais<sup>10</sup>.

#### 4.2 – Reações tardias não-mediadas por IgE

A maioria dos sintomas envolvendo reações tardias na APLV está localizada no trato gastrointestinal, porém afecções na pele e no trato respiratório podem ocorrer<sup>10</sup>.

As manifestações cutâneas geralmente aparecem na forma de eczema, devido à ingestão ou ao contato com o leite de vaca<sup>10</sup>.

Na forma gastrointestinal crônica, o início é gradual, com vômitos, diarréia e cólica. As fezes são líquidas e explosivas ou semi-pastosas, podendo ter muco e até sangue. A intensidade do quadro é muito variável, alguns com diarréia sem prejuízo de crescimento, outros com desnutrição e achados laboratoriais de má absorção intestinal<sup>4</sup>.

Os sintomas gastrointestinais podem ainda surgir como uma variedade de diversas doenças como Doença do Refluxo Gastro-Esofágico (DRGE), esofagite eosinofílica, enterocolite induzida pela proteína do leite e constipação<sup>10</sup>.

Formas severas de APLV são muito raras em crianças em aleitamento materno exclusivo. Os casos excepcionais que ocorrem são geralmente dermatite atópica severa com perda protéica e déficit de crescimento. Outras condições raras incluem anemia devido à colite com sangramento retal e enteropatia perdedora de proteínas<sup>3</sup>.

#### 5. DIAGNÓSTICO

Dadas as limitações técnicas em nosso meio, o diagnóstico presuntivo da APLV é baseado principalmente em elementos clínicos, tais como antecedentes familiares e outras manifestações alérgicas<sup>4</sup>.

Como a doença pode envolver não só o paciente, mas parentes de primeiro grau, estes podem ser protagonistas no diagnóstico<sup>10</sup>.

O diagnóstico da APLV é baseado basicamente em uma história detalhada dos sintomas, em exames laboratoriais e testes clínicos<sup>10</sup>.

#### 5.1 – Anamnese

O primeiro passo para o diagnóstico de APLV é fazer uma história clínica detalhada e um exame físico adequado, com especial atenção à avaliação nutricional<sup>2</sup>.

Como em qualquer campo da medicina, o diagnóstico começa a partir de uma suspeita. Se o paciente relata reação ao leite, uma avaliação detalhada pode esclarecer muitos aspectos para o diagnóstico. Na história devemos abordar os seguintes aspectos<sup>11</sup>:

- A idade de início e a natureza dos sintomas
- Frequência de sua manifestação
- Sincronismo entre a ingestão e o aparecimento dos sintomas
- Quantidade de leite necessária para provocar sintomas
- Método de preparação do leite
- Intervalo de tempo desde a última reação
- Influência de fatores externos sobre a manifestação (ex.: exercício, alterações hormonais ou estresse emocional)
- Evolução do crescimento
- Primeiros detalhes de alimentação (duração da amamentação, tipo de fórmulas infantis, a introdução de sólidos na dieta)
- Efeito de dietas de eliminação (soja, fórmulas de tratamento, dieta da mãe durante a amamentação).

Deve-se ter especial atenção na abordagem de pacientes sem quadro clínico exuberante que apresentem queda na curva de peso, nos quais se inicia lentamente um quadro de desnutrição<sup>2</sup>.

#### 5.2 – Exames laboratoriais

O papel dos exames laboratoriais no diagnóstico de APLV é discutível. Os testes utilizados na prática clínica revelam sensibilização à PLV, que não necessariamente está associada à alergia propriamente dita<sup>8</sup>. Porém graus elevados (como grau III ou mais realizados pelo RAST) sugerem grande probabilidade de haver APLV.

Há diversos métodos para avaliar a sensibilização ao leite:

- Testes cutâneos, incluindo o immediate prick test (SPT) e o atopy patch test (APT)
- Dosagem de anticorpos igE-específico para alimentos (RAST)

Os testes de sensibilização são capazes de confirmar ou afastar a presença de anticorpos IgE-específicos contra o leite ou uma de suas proteínas, porém usados isoladamente não podem confirmar a APLV. Isto porque um número de pacientes sensibilizados não reagirá à ingestão do leite de vaca, enquanto outros sem sensibilização de fato sofrerão de APLV<sup>10</sup>.

#### 5.3 - Testes clínicos

O método clássico para o diagnóstico da APLV se dá através da eliminação, provocação e re-eliminação do leite de vaca usando, para a fase de

provocação, um protocolo de teste de desencadeamento duplo-cego controlado por placebo (DBPCFC)<sup>12</sup>.

O DBPCFC é considerado o padrão-ouro para o diagnótico da APLV, uma vez que mais de 70% de testes positivos obtidos através do teste de provocação oral aberto dá um falso resultado positivo não confirmado pelo DBPCFC<sup>13</sup>.

Em crianças mais novas, um teste de provocação oral aberto geralmente é considerado suficiente para a evidência da APLV, desde que sintomas objetivos sejam demonstrados durante o teste. Sintomas subjetivos (recusa alimentar, náusea, cefaléia, coceira na garganta etc.) são mais difíceis de ser interpretados e devem ser seguidos de um teste DBPCFC, com o intuito de esclarecer o diagnóstico<sup>10</sup>.

#### **6. TRATAMENTO**

A chave principal no tratamento da APLV é a dieta de exclusão completa de alimentos que contenham PLV. Crianças em aleitamento materno ou com 2 anos de idade ou mais, podem não necessitar de uma fórmula infantil. Já em crianças sem aleitamento materno e abaixo de 2 anos de idade, o uso de fórmula é fundamental no tratamento<sup>10</sup>.

É fundamental entender que a alergia não é de natureza quantitativa e sim qualitativa, ou seja, mesmo quantidades mínimas do alérgeno envolvido, quando presentes na alimentação destes lactentes, podem provocar reações adversas (por exemplo: alimentos preparados com manteiga ou margarina, purê de batatas, panquecas, etc.)<sup>14</sup>.

Os seguintes fatores devem ser levados em consideração para o tratamento da APLV<sup>10</sup>:

- A eliminação da dieta contendo PLV deve ser efetiva e completa
- Inalação e contato com a pele também devem ser evitados
- O cumprimento da dieta deve ser cuidadosamente monitorizado de perto
- Todas as dietas de eliminação devem ser nutricionalmente seguras,
   principalmente nos dois primeiros semestres de vida
- Testes de provocação oral devem ser realizados periodicamente, a fim de evitar dietas de eliminação por períodos desnecessários

#### 6.1 - Estratégias do tratamento ambulatorial

O tratamento ambulatorial visa controlar a resposta inflamatória por meio de exclusão do leite de vaca, priorizando o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses e excluindo leite de vaca e produtos preparados com o mesmo da dieta materna<sup>4</sup>.

Em alguns casos, há necessidade de excluir outras proteínas da dieta da mãe (como carne, ovo e etc.), devendo-se ter cuidado de suplementar a alimentação destas lactantes conforme a restrição feita (por ex.: cálcio, fonte de proteínas) 14.

Lactentes que recebem leite materno exclusivo e que apresentam quadro clínico de alergia alimentar, a amamentação não deve ser interrompida, uma vez que o leite materno é o alimento ideal nesta faixa etária<sup>14</sup>.

O fluxograma abaixo (Figura 2) resume a orientação nutricional proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria, para crianças **abaixo de dois anos**, **sem aleitamento materno** com suspeita de APLV nas formas IgE e não IgE mediadas<sup>19</sup>.

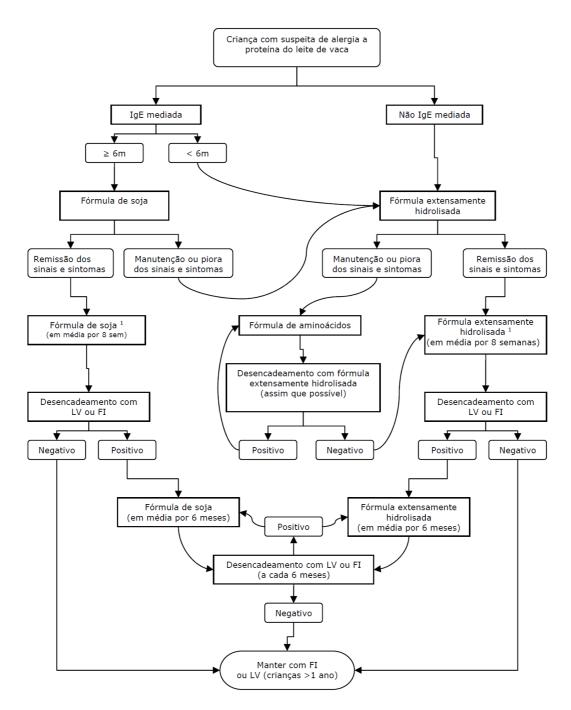


Figura 2: Orientação nutricional para crianças abaixo de 2 anos, sem aleitamento materno e com suspeita de APLV. FI= Fórmula infantil à base de proteína do leite de vaca. LV = Leite de vaca<sup>19</sup>.

O tempo de tratamento e a evolução da APLV variam. Quanto maior o nível de IgE específica para o leite de vaca, menor a chance de tolerância, que por sua vez é proporcional ao ritmo de queda dos níveis de IgE. A tolerância ao leite de vaca pode ocorrer em torno de 1 ano de idade (50%), 3 anos (90%) e em poucos, após 5 anos. Há poucos relatos de APLV em adultos<sup>3</sup>.

Educar a criança, os familiares e a escola, com o objetivo de aumentar a complacência ao tratamento, é fundamental no tratamento da APLV. Propõe-se fazer *o check list* dos itens abaixo<sup>10</sup>:

- Fornecer folhetos educativos sobre APLV
- Orientar a leitura dos rótulos dos alimentos e fornecer lista dos alimentos proibidos
- Reconhecer os sinais de alerta (urticária, angioedema, asma grave)
- Fazer o registro alimentar
- Fornecer receitas culinárias de substituição

#### 6.2 - Fórmulas de substituição

Lactentes com suspeita de APLV que não estejam recebendo leite humano devem ser alimentados com fórmulas de substituição, a fim de atingirem os requerimentos nutricionais adequados e manterem o crescimento

e o desenvolvimento normais<sup>14</sup>.

A escolha da fórmula depende da gravidade dos sintomas no paciente, dos resultados da IgE, dos testes cutâneos, e dos testes clínicos de exclusão e provocação<sup>3</sup>.

Um dos meios mais eficazes para reduzir a alergenicidade de uma proteína alimentar é diminuir o tamanho da molécula por proteólise. A hidrólise do leite (soro e caseína), de soja e de colágeno é utilizada para o desenvolvimento das fórmulas de substituição<sup>14</sup>.

# <u>6.2.1 – Fórmulas à base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada</u> (FeH)

Também conhecidas como hidrolisados protéicos, as FeH são aquelas com fragmentos suficientemente pequenos para não induzir reação em pacientes alérgicos, que sejam eficazes em pelo menos 90% dos lactentes com comprovada APLV e mediadas por IgE (intervalo de confiança de 95%)<sup>3</sup>.

As FeH são recomendadas para tratamento de pacientes com APLV pela quase totalidade dos autores, tanto para os casos de alergia mediada por IgE quanto as não-mediadas por IgE.

Apesar de a maioria dos pacientes tolerarem adequadamente as FeH, sua introdução para crianças deve ser implementada com prudência, uma vez que alergia à fórmula hidrolisada pode estar presente em até 19% das crianças com APLV. Nestes casos, a chance de a criança apresentar alergia a outros hidrolisados protéicos é alta e, portanto, o uso de fórmulas de aminoácidos deve ser considarado<sup>14</sup>.

#### 6.2.2 - Fórmulas de aminoácido sintético (FAA)

Os aminoácidos sintéticos não são extraídos através da hidrólise de proteína e sim desenvolvidos em laboratório, a fim de garantir a total isenção de resíduos alergênicos. Além disto, sua produção é realizada em fábrica onde não há circulação de nenhum produto contendo proteína, evitando a contaminação cruzada com alérgenos durante o processo de fabricação<sup>14</sup>.

Estes aspectos tecnológicos são importantes, pois para as crianças que consomem esta fórmula terapêutica, a manutenção do contato da mucosa com alérgenos, mesmo que em pequenas quantidades, mantém o processo inflamatório da mucosa, perpetuando o quadro clínico e impedindo o crescimento normal<sup>14</sup>.

Há pacientes que apresentam formas clínicas graves, nas quais pode haver déficit de crescimento (*failure to thrive*), eczema tópico e reações gastrointestinais do tipo retardada (enterocolite ou enteropatia alérgicas e esofagite eosinofílica), descritas anteriormente e que evoluem com atrofia intestinal, diarréia grave e desnutrição ou importante sangramento intestinal<sup>3</sup>.

Nestes casos, o tratamento com FAA deve ser iniciado imediatamente, garantindo a ausência de alérgenos em formulações nutricionalmente completas, promovendo a recuperação e o desenvolvimento destes lactentes<sup>3</sup>.

Estudos recentes comparativos entre o uso de FeH e FAA mostram que o crescimento das crianças, medido através da relação peso/altura, é similar nos dois grupos. Além disto, para pacientes com eczema tópico, a FeH teve impacto similar na severidade do eczema comparado com FAA<sup>10</sup>.

#### 6.2.3 – Fórmulas à base de proteína isolada de soja

É uma alternativa no tratamento da APLV para crianças maiores de 6 meses, com alergia mediada por IgE. Não são indicadas em crianças menores de 6 meses<sup>19</sup>.

Não são infrequentes sintomas de alergia à proteína de soja, especialmente nos lactentes com manifestações gastrointestinais de APLV, em que o alérgeno promove uma reação inflamatória na mucosa do tubo digestório. Em consequencia desta inflamação, ocorre aumento adicional da permeabilidade da mucosa, que já é mais permeável pela própria imaturidade gastrointestinal dos lactentes, promovendo maior penetração de macromoléculas, perpetuação do processo inflamatório e, muitas vezes, sensibilizando a criança também a esta proteína<sup>14</sup>.

As fórmulas à base de proteína isolada de soja podem ser úteis em fase posterior do tratamento, quando a mucosa intestinal já está recuperada, o quadro clínico estabilizado e o ganho de peso e estatura ótimos<sup>14</sup>.

# <u>6.2.4 – Fórmulas à base de proteína do leite de vaca parcialmente hidrolisadas</u> (hipoalergênicas - HA)

Estas fórmulas contém proteína do leite de vaca com fragmentos não tão pequenos quanto à FeH, produzindo assim um alto residual alergênico. Não estão indicadas para o tratamento da APLV, independentemente da fase de tratamento<sup>14</sup>.

# 6.2.5 - Fórmulas à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada (FAeH) Estudos recentes têm mostrado que a FAeH pode ser usada no tratamento da APLV<sup>15-16</sup>. A mesma tem sido tolerada tanto em crianças com

APLV IgE mediada quanto não-IgE mediada<sup>10</sup>.

As crianças que receberam esta fórmula apresentaram crescimento semelhante ao das que receberam FeH. A FAeH tem demonstrado ser tolerada em 90% dos pacientes com APLV e, portanto, deve ser considerada como uma alternativa adequada e segura para estas crianças<sup>10</sup>.

# 6.2.6 - Fórmulas à base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada com lactose (FeHL)

Pesquisas recentes compararam o uso da FeHL e da FAA quanto ao crescimento (peso, comprimento e perímetro cefálico) e à tolerância após 30, 60, 90 e 180 dias após a introdução da fórmula. Não houveram diferenças significativas entre os dois grupos em nenhuma das medidas de crescimento. Comprimento e perímetro cefálico foram semelhantes aos padrões do crescimento europeu, mas o peso um pouco menor<sup>17</sup>.

Sintomas respiratórios e do trato gastrointestinal também foram semelhantes nos dois grupos. No entanto, enquanto a pontuação SCORAD para dermatite atópica se manteve constante ao longo do estudo em crianças alimentadas com FeHL, houve uma discreta diminuição nos alimentados com FAA<sup>17</sup>.

Pacientes alimentados com FeHL apresentaram um número significativamente menor de vômitos e uma frequência maior de fezes moles comparados aos que receberam FAA. Portanto a FeHL é nova, porém segura e bem tolerada em crianças diagnosticadas com APLV<sup>17</sup>.

#### 6.3 - Tratamento medicamentoso

Observa-se pouca resposta a drogas. Os estudos envolvem o uso de anti-inflamatórios, cetotifeno, cromogligato de sódio, antagonistas de leucotrienos, inibidores de clacineurim (tacrolimus), anticorpo monoclonal anti-lgE (omalizumab), inibidores de citocinas: anti-IL4, IL-13 e IL-5 (mepolizumab)<sup>3</sup>.

Os probióticos têm sido investigados na APLV com objetivo de modular

a microbiota intestinal e induzir tolerância oral<sup>18</sup>.

#### 7. CONCLUSÃO

Na última década, houve um progresso na compreensão da imunopatogenia da APLV.

O entendimento das diferentes formas de apresentação da APLV, associado a uma anamnese cuidadosa, são importantes para a avaliação diagnóstica, permitindo assim um tratamento precoce ao paciente.

Do ponto de vista prático, deve-se suspeitar de APLV quando houver sinais e sintomas sugestivos, tendo-se em mente o diagnóstico diferencial com outras enfermidades.

Uma vez que o diagnóstico é estabelecido, o tratamento consiste na implementação de uma dieta de eliminação. Isto implica em tomar a decisão de prescrever um substituto que seja completo do ponto de vista nutricional.

Por fim, a atuação do pediatra, do gastroenterologista, do alergista, do pneumologista e do nutricionista, varia de acordo com as manifestações clínicas. No entanto, a colaboração e atendimento multidisciplinar seria o ideal, a fim de garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes diagnosticados com APLV.

#### 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Host A: Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89(6 Suppl 1): 33-7
- 2. Vieira MC. Alergia à proteína do leite de vaca quando suspeitar. Resumo do 68° Curso Nestlé de Atualização em Pediatria 2001, 57-58
- 3. Vandenplas Y, et al: Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-908
- 4. Koda YKL, et al: **Diarréia por alergia alimentar**. In: Marcondes E. Pediatria básica. 1994, 8° edição vol.2. 16: 1194-1196.
- 5. Vieira MC, et al: A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010, 10:25
- 6. Wood RA, et al: **The natural history of food allergy**. *Pediatrics* 2003, 111:1631-1637

- 7. Host A, et al: Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childood. *Pediatr Allergy Immunology* 2002, 13(Suppl 15):23-28
- 8. Kneepkens CM, et al: Clinical practice. **Diagnosis and treatment of cow's** milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2009 ;168(8):891-6
- 9. Caffarelli C, et al: Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr.* 2010, 15;36:5.
- 10. Fiocchi A, et al: World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal*. 2010, 57-161
- 11. Bahna SL, et al: **Diagnosis of food allergy**. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:S77–S80
- 12. Nowak-Wegrzyn A, et al: Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.2*009; 123(Suppl): S365–S383.
- 13. Venter C, et al: Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:356 –363.
- 14. Vieira MC, et al: Guia de diagnóstico e tratamento da Alergia à Proteína do Leite de Vaca. Support Nutricia B.V./Holanda. 2006
- 15. Fiocci A, et al: A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. Clin Exp Allergy 2006: 36: 311-

16. Reche M, et al: The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy.

Pediatr Allergy Immunol 2010: 21: 577-585

- 17. Niggermann B, et al: Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol 2008: 19: 348-354
- 18. Lattinen K, et al: Management of foos allergy: vitamin, fatty acids or probiotics? Eur J Gastroenterol Hepatol 2005: 17:1305-11
- 19. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar**: 2007. Rev Bras Alerg Imunopatol 2008; 31(2): 64-89