

## **Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E**

### **Realização**

Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, e Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição

### **Coordenadores**

Dirceu Solé  
Olga Maria S. Amancio  
Cristina M. A. Jacob  
Renata R. Cocco  
Roseli O. S. Sarni  
Fabiola Suano

### **Participantes**

Ana Paula M. Castro  
Andrea Gushken  
Antonio Carlos Pastorino  
Ariana Yang  
Bruno A. Paes Barreto  
Emanuel C. Sarinho  
Evandro A. Prado  
Glauce Yonamine  
Jackeline Motta Franco  
Lucila Camargo  
Márcia C. Mallozi  
Neusa F. Wandalsen  
Nelson A. Rosário  
Raquel Bicudo  
Regina W. DiGesú  
Sílvia Cozzolino  
Susana Passeti

### **Presidentes**

*Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia*  
João Negreiros Tebyriçá  
  
*Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*  
Sérgio Alberto Rup de Paiva

### **SUMÁRIO**

1. Conceito, epidemiologia, fatores de risco e mecanismos de tolerância oral
2. Classificação
3. Alérgenos do leite de vaca
4. Quadro clínico das Alergias ao leite de vaca mediadas pela IgE
5. Quadro clínico das Alergias ao leite de vaca por mecanismos mistos
6. Diagnóstico clínico-laboratorial
7. Testes de provocação oral
8. Tratamento nutricional
9. Tratamento medicamentoso
10. Papel dos probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento e prevenção da ALV
11. Futuras abordagens terapêuticas
12. Prevenção

Atualização em Fórmulas Infantis de Substituição no tratamento da ALV

## 1. Conceito, epidemiologia, fatores de risco e mecanismos de tolerância oral

### Conceito

Reações Adversas a Alimentos (RAA) é o termo aplicado a todas as reações que ocorrem após ingestão de um alimento, independente de sua natureza. Esta denominação geral inclui tanto as reações mediadas pelo sistema imunológico, como aquelas não imunomediadas, incluindo intolerância a alimentos, reações farmacológicas e reações mediadas por toxinas bacterianas<sup>1</sup>.

Alergia Alimentar (AA) é o termo reservado às RAA que envolvem mecanismos imunológicos, sendo assim definida pelo *National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)*, parte do *National Institutes of Health (NIH)*, EUA: "Resposta imunológica adversa reprodutível que ocorre à exposição de um dado alimento, que é distinta de outras RAA, tais como intolerância alimentar, reações farmacológicas e reações mediadas por toxinas"<sup>2</sup>.

A alergia alimentar pode ser mediada pela imunoglobulina E (IgE) ou não mediada pela IgE, conforme detalhado na Figura 1.

É importante salientar que muitas vezes, embora com mecanismos fisiopatológicos diferentes, ambas as reações podem apresentar sintomas semelhantes. Um exemplo desta situação é a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), assim denominada por envolver mecanismos imunológicos, e a intolerância à lactose. Nesta última ocorre a falta da lactase, enzima do epitélio intestinal que degrada a lactose em monossacarídeos para absorção. Na ausência desta enzima pode ocorrer a fermentação da lactose não absorvida, causando diarreia, distensão e dores abdominais, caracterizando a intolerância à lactose, doença esta sem envolvimento do sistema imunológico<sup>3</sup>.

### Epidemiologia

A real dimensão da APLV na população geral é desconhecida. Dados obtidos são muito variados e refletem diferenças nas populações avaliadas (geral, acometidas, faixa etária, entre outros), assim como nos critérios empregados (entrevista, questionário, desencadeamento oral, pesquisa de IgE específica) na sua obtenção. Em crianças, nos primeiros anos de vida, a incidência de APLV tem sido referida oscilar entre 0,3% e 7,5%<sup>4,5</sup>. Por outro lado, empregando-se o critério de autorrelato, tais índices são apontados variar entre 5% e 15%<sup>4</sup>.

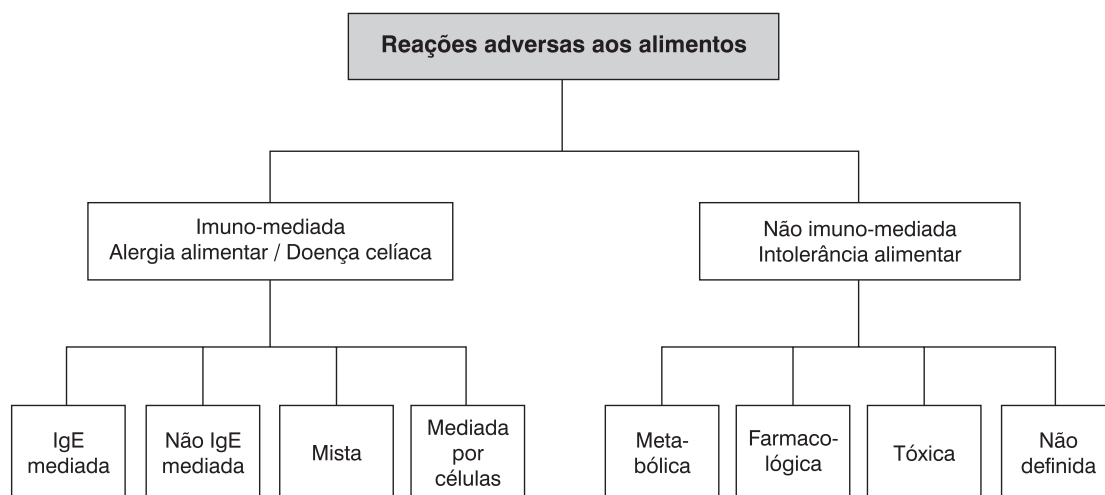
No Brasil, estudo observacional entre pediatras gastroenterologistas revelou ser a prevalência de suspeita de APLV entre crianças com sintomas gastroenterológicos de 5,4%, e a incidência de 2,2%<sup>6</sup>.

### Fatores de risco

Embora para alguns alimentos a relação entre exposição a determinados fatores de risco e o desenvolvimento da sensibilização alérgica seja evidente, o mesmo pode não ser claro com o leite de vaca (LV). A carga genética, o gênero, a etnia, a presença de polimorfismos genéticos, mudanças na dieta (vitamina D, tipo de gordura, antioxidantes, obesidade), hipótese da higiene (redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de colonização intestinal), exposição a alérgenos alimentares (gestação, leite materno, desmame, através da pele) tem sido os fatores de risco identificados como relacionados à alergia alimentar<sup>7</sup>.

### Tolerância oral

O trato gastrointestinal (TGI) é considerado o maior órgão linfóide do corpo, representando uma das maiores áreas de



Fonte: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy. NIAID-Sponsorde Expert Panel 2010.

Figura 1 - Classificação das reações adversas aos alimentos<sup>2</sup>

contato com o meio externo. Diariamente, recebe grande quantidade de alimentos contendo proteínas com potencial alergênico, sendo atribuída a ele a difícil tarefa de orquestrar o desenvolvimento de tolerância oral<sup>8</sup>. Tolerância oral (TO) é definida como um estado de não reatividade local e sistêmica do sistema imunológico que é induzida por um antígeno administrado pela via oral<sup>9</sup>. Embora esta seja a definição mais encontrada é interessante ressaltar que a não reatividade aos antígenos encontrada nesta situação não representa ausência de inflamação local. Pelo contrário, a infiltração celular; em especial de linfócitos, é uma característica do TGI, mesmo na ausência de doenças. Este fato é uma evidência de que a TO é mantida à custa de uma reação imunológica de supressão contínua, caracterizando a TO como um processo ativo<sup>10</sup>.

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento de TO. Entre esses, destacam-se a própria barreira física do muco e epitélio intestinal, a flora intestinal, os movimentos peristálticos, a acidez gástrica e de sucos digestivos e a ação do sistema imune de mucosas do TGI (GALT), que inclui várias células imunocompetentes da mucosa intestinal<sup>11</sup>.

O processo de TO se inicia quando várias proteínas alergênicas da dieta normal são quebradas em pequenos peptídeos pela acidez gástrica e outras secreções digestivas. Mesmo assim, cerca de 2% das proteínas do TGI são absorvidas e alcançam a circulação portal. Estes antígenos particulados são captados pela célula M, que é uma diferenciação das células do epitélio intestinal, mas também por células dendríticas que conseguem alcançar o lúmen intestinal. Outra forma de absorção destas proteínas é pelo espaço intercelular, que sob circunstâncias especiais pode permitir maior permeabilidade da mucosa intestinal<sup>12</sup>.

Após a captura do antígeno, em geral pela célula M, este é apresentado para uma célula apresentadora de antígeno (APC), que expressa o receptor MHC II. Existem várias células que podem desempenhar esta função, mas a célula dendrítica (CD) é considerada a melhor APC. Posteriormente, a CD migra até o linfonodo mesentérico, quando então apresenta o antígeno ao linfócito CD4<sup>+</sup><sup>13</sup>. Em condições fisiológicas, para que a CD desempenhe um papel tolerogênico, é necessário que a mucosa intestinal favoreça esta diferenciação pela produção de uma citocina estromal denominada: linfopoetina estromal tímica. Além deste fator, outros têm sido apontados, tais como: TGFβ-1 (*Transforming Growth Factor*) e prostaglandina E2, produzida pelas células do estroma do epitélio intestinal<sup>14</sup>.

Mais recentemente, o papel da flora intestinal na diferenciação da CD tem sido ressaltado, confirmando o papel do TLR4 (*Toll-like receptor 4*) na ligação entre a imunidade inata e a adaptativa, no processo de tolerância oral<sup>15</sup>. Entre os vários mecanismos de tolerância oral, aquele que envolve as células T regulatórias produtoras das interleucinas (TGF-1 e IL10) parece ser o mais frequente em condições fisiológicas. Atualmente são conhecidos três subgrupos de células regulatórias: células T helper 3 (TH3), células T regulatórias 1 (Treg1) e células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup><sup>16</sup>. Estas últimas células expressam uma molécula denominada FOXP3 (*Transcription factor forkhead box P3*), que é um fator de transcrição relacionada

ao gene FOXP3, locado no braço curto do cromossomo X, Xp11.23. Este gene é responsável pela codificação da proteína *scurfin*, necessária para o desenvolvimento das células T regulatórias CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup><sup>17,18</sup>. As células Th3 produzem TGFβ, destacando-se neste fenômeno, o papel da IgA de mucosas, cuja produção é desencadeada pelo TGFβ<sup>19</sup>. Linfócitos TH3 estão relacionados ao desenvolvimento de TO em resposta a estímulos de antígenos microbianos, principalmente das bactérias comensais do intestino. Esta microbiota interage com o sistema imune de mucosas do intestino através de *Toll-like receptors* que têm importante papel na homeostase intestinal e na gênese de células Treg, fundamentais para o processo de TO<sup>20</sup>. Assim, qualquer redução na produção de TGFβ pelo linfócito TH3, como resultado de insuficiente estimulação da imunidade inata pela microflora intestinal, pode ser um fator que contribui para uma quebra da TO<sup>21</sup>. As células Treg1 produzem citocinas tolerogênicas principalmente IL10, que favorecem a indução de tolerância. Crianças com alergia ao LV, que passam a ser tolerantes na evolução, apresentam grande quantidade de células T regulatórias CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> e redução da resposta proliferativa a proteínas ao LV<sup>21</sup>.

O desenvolvimento da alergia alimentar representa uma falha da TO, seja pela não aquisição ou perda da mesma. Até recentemente, o tratamento da alergia alimentar era a exclusão do alimento, mas com base nos dados aqui apresentados, apenas o restabelecimento da TO poderá controlar o processo de doença.

## 2. Classificação das reações

Segundo os mecanismos imunológicos envolvidos, as AA podem ser classificadas em: mediadas pela IgE, não mediadas pela IgE (linfócitos T) e mistas<sup>22,23</sup>. Os mecanismos II e III da Classificação de Gell e Coombs são raros e muito pouco relevantes na AA.

### Mediadas por IgE

As alergias alimentares mediadas pela IgE, em comparação às não mediadas, são de mais fácil diagnóstico e o seu mecanismo imunológico é melhor compreendido<sup>24</sup>.

Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição a alérgenos alimentares (geralmente glicoproteínas), por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona a produção de anticorpos IgE-específicos. Após a sensibilização, os anticorpos circulantes se ligam a receptores de alta afinidade nas superfícies dos mastócitos e basófilos e a receptores de baixa afinidade nos mastócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. Contatos posteriores com o alérgeno alimentar induzem a ligação com as moléculas de IgE específicas deflagrando uma cascata de eventos intracelulares, que culminam com a liberação de mediadores pré-formados e neoformados, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas<sup>25,26</sup>.

Exceção a este modelo de reação é a apresentada pela presença de IgE ao carboidrato galactose-alpha-1,3 galactose, presente na carne, em que os sintomas podem ocorrer de quatro a seis horas após a ingestão, visto que se faz necessário tanto a digestão como o processamento do alérgeno<sup>29</sup> para o desenvolvimento da reatividade clínica.

### Reações mistas

São exemplos a esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e a asma. As manifestações clínicas são decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias e mecanismos celulares complexos demonstrados pela presença de linfócitos CD<sub>8</sub> no epitélio<sup>30</sup>. Estudos sobre a patogênese da doença eosinofílica sugerem uma resposta do tipo TH<sub>2</sub> caracterizada por níveis elevados de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. A IL-5 é a citocina que conduz o recrutamento e ativação dos eosinófilos<sup>31</sup>.

### Não mediadas por IgE

Geralmente se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrointestinal. Os mecanismos imunológicos envolvidos ainda permanecem obscuros. Evidências sugerem que sejam mediadas por células T (reação de hipersensibilidade tipo IV). Fazem parte deste grupo: coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica ou alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar<sup>32,33</sup>.

## 3. Alérgenos do leite de vaca

Os alérgenos alimentares são definidos como componentes específicos do alimento, sendo representados, na maioria das vezes, por glicoproteínas hidrossolúveis, termoestáveis, resistentes a ação de ácidos e proteases. São reconhecidos por células específicas do sistema imunológico, desencadeando resposta imunológica humoral (IgE) ou celular, que resultam em manifestações clínicas características.

O leite de vaca (LV) contém proteínas, cerca de 30-35 g/Litro, que podem induzir a formação de anticorpos específicos em indivíduos geneticamente predispostos. A caseína e as proteínas do soro representam aproximadamente 80% e 20% respectivamente do total de proteínas do LV<sup>34</sup>.

As proteínas do LV são descritas por abreviações determinadas de acordo com nomenclatura internacional, contendo uma sequência de três letras, espaço, uma letra, espaço e um número. As três primeiras letras representam o gênero, seguidas pela primeira letra da espécie; o número indica a cronologia de identificação do alérgeno, em itálico como, *Bos d 8 (domesticus)*.

A caseína (*Bos d 8*) representa 80% do total de proteínas do LV e suas principais frações são o  $\alpha S1$ ,  $\alpha S2$ ,  $\beta$  e  $\kappa$  caseínas. Os principais alérgenos do soro incluem a  $\alpha$ -lactoalbumina (ALA, *Bos d 4*) e  $\beta$ -lactoglobulina (BLG, *Bos d 5*).

Os recentes avanços tecnológicos relacionados à biologia molecular têm permitido o mapeamento dos epítomos dos alérgenos alimentares. Epítomo é a parte de um antígeno capaz de estimular resposta imunológica; podem ser classificados em lineares ou conformacionais, de acordo com sua estrutura terciária. Em relação ao LV, a presença de anticorpos IgE para epítomos lineares ou sequenciais (caseínas) determina maior chance de persistência da alergia, enquanto que indivíduos com IgE para epítomos conformacionais (proteínas do soro) parecem tolerar volumes pequenos do alimento submetido

ao cozimento ou hidrólise parcial<sup>35</sup>. O desenvolvimento de tolerância ao LV está associado à diminuição dos níveis de IgE específica e à redução de IgE com capacidade de reconhecer epítomos seqüenciais<sup>36</sup>.

A  $\beta$ -lactoglobulina (BLG) já foi considerada o principal alérgeno do LV pelo fato de não estar presente no leite humano, mas atualmente tem sido demonstrado que outras proteínas, como as caseínas, também desempenham papel importante na APLV. Alguns estudos indicam que o cozimento diminui a alergenicidade da ALA e da BLG justificando a melhor tolerância do leite cozido em alguns pacientes<sup>37</sup>.

### Reação cruzada entre leite de vaca e de outros mamíferos

Muitos pacientes que apresentam o diagnóstico de APLV são orientados a ingerir substitutos que contenham alto teor proteico e permitam um bom desenvolvimento. Antes da era das fórmulas industrializadas com proteínas hidrolisadas ou fórmula à base de aminoácidos, eram utilizados leites de outros mamíferos. Isso se mostrou inadequado em função do aparecimento de outras manifestações clínicas adversas após sua ingestão. Algumas considerações se fazem necessárias para explicar porque esses substitutos não são atualmente indicados para o tratamento da APLV.

As proteínas do LV podem ser encontradas no leite de outras espécies de mamíferos. Esta similaridade reflete a relação filogenética entre as mesmas<sup>38</sup>. A reação cruzada ocorre quando existe uma mesma sequência de aminoácidos contendo o domínio de epítomos ou quando a conformação tridimensional entre as moléculas permite a ligação a anticorpos específicos<sup>39</sup>.

A maior similaridade com o LV ocorre com o leite de cabra e ovelha em função do alto teor de proteínas, especialmente caseínas, presentes no leite destes mamíferos. Por este motivo, leites de cabra e de ovelha não devem ser utilizados como substitutos para o LV em pacientes com APLV<sup>41,42</sup>.

O Quadro 1 mostra a relação de homologia entre as diferentes proteínas de leites de mamíferos quando comparados ao LV<sup>41,42</sup>. Os leites de égua e jumenta apresentam composição muito semelhante à do leite humano quando comparados ao LV. No entanto, seu uso não está indicado como substituição do LV pelo baixo valor nutritivo e baixa acessibilidade.

## 4. Quadro clínico das Alergias ao leite de vaca mediadas pela IgE

Indivíduos com APLV podem apresentar uma ampla variedade de sintomas. Conseqüentemente, o conhecimento das diversas formas clínicas e uma anamnese detalhada são essenciais para o diagnóstico correto. A ocorrência de diferentes manifestações clínicas da APLV, assim como das demais alergias alimentares, depende de fatores como as características próprias do indivíduo, a fração proteica e o mecanismo fisiopatológico envolvidos<sup>22,43</sup>. É fundamental determinar a quantidade e a forma do alimento ingerido, os diferentes sintomas, tempo para o seu aparecimento, remissão e ocasião do primeiro episódio<sup>24</sup>.

**Quadro 1** - Porcentagem de homologia entre proteínas de leite de outros mamíferos em comparação às proteínas do leite de vaca

Proteína	Cabra	Ovelha	Búfala	Porca	Égua	Jumenta	Dromedário	Humana
ALA	95,1	97,2	99,3	74,6	72,4	71,5	69,7	73,9
BLG	94,4	93,9	96,7	63,9	59,4	56,9	Ausente	Ausente
Albumina sérica	-	92,4	-	79,9	74,5	74,1	-	76,6
$\alpha$ s1 CAS	87,9	88,3	-	47,2	-	-	42,9	32,4
$\alpha$ s2 CAS	88,3	89,2	-	62,8	-	-	58,3	-
$\beta$ CAS	91,1	92,0	97,8	67,0	60,5	-	69,2	56,5
$\kappa$ CAS	84,9	84,9	92,6	54,3	57,4	-	58,4	53,2

ALA = alfa lactoalbumina, BLG = betalactoglobulina, Alb = albumina,  $\alpha$  s1 CAS = caseína alfa s 1,  $\alpha$  s2 CAS = caseína alfa s 2,  $\beta$  CAS = caseína beta,  $\kappa$  CAS = caseína kappa.

A APLV mediada pela IgE caracteriza-se pelo aparecimento rápido dos sintomas, geralmente em até duas horas após a exposição ao alérgeno. Manifestações isoladas do aparelho respiratório são bastante raras e, em casos mais graves, pode haver o comprometimento do sistema cardiovascular<sup>24</sup>. As reações anafiláticas, embora menos frequentes, necessitam de atenção especial e adequada caracterização, devido à sua gravidade e possível evolução fatal. O diagnóstico correto e o início precoce do tratamento, assim como a educação do paciente e seus cuidadores, tendem a minimizar riscos e reduzir óbitos<sup>44</sup>.

As principais manifestações clínicas da APLV mediada pela IgE estão apresentadas no Quadro 2.

### Manifestações cutâneas

Não há um sintoma patognomônico da APLV. Entre as manifestações cutâneas, a urticária e o angioedema são as mais comuns<sup>45</sup>. A urticária caracteriza-se pela presença de pápulas eritematosas bem delimitadas, de contornos geográficos, com halo central e, em geral, são pruriginosas. Essas lesões são resultantes do extravasamento do líquido de pequenos vasos ou capilares para a derme, e têm duração inferior a seis semanas.

O angioedema caracteriza-se por inchaço resultante de edema da camada profunda da derme ou da submucosa. Pode acompanhar a urticária, mas a pele que recobre o inchaço tem aparência normal. É frequente nas extremidades, bem como na face, no pescoço e na cabeça. Nos meninos, a genitália pode ser acometida. Pode ser doloroso ou haver sensação de queimação.

Alguns pacientes podem apresentar urticária de contato apenas no local da pele onde houve o contato com o alimento. Assim como nas demais alergias alimentares, a APLV raramente se associa aos quadros de urticária crônica.

### Manifestações gastrintestinais

A hipersensibilidade gastrintestinal imediata compreende dor abdominal seguida de náuseas, vômitos e diarreia, logo após a ingestão do alimento ou após até duas horas. Em crianças mais jovens, o vômito imediato nem sempre ocorre; outras vezes pode ser intermitente, acompanhado de déficit no desenvolvimento pênodo-estatural.

Embora esteja mais relacionada com o contato de frutas frescas e legumes crus, a síndrome de alergia oral pode ocorrer também após o contato do LV com a mucosa oral. Simula uma alergia de contato IgE mediada, porém restrita a orofaringe, desencadeando prurido e edema de início rápido, hiperemia e sensação de queimação dos lábios, língua, palato e garganta. Esses sintomas geralmente são breves.

### Manifestações do sistema respiratório

Frequentemente as manifestações nasais, como obstrução, coriza, prurido e espirros podem vir associadas a sintomas oculares (hiperemia, prurido e lacrimejamento). É importante ressaltar que as manifestações clínicas isoladas no aparelho respiratório são raras<sup>46</sup>. De maneira geral, associam-se a sintomas cutâneos ou gastrintestinais, ou a manifestações mais graves, como parte do quadro clínico de anafilaxia.

Não existem comprovações específicas de que a rinite alérgica como manifestação isolada, assim como a otite média de repetição e a otite média serosa sejam decorrentes da APLV.

### Manifestações cardiovasculares

A forma mais grave de APLV é a anafilaxia, definida como uma reação de hipersensibilidade grave, súbita e potencialmente fatal<sup>47</sup>. Os sintomas e sinais podem acometer

**Quadro 2** - Classificação das manifestações clínicas das doenças alérgicas classificadas pelo mecanismo imunológico<sup>27</sup>

Mecanismo imunológico	Síndromes	Características clínicas
<b>Mediado por IgE</b>	Urticária/angioedema Rinoconjuntivite/Asma  Anafilaxia Anafilaxia induzida pelo exercício  Síndrome da alergia oral	Desencadeada pela ingestão ou contato direto  Acompanha as reações alérgicas induzidas por alimentos, mas raramente como sintoma isolado. Pode ser desencadeada por inalação de proteínas alimentares  Rapidamente progressiva, envolve muitos sistemas  A anafilaxia é desencadeada pelo alimento se há ingestão seguida de exercício  Prurido, leve edema confinado a cavidade oral. Raramente avança para além da boca (<10%) ou anafilaxia (1-2%)
<b>Mistos</b>	Dermatite atópica (DA)  Esofagite eosinofílica Gastroenteropatia eosinofílica  Asma	Associada com alergia alimentar em 30-40% das crianças com DA moderada/grave  Sintomas variam de acordo com o local e o grau de inflamação eosinofílica  Rara como sintoma isolado, mas está presente na maioria das reações sistêmicas
<b>Mediado por células</b>	Coloproctite alérgica  Enterocolite induzida por proteína  Hemossiderose pulmonar	Fezes com muco e sangue, sem comprometimento do estado nutricional  Exposição crônica: vômitos, diarreia e baixo ganho pondero estatural Reexposição após restrição: vômitos, diarreia, desidratação até 2 horas após ingestão  Anemia, pneumonias e infiltrados pulmonares recorrentes

um único órgão ou envolver mais de um sistema, sendo o sistema respiratório o principal órgão do choque anafilático (Quadro 3).

O diagnóstico de choque anafilático é considerado quando pelo menos um dos seguintes critérios abaixo for preenchido<sup>47,48</sup>:

#### *Início agudo*

Os sintomas na anafilaxia surgem rapidamente (minutos-horas), atingindo o pico entre 3 e 30 minutos, podendo permanecer quiescente por um período de 1 a 8 horas, quando se inicia, então, a fase tardia (resposta bifásica) que pode se prolongar por dias. A evolução para óbito pode ocorrer em minutos, ou, mais raramente, em dias ou semanas.

#### *Associação de dois ou mais dos seguintes quadros*

- Envolvimento da pele e/ou mucosas
- Comprometimento respiratório
- Comprometimento cardiovascular
- Sintomas gastrintestinais persistentes

#### *Hipotensão*

A maioria dos diagnósticos de anafilaxia se realiza tendo como base os critérios 1 e 2. Assim, geralmente há o envolvimento de pelo menos dois sistemas, não sendo obrigatório o comprometimento cardiovascular.

A mortalidade por anafilaxia nas alergias alimentares ocorre principalmente em razão de sintomas respiratórios

**Quadro 3** - Manifestações clínicas do choque anafilático de acordo com o sistema envolvido<sup>48</sup>

Sistema envolvido	Manifestação clínica
Cutâneo	Eritema difuso / prurido / urticária / angioedema / exantema morbiliforme / ereção de pelos
Gastrointestinal	Náuseas / vômitos / diarreia / urgência ou incontinência fecal / dor abdominal
Oral	Prurido e/ou edema dos lábios, língua e palato / sabor metálico na boca
Respiratório	Prurido e sensação de garganta fechando / edema de glote e laringe / tosse seca irritativa / disfonia / dispneia / sensação de aperto torácico / sibilos generalizados / estridor / hipóxia / crises de espirro / intensa congestão nasal
Cardiovascular	Dor torácica / síncope / desmaio / arritmia / hipotensão / choque
Neurológico	Confusão mental / convulsão / sonolência / perda de consciência / coma
Ocular	Edema periorbital / eritema conjuntival / lacrimejamento
Gênito-urinário	Urgência ou incontinência urinária

(broncoespasmo ou edema de laringe), tendo-se como fatores de risco relacionados: faixa etária (adolescentes e adultos jovens), presença de asma de qualquer gravidade, reações com pequenas quantidades do alimento envolvido, alergia a amendoim e retardo da administração de epinefrina (mais de 30 minutos após o início dos sintomas), ressaltando-se a importância de um diagnóstico rápido e preciso.

### 5. Quadro clínico da Alergia ao leite de vaca por mecanismos mistos

O diagnóstico da APLV de caráter misto é mais desafiador do que o da mediada apenas pela IgE. Mecanismos humorais (anticorpos IgE específicos) e celulares (linfócitos T) estão envolvidos e podem se apresentar como sintomas agudos e/ou crônicos, tornando a relação causal mais difícil de se detectar.

Neste grupo de reações, a dermatite atópica (DA) e a esofagite eosinofílica (EE) representam os principais exemplos<sup>49</sup>.

#### Dermatite atópica

A DA (ou eczema atópico) é um processo inflamatório crônico da pele que acomete crianças e adultos, com prevalência variável entre 1% e 20% da população<sup>50</sup>. Reações agudas são caracterizadas por pápulas eritematosas intensamente pruriginosas, escoriações e exudato seroso, enquanto as lesões crônicas apresentam-se com liquenificação, pápulas e escoriações<sup>51</sup>. Cerca de 45% dos casos de DA se iniciam durante os seis primeiros meses de vida, 60% no primeiro ano e pelo menos 85% antes dos cinco anos de idade<sup>52</sup>.

Aproximadamente 40% das crianças acometidas por formas moderadas e graves de DA apresentam alergia alimentar concomitante, onde LV, ovo, soja e trigo representam cerca de 90% dos principais alérgenos envolvidos<sup>53</sup>.

Estudos realizados com testes de provocação oral (TPO) revelam que 74% dos pacientes com DA apresentam reações cutâneas agudas, caracterizadas por prurido, erupções maculares ou morbiliformes localizadas em regiões específicas (cabeça, tronco e flexuras)<sup>54</sup>. Outros pacientes podem apresentar apenas prurido nas primeiras duas horas, sugerindo envolvimento de anticorpos IgE específicos. Sintomas gastrointestinais e respiratórios associados são menos frequentes, presentes em cerca de 50% e 45% dos pacientes, respectivamente.

Reações eczematosas tardias geralmente ocorrem de 6 a 48 horas após a ingestão do alimento responsável, predominantemente associadas a reações não mediadas pela IgE. Tais manifestações são mais difíceis de estabelecer a relação causal com o alimento em questão. A combinação de reações imediatas e tardias foi descrita em mais de 40% das crianças submetidas ao TPO<sup>55</sup>.

#### Esofagite eosinofílica

A EE é uma doença caracterizada por infiltração eosinofílica isolada no esôfago, sem o mesmo acometimento em outras partes do trato gastrointestinal. Os sintomas da EE são semelhantes aos da doença do refluxo gastro-esofágico e incluem vômitos, dores abdominais, regurgitação e disfagia. O número de eosinófilos por campo de grande aumento (CGA) é dado relevante para o diagnóstico, o que é definido como 15 ou mais eosinófilos/CGA em pacientes tratados com inibidores de bomba de próton<sup>56</sup>.

Apesar do papel dos alimentos como os principais desencadeantes da EE na infância, os métodos laboratoriais para identificação dos responsáveis é incerto. Restrições dietéticas baseadas nos testes de detecção de IgE específica (*in vivo* ou *in vivo*) beneficiam apenas um pequeno número de pacientes. Spergel *et al.*<sup>57</sup> avaliaram 319 pacientes com diagnóstico de EE a partir da mensuração de IgE específica,

teste cutâneos de leitura tardia, contagem de eosinófilos/CGA no esôfago e teste de provocação oral. Leite, ovo, trigo e soja foram os alimentos mais relacionados com reações imediatas (urticária e anafilaxia). Em relação à conduta terapêutica, a dieta de restrição baseada nos testes cutâneos positivos, bem como a restrição empírica dos alimentos mais alergênicos (LV, ovo, trigo, soja, carnes) repercutiu em sucesso da avaliação histológica em 53% dos pacientes. De forma ainda mais relevante, a remoção dos alimentos identificados como positivos em ambos os testes cutâneos, associada à restrição empírica do LV (independentemente se positivo ou negativo nos testes), levou à resolução do quadro histológico em 77% dos pacientes. O estudo vem confirmar o importante papel do leite na etiopatogenia da EE.

A mais recente e mais completa revisão sobre EE, publicada em 2011 por comitê de especialistas sobre a doença<sup>58</sup>, aponta a necessidade do acompanhamento do paciente com EE por um alergista/imunologista pela alta prevalência de outras doenças atópicas concomitantes (asma, rinite, DA, alergia alimentar/anafilaxia) e sua complexa etiopatogenia. Testes adicionais para avaliação de asma e outras alergias são recomendados para melhorar o diagnóstico e o controle da doença.

## 6. Diagnóstico clínico-laboratorial

O diagnóstico da APLV é fundamentado em quatro pilares:

- anamnese e exame físico;
- dieta de restrição;
- testes para detecção de IgE específica (*in vivo* e *in vitro*);
- teste de provocação oral (discutido detalhadamente em capítulo à parte).

### Anamnese e exame físico

O diagnóstico da APLV se inicia com a suspeita e termina com o teste de provocação oral (TPO). Frente ao relato de reações adversas relacionadas ao leite, uma detalhada história clínica pode facilitar muito o diagnóstico. Neste sentido, o médico deve estar ciente que existe grande chance de distorção dos sintomas por parte do paciente e seus cuidadores. Há evidências de que 50% a 90% das presumidas alergias alimentares não são realmente alergias quando corretamente investigadas por TPO<sup>2</sup>. Sintomas subjetivos devem ser ainda maior foco de suspeitas, uma vez que, conforme discutido nos capítulos anteriores, as manifestações clássicas são objetivas e de origem cutânea, respiratória e/ou do trato gastrointestinal.

Alguns dados da anamnese são de particular importância<sup>2,24</sup>:

- idade de início;
- natureza, frequência e reprodutibilidade dos sintomas;
- tempo entre ingestão e aparecimento das reações;
- quantidade de leite necessária para deflagrar sintomas;

- forma de preparação do leite/alimento contendo leite (*in natura?*, processado?);

*O paciente já havia ingerido leite (sob diferentes formas) antes desta reação?*

*O alimento já havia sido ingerido outras vezes sem ocasionar sintomas?*

*Os sintomas referidos já se manifestaram outras vezes, sem a ingestão do alimento?*

- época da última reação;
- influência de fatores externos (exercícios, uso de medicamentos);
- recordatório alimentar;
- dados antropométricos;
- histórico da alimentação (duração do aleitamento materno, fórmulas infantis recebidas, idade de introdução de alimentos sólidos);
- efeito de dietas de restrição (soja, fórmulas hidrolisadas, dieta materna durante o período de lactação);
- intervenções terapêuticas;

*Após a administração de medicamentos para controle, por quanto tempo ainda persistiram os sintomas?*

Diferentes fenótipos clínicos são descritos na APLV: alguns pacientes apresentam sintomas apenas quando ingerem leite cru, e outros apresentam manifestações também com o alimento processado, configurando um quadro clínico mais grave<sup>37,59</sup>.

A investigação clínica detalhada e exame físico são excelentes fontes de informação sobre a natureza das reações adversas a alimentos. No entanto, a anamnese isolada não estabelece o diagnóstico de APLV<sup>2</sup>.

Da mesma forma, o exame físico deve ser criterioso na busca de sinais consistentes com reações alérgicas ou comorbidades relacionadas à APLV (outros sinais de atopias, prejuízo nutricional), mas também não institui o diagnóstico *per se*.

### Dieta de restrição

Caso a história não exclua a possibilidade de APLV, prossegue-se com a eliminação completa das proteínas do leite da dieta. Quando a eliminação coincide com a melhora dos sintomas, a reintrodução deve ser orientada para avaliação de possível re-exacerbação. Na verdade, nos casos de APLV mediada por IgE, esta reintrodução acaba sendo programada como um teste de provocação oral (TPO) em ambiente apropriado, uma vez que a chance de reações clínicas é alta.

### Testes para detecção de IgE específica:

A presença de sensibilização (IgE específica positiva para proteínas do leite), *in vitro* ou *in vivo*, não deve ser avaliada como parâmetro único para conclusão do diagnóstico de alergia e precisa ser interpretada sempre à luz do contexto clínico. Idealmente, preconiza-se que tanto a determinação sérica da IgE específica (*in vitro*) como o teste cutâneo de



hipersensibilidade imediata (*in vivo*) sejam realizados<sup>60</sup>. É importante ressaltar que a ausência de IgE específica pode ocasionalmente ocorrer em reações mediadas por IgE, sendo recomendado o TPO para confirmação diagnóstica em casos de história muito sugestiva<sup>2,60</sup>.

Atualmente, é possível mensurar também a IgE específica a diferentes frações proteicas do leite (componentes ou CRD – *component resolved diagnosis*), destacando-se a caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e sero-albumina bovina. A sensibilização a um componente traz informações adicionais: IgE para caseína em altos níveis associa-se a maior persistência do quadro clínico enquanto que as proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina) estão mais relacionadas a história clínica mais efêmera e com sintomas mais leves. A seroalbumina bovina está presente em alérgicos a leite que reagem também à carne bovina<sup>36</sup>.

#### *In vivo*

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (ou teste de punção) é bastante prático para a pesquisa de sensibilização alérgica no consultório, por profissional capacitado. Não há restrição de idade para a realização do teste<sup>61</sup>, mas admite-se que crianças menores de dois anos de idade podem apresentar diâmetros de pápulas menores quando comparadas a crianças maiores e adultos. Embora seguros, os testes cutâneos devem ser atributos do especialista, pois eventualmente podem desencadear reações sistêmicas<sup>62</sup>.

A utilização do LV *in natura* parece conferir maior sensibilidade ao teste (96,4%) quando comparado aos extratos comerciais, com alto valor preditivo negativo (98%), enquanto a caseína se mostra o componente proteico com maior especificidade (96%) e valor preditivo positivo (95%)<sup>63</sup>. Quanto maior o diâmetro da pápula formada, maior é a probabilidade de o indivíduo apresentar sintomas quando exposto ao alérgeno.

O teste de contato de leitura tardia (*patch teste*) para alimentos não está recomendado para diagnóstico de APLV mediada por IgE por evidências científicas insuficientes, por avaliar outros tipos de mecanismo (alergias mediadas por linfócitos T) e, principalmente, pela falta de padronização na interpretação dos resultados<sup>2,64</sup>.

Testes intradérmicos não devem ser realizados por apresentarem maior associação com reações sistêmicas<sup>2,64</sup>.

#### *In vitro*

A determinação da IgE específica *in vitro* é muito útil, especialmente quando o teste cutâneo está contraindicado, nos casos de dermatografismo, comprometimento extenso da pele (ex: dermatite atópica) e/ou uso contínuo de anti-histamínicos.

Entre os componentes proteicos do leite, a caseína é a fração mais associada a manifestações clínicas e parece funcionar como um marcador para distinguir pacientes que toleram ou não o leite processado<sup>65</sup>.

Valores séricos de IgE específica a partir dos quais poderia se prever maior chance de reações clínicas (e minimizar a

necessidade do TPO) foram obtidos em diferentes estudos populacionais. No entanto, os valores obtidos são variáveis e diretamente relacionados à população estudada e não podem ser aplicados em nossos pacientes brasileiros<sup>2</sup>. Além disto, valores obtidos pelo método utilizado (ImmunoCAP®) não são transponíveis para resultados em outros métodos *in vitro*<sup>66</sup>.

A avaliação isolada pelo método de *microarray* (ImmunoCAP-ISAC®) não apresenta vantagens na elucidação diagnóstica da ALV, uma vez que o teste está indicado para alergias múltiplas em pacientes polissensibilizados<sup>67</sup>.

#### **Outros**

A dosagem de IgG específica e suas subclasses não oferece qualquer contribuição no diagnóstico e portanto sua prática não é recomendada<sup>64</sup>.

Embora os testes de ativação de basófilos tenham revelado alguma função na diferenciação dos diferentes fenótipos clínicos, não são recomendados para a prática clínica<sup>59,64</sup>.

### **7. Teste de provocação oral**

O teste de provocação oral (TPO) é o método mais confiável para estabelecer ou excluir o diagnóstico de alergia alimentar ou para verificar a aquisição de tolerância ao alimento<sup>68</sup>. Durante o TPO o indivíduo deve ingerir o alimento envolvido, em doses crescentes, sob observação médica, para que se possa verificar a ocorrência ou não de reações adversas, documentar a natureza dos sinais e sintomas observados e a quantidade de alimento necessária para deflagrá-los<sup>64,69</sup>. Apesar do risco de reações graves, o TPO pode trazer benefícios ao paciente e seus familiares, por elucidar o que realmente irá ocorrer após a ingestão do alimento, além de definir a necessidade real da restrição dietética<sup>70</sup>.

O TPO pode ser realizado de três formas: *aberto*, quando o alimento é oferecido em sua forma natural, com o conhecimento do paciente, familiares e médico; *simples cego*, quando o alimento é mascarado, de forma que apenas o médico saiba o alimento está sendo administrado; *duplo cego placebo controlado* (DCPC), no qual alimento a ser testado e placebo são preparados e codificados por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação do paciente, reduzindo a influência do paciente e observador<sup>70,71</sup>.

O TPO aberto é a primeira opção quando um resultado negativo é esperado<sup>64</sup> ou quando crianças menores de três anos são avaliadas, já que nestes casos apenas sintomas objetivos são esperados<sup>72</sup>. O teste DCPC é o mais indicado para protocolos científicos e quando sintomas subjetivos estejam envolvidos<sup>72</sup>. Porém, na prática clínica diária sua utilização é limitada por ser mais oneroso e demorado<sup>73</sup>. O TPO simples cego pode ser feito com ou sem placebo, na dependência do protocolo adotado<sup>70</sup>. De qualquer forma, os critérios para o mascaramento são os mesmos adotados para o teste DCPC, ou seja, a preparação deve mascarar o sabor, odor, aparência e consistência do alimento a ser testado e, se houver placebo, o mesmo deve ser indistinguível do alimento testado. Como o TPO simples cego possui as mesmas

dificuldades do teste DCPC, o último acaba sendo preferível por afastar a influência por parte do observador<sup>72</sup>.

### Indicações para o teste de provocação oral

O TPO deve ser considerado para as seguintes situações<sup>73</sup>:

- confirmação da suspeita de APLV após reações agudas;
- avaliação periódica da aquisição de tolerância clínica dos casos de APLV;
- avaliação da tolerância a alimentos responsáveis por reações cruzadas em APLV;
- avaliação da reatividade clínica em pacientes com dieta restritiva a múltiplos alimentos;
- exclusão da possibilidade de reações imediatas ao LV em condições crônicas como dermatite atópica e esofagite eosinofílica;
- avaliação da reatividade clínica ao LV em alimentos processados (assado ou cozidos a altas temperaturas).

O Quadro 4 apresenta as principais indicações do TPO e o local para a sua realização.

### Método

Após a indicação de realização do TPO, o próximo passo é explicar detalhadamente ao paciente e familiares sobre o exame, duração (8 a 10 horas nos casos de teste DCPC), riscos e benefícios. É necessário informar sobre a possibilidade de ocorrerem reações graves, bem como a disponibilidade de um pronto atendimento por equipe médica capacitada. Após os esclarecimentos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deve ser assinado em duas vias pelo paciente e/ou pelo responsável legal.

Na escolha do veículo, deve-se levar em conta a preferência alimentar da criança. Atenção especial deve ser dada no preparo, conservação e randomização das fases cegas. Quando houver disponibilidade de nutricionista, todos estes cuidados devem ser atribuídos a este profissional.

É essencial que o paciente esteja em boas condições antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados inicialmente através de um *check list* (Quadro 5). No caso de resposta negativa a qualquer item, o exame deverá ser cancelado e reagendado.

**Quadro 4** - Indicações de acordo com a história clínica, tipo de teste e local de realização<sup>24</sup>

Situação clínica	Indicação	Tipo de teste	Local
Anafilaxia	Não indicado para diagnóstico. Avaliação de tolerância clínica a cada 12 meses.	Aberto	Hospital
Reação alérgica generalizada importante em um único órgão (ex: urticária, angioedema, vômito, sintomas respiratórios) ocorrida imediatamente (em até duas horas após a ingestão) com pesquisa para imunoglobulina E (IgE) específica ao LV positiva	Não indicado para diagnóstico. Verificar a cada 9-12 meses, dependendo da idade, para avaliar a aquisição de tolerância clínica.	Aberto	Hospital
História clínica de enterocolite desencadeada pelo LV, com pelo menos um episódio anterior	Não indicado para diagnóstico. Avaliar a aquisição de tolerância clínica a cada 18-24 meses.	Aberto	Hospital
Dermatite atópica moderada a grave resistente à terapia tópica por período razoável, na presença de IgE específica ao LV	Indicado	DCPC	Hospital
Situação clínica não sugestiva e/ou sem resposta imediata (ex: dermatite atópica) quando o paciente ou sua família são convencidos da existência da APLV e, portanto, inclinados a interpretar qualquer sinal clínico como relacionado com a ingestão de LV.	Indicado	DCPC	Hospital
Primeira introdução de LV em crianças sensibilizadas.	Indicado	Aberto	Hospital
Reintrodução do LV em pacientes com dieta de exclusão por vários meses após detecção de IgE específica ao LV e na ausência de uma história clínica sugestiva.	Indicado	Aberto	Hospital
Sintomas subjetivos (náuseas, dor abdominal, prurido oral, etc.) após a ingestão.	Indicado	DCPC	Hospital

DCPC = duplo cego placebo controlado.

**Quadro 5** - Check list para o teste de provocação oral

1. O alimento a ser testado foi rigorosamente evitado durante as duas semanas anteriores?
2. Anti-histamínicos foram evitados nos últimos 10 dias?
3. O paciente encontra-se em boas condições de saúde\*?
4. O termo de consentimento (TCLE) em duas vias foi assinado?
5. Acompanhante maior que 18 anos presente?
6. Equipamentos e drogas para o tratamento de reações graves disponíveis?
7. Paciente em jejum por pelo menos 6 horas?
8. Acesso venoso obtido?

\* O exame deverá ser cancelado se o pacientes apresentar sinais e sintomas que comprometam a interpretação do exame: febre, dor, vômitos, diarreia, sintomas respiratórios agudos, alterações cutâneas, asma não controlada, anafilaxia recente (< 1 ano). A utilização de droga antagonista beta-adrenérgico contraindica o exame.

Os TPO necessitam condições mínimas para que possam ser realizados:

- o local envolvido na preparação das porções do teste deve ser próximo ao local do exame, limpo, sem risco de contaminação cruzada com o alimento a ser testado<sup>71</sup>;
- local do teste com condições físicas adequadas ao paciente e acompanhante, com atividades lúdicas ao paciente pediátrico e próximo à unidade de terapia intensiva;
- equipe multidisciplinar (nutricionista, médico, equipe de enfermagem) capacitada para a execução do mesmo, incluindo equipe médica em tempo integral e habilitada para o atendimento de reações graves;
- materiais para o preparo, identificação, conservação e administração do teste: seringas, recipientes, veículo, placebo, leite de vaca, etiquetas autoadesivas, geladeira, forno micro-ondas. Os alimentos mais utilizados como placebos são: fórmulas elementares, extensamente hidrolisadas e à base de soja<sup>24</sup>;
- equipamentos e drogas para o atendimento de reações graves;
- materiais para a manutenção do acesso venoso. Na Europa, em crianças pequenas, os casos são selecionados. Esta recomendação se baseia no fato de que as mortes por anafilaxia são mais frequentes em maiores de 5 anos<sup>72</sup>.

No TPO para lactentes com história de APLV são utilizadas fórmulas infantis à base de LV e para indivíduos com mais de um ano, utiliza-se LV pasteurizado fluido (100 a 200 mL) ou em pó (10 g). Produtos com baixo teor de lactose reduzem a chance de confusão com o diagnóstico de intolerância à lactose<sup>64,74</sup>. No teste DCPC, o resultado negativo pode ser confirmado com a complementação com 200 mL de LV oferecidos de forma aberta. Este cuidado é importante para se evitar resultados falso negativos<sup>75</sup>. Nos testes cegos, para se evitar a contaminação cruzada, as porções devem ser preparadas e armazenadas em tempos diferentes, utilizando-se materiais descartáveis. Nestes casos, devem ser utilizados recipientes opacos para líquidos, tais como: copos com tampa e canudos (Figura 2).



**Figura 2** - Recipientes para a realização de teste de provocação oral simples cego e duplo cego placebo controlado

A oferta do LV deve ser fracionada em doses crescentes, iniciando-se com a menor dose capaz de desencadear sintomas. Não existe consenso sobre o esquema de administração das doses no TPO. Há vários esquemas utilizados, conforme descrito no Quadro 6. Em casos com risco de reação grave, pode-se iniciar com 1 gota de LV 1:100 (diluído em água)<sup>8</sup>. Não é indicado iniciar o teste passando LV na pele do indivíduo, tendo em vista que eritemas apenas nos locais de contato com o alimento não representam positividade no TPO<sup>76</sup>.

Recentemente, alguns autores têm sugerido que o TPO seja realizado em dois dias consecutivos, onde no primeiro dia o LV seja oferecido em doses crescentes e no segundo dia a mesma quantidade de alimento (144,4 mL) seja oferecida em dose única<sup>81</sup>.

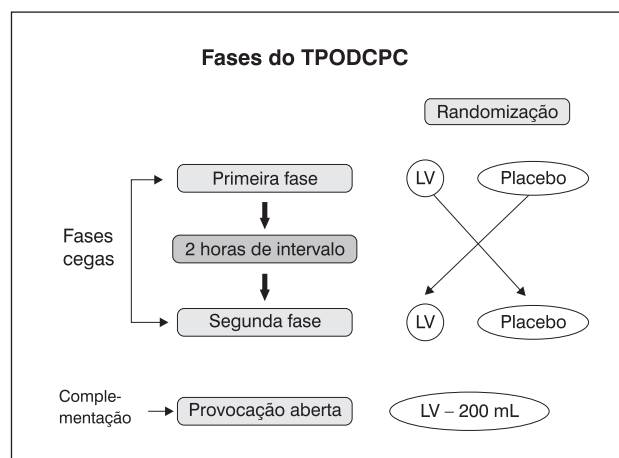
Para o teste DCPC, existe também uma grande variabilidade em relação ao esquema utilizado: dose total (8 a 20 gramas do alimento liofilizado), intervalo entre as doses variando de 10 a 30 minutos e entre as fases cegas, 2 horas a 7 dias. Na Unidade de Alergia e Imunologia do ICRHCFMUSP, o esquema preconizado<sup>74</sup> foi uma adaptação do de Williams e Bock (1999)<sup>75</sup> (Figura 3).

Para elaboração de receitas para o teste DCPC, o alimento escolhido como veículo deve ser capaz de mascarar o sabor, odor, aparência e consistência do LV. São veículos convenientes: fórmula (à base de aminoácidos, proteína extensamente hidrolisada ou soja), suco ou papa de frutas, purê de batatas. Diante das opções, as preferências alimentares do paciente devem ser consideradas<sup>70</sup>. No protocolo descrito por Gushken et al.<sup>74</sup>, as porções foram preparadas conforme o Quadro 7, com suco de frutas ou suco de soja.

### Interpretação do exame: quando parar e como proceder

Em relação à interpretação dos testes, são considerados positivos aqueles cujos sintomas reproduzem, de forma parcial ou integral, a história clínica do paciente. Alguns sintomas

são considerados objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, rash eritematoso com prurido, palidez, angioedema, tosse e/ou sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hipermia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, alteração do comportamento, diminuição da pressão arterial em 20%, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso, anafilaxia<sup>24</sup>. O aparecimento e persistência destes sintomas justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos, se necessário. Outros sintomas são considerados subjetivos ou não observáveis (relatos dos pacientes) como, por exemplo: prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea<sup>77</sup>, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alterações do comportamento, prostração, cefaleia ou recusa em ingerir o leite<sup>24</sup>. A presença de sintomas subjetivos e de pápulas periorais isoladas não justificam a interrupção dos testes<sup>69</sup>.



Adaptado de: Williams e Bock. Clin Rev Allergy Immunol, 1999.

Figura 3 - Fases do teste de provocação oral duplo cego placebo controlado para o leite de vaca

Quadro 6 - Exemplos de esquemas propostos para administração das doses em testes de provocação oral com alimentos

Referência	Doses	Intervalo entre as doses (minutos)
Bock et al., 1988 <sup>69</sup>	Dobrar	15 a 60
Bindslev-Jensen, 2001 <sup>77</sup>		15 a 60
Bindslev-Jensen et al., 2004 <sup>72</sup>	Dobrar ou seguir escala logarítmica	15 a 30
Nowak-Wegrzyn et al., 2009 <sup>70</sup>	1, 3, 10, 30, 100 mL	30 a 60
Kneepkens, Meijer, 2009 <sup>77</sup>	Gotas nos lábios, 1, 3, 10, 30, 50, 100 mL	
Mendonça RB et al., 2011 <sup>78</sup>	1, 4, 10, 15, 20, 20, 25, 25 mL	15 a 20
Cianferoni A et al., 2012 <sup>79</sup>	0,1-0, 5-1-2, 5-5-10-30-60-120-240 mL	15 a 20
Gushken AKF et al., 2012 <sup>74</sup>	5*, 10, 15, 20, 25, 25 mL	15 a 30

\* Nos casos em que a história clínica sugere desencadeamento de sintomas com doses menores, a dose inicial do leite de vaca deve ser ajustada<sup>69</sup>. Nestes casos, podem ser acrescentadas doses menores que 5 mL.

**Quadro 7** - Preparo das porções do teste de provocação oral duplo cego placebo controlado para leite de vaca<sup>74</sup>

Dose	LV ou Placebo (mL)	Veículo (mL)	Volume total dose (mL)
1ª	5*	55	60
2ª	10	50	60
3ª	15	45	60
4ª	20	40	60
5ª	25	35	60
6ª	25	35	60
Total	100	260	360

\* Doses iniciais menores podem ser acrescentadas conforme a história (as duas fases deverão ter o número de doses equivalente).

Nos casos de anafilaxia, a epinefrina intramuscular, na região do músculo vasto-lateral da coxa, é a droga inicial de escolha<sup>82</sup>. Anti-histamínicos, corticosteroides, broncodilatadores devem ser administrados conforme a necessidade. Nos casos de choque, fluidos intravenosos são utilizados<sup>83</sup>.

### Pós-teste

O paciente deve ser observado por pelo menos 2 horas após o término do TPO. Durante a semana seguinte, o paciente deve ser observado para verificar o aparecimento de manifestações clínicas tardias (principalmente nas primeiras 24-48 horas). Nestes casos, o médico responsável deverá ser notificado e se necessário, o paciente encaminhado ao hospital para tratamento. O resultado do TPO apenas será definido após 3 a 7 dias, na consulta de retorno pós-teste.

### Teste de provocação oral com alimentos cozidos

Nos últimos anos, estudos têm mostrado que muitos indivíduos com alergia a leite de vaca e ovo, mediada por IgE, são capazes de tolerar produtos contendo esses alimentos sob a forma cozida<sup>37,84,85</sup>. Nesses trabalhos foram realizados TPO abertos com produtos que haviam sido submetidos a diferentes graus de processamento térmico (tempo de cozimento e temperatura). Inicialmente foram utilizados *muffins*, contendo 1/3 de um ovo (aproximadamente 2,2 g de proteínas do ovo) e 1,3 g de proteína do leite, assados a 180 °C por 30 minutos. Quando os *muffins* foram bem tolerados, após 2 horas os pacientes receberam *waffle*, contendo 1,3 g de proteína do leite, preparado a 260 °C por 3 minutos (preparação onde ainda considera-se que leite e ovo estejam em formas bem cozidas). Os alimentos foram divididos em 4 porções iguais, oferecidas durante 1 hora<sup>37,84,85</sup>. Quando tanto *muffin* como *waffle* eram tolerados (ausência de reação após 4 horas da ingestão dos mesmos), o paciente era orientado a manter a ingestão desses alimentos na dieta ou de outras preparações onde a quantidade e o grau de cozimento do alimento fossem semelhantes. A adição de produtos contendo alimentos cozidos na dieta melhora drasticamente a qualidade de vida da

maioria dos pacientes por aumentar a variedade de produtos que podem ser consumidos. Esta mudança na dieta também permite que as necessidades nutricionais sejam alcançadas mais facilmente, promove redução na ansiedade dos pacientes e seus responsáveis, diminui o desconforto social, acelerando a aquisição de tolerância ao alimento<sup>37</sup>.

### 8. Tratamento nutricional

A base do tratamento da APLV disponível, até o momento, é a dieta de exclusão de LV e derivados. A dieta de exclusão deve ser respaldada por um diagnóstico preciso, pois a retirada desse alimento pode colocar a criança, em especial na fase de lactente, em risco nutricional<sup>24,86</sup>.

A monitoração apropriada do estado nutricional e a educação continuada de pais e cuidadores são etapas fundamentais para o sucesso do tratamento<sup>24,86</sup>. A APLV, na grande maioria das vezes, tem curso autolimitado e, portanto, a tolerância ao alimento deve ser periodicamente testada, exceto em situações de anafilaxia associada à presença de anticorpos específicos às proteínas do LV.

O objetivo global do tratamento com a dieta de exclusão é evitar o aparecimento de sintomas e proporcionar à criança melhor qualidade de vida e crescimento e desenvolvimento adequados.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios do preconizado para crianças saudáveis, salientando-se que não há restrição na introdução de alimentos contendo proteínas potencialmente alergênicas (p.ex. ovo, peixe, carne bovina, de frango ou porco) a partir do sexto mês em crianças amamentadas ao seio até essa fase ou que recebem fórmulas infantis. Deve-se evitar apenas a introdução simultânea de dois ou mais alimentos fontes de proteínas. A possibilidade de reação cruzada entre LV e carne bovina é inferior a 10% e, relaciona-se à presença da albumina sérica bovina<sup>87</sup>, por isso a carne de vaca não deve ser excluída da alimentação da criança a não ser que haja certeza que o seu consumo relaciona-se com piora dos sintomas.

O leite de outros mamíferos (p.ex.: cabra e ovelha), fórmulas parcialmente hidrolisadas, fórmulas poliméricas isentas de lactose não devem ser indicados para crianças com APLV. A homologia entre as proteínas do LV e cabra é importante, podendo ocorrer reatividade clínica cruzada em 92% dos casos<sup>24</sup>. Os preparados e bebidas a base de soja e arroz não devem ser utilizados para lactentes com idade inferior a um ano.

A dieta de exclusão de LV e derivados é recomendada para o estabelecimento do diagnóstico, respaldado no teste de provocação oral, e para o tratamento. A restrição do LV deve ocorrer por pelo menos duas semanas antes da realização da provocação. Uma vez firmado o diagnóstico recomenda-se que a exclusão completa seja mantida com reavaliações periódicas, quando permitidas, a cada seis ou 12 meses.

As etapas do tratamento da APLV, após o correto diagnóstico, estão descritas abaixo<sup>24,88</sup>:

- avaliação da condição nutricional;
- dieta de exclusão do LV e derivados com substituição apropriada;
- educação continuada para família e cuidadores;

*Leitura e interpretação da rotulagem,*

*Cuidado com ambientes de alto risco (p. ex. escolas, praças de alimentação, festas, entre outros),*

*Orientação quanto a reações graves,*

*Promoção da qualidade de vida,*

*Orientação nutricional individualizada.*

### **Avaliação da condição nutricional**

A avaliação da condição nutricional deve ser realizada, em todas as consultas, com o objetivo de planejar e adequar o consumo alimentar às necessidades nutricionais da criança. São levantados de forma individualizada parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais. A avaliação do consumo alimentar deve incluir a aplicação de inquéritos, como o recordatório de 24 horas, preferencialmente por nutricionistas os quais permitem avaliar se houve a exclusão completa de LV e derivados, assim como corrigir eventuais inadequações por meio da educação nutricional associada ou não à suplementação nutricional ou medicamentosa de nutrientes que não atinjam as recomendações nutricionais, evitando-se assim, desnutrição, comprometimento estatural e carências nutricionais específicas<sup>88</sup>.

### **Exclusão do LV e derivados e substituição apropriada**

#### *Crianças em aleitamento materno*

Nessa condição submete-se a mãe a dieta de exclusão de LV e derivados com orientação nutricional apropriada avaliando-se a necessidade de suplementação medicamentosa para viabilizar o atendimento às necessidades nutricionais, especialmente do cálcio (1.200 mg fracionado duas vezes ao dia).

#### *Crianças que não estão em aleitamento materno*

Nessa situação as fórmulas infantis que podem ter indicação no manejo dietético da alergia ao LV em lactentes são: fórmulas à base de proteína isolada de soja; fórmulas à base de proteínas extensamente hidrolisadas (hidrolisados proteicos), compostas predominantemente por peptídeos (com peso molecular inferior a 3.000 Daltons) e aminoácidos obtidos por hidrólise enzimática e/ou térmica e ultrafiltração; e fórmulas ou dietas a base de aminoácidos. As fórmulas devem ser mantidas, preferencialmente, até os dois anos de idade, sendo o mínimo recomendado até 12 meses.

Os consensos recentes consideram na escolha da fórmula aspectos como a idade da criança, segurança, eficiência, comprometimento do estado nutricional e manifestações clínicas, incluindo a gravidade, para propor protocolos hierarquizados para o tratamento da alergia ao LV. Vale ressaltar que o grau de evidência desses protocolos levando-se em conta os estudos disponíveis na literatura, até o momento, ainda é baixo e que mais estudos especialmente, de longa duração são necessários para que se estabeleça melhor a base de decisão das recomendações<sup>24,64,88</sup>.

#### *a) Fórmulas infantis à base de proteína isolada de soja*

Essas fórmulas não são recomendadas como primeira opção pelas sociedades científicas internacionais<sup>24,89</sup>. Em nosso meio, preconiza-se sua utilização nas formas IgE mediadas de alergia sem comprometimento do trato gastrointestinal, em crianças com idade superior a seis meses.

Apesar de seguras em relação ao crescimento pôndero-estatural e mineralização óssea de lactentes<sup>90</sup> descreve-se que cerca de 10% a 15% das crianças com APLV IgE mediada podem apresentar, também, reação à soja<sup>91</sup>.

As fórmulas à base de proteína de soja apresentam algumas diferenças quando comparadas com fórmulas poliméricas à base do LV: maior conteúdo proteico, presença de fitatos, conteúdo mais elevado de alumínio e manganês, glicopeptídeos que podem interferir no metabolismo do iodo e de isoflavonas, como a daidzeína e genisteína<sup>92,93</sup>. As isoflavonas são consideradas fitoestrógenos e associam-se, em animais de experimentação, com eventos adversos relacionados à carcinogênese e reprodução, especialmente quando administradas em fases precoces da vida<sup>94</sup>. Embora, o potencial estrogênico das isoflavonas em humanos pareça inferior ao observado em animais<sup>95</sup> alguns estudos recentes demonstram eventos adversos como a antecipação na idade da menarca de meninas que utilizaram fórmulas de soja antes dos quatro meses de idade<sup>96</sup>. Esses achados justificam a não preconização da fórmula a base de proteína isolada de soja para crianças com APLV e idade inferior a seis meses, mais estudos com método apropriado e período mais longo de observação são necessários para avaliar os efeitos em humanos.

#### *b) Fórmulas infantis à base de proteínas extensamente hidrolisadas*

Essas fórmulas são preconizadas pelos consensos internacionais como a primeira opção para a maioria dos

casos de APLV<sup>24,64</sup>. São bem toleradas por 90% a 95% das crianças com APLV. As proteínas utilizadas como base para a hidrólise são provenientes do LV como as proteínas do soro e caseína ou da soja e colágeno. Há ainda fórmulas com e sem a presença de lactose purificada, correspondendo, as disponíveis no mercado brasileiro, a 40% ou 56% do total de carboidratos.

Em nosso meio, recomenda-se o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas como primeira opção para lactentes com idade inferior a seis meses com formas IgE mediadas ou em situações de má evolução com fórmulas à base de proteínas isoladas da soja em maiores de seis meses. A preferência por fórmulas extensamente hidrolisadas contendo lactose purificada deve ser considerada<sup>64</sup>, na ausência de intolerância a lactose, tendo em vista o menor custo, melhor palatabilidade e absorção do cálcio<sup>89</sup> e microbiota intestinal mais favorável com predomínio de bifidobactérias e lactobacilos comparativamente a crianças recebendo fórmulas extensamente hidrolisadas sem lactose<sup>24,93,96</sup>.

Em crianças consumindo volume da fórmula extensamente hidrolisada inferior a 500 mL deve-se verificar a necessidade de suplementação medicamentosa de micronutrientes, como o cálcio e a vitamina D<sup>88</sup>.

Por vezes quando há comprometimento do estado nutricional em lactentes com APLV podem ser adotadas algumas condutas: acréscimo de módulos de carboidratos na concentração máxima de 3% e o aumento na concentração da fórmula não superior a 16g/100 mL, tendo em vista, a elevação na osmolalidade, da carga renal de soluto e a piora da palatabilidade<sup>88</sup>.

### c) Fórmulas infantis à base de aminoácidos

São fórmulas onde a proteína encontra-se sob a forma de aminoácidos livres. A recomendação é que sejam utilizadas como primeira opção em lactentes com alto risco de reações anafiláticas (história prévia de anafilaxia e que não estejam em uso regular de fórmulas extensamente hidrolisadas) e em situações nas quais não houve resolução dos sintomas com o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas<sup>24,92</sup>.

### **Educação continuada para familiares e cuidadores**

A educação nutricional e o reforço da importância da exclusão completa do LV e derivados da dieta realizados em todas as consultas, com a participação de equipe multiprofissional, são essenciais para o sucesso do tratamento. Estima-se que cerca de 50% das crianças com APLV apresentem uma ou mais transgressões à dieta de exclusão durante o período de tratamento<sup>24,64</sup>.

A leitura criteriosa e a interpretação adequada de rótulos de alimentos e, outros produtos industrializados como cosméticos (p.ex. sabonetes, xampus, sabonetes, cremes hidratantes, entre outros) e medicamentos (p.ex. lactulona e suplementos de cálcio) merecem especial atenção. Estudo revelou que 70% da população brasileira tem o hábito de ler rótulos antes da compra e que mais da metade desses não compreende adequadamente o significado das informações<sup>97</sup>. Nos Estados Unidos, a legislação prevê a obrigatoriedade por

parte das indústrias em relatar de forma clara e com linguagem simples, em todos os rótulos, os alérgenos mais comuns entre os quais o LV<sup>98</sup>. No Brasil, não há esse tipo de legislação elevando os riscos de uma exposição inadvertida.

Por vezes os ingredientes de determinados produtos industrializados podem ser modificados, e por esse motivo precisam ser periodicamente verificados.

Não devem ser consumidos alimentos com citações “contém traços de leite” ou “pode conter traços de leite”, pois apesar do leite não ser um ingrediente do alimento pode haver alguma quantidade de leite no produto como um contaminante ou que é incorporado durante a preparação. Significa “contém leite” quando nos ingredientes do rótulo estiverem descritos os seguintes termos: leite (*in natura*, condensado, em pó, evaporado, achocolatado, maltado, fermentado); queijo, coalhada, iogurte, creme azedo, creme de leite, chantilly, manteiga, margarina, farinha láctea, chocolate ao leite e salame com leite. São sinônimos de leite: caseína, caseinato, lactoalbumina, lactoglobulina, lactulose, lactose, proteínas do soro, *whey protein*, proteína láctea ou composto lácteo.

Nas formas não mediadas por IgE e manifestadas como colites, enterocolites ou esofagites, o risco de sensibilização simultânea à soja pode chegar a 50%, não sendo, portanto, rotineiramente recomendado o seu uso; as fórmulas extensamente hidrolisadas são recomendadas. Para crianças com persistência dos sintomas em uso desse tipo de fórmula ou com síndrome de má absorção grave e intenso comprometimento da condição nutricional (score z de peso para a estatura inferior a 2 desvios-padrão) preconiza-se o uso das fórmulas à base de aminoácidos.

Outros aspectos importantes devem ser enfatizados na orientação: riscos de contaminação cruzada (p.ex. utensílios empregados no preparo de alimentos com leite, máquinas de cortar embutidos, alimentos adquiridos em padarias), cuidados com ambientes de risco (p.ex. escola, praças de alimentação e festas) e como lidar em situações de urgência.

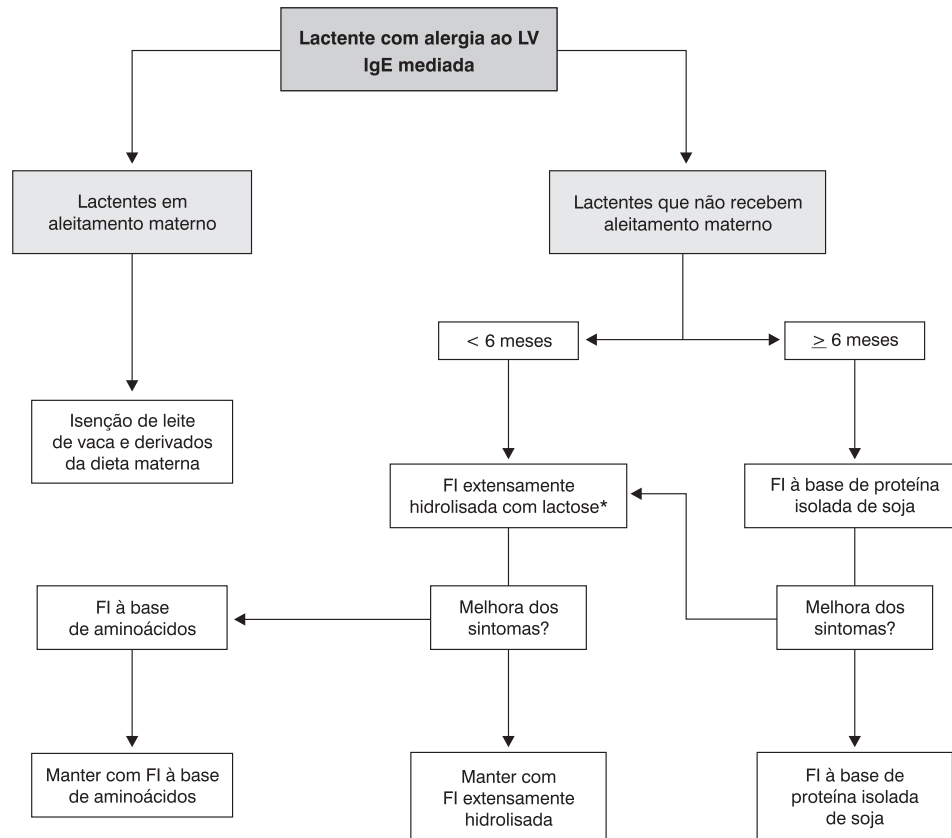
### **9. Tratamento medicamentoso**

A principal causa de reação anafilática na criança é a ingestão de alimentos e o LV é o principal alimento causador de reações anafiláticas<sup>35</sup>. O tratamento da APLV mediada pela IgE consiste primariamente na exclusão do LV da dieta do paciente. Medicamentos no tratamento da APLV são empregados em duas situações: na crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas de alergia mediada por IgE<sup>73</sup>.

Nas urgências, a reação alérgica anafilática ou imediata que ocorre após a ingestão de alimentos contendo proteínas do LV, o tratamento é dirigido para as manifestações clínicas sistêmicas envolvendo diferentes órgãos como a pele, trato digestório, respiratório e cardiovascular<sup>48</sup>. Em pacientes com manifestações cutâneas (urticária e angioedema) a administração de anti-histamínicos anti-H1 por via oral pode ser suficiente para o controle dos sintomas. Raramente é necessária a administração de adrenalina (solução milesimal) intramuscular, mas pode auxiliar na resolução da urticária. Anti-H1 devem ser mantidos por sete dias. Em casos mais

### Fluxograma de tratamento da alergia ao leite de vaca IgE mediada em lactentes

(Adaptado de Fiocchi A. et al.<sup>24</sup> e Koletzko S. et al.<sup>64</sup>)



\* Quando houver intolerância à lactose, utilizar FI extensamente hidrolisada sem lactose.

intensos, corticosteroide oral pode complementar a ação dos anti-histamínicos<sup>99</sup>.

Em reações anafiláticas a droga salvadora da vida é a adrenalina, os anti-histamínicos aliviam o prurido, a urticária/angioedema, mas não a substituem. A adrenalina é a medicação de primeira escolha, pois funciona rapidamente ao contrário dos anti-H1, restaurando a tensão arterial, a permeabilidade das vias aéreas e revertendo o choque. A adrenalina deve ser aplicada por via intramuscular, na coxa (vasto lateral) onde a absorção é mais rápida, na dose de 0,01 mg/kg, máximo 0,3 mg, e repetida após 15 minutos em caso de não haver resposta. Corticosteroides também não substituem a adrenalina como primeira escolha no tratamento da reação anafilática. Seu início de ação pode levar 3-4 horas e, portanto não têm ação de recuperação inicial do episódio de anafilaxia. Podem prevenir e aliviar as reações bifásicas (com um componente tardio) ou formas protraídas da anafilaxia. Estes efeitos, no entanto, não foram comprovados<sup>73,99,100</sup>.

Após a aplicação de adrenalina, o paciente deve ser mantido em posição supina com elevação dos membros inferiores se ele tolerar, manter as vias aéreas pérvias, administrar oxigênio e viabilizar acesso venoso para reposição volêmica, preferencialmente com solução salina. Agentes vasopressores e broncodilatadores podem ser necessários<sup>35,48,73,99,100</sup>.

Com relação ao tratamento farmacológico, vários medicamentos podem fornecer alívio para certas manifestações da alergia alimentar. Os anti-histamínicos, por exemplo, aliviam parcialmente os sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos decorrentes de reações mediadas pela IgE.

Quando só anti-histamínicos são administrados para o tratamento da reação, os pacientes devem ser observados para a presença de sintomas mais intensos. Se os sintomas se tornam mais graves, a administração de adrenalina deve ser imediata. Para pacientes com história de reações graves, adrenalina deve ser administrada ao início de qualquer sintoma, mesmo não grave<sup>2,24,48,101</sup>.



A decisão de portar adrenalina (preferencialmente em dispositivo autoinjeter) dependerá de fatores de risco para a reação anafilática ou óbito por anafilaxia, tais como ter asma grave e não controlada, ser adolescente, ter alergia a amendoim ou outras sementes, alergia a mais de um alimento além de leite de vaca, e acesso difícil (>20 minutos) a unidade médica. A prescrição de adrenalina não afasta o risco de anafilaxia e óbito<sup>102,103</sup>. Estudo que avaliou a fatalidade por anafilaxia por alimento na população americana verificou que mesmo com a administração precoce e repetida de adrenalina não foi evitada em 12-14% dos casos<sup>103</sup>.

Não há medicamentos recomendados para prevenção de reações a ingestão de alimentos mediadas por IgE, não mediadas por IgE ou mistas. Exceção ao uso de corticosteroides para o tratamento de esofagite eosinofílica, administrados por aerossóis para a asma, não inalados, mas deglutidos, ou pela ingestão de suspensões em veículos pastosos. Estes melhoram as características fisiopatológicas da esofagite, mas quando descontinuados ocorre recidiva da doença<sup>104</sup>.

A terapia tópica é efetiva para na remissão de esofagite eosinofílica, mas há casos de refratariedade ao tratamento, bem demonstrada pela falta de modificações histológicas e na expressão local de genes<sup>58</sup>.

Ácidos graxos essenciais (AGE) promovem a renovação da camada de película de proteção hidrolipídica da pele. Alteração do metabolismo dos AGE tem sido associada à patogênese da dermatite atópica (DA). Redução dos níveis de ácido gama linolênico (18:3 n-6) e de dihomogama-linolênico (20:3 n-6) foram encontradas nos fosfolípidos do plasma e nas membranas de eritrócitos de pacientes com DA. Alguns autores têm recomendado a reposição de PUFAs a pacientes selecionados com APLV entretanto, ainda são necessários mais dados de literatura<sup>24</sup>.

## 10. Papel dos probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento e prevenção da alergia às proteínas do leite de vaca

Milhares de espécies colonizam o trato gastrointestinal (TGI) humano e é fácil inferir que existe importante correlação entre flora e desenvolvimento do TGI, incluindo a maturação do sistema imunológico desta região<sup>105</sup>. A microbiota intestinal, entre outras ações, auxilia na manutenção do equilíbrio entre tolerância e inflamação em um conceito definido como eubiose. A disbiose, ou seja, o desbalanço da interação entre flora e indivíduo pode ser a base ou o adjuvante a uma série de doenças do mundo moderno destacando-se: doença inflamatória intestinal, obesidade, hipertensão e maior risco de doenças alérgicas<sup>105</sup>.

A presença de um microbioma adequado resulta em proteção imunológica, sem gerar um intenso processo inflamatório.

Sabe-se hoje que pacientes alérgicos apresentam diferenças na composição do microbioma em número e diversidade de espécies e, diante de todos estes novos conhecimentos, a possibilidade de modulação desta flora parece interessante no controle das doenças alérgicas.

### Prebióticos

São substâncias não digeríveis, em geral susceptíveis à fermentação, que oferecem um efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro, pois estimulam o crescimento e a função de bactérias que compõem o microbioma. Para que sejam considerados prebióticos, as bactérias devem resistir à acidez gástrica, à hidrólise enzimática e a absorção pelo TGI; devem ser fermentáveis pela flora intestinal e estimular seletivamente a flora normal do intestino, incrementando seu crescimento ou atividade e conseqüentemente contribuindo para saúde e bem estar do indivíduo. Oligossacarídeos presentes no leite humano, inulina, oligofruose e galactooligosacarídeos apresentam ação prebiótica. Há variação de doses recomendadas, mas o ideal seria avaliar a quantidade de unidades formadoras de colônias de bactérias nas fezes antes e após administração dos prebióticos. São preparações seguras, com baixo índices de efeitos adversos, devendo-se observar a presença de cólicas ou aumento da fermentação no TGI<sup>108,109</sup>.

### Probióticos

São definidos pela Organização Mundial de Saúde como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro. É importante assegurar que tais microrganismos permaneçam viáveis após atravessarem o estômago e cheguem em grande número ao intestino. Estima-se serem necessárias não menos que  $10^8$  colônias de probióticos para garantir a funcionalidade nas porções inferiores do intestino, mas as quantidades podem ser variáveis nas diversas espécies ou cepas estudadas, desde que se confirmem os benefícios com estas doses menores. Os principais gêneros de bactérias avaliados como probióticos são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Algumas cepas de *Escherichia coli* e *Bacillus*, além do fungo *Saccharomyces cerevisiae* também apresentam ação probiótica. A segurança dos probióticos é grande, entretanto deve-se observar que eles estão contraindicados em pacientes com comprometimento imunológico<sup>105,108,110</sup>.

### Simbióticos

São preparações ou produtos que contemplam probióticos e simbióticos. É importante ressaltar que os benefícios esperados são semelhantes a preparações de prebióticos ou probióticos isoladamente<sup>105,108</sup>.

### Aplicabilidade clínica

Estudos mostram a diferença na composição da microbiota de pacientes com e sem APLV, onde se evidenciou diminuição na quantidade de bifidobactérias nos pacientes com APLV<sup>111</sup> e alterações na composição da microbiota subdominante relacionadas com a gravidade da alergia alimentar<sup>112</sup>.

### Prebióticos

Assim como os probióticos, os prebióticos contribuem para uma colonização adequada da microbiota intestinal e, assim sendo, promoveriam ação direta sobre o sistema imunológico, por meio da interface do tecido linfóide associado ao intestino (GALT)<sup>113</sup>.

Revisão sistemática sobre o efeito preventivo dos prebióticos nas alergias alimentares concluiu não haver evidências suficientes para indicar a suplementação de prebióticos nas fórmulas infantis para a prevenção de doença alérgica/hipersensibilidade alimentar<sup>114,115</sup>. Mais recentemente, outro estudo multicêntrico, comparou o efeito preventivo dos prebióticos em crianças de baixo risco para atopia, tratadas com fórmula infantil não enriquecida com prebióticos e o aleitamento materno exclusivo. Após oito meses de intervenção, o grupo prebiótico apresentou menor incidência de eczema atópico, quando comparado ao grupo controle (fórmula não enriquecida) (5,7% e 9,7% respectivamente;  $p = 0,04$ ). Para os três grupos, a sensibilização à proteína do ovo e do leite de vaca (IgE específica  $> 0,7$  kU/L), com seis e 12 meses, foi semelhante e não significativa estatisticamente<sup>116</sup>.

### Probióticos

Kalliomaki et al. acompanharam 132 gestantes, onde metade utilizou *Lactobacillus rhamnosus* (cepa GG) e metade placebo, de 2 a 4 semanas antes do parto e durante seis meses após o nascimento (para a lactante quando em aleitamento materno exclusivo ou para o lactente quando em aleitamento artificial). Após dois anos de seguimento, a prevalência de eczema atópico foi 50% inferior no grupo que utilizou probióticos, quando comparado ao grupo controle<sup>117,118</sup>. Depois de quatro anos de acompanhamento desta coorte, o grupo probiótico ainda mantinha menor expressão clínica de eczema atópico, quando comparado ao grupo controle<sup>117,119</sup>.

Em 2008, foi publicado um consenso, no qual havia recomendação para o uso de probióticos, com nível de evidência A, na imunomodulação (*Lactobacillus rhamnosus* - GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus johnsonii* e *Lactobacillus casei*) e na prevenção e tratamento do eczema atópico associado à APLV (*Lactobacillus rhamnosus* - GG e *Bifidobacterium lactis*)<sup>113</sup>.

Desde então, os estudos com probióticos têm crescido exponencialmente. No entanto, como análise geral, as evidências ainda se mantêm mais fortes no campo da imunomodulação e da prevenção do que no tratamento das doenças alérgicas. Isto faz sentido, já que na complexidade do mecanismo patofisiológico, a progressão da doença pode determinar alterações estruturais irreversíveis<sup>117</sup>.

A grande dificuldade dos estudos com probióticos é que estes são microrganismos vivos, com identidade própria, oriunda de diferentes gêneros, espécies e cepas e, muitas vezes veiculados em produtos diferentes, alguns em matriz láctea de iogurte, outros em veículo aquoso e outros liofilizados. Esta situação determina uma dificuldade na análise, comparação e interpretação dos resultados. Recente meta-análise concluiu haver alguma evidência na prevenção do eczema atópico com a utilização de cepa probiótica (*L. rhamnosus*) em crianças de alto risco para desenvolvimento de atopia, mas que estes resultados não podem ser extrapolados para outros probióticos. Além disso, não houve diferenças na sensibilização atópica para alérgenos alimentares, como a proteína do LV<sup>120</sup>.

Para o tratamento da APLV (aquisição de tolerância), também não há evidências que, além da dieta de exclusão, o uso de probióticos associados à fórmulas extensamente hidrolisadas possa antecipar este fenômeno<sup>121</sup>.

### Simbióticos

Kukkonen et al. acompanharam 1.223 grávidas atópicas que utilizaram probióticos (mistura de quatro cepas) de duas a quatro semanas antes do parto, cujos filhos receberam os mesmos probióticos, acrescidos de galactooligosacarídeos, por seis meses após o nascimento. Aos dois anos de idade houve redução na incidência do eczema atópico no grupo simbiótico<sup>122</sup>.

No entanto, qualquer conclusão seria precipitada, já que poucos são os estudos bem delineados que correlacionam o uso de simbióticos com a prevenção ou o tratamento de doenças alérgicas, sobretudo a APLV.

Em resumo, é possível concluir que existem algumas evidências científicas para a utilização, sobretudo de probióticos, como imunomoduladores, diminuindo a polarização da resposta imune (Th2-dependente), por meio, principalmente, da estimulação de linfócitos T reguladores. No entanto, clinicamente, tal efeito só é ratificado em estudos de prevenção primária do eczema atópico, quando os pró ou prebióticos são administrados para grávidas atópicas ou para os recém-nascidos de risco para atopia, até seis meses de idade.

Não há indicação consensual, por hora, para o uso de pré, pró ou simbióticos, especificamente para prevenção ou tratamento das alergias alimentares, como a APLV.

## 11. Futuras abordagens terapêuticas

A alergia alimentar vem aumentando sua prevalência em todo o mundo e apesar de conhecermos melhor as diferentes fontes de alérgenos alimentares, apresentações clínicas e formas de diagnóstico, seu tratamento permanece muitas vezes limitado à restrição do alimento em questão. Novas formas de tratamento ativo são desejáveis, pois em muitos casos a alergia alimentar pode persistir por toda a vida e os escapes acidentais podem provocar reações anafiláticas que colocam em risco a vida dos portadores desse tipo de alergia<sup>123</sup>.

Em relação ao LV o percentual de pacientes com alergia persistente não é desprezível e pode atingir até 20% dos acometidos. Como não existem testes diagnósticos que possam prever sua persistência e como o LV pode estar contido em diferentes preparações alimentares, cosméticos e medicamentos, a necessidade de se promover a tolerância a esse alimento é imperativa nesses casos, especialmente quando a manifestação clínica é grave<sup>124,125</sup>.

Diferentes formas de tratamento estão sendo propostas em especial a imunoterapia alérgica específica pela via oral ou sublingual com LV integral; indução de tolerância oral pela ingestão de LV extensamente cozido e a terapia alérgica não específica com anti-IgE, ervas chinesas ou probióticos<sup>125,126</sup>.

A escolha dos pacientes a serem submetidos a esses novos tipos de tratamento deve ser criteriosa e sempre realizada em ambiente seguro, por pessoal treinado no manejo de reações anafiláticas e com experiência no manuseio de situações potencialmente fatais.

### **Imunoterapia alérgeno específica – leite de vaca**

A imunoterapia específica para alergia alimentar consiste na administração de quantidades muito pequenas de alérgeno, por via oral, sublingual ou epicutânea, de forma controlada. Esta nova abordagem tem sido estudada em ensaios clínicos randomizados e tem demonstrado efeito imunomodulatório (geralmente, redução na reatividade de mastócitos e dos níveis de IgE alérgeno-específicos, acompanhados por aumento nos níveis de IgG4 alérgeno-específico), bem como de dessensibilização, um estado onde a exposição diária ao alérgeno alimentar eleva a dose capaz de induzir reação<sup>127-129</sup>. Este é um grande avanço no tratamento de alergias alimentares, pois a dessensibilização diminui a probabilidade de reações fatais em exposições acidentais, porém é importante ressaltar que, até o momento, este é um efeito transitório e que depende inteiramente da exposição diária ao alérgeno.

#### *Imunoterapia oral*

Estudos sugerem que a maioria dos pacientes com alergia alimentar tratados com imunoterapia oral podem ser dessensibilizados, embora não tenha sido demonstrado o desenvolvimento de tolerância (estado permanente e independente de exposição). Além disso, as reações adversas durante o tratamento são comuns; mais de 25% das doses podem estar associadas a sintomas adversos, na maioria leves<sup>125</sup>. Os estudos têm apontado padrões distintos de resposta à imunoterapia oral. Cerca de 10% a 20% dos pacientes interrompem o tratamento na fase inicial do *rush*/escalada (por falha de dessensibilização) devido a reações adversas; 10% a 20% atingem parcialmente o total planejado para a dose de manutenção (dessensibilização parcial). No geral, aproximadamente 50% a 75% alcançam e toleram a dose de manutenção<sup>125</sup>. O número crescente de estudos controlados tem mostrado a imunoterapia oral como abordagem promissora especialmente em pacientes com alergia alimentar grave e persistente, e que efeitos colaterais, embora frequentes, parecem ser controláveis. Todavia, enfatiza-se que os protocolos de imunoterapia oral devem ser necessariamente conduzidos em ambiente altamente supervisionado e que, apesar dos bons resultados das pesquisas, ainda são necessários estudos adicionais para determinar a dose de manutenção ideal, duração do tratamento, grau de proteção, eficácia em diferentes faixas etárias e gravidade clínica, além da resposta em diferentes tipos de alergias alimentares. Antes que se obtenham respostas a estas questões não se recomenda a imunoterapia oral como primeira opção terapêutica no contexto da prática clínica.

#### *Imunoterapia sublingual*

Existem poucos ensaios clínicos com imunoterapia sublingual para alergia alimentar, os quais se assemelham ao

tipo de progressão e manutenção de doses da imunoterapia oral, tendo como diferença importante a quantidade muito menor de alimento colocado na via sublingual. Enquanto as doses de manutenção em imunoterapia oral chegam a gramas de proteína por dia, doses de manutenção pela via sublingual chegam a 2-4 miligramas por dia. Estudo avaliou o uso da imunoterapia sublingual em pacientes alérgicos ao LV e mostrou aumento da dose tolerada, porém o nível de evidência deste trabalho foi limitado pela falta de um grupo de controle<sup>130</sup>. Outro estudo recente comparou a imunoterapia oral com a sublingual, no tratamento dos 30 participantes com APLV<sup>131</sup>. As crianças foram randomizadas para imunoterapia sublingual apenas, ou para via sublingual seguida pela imunoterapia oral em duas doses diferentes. Depois de 60 semanas de terapia de manutenção, um entre 10 participantes do grupo sublingual havia alcançado dessensibilização, em comparação com seis de 10 pacientes do grupo sublingual/oral de baixa dose, e oito de 10 pacientes do grupo sublingual/oral com dose maior. O total de reações adversas foi similar entre os grupos sublingual e sublingual/oral, porém o grupo com imunoterapia oral apresentou maior número de reações sistêmicas.

#### *Imunoterapia epicutânea*

A imunoterapia epicutânea envolve a aplicação de um "patch" (adesivo) que contem o alérgeno específico sobre a pele. Em um pequeno estudo piloto, duplo-cego, placebo-controlado, 18 crianças com APLV foram randomizadas para receber um "patch" contendo as proteínas do leite, ou um "patch" de placebo durante três meses<sup>132</sup>. No final do período de estudo, os pacientes do grupo de tratamento ativo foram capazes de ingerir em média 23,6 mL de leite, em comparação com 1,8 mL pré-tratamento. A quantidade de LV tolerada no grupo placebo não se alterou. Efeitos colaterais locais foram comuns, mas nenhuma reação sistêmica grave ocorreu. Da mesma forma que os demais tipos de imunoterapia para LV, essa forma epicutânea de administração ainda necessita de outros estudos para ser considerada adequada no tratamento da APLV.

### **Dietas contendo leite de vaca "baked" ou Leite Processado a Altas Temperaturas (LPAT)**

O fato de que o processamento pelo calor pode alterar a alergenicidade de epitopos conformacionais de alguns alimentos é conhecido de longa data<sup>133</sup>. Baseado nesta premissa, um estudo com 100 pacientes alérgicos ao leite mostrou que 75% das crianças com APLV toleraram "Leite Processado a Altas Temperaturas (LPAT)", definido como produtos contendo leite (mufins), que foram assados a uma temperatura de 250 °F pelo tempo de 30 a 40 minutos<sup>37</sup>. Entre os 50 pacientes tolerantes ao LPAT, nenhum necessitou adrenalina quando submetidos ao desencadeamento oral com leite não processado. Entre os 23 pacientes não tolerantes ao LPAT, 35% necessitaram de adrenalina durante o desencadeamento oral, sugerindo que os pacientes tolerantes ao leite LPAT podem representar um fenótipo de APLV mais leve. Quando esta coorte de 100 pacientes foi seguida ao longo do tempo, observou-se também que a

incorporação de produtos com LPAT na dieta de pacientes tolerantes a esta preparação induziu o desenvolvimento de tolerância a leite não processado<sup>84</sup>. Estes resultados, embora interessantes, ainda necessitam confirmação por estudos com delineamento adequado, devendo-se no momento manter as orientações já estabelecidas.

A prática da restrição completa baseia-se na idéia de que a ausência de exposição ajudaria a acelerar o aparecimento de tolerância natural espontânea (talvez por deleção de memória imunológica) e, além disso, pesa o fato das quantidades necessárias para induzir reação e a gravidade das reações alérgicas serem imprevisíveis. De fato estamos diante de um novo paradigma que ainda necessita maior número de estudos para se tornar indicação preferencial no tratamento da APLV.

### **Terapias alérgenos não-específicas**

#### *Anti-IgE*

O uso de anti-IgE tem sido proposto para reduzir a quantidade de IgE total e específica livre, assim como reduzir a expressão de receptores de alta afinidade (FcεRI – em mastócitos e basófilos) e de baixa afinidade (FcεRII – em linfócitos B, células dendríticas e células epiteliais intestinais). Estudos iniciais foram realizados com pacientes alérgicos ao amendoim e mostraram maior tolerância às doses de provocação em aproximadamente 75% dos casos<sup>134</sup>. Apenas um estudo utilizando a combinação de anti-IgE (nove semanas iniciais) e imunoterapia oral rápida para LV (7-11 semanas) foi publicado até o momento, incluindo 11 crianças (média de 8 anos), com resposta adequada em 9 pacientes que passaram a tolerar 240 mL/dia de leite<sup>135</sup>. A possibilidade de reduzir as reações graves nesses pacientes seria uma alternativa que pode vir a ser útil, assim como sua utilização em pacientes com múltiplas alergias a alimentos<sup>123</sup>.

#### *Ervas chinesas*

Já foram utilizadas em asma e em modelos experimentais para anafilaxia ao amendoim. As ervas chinesas podem promover a redução na degranulação de mastócitos e consequentemente redução da liberação de histamina, o que favoreceria a tolerância ao alimento ingerido. O uso de uma mistura de ervas chinesas para alergia alimentar (Food allergy Herbal Formula – FAHF-2) em adultos com anafilaxia ao amendoim mostrou ser seguro e bem tolerado<sup>136</sup>. Estão em curso estudos fase II para avaliar segurança e eficácia das ervas chinesas para alérgicos a outras castanhas, peixes e crustáceos e ainda não temos estudos sobre a ação das ervas chinesas em APLV. A habilidade em induzir tolerância a múltiplos alérgenos alimentares com o uso das ervas chinesas poderá ser uma vantagem neste tipo de tratamento, já que no uso de imunoterapia oral, cada alimento deve ser tratado separadamente e por muitos anos seguidos<sup>123,137</sup>.

O número crescente de publicações demonstra a real necessidade de uma terapêutica pró-ativa na APLV. Segu-

ramente nos próximos anos uma ou mais destas técnicas serão bem sucedidas pelo menos na redução da gravidade das alergias alimentares, em especial na APLV. Estudos futuros ainda são necessários, para aperfeiçoar tais formas de terapia e indicá-las como principal forma de estabelecimento duradouro de tolerância clínica.

## **12. Prevenção**

A prevalência de alergias alimentares está entre 2% a 10% na população em geral, variando conforme idade, localização geográfica, etnia e fatores genéticos<sup>35,138</sup>. Em crianças com idade inferior a um ano 80% dos casos de alergia alimentar relacionam-se ao LV<sup>35</sup>.

As doenças alérgicas são determinadas por fatores genéticos e ambientais. Crianças que possuem ao menos um parente de primeiro grau com história documentada de asma, rinoconjuntivite alérgica, dermatite atópica e/ou alergia alimentar são consideradas de risco. Se ambos os pais apresentam história positiva há chance, entre 50% a 80%, da criança desenvolver alguma doença alérgica ao longo da vida<sup>35,138</sup>. Os estudos abordando a prevenção de doenças alérgicas na sua maioria são realizados com crianças que apresentam risco familiar positivo.

Nas últimas décadas tem sido constatado aumento expressivo da prevalência de doenças alérgicas, incluindo as alergias alimentares, sendo este fato atribuído a mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares<sup>138,139</sup>. Atualmente, fatores epigenéticos também merecem destaque. Os mecanismos epigenéticos podem modificar a expressão gênica por três processos: metilação do DNA, modificação de histonas ou por ação dos micro-RNAs<sup>140</sup>.

Entre os fatores ambientais mais abordados em estudos na literatura e que exercem influência no risco para desenvolvimento de alergias alimentares pode-se citar:

### **Exposição a alérgenos alimentares**

O aleitamento materno exclusivo até seis meses relaciona-se a menor risco para desenvolvimento de alergias alimentares<sup>141,142</sup>. A restrição no consumo de alimentos potencialmente alergênicos durante a gestação e lactação, tais como, leite, ovo, amendoim, castanhas e peixe não deve ser indicada com o objetivo de prevenir alergias alimentares<sup>143</sup>.

Não há recomendação específica para uso de fórmulas parcialmente ou extensamente hidrolisadas visando a redução do risco para o desenvolvimento de APLV em crianças não amamentadas ao seio<sup>144,145</sup>. O uso dessas fórmulas, até os quatro meses de vida, em lactentes com história familiar positiva para doenças alérgicas mostrou redução no risco para o desenvolvimento de dermatite atópica, em longo prazo<sup>146</sup>.

A introdução da alimentação complementar deve acontecer a partir do sexto mês de vida, preferencialmente, na vigência do aleitamento materno. A introdução precoce (antes do quarto mês) ou tardia (após o sétimo mês) pode aumentar o risco para alergias alimentares<sup>145,147,148</sup>. Não há

benefícios em se retardar a introdução de alimentos ditos potencialmente alergênicos, como ovo e peixe, mesmo em lactentes de risco<sup>145</sup>.

### **Nutrientes específicos**

A dieta ocidental típica tem uma proporção relativamente alta de ácidos graxos ômega 6 em relação aos ômega 3 o que parece estar relacionado ao aumento de algumas doenças, incluindo as alérgicas. Em ensaio clínico duplo-cego e randômico com 145 gestantes e seus bebês que receberam diariamente suplementação com ácido eicosa-pentaenoico (1,6 g) e docosaexaenoico (1,1 g) ou placebo, da vigésima quinta semana de gestação até quatro meses de vida pós-natal, estando os lactentes em aleitamento materno, os autores observaram que as crianças do grupo suplementado tiveram menor prevalência de sensibilização a alérgenos alimentares durante o primeiro ano de vida<sup>149</sup>. Estudo de coorte (n = 4.089) mostrou que o consumo regular de peixes fonte de ômega-3 durante o primeiro ano de vida associou-se com menor risco de todas as doenças alérgicas aos quatro anos de idade<sup>150</sup>.

A redução no consumo de nutrientes antioxidantes (vitamina A, E, C e selênio) relaciona-se a desequilíbrio da resposta imunológica, inflamatória e do estresse oxidativo e parece associar-se com maior risco para o desenvolvimento de alergias alimentares<sup>151,152</sup>.

A vitamina D apresenta papéis importantes relacionados ao sistema imunológico, como função tolerogênica das células dendríticas, diferenciação de linfócitos e manutenção da integridade da mucosa intestinal<sup>153,154</sup>. Estudos epidemiológicos sugerem que concentrações extremas de vitamina D, tanto para deficiência como para o excesso, associam-se com maior risco para desenvolvimento de sensibilização a alimentos. Estudo recente mostra que valores de vitamina D em cordão umbilical (< 11 ng/mL) aumentam o risco de sensibilização a alérgenos alimentares somente nas crianças que são portadoras de um determinado polimorfismo genético que altera a produção da interleucina-4 (IL-4)<sup>155</sup>.

### **Exposição ao tabaco**

Evidências recentes sugerem que crianças que sofrem com exposição pré e pós-natal ao tabaco têm maior risco para sensibilização a alérgenos alimentares nos primeiros três anos de vida<sup>156</sup>.

### **Prematuridade**

Recém-nascidos prematuros possuem trato gastrointestinal imaturo com redução da capacidade digestiva, absorviva e maior permeabilidade para macromoléculas<sup>157</sup>. Estudo

de coorte (n = 13.000) não encontrou associação entre prematuridade e elevação no risco de alergia alimentar na infância<sup>158</sup>.

### **Papel da microbiota intestinal**

A formação da microbiota intestinal acontece de forma predominante até os dois anos de vida e sofre influência de fatores ambientais<sup>159</sup>. O parto cesáreo associa-se a maior risco de APLV nos dois primeiros de vida<sup>160</sup>, o uso indiscriminado de antibióticos em crianças jovens aumenta o risco de doenças atópicas em geral<sup>161</sup> e a exposição a animais de estimação pode reduzir o risco de sensibilização a alérgenos alimentares e ambientais até os cinco anos de idade<sup>162</sup>.

Ensaio clínico com lactentes, utilizando prebióticos, probióticos e simbióticos na forma medicamentosa ou em fórmulas infantis, têm sido realizados com o objetivo de verificar se a modificação da microbiota intestinal (efeito bifidogênico) em fases precoces poderia reduzir o risco de doenças alérgicas em longo prazo. Os autores confirmaram que a intervenção modifica a microbiota intestinal, entretanto, os benefícios na redução do risco para o desenvolvimento de alergias alimentares ainda não foi comprovada<sup>163-165</sup>.

### **Medicamentos antiácidos**

O uso de antiácidos eleva o pH gástrico e interfere na função digestiva do estômago<sup>166</sup>. Estudos com animais de experimentação sugerem que o uso de antiácidos aumenta o risco para desenvolvimento de alergia alimentar<sup>167</sup>. A utilização de antiácidos em adultos aumentou em 10 vezes o risco de sensibilização para alérgenos alimentares<sup>167</sup>.

### **Considerações finais**

Os mecanismos relacionados à prevenção e desenvolvimento das doenças alérgicas são multifatoriais. São estratégias com algum impacto na prevenção de alergia alimentar: o estímulo ao parto normal; contraindicar o tabagismo; estimular o aleitamento materno; orientar uma alimentação complementar variada, equilibrada e saudável, a partir do sexto mês (evitar a introdução precoce, antes do quatro meses, ou tardia, a partir dos sete meses de novos alimentos); incentivar o consumo regular de alimentos fonte de ômega 3 e de frutas, verduras e legumes em todas as idades e evitar o uso indiscriminado de antibióticos e de antiácidos.

**Fórmulas à base de soja para lactentes acima dos 6 meses de idade**

Nome comercial	Aptamil soja 2	Enfamil ProSobee	Isomil Advance 2	Nansoy	Nursoy
Fabricante	Danone Baby Nutrition	Mead Johnson	Abbott	Nestlé	Wyeth/Pfizer
Apresentação	400 g	400 g	400 g	400 g e 800 g	400 g
Diluição padrão	14,3% 1 medida (4,8 g) p/ 30 mL de água	12,9% 1 medida (4,3 g) p/ 30 mL de água	13,8% 1 medida (9,6 g) p/ 60 mL de água	13,2% 1 medida (4,4 g) p/ 30 mL de água	13% 1 medida (8,7 g) p/ 60 mL de água
Rendimento	2.797 mL	3.100 mL	2.898 mL	3.030 mL e 6.060 mL	3.077 mL
kcal/100 mL	72	70	69	67	67,1
Proteínas (g/100 mL)	2,2	2	2,3	1,8	1,8
Fonte proteica	PIS + metionina	PIS + metionina	PIS + metionina	PIS + metionina	PIS + metionina
Carboidratos (g/100 mL)	7,6	7	8,0	7,4	6,9
Fonte de carboidratos	100% maltodextrina	100% polímeros de glicose	80% xarope de milho 20% sacarose	100% maltodextrina	75% xarope de milho 25% sacarose
Lipídios (g/100 mL)	3,6	3,5	3,1	3,4	3,6
Fonte de lipídios	100% óleos vegetais (palma, girassol, canola e coco)	100% óleos vegetais (óleo de soja, oleína de palma, óleo de coco, girassol altamente oleico, Lipil® - ARA e DHA)	42% óleo de girassol de alto teor oleico 30% óleo de coco 28% óleo de soja	100% vegetal (oleína de palma, óleo de soja, óleo de coco, óleo de girassol)	Óleos vegetais (palma, soja, coco, girassol)
Cálcio (mg/100 mL)	93	64	95	69	67
Fósforo (mg/100 mL)	63	51	66	42	49
Sódio (mg/100 mL)	34	24	35	24	19
Potássio (mg/100 mL)	100	81	100	77	71,6
Ferro (mg/100 mL)	1,2	1,2	1,2	0,67	0,69
Osmolalidade (mOsmol/kg H <sub>2</sub> O)	200	170	225*	169	??

PIS = proteína isolada de soja, ARA = ácido araquidônico, DHA = ácido docosahexaenoico.

\* Osmolaridade.

**Fórmulas extensamente hidrolisadas**

Nome comercial	Fórmulas sem lactose		Fórmulas com lactose			
	Alergomed	Alfaré	Pregestimil	Pregomin pepti	Althéra	Aptamil pepti
Fabricante	ComidaMed	Nestlé	Mead Johnson	Danone Baby Nutrition	Nestlé	Danone Baby Nutrition
Apresentação	400 g	400 g	450 g	400 g	450 g	400 g
Diluição padrão	15% 1 medida (5 g) p/ 30 mL de água	14,2% 1 medida (4,8 g) p/ 30 mL de água	13,5% 1 medida (8,9 g) p/ 60 mL de água	12,9% 1 medida (4,3 g) p/ 30 mL de água	13,2% 1 medida (4,4 g) p/ 30 mL de água	13,5% 1 medida (4,5 g) p/ 30 mL de água
Rendimento	2.666 mL	2.817 mL	3.315 mL	3.100 mL	3.409 mL	2.941 mL
kcal/100 mL	74	70	68	66	67	66
Proteínas (g/100 mL)	2	2,1	1,9	1,8	1,7	1,6
Fonte proteica	40% proteína da soja extensamente hidrolisada 40% colágeno extensamente hidrolisado 20% aminoácidos livres	100% proteína do soro extensamente hidrolisada	100% caseína extensamente hidrolisada 50% aminoácidos livres 50% di e tripeptídeos	100% proteína do soro extensamente hidrolisada	100% proteína do soro extensamente hidrolisada	100% proteína do soro extensamente hidrolisada 85% peptídeos e 15% aminoácidos livres
Distribuição do peso molecular dos peptídeos	89,8%: < 1.000 D 8,8%: 1.000-5.000 D 1,4%: > 5.000 D	0,3%: 2.400-4.000 D 95%: < 1.000 D	95%: < 1.000 D	2%: 5.000-10.000 D 16%: 2.000-5.000 D 19%: 1.000-2.000 D 63%: < 1.000 D	0,3%: 2.400-4.000 D 95%: < 1.000 D	2%: 5.000-10.000 D 13%: 2.000-5.000 D 19%: 1.000-2.000 D 66%: < 1.000 D
Carboidratos (g/100 mL)	8,1	7,7	6,9	6,8	7,3	7,1
Fonte de carboidratos	83 % maltodextrina, 17% amido de milho pré gelatinizado	89% maltodextrina 11% amido	Dextrose, polímeros de glicose, amido	100% maltodextrina	56% lactose 44% maltodextrina	60% maltodextrina 40% lactose
Lipídios (g/100 mL)	3,7	3,6	3,8	3,5	3,4	3,5
Fonte de lipídios	20% óleo de palma 30% óleo de canola 50% óleo de girasol	41% TCM 20% óleo de palma, 20% óleo de girassol 15% óleo de canola 3% óleo de semente de cassis 1% óleo de peixe (DHA)	55% TCM 45% óleos vegetais: soja, milho, girassol altamente oleico e Lipil® - ARA e DHA	50% TCM 49% óleos vegetais (colza, girassol, palma) 1% óleo de peixe e <i>Mortierella alpina</i> Contém: 0,2% ARA e 0,2% DHA	99% gordura vegetal (21% coco, 11% óleo de girassol, 21% óleo de canola e 47% óleo de palma) 1% gordura láctea	99% óleos vegetais (palma, canola, coco e girassol) 1% óleo de peixe e óleo de <i>Mortierella alpina</i> Contém: 0,2% ARA e 0,2% DHA
Cálcio (mg/100 mL)	73	54	64	50	41	47
Fósforo (mg/100 mL)	40	36	35	28	22	26
Sódio (mg/100 mL)	20	35	32	18	18	20
Potássio (mg/100 mL)	78	88	75	65	70	75
Ferro (mg/100 mL)	0,87	0,84	1,2	0,77	0,73	0,53
Osmolalidade (mOsmol/kg H <sub>2</sub> O)	206	217	320	210	335	280

D = daltons, TCM = triglicérides de cadeia média, ARA = ácido araquidônico, DHA = ácido docosahexaenoico.

**Fórmulas e dietas à base de aminoácidos**

<b>Nome comercial</b>	<b>AminoMed</b>	<b>Neocate</b>	<b>Neocate Advance (p/ maiores de 1 ano)</b>
Fabricante	ComidaMed	Support	Support
Apresentação	400 g	400 g	400 g
Diluição padrão	15% 1 medida (5 g) p/ 30 mL de água	15% 1 medida (5 g) p/ 30 mL de água	25% 1 medida (25 g) p/ 85 mL de água (volume final = 100 mL)
Rendimento	2.666 mL	2.666 mL	1.600 mL
kcal/100 mL	73	71	100
Proteínas (g/100 mL)	2,03	1,95	2,5
Fonte proteica	100% aminoácidos livres	100% aminoácidos livres	100% aminoácidos livres
Carboidratos (g/100 mL)	7,9	8,1	15
Fonte de carboidratos	100% maltodextrina	100% maltodextrina	100% maltodextrina
Lipídios (g/100 mL)	3,7	3,45	3,5
Fonte de lipídios	48% óleo de canola 30% óleo de girassol 20% óleo de palma 2% LCPUFAS	100% óleos vegetais (coco, soja, girassol)	100% óleos vegetais (coco, açafrão e canola) TCM=35% TCL=65%
Cálcio (mg/100 mL)	74	49	50
Fósforo (mg/100 mL)	40	35	39
Sódio (mg/100 mL)	18	18	60
Potássio (mg/100 mL)	77	63	117
Ferro (mg/100 mL)	0,87	1,05	0,62
Osmolalidade (mOsmol/kg H <sub>2</sub> O)	325	360	610

LCPUFAS = ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, TCM = triglicérides de cadeia média, TCL = triglicérides de cadeia longa.



**Fórmulas parcialmente hidrolisadas**

<b>Nome comercial</b>	<b>Aptamil H. A.</b>	<b>Nan H. A.</b>
Fabricante	Danone Baby Nutrition	Nestlé
Apresentação	400 g	400 g
Diluição padrão	13,7% 1 medida (4,6 g) p/ 30 mL de água	13,1% 1 medida (4,37 g) para 30 mL de água
Rendimento	2.920 mL	3.053 mL
kcal/100 mL	65	67
Proteínas (g/100 mL)	1,5	1,6
Fonte proteica	100% proteína do soro parcialmente hidrolisada	100% proteína do soro parcialmente hidrolisada
Carboidratos (g/100 mL)	7,2	7,6
Fonte de carboidratos	100% lactose	70% lactose 30% maltodextrina
Lipídios (g/100 mL)	3,4	3,4
Fonte de lipídios	97% óleos vegetais (palma, canola, coco, girassol e <i>Mortierella alpina</i> ) 3% gordura animal Contém: 0,35% ARA e 0,2% DHA	97% óleos vegetais (oleína de palma, óleo de canola, coco, girassol, peixe, óleo vegetal proveniente de <i>Mortierella alpina</i> ) 3% láctea
Cálcio (mg/100 mL)	46	38
Fósforo (mg/100 mL)	26	20
Sódio (mg/100 mL)	25	17
Potássio (mg/100 mL)	73	67
Ferro (mg/100 mL)	0,53	0,89
Osmolalidade (mOsmol/kg H <sub>2</sub> O)	350	284

**Composição das bebidas à base de soja tipo "original" líquidas – por 100 mL**

Nome comercial	Ades original	Mais Vita	Naturis Soja	Sollys	Soy original	Alimento de soja Líder	Alimento de soja original	Alimento de soja original Purity
Fabricante	Unilever	Yoki	Batavo	Nestlé	Olvebra	Líder	Shefa	Purity
Energia, kcal	41	51	39	44,5	42	45	42	40,5
Carboidratos, g	4,15	5	4,5	5,5	4,65	6	4,5	4,7
Proteínas, g	2,6	2,5	2,6	2,6	2,5	2,5	2,5	2,5
Lipídios, g	1,55	1,45	1,2	1,35	1,5	1,25	1,55	1,4
Cálcio, mg	120	120	120	132,5	88	60	120	130

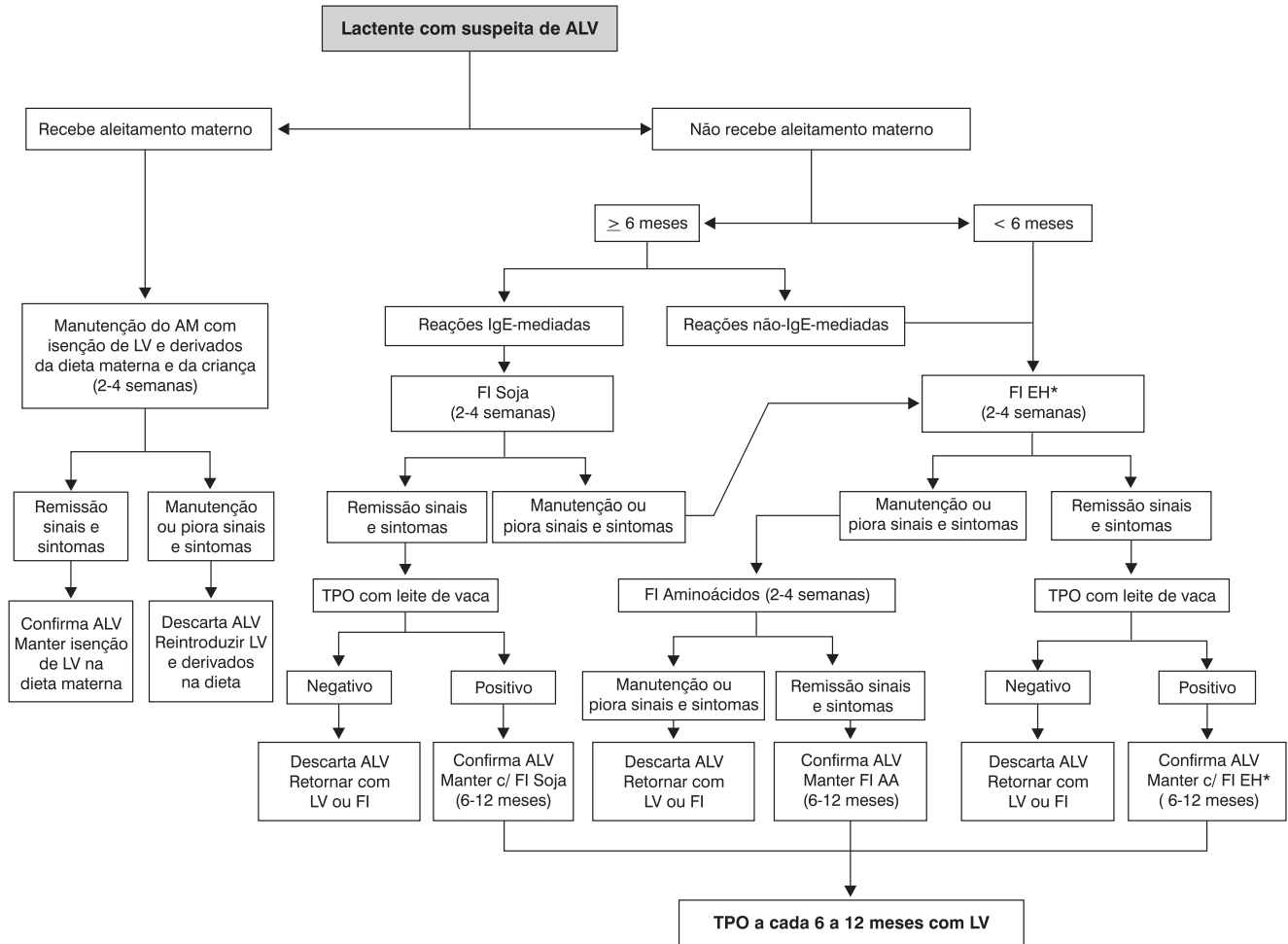
**Composição das bebidas à base de soja tipo "original" em pó – por 100 mL reconstituído**

Nome comercial	Alimento com soja Original TAEQ	Soymilke	Soymix	Soynatus	Suprasoy sem lactose
Fabricante	TAEQ	Olvebra	Svili	Natus	Josapar
Modo de preparo	3 colheres de sopa (30 g) para 1 copo de 200 mL	3 colheres de sopa (30 g) em 180 mL de água	2 colheres de sopa (30 g) para 1 copo	2 a 3 colheres de sopa (30 g)* para 1 copo	2 colheres de sopa (26 g) para 1 copo de 200 mL
Energia, kcal	50	73	60	57	62
Carboidratos, g	9	6	10,5	9,5	5
Proteínas, g	3,5	3,75	1,9	2,2	3,55
Lipídios, g	0	3,75	0,95	1,1	3,05
Cálcio, mg	150	120,5	126	117	143,5

\* Informação nutricional por 30 g.

### Fluxograma de diagnóstico e tratamento da alergia ao leite de vaca em lactentes

(Adaptado de Fiocchi A. et al.<sup>24</sup> e Koletzko S. et al.<sup>64</sup>)



\* Na ausência de intolerância à lactose, preferir as fórmula infantil extensamente hidrolisadas com lactose.  
 ALV = alergia ao leite de vaca, FII AAA = fórmula infantil à base de aminoácidos, FII EH = fórmula infantil extensamente hidrolisada, FII Soja = fórmula infantil de proteína de soja, LV = leite de vaca, TPO = teste de provação oral, AM = aleitamento materno.

#### Referências

- Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J. Food allergy: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:S1-68.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
- Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance, diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-21.
- Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:33-7.
- Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:259-63.
- Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araulo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's Milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010;10:25.
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-97.
- Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol* 2010;3:345-54.

9. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012;5:232-39.
10. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576-84.
11. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol* 2003;3:331-41.
12. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
13. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic response to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:207-13.
14. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadro F, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 2005;6:507-14.
15. Kim JS, Sampson. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:99-103.
16. Ko J, Mayer L. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1299-303.
17. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, Yamazaki S, Kitawaki T, Hori S, et al. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004;16:1643-56.
18. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005;6:331-7.
19. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatr* 2003;111:1595-600.
20. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-23.
21. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
22. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
23. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
24. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
25. Vercelli D, Geha R. Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:285-95.
26. Sicherer SH. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S470-5.
27. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
28. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
29. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
30. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:5-11.
31. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
32. Husby S. Food allergy as seen by a pediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:49-52.
33. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:81-3.
34. Spuergerin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of a-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 1997;52:293-8.
35. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;13:805-19.
36. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:216-21.
37. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
38. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:S2- S11.
39. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:259-60.
40. D'Auria E, Agostoni C, Giovannini M, Riva E, Zetterström R, Fortin R, et al. Proteomic evaluation of milk from different mammalian species as a substitute for breast milk. *Acta Paediatr* 2005;94:1708-13.
41. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritional et dietetique dulait de chevre. Niort, France. 7 November, 1996, INRA Paris, France p.119.
42. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 997-1004.
43. Burks AW. Childhood food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:397-407.
44. Lieberman P, Nicklas R, Oppenheimer J, Kemp S, Lang D, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477-80.
45. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.
46. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1625-30.
47. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock AS, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
48. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:389-99.
49. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:217-25.
50. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8.
51. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361: 151-60.
52. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
53. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:407-26.
54. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92.
55. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
56. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:274-8.
57. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.e5.

58. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
59. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wegrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2012; in press.
60. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1266-72.
61. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
62. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:132-6.
63. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-8. Erratum in: *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:97.
64. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012;55:221-9.
65. Caubet J-C, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2012; in press.
66. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1219-24.
67. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk H-F, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63:1521-8.
68. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. *J Immunol Meth* 2012;383:30-8.
69. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
70. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
71. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
72. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
73. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Rev bras alerg. imunopatol* 2008;31:65-89.
74. Gushken AK, Castro AP, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CM. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol* 2012; in press.
75. Williams LW, Bock SA. Skin testing and food challenges in allergy and immunology practice. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:323-38.
76. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010;65:2-6.
77. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56:75-7.
78. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's Milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891-6.
79. Mendonça RB, Franco JM, Cocco RR, Souza FIS, Oliveira LCL, Sarni ROS, et al. Open oral food challenge the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol* 2012;40:25-30.
80. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J* 2012;14:24-8.
81. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegler M, Müller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.
82. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:837-44.
83. Verter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;29:565-79.
84. Kim, JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerated the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.
85. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
86. Terracciano L, Schünemann H, Brozek J, Agostoni C, Fiocchi A, DRACMA Implementation Committee, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:316-22.
87. Järvinen KM, Fleischer DM. Can we prevent food allergy by manipulating the timing of food exposure? *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:51-65.
88. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:307-14.
89. Uenishi K, Nakamura K. Intake of dairy products and bone ultrasound measurement in late adolescents: a nationwide cross-sectional study in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:432-9.
90. Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, Metsäniitty L, Juntunen-Backman K, Klemola T, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005;82:140-5.
91. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.
92. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
93. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012;143:247-60.
94. Dinsdale EC, Ward WE. Early exposure to soy isoflavones and effects on reproductive health: a review of human and animal studies. *Nutrients* 2010;2:1156-87.
95. Adgent MA, Daniels JL, Rogan WJ, Adair L, Edwards LJ, Westreich D, et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:163-75.
96. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348-54.
97. Binsfeld BL, Pastorino AC, Castro AP, Yonamine GH, Gushken AK, Jacob CM. Conhecimento da rotulagem de produtos industrializados por familiares de pacientes com alergia a leite de vaca. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27:296-302.

98. Simons E, Weiss CC, Furlong TJ, Sicherer SH. Impact of ingredient labeling practices on food allergic consumers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:426-8.
99. Simons FER. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
100. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:353-61.
101. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
102. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
103. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
104. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-29.
105. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:872716.
106. Hapfelmeier S, Lawson MAE, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010;328:1705-9.
107. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010;10:735-44.
108. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotics and prebiotics-2011. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics>.
109. Roberfroid M. Probiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007;137:S830-7.
110. FAO Food and Nutrition Papers. Probiotics in food. Paper 85 Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. 2006 ISBN: 9789251055137.
111. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e394-e400.
112. Rodriguez B, Prioult G, Biliboni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel M, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol* 2011;76:133-44.
113. Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, et al. Recommendations for probiotic use - 2008. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:S104-8.
114. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD006474.
115. Szajewska H. Early Nutritional Strategies for Preventing Allergic Disease. *Israel Med Assoc J* 2012;14:57-61.
116. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:791-7.
117. Kalliomäki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic disease by probiotics. *J Nutr* 2010;140:S713-21.
118. Kalliomäki M, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
119. Kalliomäki M, Salminen S, Pousa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-21.
120. Prescott S, Novak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011;59:28-42.
121. Hol J, van Leer EH, Elink-Schuurman BEE, de Ruiter LEF, Samsom JN, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1448-54.
122. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Pousa T, et al. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
123. Kim EH, Burks W. Managing food allergy in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:615-20.
124. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
125. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558-73.
126. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food allergy therapy: is a cure within reach? *Pediatr Clin North Am* 2011;58:511-30.
127. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292-300.
128. 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; 122:1154-60.
129. 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;121:343-7.
130. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238-9.
131. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.
132. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1165-7.
133. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-32.
134. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, Wong DA. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1309-10.
135. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622-4.
136. Patil SP, Wang J, Song Y, Noone S, Yang N, Wallenstein S, et al. Clinical safety of Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: Extended phase I study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1259-65.
137. Srivastava KD, Bardina L, Sampson HA, Li XM. Efficacy and immunological actions of FAHF-2 in a murine model of multiple food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:351-8.
138. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:594-602.
139. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91-6.
140. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:245-54.

141. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815-9.
142. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr* 2012;160:991-6.
143. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000133.
144. Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Pediatrics* 2012;130:e408-14.
145. Järvinen KM, Geller L, Bencharitwong R, Sampson HA. Presence of functional, autoreactive human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:238-47.
146. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
147. Sausenthaler S, Heinrich J, Koletzko S; GINIplus and LISAplus Study Groups. Early diet and the risk of allergy: what can we learn from the prospective birth cohort studies GINIplus and LISAplus? *Am J Clin Nutr* 2011;94:S2012-17.
148. Schiess SA, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk A, et al. Introduction of potentially allergenic foods in the infant's diet during the first year of life in five European countries. *Ann Nutr Metab* 2011;58:109-17.
149. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Böttcher MF, Fälth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 2009;98:1461-7.
150. Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;61:1009-15.
151. Hoppu U, Rinne M, Salo-Väänänen P, Lampi AM, Piironen V, Isolauri E. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:123-8.
152. Marmsjö K, Rosenlund H, Kull I, Håkansson N, Wickman M, Pershagen G, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1693-8.
153. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
154. Liu X, Wang G, Hong X, Wang D, Tsai HJ, Zhang S, et al. Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011;66:1442-8.
155. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54:220-8.
156. van Elburg RM, Fetter WP, Bunkers CM, Heymans HS. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F52-5.
157. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1203-9.
158. Wold AE. The hygiene hypothesis revisited: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998;53:20-5.
159. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:48-54.
160. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1218-24.
161. Sandini U, Kukkonen AK, Poussa T, Sandini L, Savilahti E, Kuitunen M. Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:339-48.
162. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J* 2012;14:58-62.
163. Jeurink PV, Rijniere A, Martin R, Garssen J, Knippels LM. Difficulties in describing allergic disease modulation by pre-, pro- and symbiotic. *Curr Pharm Des* 2012;18:2369-74.
164. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:626-34.
165. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1301-8.
166. Schöll I, Untersmayr E, Bakos N, Roth-Walter F, Gleiss A, Boltz-Nitulescu G, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:154-60.
167. Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J* 2005;19:656-8.