



Alergia às Proteínas do Leite de Vaca

Cow's Milk Protein Allergy



Liliana Marlene Oliveira Teixeira

Orientado por: Carla Alexandra da Costa e Vasconcelos

Co-orientado por: Hugo de Sousa Lopes

- Monografia -

Porto, 2010

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Carla Vasconcelos, por todos os ensinamentos, apoio incondicional, amizade e disponibilidade.

Ao meu co-orientador, Dr. Hugo de Sousa Lopes, pelos ensinamentos, apoio e exemplo de profissionalismo.

Aos meus amigos pela amizade, apoio e por todas as vivências.

A todos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

***Por tudo...Aos meus pais e ao meu irmão,
que sempre me apoiaram na concretização dos meus sonhos...***

Índice

Agradecimentos	iii
Lista de Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	ix
Palavras-Chave.....	ix
Abstract.....	x
Key-Words.....	x
Introdução	1
1. Alergia às Proteínas do Leite de Vaca (APLV).....	4
1.1. Definição.....	4
1.2. Alergia <i>versus</i> intolerância às proteínas do leite de vaca	4
2. Mecanismos imunológicos	5
3. Alergênicos presentes no leite de vaca.....	6
4. Prevalência e incidência da alergia às proteínas do leite de vaca.....	8
4.1. Prevalência.....	8
4.2. Incidência.....	10
5. Sintomas da alergia às proteínas do leite de vaca	11
6. Diagnóstico da alergia às proteínas do leite de vaca	12
6.1. Formas de diagnóstico	12
6.1.1. História Clínica e Exame Físico.....	12
6.1.2. Testes laboratoriais	13
6.1.2.1. <i>Skin Prick Test</i> (SPT)	13
6.1.2.2. Níveis de IgE específica para PLV no soro	14
6.1.2.3. <i>Patch Test</i> Atópico	16
6.1.3. Dieta de Eliminação.....	17

6.1.4. Prova de Provocação Oral	17
6.2. Algoritmo para o diagnóstico	18
6.2.1. Algoritmo para o diagnóstico de APLV em lactentes amamentados	18
6.2.2. Algoritmo para o diagnóstico em lactentes alimentados com fórmulas	19
7. Tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca.....	21
7.1. Dieta de eliminação	21
7.2. Fórmulas hipoalergénicas	23
7.3. Indução de Tolerância Oral	25
7.4. Tratamento de emergência.....	28
8. Prognóstico.....	29
9. Factores de Risco.....	30
10. Prevenção	32
Considerações Finais.....	34
Referências Bibliográficas	37

Lista de Abreviaturas

- OMA – Organização Mundial de Alergias
- IgE – Imunoglobulina E
- CE – Comissão Europeia
- APLV – Alergia às Proteínas do Leite de Vaca
- ILV – Intolerância ao Leite de Vaca
- CAP – Células Apresentadoras de Antígenos
- PLV – Proteínas do Leite de Vaca
- IL-5 – Interleucina 5
- b-Lg - β -lactoglobulina
- a-Lac - α -lactoalbumina
- EUA – Estados Unidos da América
- SPT – *Skin Prick Test*
- FEH – Fórmulas Extensamente Hidrolisadas
- FAA – Fórmulas baseadas em Aminoácidos
- FHPA – Fórmula Hidrolisadas à base de Proteínas de Arroz
- ITSC – Imunoterapia Subcutânea
- ITSL – Imunoterapia Sublingual
- ITO – Imunoterapia Oral
- ITOE – Indução de Tolerância Oral Específica
- APA – Academia Pediátrica Americana
- IgA – Imunoglobulina A

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca é uma reacção de hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca, onde intervêm mecanismos imunológicos e que pode incluir reacções mediadas ou não por IgE.

A APLV é, principalmente, uma doença da infância, sendo mais prevalente durante o primeiro ano de vida.

Os sinais e sintomas são, muitas vezes, difíceis de objectivar, sendo os sintomas cutâneos (50-70%) e os gastrointestinais (50-60%) os mais frequentes.

Um correcto diagnóstico e tratamento são fundamentais para prevenir consequências para o desenvolvimento da criança.

Actualmente não existe cura para a APLV, no entanto, vários são os tratamentos existentes, como dieta de eliminação, fórmulas hipoalergénicas, indução de tolerância oral e tratamento de emergência.

A maioria das crianças (80%) recupera até ao 3º ano de vida.

Vários são os factores de risco que influenciam o desenvolvimento de APLV, como história familiar de atopia e início tardio da diversificação alimentar. Medidas como o aleitamento materno entre 4-6 meses ou, na sua impossibilidade, utilização de fórmulas hipoalergénicas e iniciação da diversificação alimentar entre os 4-6 meses podem prevenir o seu desenvolvimento.

Contudo, muitos estudos são ainda necessários para que se possam esclarecer algumas dúvidas que persistem.

Palavras-Chave: Alergia alimentar; alergia às proteínas do leite de vaca; *Skin Prick Test*; níveis de IgE específica; prova de provocação oral; fórmulas hipoalergénicas; indução da tolerância oral; dieta de eliminação.

Abstract

Allergy to cow's milk protein is a hypersensitivity reaction to cow's milk proteins, involving immunological mechanisms and may include IgE-mediated or non-IgE-mediated reactions.

CMPA is primarily a childhood disease, being more prevalent during the first year of life.

Signs and symptoms are often difficult to objectify and cutaneous (50-70%) and gastrointestinal (50-60%) symptoms are the most frequent.

Correct diagnosis and treatment is the key to prevent the consequences for child development.

Currently, there is no cure to CMPA, however, several treatments are available, such as elimination diet, hypoallergenic formulas, oral tolerance induction and emergency treatment.

Most children (80%) recover until the third year of life.

There are several factors that influence the development of CMPA, such as family history of atopy and delayed onset feeding diversification. Measures as breastfeeding between 4-6 months or use of hypoallergenic formulas and initiation of feeding diversification between 4-6 months can prevent its development.

However, many studies are still needed to clarify some doubts that persist.

Key-Words: Food allergy; cow's milk protein allergy; *Skin Prick Test*; specific-IgE levels; oral food challenge; hypoallergenic formulas; oral tolerance induction; elimination diet.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Alergias (OMA), as alergias alimentares são definidas como reacções de hipersensibilidade iniciadas por mecanismos imunológicos específicos⁽¹⁾. É fundamental fazer a distinção entre as alergias alimentares e outras reacções de hipersensibilidade alimentar não alérgicas, como por exemplo, as intolerâncias alimentares, que não envolvem qualquer mecanismo imunológico. No entanto, ambas são consideradas reacções de hipersensibilidade alimentar.

As alergias alimentares podem ser mediadas por Imunoglobulinas E (IgE), mediadas por células, ou uma mistura de ambas⁽²⁾.

As reacções mediadas por IgE ocorrem entre 1 a 2 horas após a exposição, para os vários alergénios alimentares. Estas reacções são desencadeadas pela ligação dos alergénios alimentares às células efectoras (mastócitos e basófilos) através da IgE específica, o que leva à libertação de mediadores inflamatórios (histamina, citocinas, leucotrienos, entre outros). Quando libertados, estes mediadores inflamatórios causam sintomas como prurido, contracção do músculo liso, vasodilatação e secreção de muco⁽³⁾.

As reacções mediadas por células ocorrem normalmente 2 horas após a exposição e envolvem a acção de linfócitos T (células T), que apesar de não produzirem anticorpos, conseguem reconhecer antigénios. Quando o seu crescimento é estimulado por um antigénio, as células T produzem linfocinas e citocinas que ajudam a regular a actividade das células B ou causam danos celulares directamente nas células-alvo, levando à destruição dos antigénios⁽³⁾.

O terceiro, e último tipo de reacção imunológica, é uma mistura de reacções mediadas por IgE e por células, que ocorre entre 1 e 24 horas após a exposição ao alergénio. Inicialmente, verifica-se a activação de mastócitos com libertação de mediadores inflamatórios e, numa fase posterior, ocorre a infiltração de células inflamatórias, incluindo células T⁽²⁾.

As manifestações das alergias alimentares podem envolver um único órgão ou diversos sistemas de órgãos e podem variar de moderadas a severas^(4, 5). As manifestações cutâneas, como urticária e angioedema, estão entre as mais comuns⁽⁵⁾.

Os alergénios alimentares são, normalmente, glicoproteínas relativamente resistentes à digestão e ao processo culinário⁽⁴⁾. Como são resistentes, os alergénios chegam ao sangue intactos, interagindo com a respectiva IgE específica ou com o receptor da célula T. Em teoria, qualquer proteína contida nos alimentos tem a capacidade para sensibilizar o sistema imunitário, no entanto, mais de 90% das alergias mediadas por IgE são causadas por proteínas de apenas oito alimentos: leite de vaca, soja, ovos de galinha, amendoins, nozes, trigo, peixe e marisco⁽⁴⁾.

A prevalência das alergias alimentares tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, nos países industrializados^(4, 6), estimando-se que seja de cerca de 2% para a população em geral⁽⁵⁾, e até 6% para crianças até aos 3 anos^(4, 5, 7).

Rona *et al*, numa meta-análise que estudou a alergia ao leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, peixe e marisco, verificou que a prevalência das alergias alimentares era de cerca de 3,5%^(2, 8).

Burney *et al*, num estudo sobre a prevalência da sensibilização aos alergénios alimentares, verificou que cerca de 19% da população referiu ter doença causada

pela ingestão de certos alimentos e cerca de 12,2% referiu ter doença após a ingestão de um determinado alimento⁽⁹⁾. Este estudo faz parte do Projecto Integrado EuroPrevall sobre alergia alimentar, fundado pela Comissão Europeia (CE), que envolve 17 Estados Membros e cujo objectivo principal foi estimar a prevalência da alergia alimentar na Europa, em lactentes, crianças e adultos^(9, 10).

Quanto à alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é principalmente uma doença da infância, uma vez que é a primeira proteína com a qual os lactentes, com ou sem aleitamento materno, contactam^(11, 12).

Allen *et al*, num estudo sobre alergias alimentares na infância, verificaram que a alergia às proteínas do leite de vaca afecta cerca de 2% dos lactentes com idade inferior a 2 anos nos países industrializados, sendo a forma mais comum de alergia alimentar nesta faixa etária⁽⁴⁾, enquanto que Orsi *et al*, verificaram que esta prevalência oscila entre 2 e 7,5%⁽¹²⁾.

Os sinais e sintomas da APLV são inespecíficos e, muitas vezes, difíceis de objectivar⁽¹³⁾, daí a importância de um correcto diagnóstico. Quando isso não acontece, podem existir implicações para a criança, uma vez que uma dieta restritiva pode levar a um desequilíbrio nutricional, com consequências como o raquitismo, diminuição da mineralização óssea, anemia, atraso do crescimento⁽¹⁴⁾. Por outro lado, o quadro de gastroenteropatia pode causar má absorção⁽¹⁴⁾, o que também contribuirá para o desequilíbrio nutricional. Para além disso, o receio constante da ingestão ocasional de alimentos com este alergénio compromete a qualidade de vida de toda a família⁽¹⁵⁾.

Por todos os aspectos anteriormente mencionados, a intervenção precoce de todos os profissionais de saúde, onde se inclui o nutricionista, é essencial para o sucesso na prevenção desta patologia.

Com este trabalho, pretende-se aumentar os conhecimentos teóricos sobre a APLV, de forma a determinar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento, fundamentais para o bom prognóstico desta patologia.

1. Alergia às Proteínas do Leite de Vaca (APLV)

A alergia às proteínas do leite de vaca é uma doença complexa e, às vezes, pouco compreendida⁽¹⁶⁾, suscitando, frequentemente, algumas dúvidas e confusões. É fundamental ter um conhecimento aprofundado acerca desta temática para que se possa fazer um correcto diagnóstico e tratamento. Além disso, é importante ter conhecimento acerca das medidas que podem prevenir o desenvolvimento da APLV. No entanto, ainda são necessários mais estudos para se esclarecerem alguns factos que permanecem ainda por elucidar.

1.1. Definição

A alergia às proteínas do leite de vaca é uma reacção de hipersensibilidade ao leite de vaca, iniciada por um mecanismo imunitário, e que inclui reacções mediadas ou não por IgE^(12, 17).

1.2. Alergia *versus* intolerância às proteínas do leite de vaca

Muitas são as confusões em torno da distinção entre alergia e intolerância ao leite de vaca, entre o público em geral, uma vez que estas patologias não podem ser distinguidas com base nos sintomas e, além disso, não existe um teste laboratorial disponível que faça um diagnóstico diferencial entre ambas^(18, 19). Na APLV, o sistema imunitário está incorrectamente programado para reagir contra proteínas inócuas do leite de vaca⁽¹⁶⁾, enquanto que na intolerância ao leite de vaca (ILV) não há qualquer tipo de intervenção do sistema imunitário. A

intolerância é, na maioria das vezes, consequência de uma digestão inadequada da lactose (açúcar do leite) e, ocasionalmente, da sua gordura⁽¹¹⁾ (figura 1, anexo 1).

2. Mecanismos imunológicos

A APLV pode manifestar-se por diferentes mecanismos, podendo ser mediada por IgE ou não mediada por IgE (figura 2, anexo 2).

A APLV mediada por IgE é o mecanismo melhor compreendido e, em comparação com a APLV não mediada por IgE, é de mais fácil diagnóstico. Neste tipo de mecanismo, os sintomas aparecem rapidamente, entre minutos até uma hora após a exposição ao alergénio. Este tipo de reacção desenvolve-se em duas fases: numa primeira fase, ocorre a sensibilização, em que o sistema imunitário está incorrectamente programado para produzir anticorpos IgE específicos para as proteínas do leite de vaca⁽¹⁶⁾. A sensibilização ocorre quando os alergénios são ingeridos, interiorizados e expressos na superfície das células apresentadoras de antígenos (CAP)⁽²⁰⁾. As CAP interagem com linfócitos T, que levam à formação de plasmócitos, células secretoras de anticorpos IgE, que se ligam a mastócitos ou basófilos, tornando-os sensíveis às proteínas do leite de vaca (PLV). Numa futura exposição às PLV, os mastócitos ou basófilos sensibilizados ligam-se aos epítomos das proteínas do leite de vaca, causando a sua desgranulação, na qual se verifica uma rápida libertação de mediadores inflamatórios, ocorrendo assim, o aparecimento de sintomas⁽¹⁶⁾. Neste caso, para que a reacção alérgica ocorra é necessário que haja uma segunda exposição às proteínas do leite de vaca⁽²⁰⁾.

Quanto à APLV não mediada por IgE, os mecanismos são ainda pouco compreendidos. Nesta situação, os sintomas aparecem mais tardiamente, horas a

dias após a exposição às PLV. A fase inicial, em que ocorre o reconhecimento das PLV como antigénio é similar à que ocorre nas reacções mediadas por IgE. A partir deste reconhecimento é despoletada uma reacção inflamatória, inicialmente mediada por células T e eosinófilos, envolvendo a activação de várias citocinas, como por exemplo a interleucina 5 (IL-5)⁽²⁰⁾.

Pelo facto de existirem diferentes mecanismos imunológicos a partir dos quais podem ocorrer reacções alérgicas às PLV, são necessárias diferentes abordagens para se fazer o seu correcto diagnóstico e eventual tratamento⁽¹⁶⁾.

3. Alergénios presentes no leite de vaca

Os alergénios alimentares parecem restringir-se a um certo número de famílias de proteínas que possuem, normalmente, funções biológicas como, hidrólise de proteínas e de polissacarídeos e ligação, transporte e armazenamento de ligandos⁽²¹⁾.

O leite de vaca contém, aproximadamente, 30 a 35g de proteínas por litro, sendo a sua maioria identificada como alergénios. Esta sensibilidade às proteínas do leite de vaca está largamente distribuída e não apenas restrita a uma única proteína⁽²²⁾.

As principais proteínas implicadas na resposta alérgica são as caseínas e as proteínas do soro⁽¹⁶⁾, sendo estas também os componentes proteicos maioritários do leite de vaca. No que se refere às proteínas do soro, os maiores alergénios são β -lactoglobulina (b-Lg) e α -lactoalbumina (a-Lac)⁽²²⁾.

A b-Lg tem uma certa resistência à hidrólise por ácido, bem como por proteases, o que permite que alguma proteína se mantenha intacta após a digestão, aumentando a probabilidade da b-Lg ser absorvida através da mucosa

intestinal⁽²²⁾. Quando o leite é submetido a tratamento térmico e na presença de açúcares redutores, ocorrem reacções de Maillard, com formação de pigmentos castanhos⁽²³⁾. Além disso, este tratamento térmico origina mudanças conformacionais e aumenta a sua susceptibilidade à digestão enzimática⁽²⁴⁾, causando hidrólise e inactivação dos epítomos, com consequente diminuição da alergenicidade desta proteína.

Selo *et al*, num estudo sobre a capacidade de ligação da b-Lg à IgE, verificou que a resposta da IgE humana é um pouco variável e heterogénea⁽²²⁾.

Haddad *et al*, num estudo sobre a influência da digestão destas proteínas no reconhecimento antigénico, demonstraram que os processos digestivos desmascaram novos epítomos do alergénio^(22, 25). Mais tarde, Selo *et al*, confirmaram que a clivagem tríptica permite a apresentação de determinantes que não estariam acessíveis aos anticorpos na proteína nativa, aumentando a imunoreactividade da proteína, em cerca de 10% dos doentes^(22, 26).

A a-Lac é o maior componente do soro de leite e, ao contrário da b-Lg, encontra-se no leite de várias espécies, incluindo no leite humano. Esta proteína do soro do leite possui um local de ligação com elevada afinidade para o cálcio, que estabiliza a sua estrutura secundária. Esta é uma das proteínas que compõe o complexo da sintetase da lactose e regula a biossíntese da lactose através da modulação da especificidade da galactosiltransferase⁽²²⁾.

Quanto às caseínas, apesar de existirem quatro tipos diferentes (αS_1 , αS_2 , β - e κ -caseína), estas são maioritariamente constituídas por α - e β -caseínas. As αS_1 , αS_2 - e β - caseínas são sensíveis ao cálcio, ao contrário da κ -caseína⁽²²⁾. Este tipo de proteínas do leite não possui uma estrutura terciária rígida e, geralmente, são pouco imunogénicas devido à sua flexibilidade. As caseínas são resistentes a

tratamentos térmicos, mas susceptíveis a todas as proteínases e exopeptidases e, por isso, são rápida e extensivamente degradadas durante a digestão intestinal. Existem poucas sequências homólogas entre as diferentes caseínas, contudo a sequência do peptídeo ácido é a única região conservada, podendo desempenhar um papel importante na alergenicidade e na reactividade cruzada entre as caseínas sensíveis ao cálcio, uma vez que foi descrita como sendo imunoreactiva e resistente à digestão⁽²²⁾.

Wal *et al*, num artigo de revisão sobre a estrutura e função da maioria das proteínas do leite de vaca identificadas como alergénios, verificaram que nenhuma relação definitiva pode ser estabelecida entre a estrutura da proteína e a sua alergenicidade. No entanto, características genéticas, como sequência de aminoácidos, estrutura secundária e configuração tridimensional desempenham um papel importante no que diz respeito à alergenicidade⁽²²⁾.

4. Prevalência e incidência da alergia às proteínas do leite de vaca

4.1. Prevalência

A prevalência da APLV estimada varia de 0,3 a 7,5%^(4, 11, 13, 14, 16, 27-30), sendo mais elevada durante o primeiro ano de vida⁽¹⁴⁾. Esta grande variação deve-se a diferenças entre os vários estudos existentes, no que respeita ao desenho do estudo, à idade e hábitos alimentares da população em estudo, tipos de manifestações clínicas incluídas e critérios de diagnóstico usados^(11, 27).

No entanto, cerca de 50% das crianças resolvem a APLV no primeiro ano de vida⁽¹⁴⁾ e 80 a 90% até aos 5 anos^(14, 16).

Contudo, a presença de sintomas que sugerem APLV é superior à prevalência acima referida, uma vez que entre 5 e 15% dos lactentes possuem esses

sintomas sugestivos de APLV⁽²⁷⁾, mas o diagnóstico não é confirmado em todos os casos.

A prevalência de APLV reportada pelos pais é também superior à prevalência estimada. Eggesbo *et al*, num estudo sobre a prevalência de APLV, verificou que a prevalência reportada pelos pais varia entre 12 e 15%⁽²⁸⁾. Já Kneepkens *et al*, num artigo de revisão, verificou que essa prevalência varia entre 5 e 20%⁽¹³⁾, um intervalo superior ao referido anteriormente. Esta diferença talvez se deva ao facto de nesta revisão, os autores considerarem este intervalo como a prevalência de alergia reportada pelos pais, quer ao leite quer a outros alimentos.

A prevalência da APLV varia entre os diversos países devido a vários factores, como por exemplo a genética, o ambiente e os hábitos alimentares⁽³¹⁾ e parece ter vindo a aumentar nestes últimos anos. Burney *et al*, no âmbito do Projecto Integrado EuroPrevall, estudaram a prevalência da sensibilidade a certos alérgenos alimentares, incluindo ao leite de vaca⁽⁹⁾. O gráfico 1 (anexo 3) mostra os resultados que obtiveram.

No que respeita, à sensibilidade ao leite de vaca, é de salientar que os países com maior prevalência são os Estados Unidos da América (EUA) e a Itália. Contrariamente, a Estónia e a Islândia são os que possuem menor prevalência.

Bock SA., num estudo prospectivo duplamente cego controlado por placebo, conduzido nos EUA, mostrou que a prevalência da APLV é de 5,2%^(29, 32) em crianças com menos de 3 anos, bastante diferente dos 2,3% estimados no Projecto Integrado EuroPrevall. Esta diferença pode ser explicada pela diferença da população estudada, que no caso do estudo de Bock foram crianças com menos de 3 anos, enquanto no Projecto Integrado EuroPrevall foram adultos, com idades compreendidas entre 20 e 44 anos.

Host *et al*, num estudo sobre a prevalência de APLV em crianças dinamarquesas com menos de 30 meses, verificou que essa prevalência é de 1,1%^(29, 33).

Kucukosmanoglu *et al*, num estudo sobre a prevalência de APLV em lactentes turcos com idades compreendidas entre os 8 e os 18 meses, obtiveram um resultado menor, uma vez que a prevalência estimada é de 0,29%⁽²⁹⁾.

Tudo isto nos leva a concluir que, a prevalência de APLV é variável entre os diferentes países, talvez devido a diferenças não só genéticas, mas também ambientais e hábitos alimentares.

4.2. Incidência

A incidência da APLV estimada varia entre 0,1 e 7,5%^(16, 20, 22, 29, 34-39). Tal como na prevalência, estas diferenças devem-se às diferenças existentes entre os diversos estudos realizados, não só no que respeita ao desenho do estudo, mas também à idade e hábitos alimentares da população em estudo, tipos de manifestações clínicas incluídas, critérios de diagnóstico usados, composição dos materiais e localização geográfica^(37, 38).

Brill H., num artigo de revisão sobre APLV, verificou que a incidência desta patologia varia entre 2 e 5%, em lactentes alimentados com fórmulas^(34, 38) e entre 0,4 e 0,5% em lactentes amamentados^(34, 36-38, 40). Benhamou *et al* e Crittenden *et al* obtiveram as mesmas conclusões: a incidência de APLV varia entre 2 e 5%⁽²⁰⁾ e entre 2 e 6%⁽¹⁶⁾, respectivamente. No entanto, no segundo artigo de revisão referido, concluem ainda que a prevalência de APLV nos adultos é menor e que varia de 0,1 a 0,5%⁽¹⁶⁾.

Num outro artigo de revisão, são ainda mais específicos no que se refere à incidência de APLV em diferentes idades, afirmando que esta incidência varia de 1,9 a 2,8% em crianças com menos de 2 anos e é de, aproximadamente, 0,3% em crianças com idade superior a 3 anos⁽²²⁾.

No caso específico de Espanha, vários são os estudos realizados para estimar a incidência de APLV no país, mas os resultados obtidos são diferentes. Segundo Ara *et al*, a incidência de APLV é de 1,9%⁽³⁵⁾, já Host *et al*, referem que é de 1,2%⁽³³⁾ e, por último, Ortega *et al*, concluíram que essa incidência era de 0,36%⁽³⁹⁾.

Como foi demonstrado e tal como acontece na prevalência, a incidência da APLV é também variável de país para país, sendo uma possível justificação as diferenças genéticas, ambientais e hábitos alimentares existentes. Além disso, no mesmo país os vários estudos apontam diferentes resultados, talvez pelas diferenças existentes relativamente ao desenho do estudo, ao tamanho e características da amostra, tipo de manifestações clínicas incluídas e critérios de diagnóstico usados.

5. Sintomas da alergia às proteínas do leite de vaca

Em lactentes alimentados com fórmulas lácteas industriais, os sintomas podem aparecer no primeiro mês de idade, geralmente, uma semana após a introdução de fórmulas à base de leite de vaca⁽³⁸⁾. Os sintomas podem ocorrer minutos, horas ou dias após a exposição às PLV, dependendo do tipo de reacção envolvida^(38, 41) (tabela 1, anexo 4). A maioria dos lactentes apresenta dois ou mais sintomas, nos quais dois ou mais sistemas de órgãos estão envolvidos^(36, 38)

e, Jarvinen *et al*, num artigo de revisão, concluíram que essa percentagem varia entre 58 e 92%⁽³⁶⁾.

Cerca de 50 a 70% dos lactentes apresenta sintomas cutâneos, 50 a 60% sintomas gastrointestinais e 20 a 30% sintomas respiratórios⁽³⁸⁾.

6. Diagnóstico da alergia às proteínas do leite de vaca

A confirmação do diagnóstico de APLV é de especial importância devido à grande discrepância existente entre a descrição sintomática feita pelos pais e a confirmação científica desse diagnóstico⁽³⁴⁾.

O diagnóstico da APLV é baseado numa história clínica detalhada, no exame físico, no *Skin Prick Test* (SPT), na medição da IgE específica para as PLV do soro, no *Patch Test* atópico, na dieta de eliminação e, por último, na prova de provocação oral⁽¹⁴⁾. Apesar da variedade de meios de diagnóstico, a prova de provocação oral tem sido considerada o método de diagnóstico de referência^(12, 34).

6.1. Formas de diagnóstico

6.1.1. História Clínica e Exame Físico

Uma história clínica detalhada é muito importante, uma vez que permite a identificação dos sintomas envolvidos e fornece evidência do tipo de reacção alérgica envolvida. Geralmente, é mais útil no diagnóstico de reacções agudas do que em reacções mais tardias⁽⁴²⁾.

O exame físico do doente pode fornecer informação sobre sinais consistentes com as reacções alérgicas associadas à APLV. No entanto, a história clínica e o exame físico, por si só, não podem ser considerados uma forma de diagnóstico,

precisando de confirmação através de outros testes, como testes laboratoriais (p.e. *skin prick test*) e provas de provocação oral⁽⁴²⁾.

6.1.2. Testes laboratoriais

6.1.2.1. *Skin Prick Test* (SPT)

O *skin prick test* é um método rápido (ao fim de 15-20 minutos obtemos os resultados) e barato para detectar a sensibilização às proteínas do leite de vaca, mediada por IgE e que pode ser feito em recém-nascidos, uma vez que não tem idade mínima para poder ser realizado^(4, 20, 43). Apesar disso, em bebés a reacção será consideravelmente menor do que nos adultos⁽⁴³⁾.

Este teste baseia-se na colocação de uma gota de solução que contém o alergénio purificado sobre a pele, seguida de uma picada com a ponta de uma lanceta, para que a solução entre em contacto com a derme, com posterior análise das respostas nas várias picadas^(43, 44). Além da gota de solução que contém o alergénio são também colocadas mais duas soluções, uma solução de soro fisiológico que funciona como controlo negativo, uma vez que é uma solução para a qual não é esperada uma resposta e uma solução de histamina que funciona como controlo positivo, à qual todos os doentes devem reagir com formação de pápula. Quando o doente reage ao controlo negativo, que é indicativo de que, por alguma razão, a pele é extremamente sensível, é necessário uma precaução redobrada e, por isso, os resultados devem ser interpretados com maior cuidado. Paralelamente, é necessário ter atenção caso o doente esteja a fazer terapêutica com anti-histamínicos, pois podem bloquear o efeito da histamina, causando de forma enganadora, uma resposta negativa⁽⁴³⁾.

O teste com um nível de corte de 3 milímetros (pápula) produz o melhor valor para um acordo global com uma sensibilidade de 0,61 e uma especificidade de 0,76⁽³⁶⁾ por isso, este teste é considerado positivo quando a pápula tem um diâmetro superior a 3mm.

O valor preditivo negativo é excelente (>0,95) e pode confirmar a ausência de reacções alérgicas mediadas por IgE^(4, 20). Contudo, o valor preditivo positivo é baixo⁽⁴⁾, o que não prova necessariamente que o alimento é a causa da alergia, apenas estabelece uma sensibilidade do indivíduo ao alimento⁽²⁰⁾. É de salientar então que, este método apenas permite confirmar a ausência de reacções alérgicas. Assim sendo, faria mais sentido a sua utilização como método de rastreio e não tanto como método de diagnóstico, uma vez que o objectivo do diagnóstico é a confirmação de doença.

As reacções não mediadas por IgE não podem ser avaliadas pelo *skin prick test* e requerem a realização de provas de provocação oral para que se consiga identificar o antigénio alimentar⁽⁴⁾.

6.1.2.2. Níveis de IgE específica para PLV no soro

Os níveis de IgE específica para as PLV no soro é um teste que mede a quantidade de IgE que circula no sangue e que o sistema imunitário produziu contra o alergénio, neste caso as PLV⁽⁴⁵⁾. Pode ser usado em alternativa ao *skin prick test* para detectar APLV, mediada por IgE, apesar das referências laboratoriais variarem bastante⁽⁴⁾. Tal como acontece no *skin prick test*, a sensibilização pode existir sem que se verifiquem reacções clínicas e o teste não pode ser utilizado para o diagnóstico de alergia às proteínas do leite de vaca, sem considerar a história clínica⁽²⁰⁾.

O teste é realizado através da recolha de uma pequena amostra de sangue, para posterior análise e os resultados estão disponíveis, normalmente, 7 a 14 dias após ter sido realizada a colheita⁽⁴⁵⁾.

Este teste é particularmente útil quando o doente tem um elevado risco de choque anafilático; quando tem eczema atópico extenso que impossibilita a realização de testes cutâneos; e, por último, quando o doente toma anti-histamínicos e não podem ser interrompidos devido à gravidade dos sintomas⁽⁴⁵⁾.

Os níveis de IgE específica para as PLV devem ser quantificados em kU_A/L (as unidades são kU/L para a IgE total e kU_A/L para IgE específica para um alérgeno, neste caso, para as proteínas do leite de vaca)⁽⁴⁾.

Segundo a *British Allergy Foundation*, as reacções alérgicas podem ser divididas em várias classes (0-6), segundo os níveis de IgE específica para o antigénio. Por exemplo, classe 0 indica um resultado negativo (<0,35 kU_A/L); a classe 1 (0,35-0,69 kU_A/L), revela baixa sensibilidade e a classe 6 (>100 kU_A/L), que indica uma elevada sensibilidade. Assim sendo, o teste é considerado positivo quando os níveis de IgE são superiores a 0,35 kU_A/L⁽⁴⁵⁾.

Baixos níveis de IgE específica para as PLV podem ser encontrados em pessoas saudáveis, sem reacções ao leite de vaca⁽⁴⁾, enquanto que níveis elevados de IgE específica para as PLV se correlacionam com um aumento da probabilidade de uma reacção clínica⁽²⁰⁾.

Apesar da elevada sensibilidade deste teste, um pequeno número de doentes continuam a apresentar reacções clínicas, quando a IgE específica no soro está indetectável. Assim, quando há uma grande implicação de reacções clínicas, mesmo com IgE específica negativa, torna-se necessária a realização de uma prova de provocação oral para confirmar a ausência de alergia⁽²⁰⁾.

6.1.2.3. *Patch Test* Atópico

O *patch test* atópico é utilizado para o diagnóstico da APLV não mediada por IgE, que ocorre mais tardiamente (até dias após a exposição às PLV)⁽⁴⁾. Este teste baseia-se na resposta cutânea mediada por células após aplicação epicutânea do alergénio, neste caso das PLV⁽⁴⁾.

Este teste juntamente com o *skin prick test* e os níveis de IgE melhoraram a precisão do diagnóstico, reduzindo a necessidade de provas de provocação orais⁽⁴⁾.

Este teste baseia-se na colocação dos alergénios preparados em concentrações adequadas, em discos com 1 centímetro de diâmetro. Estes discos são posteriormente colocados sobre a pele e fixados com fita adesiva hipoalergénica, durante 48 horas. Na pele é feita uma identificação adequada e o doente é aconselhado a manter a pele seca. Após as 48 horas, os discos são retirados e a pele é re-examinada, analisando qualquer inchaço ou vermelhidão que possam existir⁽⁴⁶⁾.

A interpretação deste teste não é tão simples quanto parece, uma vez que são necessários alguns cuidados, como controlar antecipadamente sintomas de dermatite de contacto, uma vez que podem falsear os resultados obtidos. Além disso, no caso de uso de cremes esteróides, este deve ser interrompido 3 a 4 semanas antes da realização do teste, porque podem adulterar a resposta do teste⁽⁴⁶⁾.

Assim, a interpretação dos resultados do teste deve ser feita tendo por base a história do doente e não isoladamente⁽⁴⁶⁾.

6.1.3. Dieta de Eliminação

A dieta de eliminação é também importante para o diagnóstico de reacções não mediadas por IgE, mais tardias⁽⁴⁾ e consiste na eliminação da dieta de leite e derivados e de todos os alimentos que possam conter vestígios de leite de vaca, de modo a que haja uma eliminação completa das PLV⁽⁴⁷⁾.

A eliminação do alergénio da dieta, além de ser um método de diagnóstico da APLV, é também um dos tratamentos usados e, por isso mesmo, este tema irá ser desenvolvido mais à frente neste trabalho.

6.1.4. Prova de Provocação Oral

Em doentes em que os resultados do *skin prick test* e da medição dos níveis de IgE específica para as PLV colocam dúvidas, a confirmação do diagnóstico apenas pode ser conseguida através de uma prova de provocação oral⁽⁴⁾, antecedida por uma dieta de eliminação de 2 a 4 semanas⁽¹⁴⁾.

As provas de provocação podem ser, abertas ou cegas. Nas provas de provocação abertas, tanto os profissionais que estão a realizar a prova como os pais sabem que a criança está a ingerir leite de vaca e em que quantidades⁽¹³⁾. No que se refere às provas cegas, as duplamente cegas são as mais específicas no diagnóstico de APLV⁽⁴⁸⁾ e são projectadas para omitir essa informação, por isso tanto os profissionais como os pais não sabem que a criança está a ingerir leite, nem em que quantidades⁽¹³⁾. Este tipo de prova é realizado com placebo e a amostra é escolhida aleatoriamente⁽¹³⁾.

As provas de provocação, duplamente cegas, controladas por placebo são superiores às provas de provocação abertas, sendo por isso muito utilizadas e consideradas como padrão⁽¹³⁾. Este tipo de prova elimina o viés associado aos

profissionais e aos pais, que poderia interferir numa correcta interpretação da prova de provocação⁽⁴⁸⁾. No entanto, são difíceis de realizar, requerem uma preparação extensiva e são dispendiosos⁽¹³⁾.

Os protocolos das provas de provocação oral têm por base um aumento gradual da dose oral de alergénio ingerida, começando por uma dose muito baixa. As doses são administradas em intervalos pré-definidos até aparecerem os primeiros sintomas. O procedimento é interrompido quando aparecem sintomas clínicos (teste positivo) ou quando o doente já ingeriu uma quantidade considerável de leite de vaca, sem qualquer tipo de reacção (teste negativo). Estas provas são, geralmente, realizadas no hospital, devido ao elevado risco de anafilaxia. No entanto, caso o doente apresente reacções alérgicas leves e *skin prick test* negativo, como o risco de uma reacção grave ou anafilaxia é reduzido, a prova de provocação pode ser realizada em casa⁽⁴⁾.

6.2. Algoritmo para o diagnóstico

O algoritmo de diagnóstico é uma sequência de instruções que se deve seguir para se conseguir chegar a um diagnóstico e, no caso da APLV, difere entre lactentes amamentados e lactentes alimentados com fórmulas.

6.2.1. Algoritmo para o diagnóstico de APLV em lactentes amamentados

Quando aparecem sinais de alergia às PLV, em lactentes amamentados, é aconselhado realizar uma cuidadosa exclusão de produtos lácteos e outros produtos que possam conter PLV da dieta materna, durante 2 a 4 semanas. Durante este período, a mãe necessitará de suplementação de cálcio (1000mg/dia)^(12, 27).

Se os sintomas melhorarem significativamente ou até desaparecerem, durante a dieta de eliminação, deve reintroduzir-se um alimento por semana na dieta da mãe. Quando esta reintrodução é realizada com sucesso, não se verificando o aparecimento de sintomas, a dieta de eliminação deve ser suspensa^(12, 27).

O reaparecimento dos sintomas é indicativo de APLV e, por isso, a mãe deve manter a dieta de eliminação enquanto amamentar, bem como a suplementação de cálcio. No caso de já se ter feito a diversificação alimentar é necessário ter atenção para que os alimentos sejam isentos de PLV^(12, 27).

Caso a dieta de eliminação falhe, ou seja, não ocorra melhoria dos sintomas, a mãe deve restabelecer a sua dieta normal e devem considerar-se outros possíveis alergénios⁽²⁷⁾.

Formas de APLV mais severas são raras em lactentes amamentados, no entanto, se aparecerem estas formas, a ingestão de alimentos que contenham PLV pode exacerbar os sintomas. Nestes casos, é necessário consultar o pediatra especialista para que este faça um correcto diagnóstico, assim como o tratamento mais adequado ao caso em questão⁽²⁷⁾ (figura 3, anexo 5).

6.2.2. Algoritmo para o diagnóstico em lactentes alimentados com fórmulas

O algoritmo de diagnóstico difere de acordo com a severidade dos sintomas.

Se o lactente apresentar sintomas leves a moderados, deve realizar-se uma dieta de eliminação durante 2 a 4 semanas, iniciando uma fórmula isenta de PLV^(12, 27). Segundo as orientações internacionais, esta fórmula terapêutica é tolerada por, pelo menos 90% dos lactentes (com 95% de confiança). Estes requisitos são preenchidos por algumas fórmulas extensamente hidrolisadas

(FEH) e por fórmulas elementares (baseadas em aminoácidos) (FAA), devendo as primeiras serem sempre a escolha inicial. As FAA são apenas indicadas se a criança recusar as FEH e aceitar as FAA, se os sintomas não melhorarem com as FEH e, por último, se a razão custo/benefício favorecer a FAA em detrimento das FEH. Durante a dieta de eliminação, todos os alimentos complementares devem ser interrompidos. Caso não seja possível, a dieta não deve conter PLV, ovo de galinha, proteína de soja ou amendoim⁽²⁷⁾.

Se os sintomas melhorarem substancialmente ou até mesmo desaparecerem após a dieta de eliminação, deve ser realizada uma prova de provocação oral aberta com fórmula láctea, com supervisão médica. Se a prova for positiva, os sintomas de APLV reaparecem e o diagnóstico é confirmado. A criança deve manter-se numa dieta de eliminação usando FEH ou FAA, entre os 9 e os 12 meses, e durante pelo menos 6 meses. Ao fim deste tempo, a prova de provocação é então repetida e, se possível, são realizados testes laboratoriais. Se a prova for negativa, a criança não desenvolve sintomas, podendo recomeçar a sua dieta normal uma semana após ter realizado a prova de provocação, tendo, no entanto, de ser monitorizada. Além disso, os pais devem ser prevenidos de que podem surgir reacções mais tardias, que podem ocorrer dias depois da prova de provocação^(12, 27).

Se o lactente apresentar sintomas severos, deve consultar um especialista e começar uma dieta de eliminação com uma FAA. Nestes casos, a prova de provocação oral é contra-indicada⁽²⁷⁾ (figura 4, anexo 6).

7. Tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca

Actualmente não existe cura para a APLV, uma vez que os tratamentos disponíveis não curam, nem proporcionam uma remissão a longo prazo^(2, 16). O único tratamento realmente efectivo é a eliminação das PLV da dieta^(4, 11, 16, 47). No entanto, outros tratamentos são realizados na APLV, como por exemplo, a utilização de FEH, de fórmulas hidrolisadas à base de proteínas de arroz (FHPA) e de FAA, como substitutos do leite de vaca; as provas de provocação, abertas ou cegas, com o objectivo de induzirem a tolerância e injeção de adrenalina, utilizada em casos mais graves. Estas formas de tratamento são principalmente utilizadas em lactentes alimentados com fórmulas, uma vez que, em lactentes amamentados, o tratamento utilizado é a dieta de eliminação na mãe, só se utilizando as FEH, FAA e FHPA, mais tarde, quando se inicia a diversificação alimentar.

Por outro lado, o leite de outros mamíferos (cabra, burro, ovelha) não são nutricionalmente adequados e podem provocar uma reactividade cruzada entre as suas proteínas e as PLV⁽¹⁴⁾.

7.1. Dieta de eliminação

A dieta de eliminação baseia-se na exclusão das PLV da dieta, o que pressupõe a exclusão de leite e produtos lácteos, bem como de outros produtos que contenham leite na sua composição (tabela 2, anexo 7). Esta é uma tarefa difícil, que exige uma educação intensa e contínua. No entanto, ocasionalmente pode ocorrer uma exposição inevitável às PLV, mesmo que seja em pequenas quantidades⁽⁴⁷⁾.

Esta dieta deve ser realizada com acompanhamento de um profissional de saúde especializado, uma vez que o desequilíbrio da dieta pode causar problemas nutricionais, como deficiências específicas e suas consequências a longo prazo. É de especial importância fazer uma alimentação equilibrada, variada e completa, apesar das exclusões, para que a criança possa ter um desenvolvimento estatura-ponderal adequado⁽⁴⁷⁾.

Para que a eliminação seja feita correctamente não se deve interromper o cumprimento da dieta e deve-se cumprir rigorosamente a selecção de alimentos permitidos, bem como a sua forma de preparação. É fundamental tentar variar ao máximo os alimentos e suas formas de preparação; tentar não ter alimentos proibidos em casa e optar por preparações caseiras, uma vez que é mais fácil evitar a exposição involuntária às PLV. No entanto, no caso das refeições realizadas fora de casa, devem ser escolhidas preparações mais simples e questionar os funcionários acerca das suas preparações. Há ainda outro aspecto que deve ser tido em conta, tanto em casa como fora, que é a contaminação cruzada, pois pode levar a uma exposição involuntária às PLV^(12, 47).

Além de todos os cuidados mencionados anteriormente, é também muito importante ler cuidadosamente os rótulos, uma vez que os alimentos podem conter algum ingrediente que tenha na sua composição PLV^(12, 47) (tabela 3, anexo 8).

No que se refere aos alimentos que são permitidos, o leite deve ser substituído por fórmulas especiais (FEH, FAA ou FHPA). Quanto à carne, são permitidas todas as variedades e formas de preparação, o mesmo acontecendo com o pescado. Os ovos também são permitidos, inteiros ou apenas a clara, mas em preparações caseiras: com vegetais, em saladas, suflé, omeleta, tortilha, entre

Porto, 2010

outros. Nos legumes e hortaliças também não existem quaisquer restrições quanto à variedade e às formas de preparação, no entanto, as frituras devem ser evitadas. Os cereais, derivados e tubérculos são também permitidos mas é importante ter atenção ao pão e às bolachas, para que não contenham leite na sua composição. São permitidas várias formas de confecção, mas tendo atenção para não adicionar queijo ralado. No que respeita à fruta, são permitidas todas as variedades e diferentes formas de preparação, como cruas, cozidas (em vapor, no forno, compota), em salada, com gelatina e enlatadas. Quanto às gorduras, são permitidos, o óleo de girassol, o azeite e a margarina 100% vegetal. Além disso, são também permitidos caldos caseiros, sal de mesa e condimentos, infusões (café e tisanas), água (mineral ou com sabores), gasosas e sumos, gelatina, gelados de água, pipocas, caramelos de fruta ácidos, batatas fritas, azeitonas, *pickles* e cacau amargo⁽⁴⁷⁾.

7.2. Fórmulas hipoalergénicas

As fórmulas extensamente hidrolisadas são compostas por uma misturas de péptidos e aminoácidos produzidos através de caseína ou proteínas do soro de leite de vaca pré-digeridas^(20, 34) e são toleradas por 90% das crianças com APLV^(4, 12, 14, 20, 27, 34). No entanto, os restantes 10% não vão tolerar estas fórmulas, provavelmente devido aos maiores péptidos e moléculas proteicas presentes nas fórmulas e que ainda possuem uma alergenicidade residual^(4, 27).

Na Europa, estas fórmulas são utilizadas como primeira linha de tratamento para a APLV, excepto em casos em que existem múltiplas alergias alimentares, que requerem a utilização de FAA⁽⁴⁾.

As FAA são constituídas por aminoácidos, que tornam a sua alergenicidade muito reduzida, tendo uma eficácia de, aproximadamente, 99%⁽³⁴⁾. Alguns autores consideram-nas uma fórmula não alérgica^(14, 49), no entanto, estas fórmulas contêm algum material potencialmente alérgico, como por exemplo, a lecitina de soja⁽³⁴⁾. Estas fórmulas são seguras e nutricionalmente adequadas na promoção do aumento de peso e no crescimento e são utilizadas em alternativa às FEH quando estas não permitem a melhoria dos sintomas⁽²⁷⁾, quando a criança tem múltiplas alergias alimentares⁽²⁰⁾, quando a criança recusa as FEH e aceita as FAA⁽²⁷⁾ ou quando há atraso no crescimento⁽²⁰⁾. Por outro lado, estas fórmulas também têm desvantagens, têm um paladar amargo^(14, 34, 50) e uma baixa palatabilidade⁽⁵⁰⁾ e, além disso, possuem um elevado custo⁽¹⁴⁾.

Uma outra opção que tem vindo a ser estudada é utilização de FHPA, que tal como as FEH e FAA são toleradas pelas crianças com APLV^(14, 50), uma vez que possuem uma baixa alergenicidade⁽⁵⁰⁾. De acordo com as orientações actuais, as FHPA são toleradas por mais de 90% das crianças com APLV. A reduzida alergenicidade destas fórmulas deve-se à hidrólise das proteínas do arroz que diminui a capacidade de ligação à IgE. Estas podem ser usadas como fonte proteica em crianças com alergias alimentares múltiplas⁽⁵⁰⁾. As FHPA possuem uma boa palatabilidade e mantêm um crescimento adequado, nos primeiros 4 meses de vida⁽⁵⁰⁾ e podem ser uma opção em casos, em que se tem de considerar o sabor e custo⁽¹⁴⁾. No entanto, há um ponto a considerar que é a preocupação existente quanto aos níveis de arsénio existentes em bebidas de arroz, principalmente o arsénio inorgânico, que é o mais perigoso. Apesar de não haver regulamentos na União Europeia quanto ao conteúdo em arsénio nos alimentos, no Reino Unido, há um limite de 1mg de arsénio por quilograma de

Porto, 2010

Liliana Marlene Oliveira Teixeira

alimento. No entanto, um estudo que visava analisar o conteúdo em arsénio das FHPA mostrou que este é 6,4 vezes menor do que os valores de arsénio existentes nas bebidas de arroz e que o arsénio inorgânico é 6 vezes menor do que o encontrado nas mesmas bebidas. Apesar de tudo isto, as FHPA são consideradas uma alternativa adequada e segura às FEH, para crianças com APLV⁽⁵⁰⁾.

Nestes casos de APLV não é aconselhada a utilização de fórmulas à base de soja, como primeira linha de tratamento, em crianças com menos de 6 meses, devido ao elevado risco de alergia à soja⁽⁴⁾, uma vez que se verifica uma reactividade cruzada entre PLV e proteína de soja em cerca de 70-80% das casos⁽¹²⁾ e também porque se levantam várias questões quanto à adequação desta fórmula a esta faixa etária⁽⁴⁾.

7.3. Indução de Tolerância Oral

Recentemente muitos são os estudos publicados que mostram a dessensibilização ou indução da tolerância, como um tratamento alternativo para quem não consegue adquirir a tolerância espontaneamente⁽⁵¹⁾. A tolerância é um estado em que não se verifica resposta do sistema imunitário, induzido pela administração oral prévia dos antigénios, ou seja, do leite de vaca⁽³⁶⁾. Existem várias abordagens para adquirir tolerância, como a imunoterapia subcutânea (ITSC), a imunoterapia sublingual (ITSL) e a imunoterapia oral (ITO). No entanto, para o leite é utilizada a ITO⁽²⁾, com a indução de tolerância oral específica (ITOE).

Os protocolos de ITOE têm por base um aumento gradual da ingestão de leite e, normalmente, são realizados em 2 fases. Uma primeira fase, em que a criança

permanece no hospital e se faz um rápido aumento da dose de leite ingerida por dia e uma segunda fase, realizada em casa, em que há um aumento gradual da ingestão de leite^(15, 52, 53). Nesta segunda fase são dadas instruções aos pais de como fazer o aumento gradual da dose e como controlar reacções adversas que possam ocorrer. Em ambas as fases, há controlo das reacções adversas, no hospital são administrados anti-histamínicos a todas as crianças e estão disponíveis kits de emergência para todas. Em casa, os pais têm disponível adrenalina injectável, bem como uma linha telefónica disponível 24h por dia⁽¹⁵⁾. O protocolo é interrompido se a criança apresenta reacções adversas graves⁽¹⁵⁾. Contudo, outros autores utilizam protocolos diferentes do descrito anteriormente, utilizando doses e intervalos de tempo diferentes.

Skripak *et al*, realizou o primeiro estudo de imunoterapia oral, duplamente cego, controlado por placebo, para alergia às proteínas do leite de vaca em crianças^(2, 53). Estes autores verificaram que houve um aumento do limiar a partir do qual se verificam reacções ao leite de vaca. Apesar de tudo, não ficou claro se as crianças se teriam tornado tolerantes ou se estariam dessensibilizadas transitoriamente, havendo risco de reacções numa futura exposição. Neste estudo não se verificaram alterações nos níveis de IgE específica, ao contrário de outros estudos. As reacções adversas foram comuns, no entanto, as reacções severas permaneceram num intervalo que os autores consideraram aceitável⁽⁵³⁾.

Longo *et al*, num estudo que visava avaliar a segurança e eficácia da ITOE, em crianças com reacções severas e níveis elevados de IgE específica para as PLV, verificaram que a ITOE pode ser alcançada numa percentagem significativa destas crianças. Cerca de 36% dos doentes conseguiram adquirir tolerância total ($\geq 150\text{mL}$), estando capacitados para ingerir leite e produtos lácteos, sem qualquer

Porto, 2010

tipo de restrição. Paralelamente, 54% das crianças, apesar de não adquirirem tolerância total, conseguiam tolerar pequenas quantidades de leite (5-150mL), o que é um resultado importante, uma vez que diminui os riscos associados a uma exposição acidental a pequenas quantidades de leite de vaca. Apenas 10% das crianças não estavam aptas a completar o protocolo, devido a sintomas respiratórios e gastrointestinais. Tal como, Skripak *et al*, estes autores também não conseguiram concluir se se tratava de tolerância ou se de dessensibilização transitória, por isso foi aconselhada a ingestão constante de leite, após o ITOE. À semelhança de outros estudos, também neste se verificaram reacções adversas, que eram controladas através da administração de anti-histamínicos e de adrenalina⁽¹⁵⁾.

Meglio *et al*, num estudo sobre a dessensibilização de crianças com alergia severa às PLV mediada por IgE, conseguiram dessensibilizar 71,4% das crianças, que atingiram uma ingestão diária de 200mL de leite e cerca de 14,3% que adquiriram tolerância parcial, uma vez que toleravam a ingestão de pequenas quantidades de leite (40-80mL/dia)⁽⁵²⁾. Um outro estudo realizado pelo mesmo autor, verificou que o protocolo de dessensibilização tinha um sucesso total ou parcial, em 85% das crianças e que houve uma redução na IgE específica para as PLV, que pode ser considerado um indicador de tolerância ao leite de vaca⁽⁵⁴⁾.

Staden *et al*, num estudo para avaliar a eficácia da ITOE, verificaram uma eficácia de 36% na indução de tolerância total e de 64% na indução tolerância parcial. Apesar de tudo, tal como observado noutros estudos, também neste não se conseguiu concluir se estavam perante uma tolerância permanente ou uma dessensibilização temporária. Além disso, verificaram uma associação entre a diminuição da IgE específica para as PLV e o desenvolvimento de tolerância⁽⁵⁵⁾.

Por tudo isto, podemos constatar que a indução de tolerância oral específica pode ser um tratamento alternativo, uma vez que é eficaz no desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca. Apesar de em algumas crianças a tolerância ser apenas parcial, isso permite-lhes uma melhoria substancial na qualidade de vida, uma vez que diminui significativamente o risco de reacções severas em situações de exposição accidental ao leite de vaca⁽⁵⁵⁾.

7.4. Tratamento de emergência

O tratamento de emergência inclui a utilização de anti-histamínicos, para reacções cutâneas ou digestivas moderadas e de adrenalina auto-injectável, para reacções respiratórias e sistémicas (anafilaxia)⁽²⁰⁾.

A adrenalina é o tratamento escolhido para a anafilaxia^(4, 56, 57). Quando a anafilaxia ocorre num serviço de saúde, este tratamento de emergência é acompanhado por um profissional de saúde. Neste caso, a adrenalina pode ser administrada de duas formas diferentes: intramuscular ou endovenosa. Quando a anafilaxia ocorre na comunidade, a adrenalina encontra-se disponível em canetas auto-injectáveis com uma dose única, para administrar na parte antero-lateral da coxa⁽⁵⁷⁾.

A adrenalina é um agonista α - e β -adrenérgico, agindo sobre dois receptores diferentes e os seus efeitos são a vasoconstrição, o aumento da resistência vascular periférica, diminuição do edema da mucosa, efeito inotrópico e cronotrópico (aumento da força de contracção e frequência cardíacas, respectivamente), broncodilatação e diminuição da libertação de mediadores dos mastócitos e basófilos⁽⁵⁷⁾.

8. Prognóstico

O prognóstico, ou seja, a previsão ou juízo médico acerca da duração, evolução e término da alergia às PLV depende da idade do doente e dos níveis de IgE específica que o doente tinha aquando do diagnóstico^(27, 58).

A APLV, normalmente, é transitória, uma vez que com o tempo as crianças acabam por adquirir tolerância^(13, 59, 60). Cerca de 80% das crianças com APLV tornam-se tolerantes perto do terceiro ano de vida⁽⁵⁸⁾ e que cerca de 80-90% até aos 5 anos^(16, 61).

Host *et al*, num estudo sobre o prognóstico da APLV, verificou que 56% das crianças com APLV recuperavam totalmente no primeiro ano de vida, 77% aos 2 anos, 87% aos 3 anos, 92% dos 5 aos 10 anos e, por fim, 97% aos 15 anos⁽⁶¹⁾. No entanto, noutros estudos foram obtidos resultados diferentes dos referidos anteriormente, verificando que 15% das crianças, em que havia sido diagnosticada APLV mediada por IgE, permanecem sensibilizadas às PLV aos 8 anos de idade^(13, 62).

Sheck *et al*, num estudo cujo objectivo era verificar se os níveis de IgE poderiam ser preditivos da aquisição de tolerância, verificou que existia uma relação entre a gradação da diminuição da concentração da IgE específica, ao longo do tempo, e a tendência para desenvolver tolerância^(58, 60), uma vez que a concentração de IgE específica é menor no grupo de crianças que se tornam tolerantes comparada com os que permanecem sensibilizados^(59, 60). Assim, crianças com APLV não mediada por IgE têm melhor prognóstico, uma vez que se verificou que recuperam mais cedo do que as crianças que possuem APLV mediada por IgE^(38, 59, 63).

Martorell *et al*, num estudo para monitorizar a IgE específica para as PLV, com o objectivo de verificar se esta poderia ser preditiva do desenvolvimento de tolerância, além de obterem resultados semelhantes a Sheck *et al*, verificaram que a caseína parece desempenhar um papel importante na alergia persistente, sendo a proteína que melhor discrimina a existência de alergia persistente ou tolerância⁽⁶⁰⁾.

9. Factores de Risco

A evidência não é clara quanto aos factores específicos que são importantes para determinar a tendência do indivíduo para desenvolver alergia alimentar⁽⁶⁴⁾.

Muitos são os factores de risco para as alergias alimentares que se têm vindo a estudar. No caso da APLV considera-se que os factores de risco são os mesmos das alergias alimentares em geral. Assim, ao longo deste tema iremos abordar os factores de risco para as alergias, considerando que também são os factores de risco para a APLV.

A história familiar de atopia é um forte factor de risco para o desenvolvimento de alergia, no entanto, o mecanismo pelo qual ocorre ainda não é bem compreendido. Além disso, também se pensa haver uma susceptibilidade genética para desenvolver alergia alimentar, uma vez que se verificou que a prevalência de doença alérgica em pais de indivíduos afectados é superior à que se verifica em pais de indivíduos não afectados^(64, 65). No entanto, apenas um pequeno número de estudos investigou a associação entre as características genéticas e a susceptibilidade às alergias alimentares⁽⁶⁴⁾. Crittenden *et al*, referem que a APLV tem uma forte prevalência hereditária e que a história familiar de

atopia é o melhor factor preditivo para identificar crianças em risco de desenvolver APLV⁽¹⁶⁾.

Um outro factor de risco pode ser o início tardio da diversificação alimentar, que parece estar associado a um elevado risco de desenvolver doença alérgica. A Academia Pediátrica Americana (APA) recomenda que a diversificação alimentar em lactentes com elevado risco de desenvolver alergia não deve ocorrer para além dos 4-6 meses e o leite de vaca não mais que os 12 meses de idade⁽⁶⁴⁾. No entanto, no caso do leite de vaca, estudos defendem que se a introdução deste for precoce, há um aumento do risco de APLV⁽⁴¹⁾.

A imaturidade da barreira intestinal é um outro factor de risco. A melhoria dos cuidados de higiene e diminuição das infecções na criança, leva a uma diminuição da exposição a microrganismos, o que proporciona uma melhor maturação do sistema imunitário da criança durante os primeiros anos de vida^(4, 66), impedindo o desenvolvimento de uma resposta imunológica⁽⁴⁾, o que confere protecção contra a alergia⁽⁴¹⁾. Além disso, estudos revelam que diferenças na flora microbiana intestinal precedem o desenvolvimento de atopia^(4, 66) e que, a colonização precoce do tracto intestinal por uma flora microbiana intestinal apropriada⁽⁶⁴⁾, constituída maioritariamente por bifidobactérias do que por clostrídios⁽⁶⁷⁾, é importante para a maturação saudável do sistema imune, incluindo uma adequada programação de tolerância oral a antigénios alimentares⁽⁶⁴⁾.

No que respeita à exposição precoce e breve ao leite de vaca, não existe consenso se será ou não um factor de risco para o desenvolvimento de doença atópica. Estudos como o de Jong *et al*, mostram que não existe associação entre a exposição precoce e o desenvolvimento de doença atópica, enquanto estudos como o de Saarinen *et al*, concluem o contrário e verificam que a suplementação

Liliana Marlene Oliveira Teixeira Porto, 2010

com leite de vaca nas maternidades está associada a um aumento do risco de APLV aos 18 meses^(65, 68).

Por tudo isto, podemos verificar que existem vários factores de risco que condicionam e que podem intervir na APLV, mas ainda não existe uma evidência concreta e forte acerca dos mecanismos envolvidos. Mais estudos são necessários para aumentar o conhecimento nesta temática.

10. Prevenção

A prevenção da alergia às proteínas do leite de vaca pode ocorrer a três níveis, primário, secundário e terciário⁽⁶⁹⁾.

A prevenção primária pretende evitar a sensibilização às PLV, através da aplicação de medidas preventivas precoces, a todas as crianças⁽⁶⁹⁾.

A prevenção secundária ocorre quando já existe sensibilização, e pretende evitar ou atrasar a ocorrência de sintomas. Estas medidas têm como grupo-alvo crianças com início precoce de sintomas ligeiros, na fase inicial da doença⁽⁶⁹⁾.

A prevenção terciária tem como objectivo a redução da frequência e/ou gravidade dos sintomas e a progressão da APLV. É importante referir que a sensibilização às PLV, nos primeiros anos, pode preceder o desenvolvimento de APLV, mas também pode corresponder apenas a uma fase normal e transitória no processo de aquisição de tolerância⁽⁶⁹⁾.

O aleitamento materno exclusivo durante 4-6 meses parece ter um efeito protector na diminuição da incidência de APLV. Outros estudos demonstraram que esse efeito protector não se verifica quando o aleitamento materno exclusivo é inferior a 4 meses^(16, 17, 36, 37, 41, 64, 69). A principal vantagem da amamentação na redução da sensibilização e dos sintomas de APLV, em bebés já sensibilizados, é

a relativa escassez de antigénios no leite materno. Além disso, estudos sugerem que crianças amamentadas recebem pequenas quantidades de Imunoglobulina A (IgA) específica para as PLV. É importante notar que a IgA específica é considerada um dos factores protectores ao nível da mucosa intestinal e a sua falta pode levar a um aumento da exposição da mucosa intestinal às PLV⁽³⁶⁾. Apesar disso, pequenas quantidades de PLV ingeridas pela mãe podem ser transferidas para o lactente, através do leite materno e, por isso, a amamentação exclusiva não elimina totalmente o risco de desenvolver APLV⁽¹⁶⁾.

Outra medida preventiva é a utilização de fórmulas hipoalergénicas, combinadas com a evicção de proteínas do leite de vaca e de alimentos sólidos, nos primeiros 4 meses de vida⁽⁶⁹⁾, para substituir o uso de fórmulas lácteas, que possuem PLV intactas⁽¹⁶⁾.

Os alimentos sólidos e leite de vaca não devem ser introduzidos nem precocemente, nem tardiamente, considerando-se os 4-6 meses e os 12 meses, respectivamente, a idade ideal para fazer esta introdução^(64, 70).

Cada vez mais se tem vindo a falar do efeito preventivo da utilização de probióticos (microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício para a saúde do hospedeiro⁽⁶⁶⁾), em crianças com elevado risco atópico, no entanto, não existe evidência suficiente para que se recomende o uso de probióticos na terapêutica de APLV^(64, 71, 72). Savilahti *et al*, verificaram que a modulação das bactérias comensais do intestino com os probióticos tem um efeito sobre a prevenção e tratamento da alergia⁽⁷³⁾, uma vez que diminuem as citocinas inflamatórias e melhoram a permeabilidade intestinal⁽⁶⁶⁾. Contudo, os efeitos têm sido variáveis, dependendo do tratamento. Assim, o tratamento ideal tem ainda muitas variáveis⁽⁷³⁾.

Desta forma, podemos constatar que existem várias medidas que ajudam na prevenção da APLV e que podem actuar em diferentes níveis. Apesar disso, nenhuma é 100% eficaz, nem consegue evitar totalmente o desenvolvimento de APLV.

Considerações Finais

A alergia às proteínas do leite de vaca é uma reacção de hipersensibilidade às PLV, onde intervêm mecanismos imunológicos e que pode incluir reacções mediadas ou não mediadas por IgE. Os principais alergénios presentes no leite de vaca são a b-Lg, a-Lac e as caseínas.

A prevalência de APLV é mais elevada durante o 1º ano de vida, sendo influenciada por diversos factores, como genética, ambiente e hábitos alimentares da mãe e da criança, levando a variações de prevalência entre os vários países.

Os sintomas podem ocorrer minutos, horas ou dias após a exposição às PLV e os mais frequentes são os cutâneos (50 a 70%), seguidos dos gastrointestinais (50 a 60%) e, por último, os respiratórios (20 a 30%). O correcto diagnóstico de APLV é de especial importância, uma vez que evita restrições alimentares desnecessárias, prevenindo consequências ao nível do desenvolvimento da criança. O diagnóstico pode ser feito através de vários testes, como história clínica e exame físico, testes laboratoriais, dieta de eliminação e prova de provocação oral. Apesar da variedade de meios de diagnóstico, a confirmação do diagnóstico apenas pode ser conseguida através da prova de provocação oral, antecedida por uma dieta de eliminação de 2 a 4 semanas. O algoritmo de diagnóstico varia entre os lactentes amamentados e os lactentes alimentados com fórmulas e também com a severidade dos sintomas.

Actualmente não existe cura para a APLV, no entanto, vários são os tratamentos existentes, como dieta de eliminação, fórmulas hipoalergénicas, indução de tolerância oral e tratamento de emergência. No que se refere ao prognóstico, cerca de 80% das crianças com APLV recuperam até ao 3º ano de vida e o prognóstico é mais grave em crianças com APLV mediada por IgE. Vários são os factores de risco que influenciam o desenvolvimento de APLV, desde história familiar de atopia, início tardio da diversificação alimentar, imaturidade da barreira intestinal e exposição precoce ao leite de vaca. A prevenção pode ser feita em vários níveis: primário, secundário e terciário, tendo o nível primário como objectivo evitar a sensibilização e os outros o de atrasar a ocorrência e a gravidade dos sintomas. Algumas das medidas preventivas que podem ser aplicadas são o aleitamento materno exclusivo durante 4-6 meses ou, na sua impossibilidade, a utilização de fórmulas hipoalergénicas; iniciação da diversificação alimentar entre os 4-6 meses e, por último, o uso de probióticos. Relativamente aos probióticos, ainda não existe evidência suficiente acerca do seu efeito benéfico e protector, pelo que ainda é duvidosa a sua recomendação.

Um conhecimento aprofundado desta patologia e a intervenção precoce de todos os profissionais de saúde é essencial para o sucesso na sua prevenção, demonstrando ser a melhor forma de tratamento.

Será ainda pertinente abordar a dúvida que tem vindo a ser levantada recentemente: será que o aumento da poluição poderá estar relacionado com o aumento da sensibilização aos alérgenos alimentares, sendo responsável pelo aumento da incidência de alergias alimentares? Esta é uma questão que permanece por esclarecer e mais estudos são necessários para que se possam obter conclusões sustentadas.

Referências Bibliográficas

1. Johansson SGO, Thomas B, Ronald D, Peter SF, Bobby QL, Richard FL, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 113(5):832-36.
2. Wang J, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009; 1(1):19-29.
3. Mahan L. Medical Nutrition Therapy for Food Allergy and Food Intolerance. In: Krause's Food & Nutrition Therapy. 12 ed.: Elsevier; 2007. p. 739-63.
4. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust*. 2006; 185(7):394-400.
5. Cruz NV, Wilson BG, Fiocchi A, Bahna SL. Survey of physicians' approach to food allergy, Part 1: Prevalence and manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(4):325-33.
6. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20(7):642-7.
7. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5):805-19; quiz 20.
8. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(3):638-46.
9. Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*.
10. EuroPrevall - Project Summary [Homepage]. Institute of Food Research. Disponível em: <http://www.europrevall.org/Summary/Summary.html>. [citado em: 2010 Jun 30].
11. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):56-60.
12. Marina O, Fernandez A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB, et al. [Cow's milk protein allergy: proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy]. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):459-67.
13. Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(8):891-6.
14. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 36(1):5.
15. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2):343-7.
16. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24(6 Suppl):582S-91S.
17. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121(1):183-91.

18. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 56 Suppl 67:105-8.
19. Oranje AP, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):52-5.
20. Benhamou AH, Schappi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(21-22):300-7.
21. Hoffmann-Sommergruber K, Mills EN. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem*. 2009; 395(1):25-35.
22. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):3-10.
23. Taheri-Kafrani A, Gaudin JC, Rabesona H, Nioi C, Agarwal D, Drouet M, et al. Effects of heating and glycation of beta-lactoglobulin on its recognition by IgE of sera from cow milk allergy patients. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(11):4974-82.
24. Morisawa Y, Kitamura A, Ujihara T, Zushi N, Kuzume K, Shimanouchi Y, et al. Effect of heat treatment and enzymatic digestion on the B cell epitopes of cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(6):918-25.
25. Haddad ZH, Kalra V, Verma S. IgE antibodies to peptic and peptic-tryptic digests of betalactoglobulin: significance in food hypersensitivity. *Ann Allergy*. 1979; 42(6):368-71.
26. Selo I, Clement G, Bernard H, Chatel J, Creminon C, Peltre G, et al. Allergy to bovine beta-lactoglobulin: specificity of human IgE to tryptic peptides. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29(8):1055-63.
27. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92(10):902-8.
28. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy*. 2001; 56(5):393-402.
29. Kucukosmanoglu E, Yazici D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Ozdemir C, et al. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008; 36(5):254-8.
30. Leung AK, Sauve RS. Whole cow's milk in infancy. *Paediatr Child Health*. 2003; 8(7):419-21.
31. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008; 63(3):354-9.
32. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987; 79(5):683-8.
33. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990; 45(8):587-96.
34. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008; 54(9):1258-64.
35. Garcia Ara MC, Boyano Martinez MT, Diaz Pena JM, Martin Munoz F, Pascual Marcos C, Garcia Sanchez G, et al. [Incidence of allergy to cow's milk

- protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae]. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58(2):100-5.
36. Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(7):978-87.
37. Host A, Halken S. Epidemiology and prevention of cow's milk allergy. *Allergy*. 1998; 53(46 Suppl):111-3.
38. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1):33-7.
39. Sanz Ortega J, Martorell Aragones A, Michavila Gomez A, Nieto Garcia A. [Incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins in the first year of life]. *An Esp Pediatr*. 2001; 54(6):536-9.
40. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77(5):663-70.
41. Foucard T. Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. *Pediatrics*. 1985; 75(1 Pt 2):177-81.
42. NIAID. Guidelines of the Diagnosis and Management of Food Allergy. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/clinical/Documents/guidelines.pdf>.
43. Foundation BA. Allergy UK - Skin Prick Testing. Disponível em: http://www.allergyuk.org/allergy_skinintest.aspx.
44. Nunes C. Doenças Alérgicas - Testes de Hipersensibilidade. Disponível em: <http://www.imunoalergologia.com/Testes%20hipersensibilidade.pdf>. [citado em: 2010 Jul 03].
45. Foundation BA. Allergy UK - Blood Testing. Disponível em: http://www.allergyuk.org/allergy_bloodtest.aspx.
46. Foundation BA. Allergy UK - Patch Testing. Disponível em: http://www.allergyuk.org/allergy_patchtest.aspx.
47. Echevarría C. Recomendaciones Dietéticas: Dieta de exclusión en la alergia a la proteína de leche de vaca. *RNC*. 2008; XVI(3):84-88.
48. Guidelines of the Diagnosis and Management of Food Allergy. National Institute of Allergy and Infectious Disease. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/clinical/Documents/guidelines.pdf>. [citado em: 2010 Jul 05].
49. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(6):808-22.
50. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, 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*.
51. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martinez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(5):389-96.
52. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004; 59(9):980-7.

53. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(6):1154-60.
54. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy--follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19(5):412-9.
55. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007; 62(11):1261-9.
56. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62(8):857-71.
57. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2009; 64(2):204-12.
58. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(2):387-91.
59. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(4):869-75.
60. Martorell A, Garcia Ara MC, Plaza AM, Bone J, Nevot S, Echeverria L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008; 36(6):325-30.
61. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13 Suppl 15:23-8.
62. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5):1172-7.
63. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004; 144(2):218-22.
64. Cochrane S, Beyer K, Clausen M, Wjst M, Hiller R, Nicoletti C, et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy*. 2009; 64(9):1246-55.
65. Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(3):400-6.
66. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009; 5(1):5.
67. Ouwehand AC. Antiallergic effects of probiotics. *J Nutr*. 2007; 137(3 Suppl 2):794S-7S.
68. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child*. 2002; 86(5):365-9.
69. Carrapatoso I. Será possível prevenir a alergia alimentar? *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2007; 15(4):291-99.
70. Brand PL, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(6):475-9.

71. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD006475.
72. Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12(3):298-303.
73. Savilahti E, Kuitunen M, Vaarala O. Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8(3):243-8.

Anexos**Índice de Anexos**

Anexo 1.....	a1
Reacções adversas ao leite de vaca.....	a1
Anexo 2.....	a3
Mecanismos das reacções alérgicas às proteínas do leite de vaca.....	a3
Anexo 3.....	a5
Prevalência da sensibilidade ao leite de vaca em diferentes países.....	a5
Anexo 4.....	a7
Sintomas na alergia às proteínas do leite de vaca.....	a7
Anexo 5.....	a9
Algoritmo de diagnóstico e tratamento da APLV, em lactentes amamentados.....	a9
Anexo 6.....	a11
Algoritmo de diagnóstico e tratamento da APLV, em lactentes alimentados com fórmulas.....	a11
Anexo 7.....	a13
Alimentos a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca.....	a13
Anexo 8.....	a15
Ingredientes a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca.....	a15

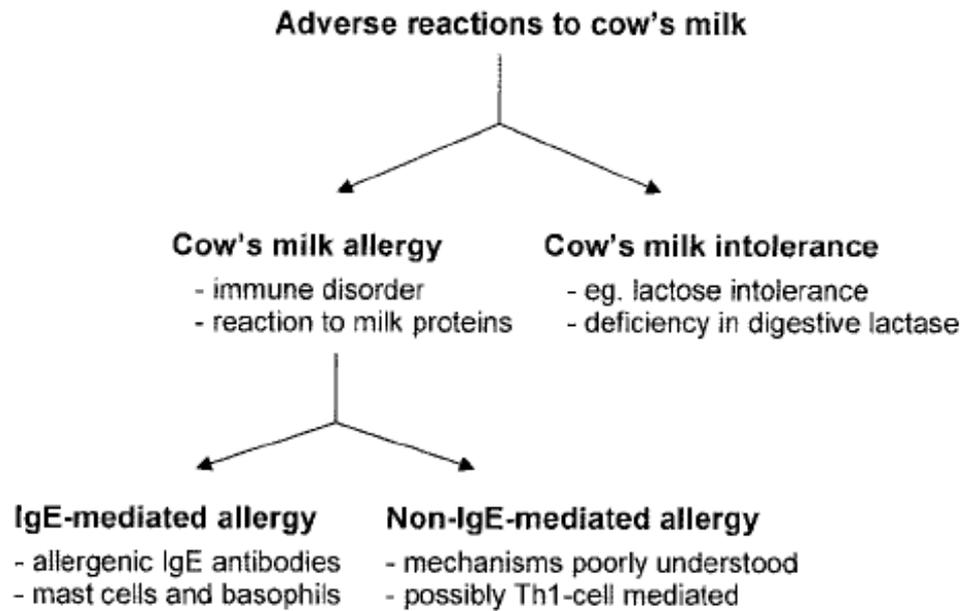
Anexo 1**Reacções adversas ao leite de vaca**

Figura 1: Reacções adversas ao leite de vaca (esquema retirado de: Crittenden *et al*, 2005⁽¹⁶⁾).

a2

Anexo 2

Mecanismos das reacções alérgicas às proteínas do leite de vaca

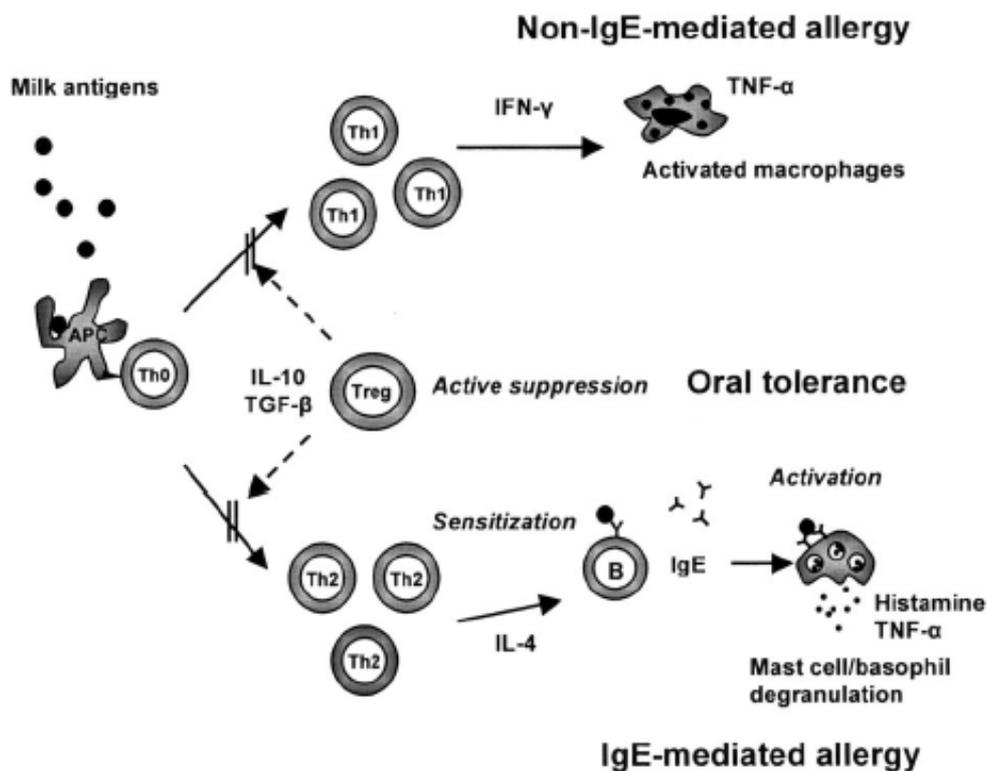


Figura 2: Mecanismos das reacções alérgicas às proteínas do leite de vaca (imagem retirada de: Crittenden *et al*, 2005⁽¹⁶⁾).

a4

Anexo 3

Prevalência da sensibilidade ao leite de vaca em diferentes países

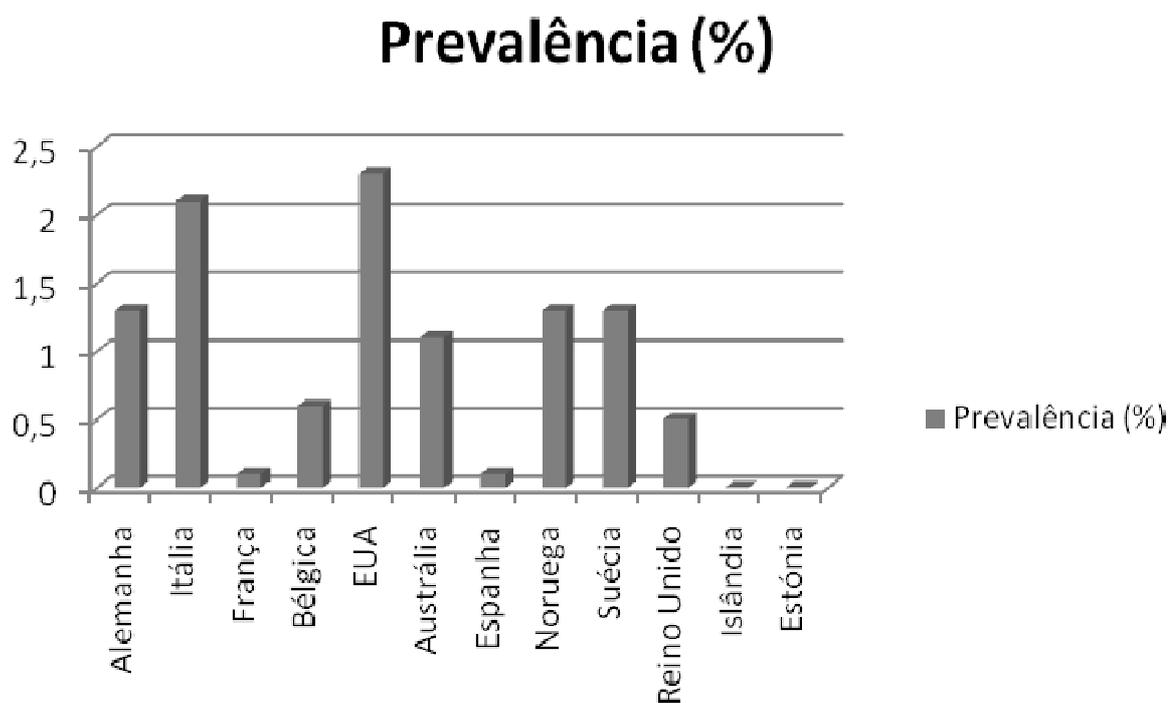


Gráfico 1: Prevalência da sensibilidade ao leite de vaca em diferentes países (adaptado de Burney *et al*, 2010⁽⁹⁾).

Anexo 4

Sintomas na alergia às proteínas do leite de vaca

Sintomas	Mediada por IgE	Não mediada por IgE
Cutâneos	Dermatite atópica Urticária Angioedema	Erupção cutânea de contacto Dermatite atópica
Gastrointestinais	Náuseas Vómitos Cólicas Diarreia Síndrome de alergia oral	Refluxo gastro-esofágico Enteropatia transitória Enteropatia com perda de proteínas Gastroenterite eosinofílica Colite Obstipação Crescimento inadequado Hemorragia
Respiratórios	Rinoconjuntivite Tosse Asma Edema da laringe Otite média com efusão	Hemosiderose pulmonar (síndrome de Heiners)
Outros	Anafilaxia	

Tabela 1: Sintomas na alergia às proteínas do leite de vaca (adaptado de: Brill H., 2008⁽³⁴⁾ e de Bahna S., 2002⁽¹¹⁾).

Anexo 5

Algoritmo de diagnóstico e tratamento de alergia às proteínas do leite de vaca, em lactentes amamentados

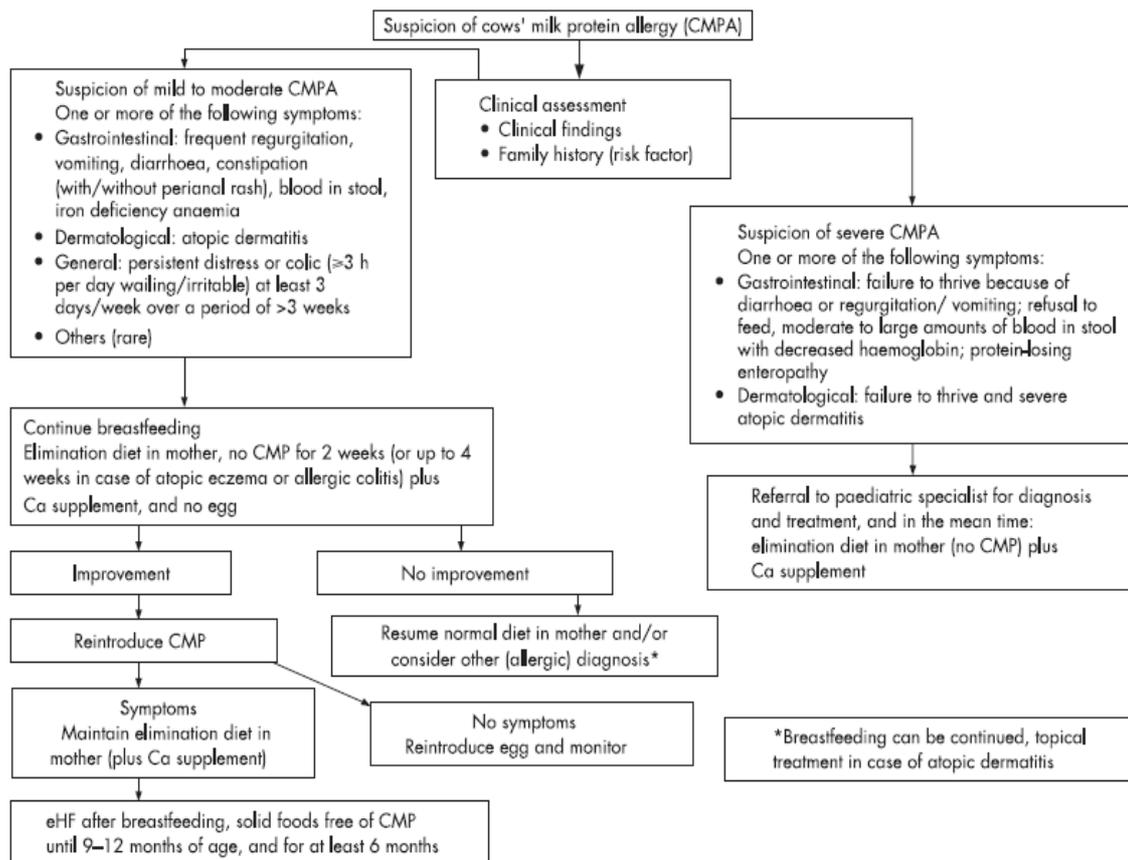


Figura 3: Algoritmo de diagnóstico e tratamento de alergia às proteínas do leite de vaca, em lactentes amamentados (esquema retirado de: Vanderplas *et al*, 2007⁽²⁷⁾).

a10

Anexo 6

Algoritmo de diagnóstico e tratamento de alergia às proteínas do leite de vaca, em lactentes alimentados com fórmulas

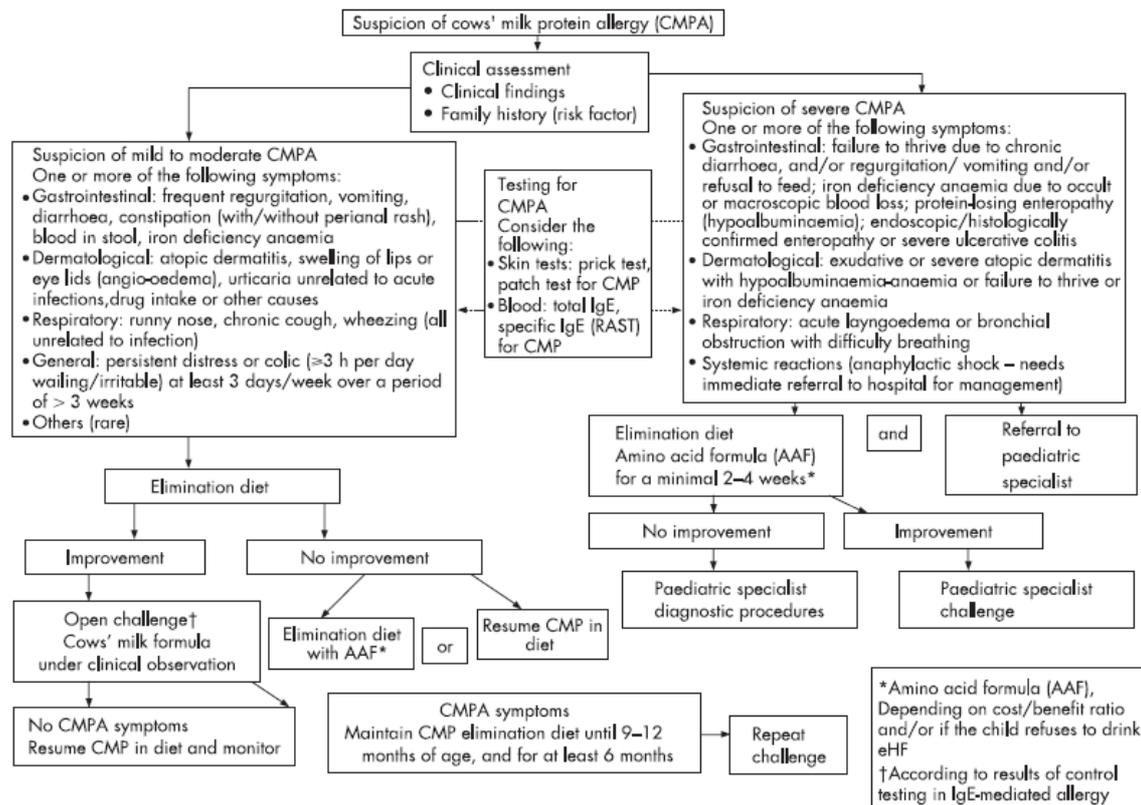


Figura 4: Algoritmo de diagnóstico e tratamento de alergia às proteínas do leite de vaca, em lactentes alimentados com fórmulas (esquema retirado de: Vanderplas *et al*, 2007⁽²⁷⁾).

Anexo 7

Alimentos a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca

	Leite e derivados	Alimentos que podem conter leite de vaca oculto
Alimentos a evitar	<ul style="list-style-type: none"> - Leite de vaca, em pó ou líquido; - Iogurte; - Pudins e achocolatados; - Manteiga, Ricota; - Queijos (todos): frescos, macios, duros, ralados, etc. - Soro lácteo; - Gelados cremosos; - Leite-creme; - Chocolates; - Bolos e pastéis (bolos, tortas, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Purés e cremes elaborados ou enriquecidos com leite ou seus derivados; - Fiambres e salsichas; - Frituras (principalmente quando são fora de casa); - Ovos mexidos, não elaborados em casa; - Substituto de ovo, usado em batidos; - Alimentos enlatados (pescado, carne, legumes, etc.); - Patés; - Produtos de padaria: biscoitos, pão de Viena, etc; - Cereais enriquecidos em proteína (misturas para pizza, <i>donuts</i>, bolos, etc.); - Margarinas com derivados lácteos; - Molhos para saladas e maionese; - Pratos gratinados; - Massas recheadas.

Tabela 2: Alimentos a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca (adaptado de: Echevarría C., 2008⁽⁴⁷⁾ e Orsi *et al*, 2009⁽¹²⁾).

a14

Anexo 8

Ingredientes a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca

Ingredientes a evitar	- Aromatizante;	- Coalhada e creme de ovos;
	- Caldo desidratado;	- Lactoalbumina;
	- Gorduras animais;	- Lactose;
	- Proteínas;	- Leite;
	- Caseína;	- Soro lácteo;
	- Espessantes	

Tabela 3: Ingredientes a evitar na alergia às proteínas do leite de vaca (adaptado de: Echevarría C., 2008⁽⁴⁷⁾ e Orsi *et al*, 2009⁽¹²⁾).

