



## Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint

### *Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico*

Cristina Targa Ferreira<sup>1</sup>, Ernest Seidman<sup>2</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Apresentar uma revisão atualizada e crítica sobre alergias alimentares, focando principalmente em tratamento e prevenção.

**Fontes dos dados:** Revisão da literatura publicada obtida através do banco de dados MEDLINE, sendo selecionados os mais atuais e representativos do tema (2000-2006). A pesquisa incluiu os sites da European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) e American Academy of Pediatrics (AAP).

**Síntese dos dados:** A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas e alergia alimentar parece fazer parte desse aumento. Alergia alimentar é muito mais comum em pediatria e apresenta impacto médico, financeiro e social significativos em crianças menores e suas famílias. Tratamento e prevenção da alergia alimentar são desafios maiores do ponto de vista da saúde pública e para as comunidades médica e científica. Há muita informação incorreta e condutas médicas discutíveis nessa área. Apresentamos e discutimos as recomendações publicadas pelos Comitês de Nutrição da ESPGHAN juntamente com a Sociedade Européia Pediátrica de Alergologia e Imunologia Clínica (ESPACI) e AAP.

**Conclusão:** Excesso de diagnósticos de alergia alimentar é bastante prevalente. Há necessidade de uniformização de definições e procedimentos diagnósticos. O objetivo primário do manejo deve ser o de instituir medidas efetivas de prevenção das alergias alimentares. Há necessidade de métodos precisos para confirmar ou excluir o diagnóstico. Os pacientes necessitam tratamento apropriado através da eliminação de alimentos que causam sintomas, ao mesmo tempo evitando os efeitos adversos nutricionais e o custo de dietas inadequadas.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):7-20: Alergia alimentar, alergia mediada por IgE, alergia não-mediada por IgE, alergia mediada por células, prevenção, tratamento.*

#### Abstract

**Objective:** To present an up-to-date and critical review regarding food allergies, focusing mainly on treatment and prevention.

**Sources:** Review of published literature searched on MEDLINE database; those data which were the most up-to-date and representative were selected (2000-2006). The search included the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the American Academy of Pediatrics (AAP).

**Summary of the findings:** The prevalence of allergic diseases has increased over the last decades, and food allergy seems to be part of this increase. Food allergy is much more common in pediatrics and has a significant medical, financial and social impact on young children and their families. Treatment and prevention of food allergy is a major challenge for public health, scientific and medical communities. There is a lot of misinformation and the medical management of this condition is still discussable. We present and discuss the guidelines regarding criteria for the prevention of food allergy and atopic diseases published by the Nutrition Committees of ESPGHAN jointly with the European Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) and AAP.

**Conclusion:** The overdiagnosis of food allergy is quite prevalent. There is a need for standardization of definitions and diagnostic procedures. The primary goal of therapy should be to first establish effective means of preventing food allergies. There is a need for accurate diagnostic methods to confirm or rule out the diagnosis. Patients need appropriate treatment by eliminating foods that cause symptoms, while avoiding the nutritional side effects and the cost of inappropriate diets.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(1):7-20: Food allergy, IgE-mediated allergy, non-IgE-mediated allergy, cell-mediated allergy, prevention, treatment.*

1. Gastroenterologista e endoscopista pediátrica. Mestre, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Porto Alegre, RS. Doutora, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
2. Canada Research Chair, Immune-Mediated Gastrointestinal Disorders, Division of Gastroenterology, Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada. Professor, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada.

Conflito de interesse: Dra. Cristina Targa Ferreira declara que já participou, como apresentadora de temas científicos, de simpósios satélite e cursos patrocinados pela Nestlé. Atualmente, participa de estudo multicêntrico sobre probióticos e dermatite atópica.

Artigo submetido em 25.08.06, aceito em 18.10.06.

**Como citar este artigo:** Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):7-20.

doi 10.2223/JPED.1587

## Introdução

A prevalência de doenças alérgicas em crianças e adultos jovens aumentou drasticamente nas últimas décadas, e as alergias alimentares (AA) são parte desse aumento<sup>1,2</sup>. As alergias alimentares tornaram-se um grande problema de saúde no mundo todo nas últimas duas décadas e estão associadas a um impacto negativo significativo na qualidade de vida<sup>3</sup>. Os riscos ao bem-estar aumentam à medida que os alimentos consumidos em uma população são cada vez mais processados e complexos, com rótulos inadequados<sup>4</sup>. As AA são bem mais comuns no grupo pediátrico do que em adultos e possuem um impacto médico, financeiro e social considerável em crianças menores e suas famílias<sup>2,5</sup>. Estudos sugerem que entre 5 e 25% dos adultos acreditam que eles ou seus filhos sejam atingidos<sup>6</sup>.

A verdadeira prevalência da AA em crianças permanece desconhecida porque vários estudos aplicam diferentes critérios de inclusão, definições e métodos diagnósticos. É necessário que haja uma padronização das definições, procedimentos diagnósticos, métodos de teste e uma categorização cuidadosa dos casos para uma descrição mais homogênea dos pacientes e comparação dos desfechos clínicos. Os dados comparativos precisam ser interpretados com cautela e é necessário distinguir entre os diagnósticos feitos por auto-relatos, por métodos de sensibilização através de critérios baseados no anticorpo IgE e por testes clínicos de provocação metodologicamente adequados<sup>5</sup>.

A superestimação da AA pelos pacientes e suas famílias está bem documentada<sup>2,5,6</sup>. Os pacientes adultos geralmente julgam de maneira errônea sua própria AA por confundirem a alergia propriamente dita com intolerância alimentar<sup>2,7</sup>. De forma semelhante, os pais normalmente superestimam a AA em seus filhos. Numa coorte de 520 recém-nascidos consecutivos investigados durante seus primeiros 3 anos de vida, apenas 6% das crianças reagiu a alimentos suspeitos num teste de provocação oral duplo-cego e controlado com placebo. Em contrapartida, os pais acreditaram que seus filhos tinham alergia alimentar em 28% dos casos<sup>8</sup>.

Estudos recentes demonstram que até um quarto dos lares estadunidenses relatam a percepção de um membro familiar com alergia alimentar<sup>9</sup>, enquanto que na Espanha, aproximadamente 1/6 dos pais atribuem sintomas menores ou mudanças no comportamento de seus filhos à alergia ao leite de vaca<sup>10</sup>. Grande parte da polêmica em torno do tema advém do fato de que qualquer reação adversa a alimentos é rotulada como alergia, quando, na verdade, muitas das respostas clínicas são reações de intolerância alimentar, e não uma AA<sup>2</sup>. Esta revisão apresenta uma atualização das informações publicadas sobre a AA, enfatizando principalmente seu tratamento e prevenção.

## Terminologia

A AA, definida como uma resposta imunológica adversa aos alérgenos alimentares, atinge até 6-8% das crianças jovens e 3-4% dos adultos<sup>6,8,11</sup>. Outras reações adversas aos alimentos não imunomediadas podem ser causadas por vários mecanismos, como deficiências de enzimas digestivas (no caso, por exemplo, de intolerância à lactose) ou toxinas (intoxicação alimentar por estafilococos), bem como aversões psicológicas. Entretanto, a hipersensibilidade alimentar (geralmente usada como sinônimo de AA) pode ser definida como uma reação clínica adversa reproduzível após a ingestão de alérgenos presentes nas proteínas dos alimentos, mediada por uma resposta imunológica anormal<sup>1,11,12</sup>.

A Organização Mundial de Alergia (World Allergy Organization) propôs, em 2003, uma nova nomenclatura para as definições de alergia<sup>13,14</sup>. A hipersensibilidade deve ser usada para descrever sintomas ou sinais reproduzíveis causados pela exposição a um estímulo definido em uma dose tolerada por pessoas normais. Por outro lado, a intolerância sugere uma resposta fisiológica anormal a um agente que não é imunomediada. O termo atopia foi sugerido para designar uma característica que torna um indivíduo suscetível ao desenvolvimento de várias alergias, enquanto que alergia é uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos. Alergia alimentar refere-se a um grupo de distúrbios com resposta imunológica anormal ou exagerada a determinadas proteínas alimentares que podem ser mediadas por IgE ou não. Quando a participação de outros mecanismos é confirmada, recomenda-se o termo hipersensibilidade não-alérgica<sup>13,14</sup>.

## Patogênese

Embora tenha havido grandes avanços na compreensão do sistema imunológico da mucosa, a patogênese precisa da maioria das reações de hipersensibilidade alimentar continua totalmente desconhecida. Vários fatores têm um papel importante, entre eles a genética, a flora intestinal do hospedeiro, o *timing*, a dosagem e a frequência de exposição a vários alérgenos alimentares, bem como a alergenidade de várias proteínas alimentares<sup>2,15</sup>. A imaturidade da barreira mucosa intestinal vem sendo apontada como um dos mecanismos que poderia explicar a incidência mais alta de AA em lactentes e crianças<sup>12</sup>. Todavia, embora a absorção de macromoléculas seja elevada em prematuros, isso não está necessariamente associado a maior incidência da AA<sup>2,16</sup>. Anormalidades na indução ou manutenção da tolerância oral parecem influenciar o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade alimentar. Estudos experimentais sugerem que a flora bacteriana tem um papel crucial no desenvolvimento de alergia e tolerância<sup>17</sup>. Entretanto, apesar da avalanche de informações que fornecem uma nova visão sobre os mecanismos de tolerância oral em camundongos, muito pouco se

sabe sobre a ontogenia dos mecanismos de tolerância oral e os papéis fundamentais das células dendríticas e T reguladoras em humanos<sup>18</sup>.

A produção de anticorpos IgE alérgeno-específicos possui um papel importante nas reações de hipersensibilidade imediata tipo I. Em outras formas de hipersensibilidade alimentar, tal como enterocolite induzida por proteínas, mecanismos imunes tipo IV não mediados por IgE parecem ser predominantes<sup>2</sup>. Há evidências de que as doenças eosinofílicas do trato gastrointestinal podem ser causadas pela resposta anormal da citocina Th2 (IL-4, 5) e pela produção de quimiocina, resultando na ativação e recrutamento de eosinófilos<sup>19,20</sup>. Contudo, essas informações vêm sendo pouco usadas para desenvolver abordagens clínicas mais específicas ou sensíveis para o diagnóstico e manejo da AA. Devido à complexidade da resposta imune da mucosa aos antígenos alimentares e aos vários mecanismos imunológicos envolvidos, muita pesquisa ainda é necessária para entender melhor a patogênese dessas doenças.

### Manifestações clínicas

Como descrito acima, a AA pode ser amplamente classificada como sendo mediada ou não mediada por IgE. Nas doenças mediadas por anticorpos IgE, o aparecimento dos sinais e sintomas após a ingestão geralmente é agudo. Essa reação ativa os mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos, resultando na sensibilização. Após uma exposição subse-

quente, os alérgenos alimentares causais se ligam a moléculas IgE específicas e liberam os mediadores que causam os sintomas<sup>21</sup>. A AA não mediada por IgE apresenta sintomas subagudos ou crônicos, sendo supostamente mediada pelas células T. Um terceiro grupo de doenças crônicas atribuído à AA parece ser uma reação mista das respostas mediadas por IgE e pelas células T. As Tabelas 1 e 2 mostram as principais características clínicas da AA, os tipos de reações imunológicas e os diferentes sistemas de órgãos envolvidos. O subgrupo de lactentes com cólica, sintomas que sugerem refluxo gastroesofágico, ou constipação crônica, constituem um desafio diagnóstico. Embora esses sintomas sejam geralmente atribuídos à AA, implicando em reações imunológicas ao leite de vaca, não há uma base imunológica estabelecida para essas doenças<sup>22</sup>.

### Diagnóstico

Um diagnóstico preciso é essencial para o manejo correto da AA. Como apresentado acima, o diagnóstico da AA baseado na história obtida dos pais é impreciso na maioria dos casos<sup>23</sup>. Uma história precisa é importante para determinar o *timing* da ingestão e o aparecimento dos sintomas, o tipo de sintomas, os alérgenos alimentares que possam estar causando o problema, e o risco de atopia. Embora essencial para o planejamento da avaliação clínica e da investigação, a história isolada corresponde a um enfrentamento positivo, duplo-cego controlado por placebo, em aproximadamente 30-40% dos casos<sup>6</sup>.

**Tabela 1** - Classificação das reações imunomediadas a alimentos e os sistemas e órgãos envolvidos

<b>Tipo de reação/Momento dos sintomas</b>	<b>Mediadas por IgE /Início agudo</b>	<b>IgE/Mediada por células /Início tardio</b>	<b>Mediadas por células /Início tardio</b>
Trato gastrintestinal	Síndrome de alergia oral, gastroenteropatia	Esofagite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica	Proctite, proctocolite, enterocolite, doença celíaca
Pele	Urticária, angioedema, anafilaxia	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme
Respiratório	Rinite, conjuntivite Broncoespasmo (asma)	Asma	Hemossiderose (associada à IgG específica para o leite)

A eliminação de um antígeno fortemente suspeito durante algumas semanas é geralmente usada na prática clínica para auxiliar no diagnóstico de AA. Entretanto, uma resposta clínica favorável a uma dieta de eliminação normalmente não é confiável, e pode ser apenas uma coincidência. Portanto, há a necessidade de testes diagnósticos confiáveis para a AA<sup>23</sup>.

A alergia alimentar mediada por IgE é até agora o tipo de doença mais investigado; há um conhecimento geral satisfatório sobre os mecanismos, instrumentos diagnósticos confiáveis, mas nenhum tratamento pró-ativo. O teste cutâneo ou a detecção de anticorpos IgE alérgeno-específicos na corrente sanguínea é um instrumento diagnóstico preciso para

pacientes com alergia ao leite mediada por IgE<sup>23,24</sup>. Embora os falsos positivos sejam problemáticos em crianças com dermatite atópica, testes cutâneos (*skin prick test*) com resultados falsos negativos são incomuns. Os testes de provocação em tais casos não justificam o risco. Os testes para anticorpos IgE específicos incluem testes percutâneos (*prick*) e testes séricos. Eles são altamente sensíveis (> 90%), mas apenas moderadamente específicos (50%), e são apropriados quando há grande suspeita de um alimento em particular. Não são eficientes nos casos de triagem<sup>22</sup>. Ambas as técnicas – teste percutâneo e análise sérica para IgE específica – meramente detectam a presença do anticorpo (sensibilização) e

**Tabela 2** - Tipo de reações imunomediadas a alimentos e os sintomas gastrointestinais relacionados

Tipo de reação	Sintomas/sinais/características
Mediada por IgE Aparecimento agudo dos sintomas Reação imediata do trato gastrointestinal	Aparecimento agudo de náusea, vômito, dor abdominal, diarreia. Qualquer faixa etária (mais freqüente em pacientes pediátricos). Vários antígenos alimentares envolvidos.
IgE mediada/mediada por células Início tardio/crônico Gastroenteropatias eosinofílicas	Crônica recorrente; os sintomas variam de acordo com o local, profundidade e gravidade da infiltração eosinofílica. Vários antígenos alimentares podem estar envolvidos. Curso clínico variável. Pode ser necessário tratamento com corticosteróides.
Mediada por células Início tardio/crônico Proctite Proctocolite/enterocolite Enteropatia	A proctite/colite alérgica ocorre com maior freqüência em lactentes, ao passo que a enterocolite é mais observada em crianças. <b>Lactentes:</b> hematoquezia com ou sem diarreia; vômito, baixo ganho ponderal, irritabilidade. Pode ocorrer com aleitamento materno exclusivo. Alérgeno alimentar mais comum: leite de vaca. Normalmente desaparece em 1 ano. Lactentes e crianças menores: má absorção, diarreia, insuficiência de crescimento. Alimentos mais comumente envolvidos: leite de vaca, ovos, soja. Pode ser acompanhada de dermatite atópica. Normalmente desaparece aos 2-3 anos de idade.
Doença celíaca	<b>Primeira infância e em crianças menores:</b> apresentação "clássica" – má absorção, diarreia, retardo no crescimento, distensão abdominal. Idades mais avançadas: sintomas parecidos com os da síndrome do intestino irritável, dor abdominal, constipação, anemia, diarreia, baixa estatura, atraso puberal, osteoporose. Associada ao HLA-DQ2 ou DQ8. Alimento envolvido: glúten. Permanente.

não indicam necessariamente que a ingestão resulta em reações clínicas. Os resultados desses testes são mais valiosos quando negativos, já que sua alta sensibilidade os torna aproximadamente 95% precisos para excluir reações mediadas por IgE. Todavia, um resultado positivo está associado a reações clínicas verdadeiras em apenas 50% das vezes<sup>22</sup>. Além disso, os resultados dos testes podem permanecer positivos durante algum tempo após a reatividade clínica já estar resolvida. Em geral, os estudos mostram que testes cutâneos altamente positivos, confirmados pelas análises séricas de IgE alérgeno-específica, possuem um valor preditivo positivo de 95% em lactentes com AA mediada por IgE<sup>6,25</sup>.

O RAST (*radioallergosorbent test*) e ensaios semiquantitativos *in vitro* semelhantes, que fornecem evidências de alergia alimentar mediada por IgE, estão sendo substituídos por métodos mais quantitativos de mensuração de anticorpos IgE específicos aos alimentos. O ensaio imunoenzimático fluorescente (CAP-system) foi mais indicativo de AA sintomática mediada por IgE<sup>6</sup>. O uso desses níveis quantitativos de anticorpo IgE específico para alimentos aumentou consideravelmente o valor preditivo positivo dos estudos e eliminou a necessidade de se fazer testes de provocação alimentar em aproximadamente 50% dos casos<sup>6</sup>.

A relação entre dermatite atópica e AA merece especial atenção. Mais ou menos 1/3 dos casos de dermatite atópica apresentam alergia ao leite de vaca, ao passo que quase 1/2 dos lactentes alérgicos ao leite têm dermatite atópica. A implicação é de que os testes cutâneos são menos confiáveis em pacientes com dermatite atópica, com até 24% de falsos positivos<sup>26</sup>. Mesmo em lactentes amamentados ao peito, os testes cutâneos positivos para alimentos, especialmente para a clara de ovo, são muito comuns se esses lactentes tiverem dermatite atópica generalizada moderada à grave<sup>27</sup>. O uso de ensaios para determinação de IgE sérica alérgeno-específica é útil em tais circunstâncias<sup>24</sup>.

Devido à baixa e variável acurácia preditiva e à falta de testes padronizados, o teste de contato (*patch test*) também não é atualmente indicado para uso rotineiro<sup>22</sup>. Outros testes não aprovados e inúteis incluem os testes citotóxicos de provocação-neutralização, ensaios de IgG para alimentos específicos e análises capilares<sup>25</sup>.

Avanços tecnológicos recentes permitem o mapeamento das regiões ligadoras de IgE dos principais alérgenos alimentares. Descobriu-se que os epítomos conformacionais e lineares causam reações alérgicas. Pacientes alérgicos que possuem anticorpos IgE para epítomos conformacionais parecem tolerar pequenas quantias de alimentos processados (calor intenso ou hidrólise parcial) uma vez que esses epítomos são significativamente modificados ou destruídos, enquanto que aqueles com anticorpos IgE para epítomos lineares reagem ao alimento em qualquer forma<sup>6,28</sup>. Além disso, demonstrou-se que pacientes alérgicos a ovos e ao

leite com anticorpos IgE que reagem aos epítomos lineares tendem a ter alergia persistente, enquanto que aqueles com anticorpos IgE para epítomos conformacionais tendem a desenvolver tolerância clínica<sup>6,28</sup>. Assim, embora os testes duplo-cegos controlados por placebo ainda constituam o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da AA, esses avanços tecnológicos recentes aumentam o valor dos testes laboratoriais.

Os testes cutâneos não conseguem detectar a maioria das enteropatias ou colite gastrintestinais induzidas por alimentos não mediadas por IgE. No último caso, as biópsias intestinais que mostram infiltração eosinofílica da mucosa podem ser úteis, se positivas<sup>22,25</sup>. No entanto, as lesões à mucosa em enteropatias associadas à alergia alimentar são caracteristicamente focais. Portanto, um erro de amostragem leva a biópsias negativas em muitos casos. As biópsias do cólon geralmente são mais úteis nos casos com colite alérgica (eosinofílica), normalmente observada em lactentes com hematoquezia induzida pela AA. Nossa experiência recente com cápsula endoscópica recomenda o uso dessa técnica para examinar todo o intestino delgado em busca de áreas com edema focal de vilosidades ou de atrofia nos casos de AA<sup>29</sup>.

A determinação de marcadores inflamatórios no sangue e nas fezes com acurácia para diagnosticar a reação aos alimentos seria conveniente, mas tem mostrado resultados duvidosos. Quando a história e os testes laboratoriais indicam uma resposta imunológica não mediada por IgE (mediada por células), podem ser necessários testes complementares para confirmar o diagnóstico de intolerância alimentar ou de reações imunológicas aos alimentos, tais como teste de hidrogênio expirado para intolerância à lactose ou biópsia gastrintestinal para determinar infiltração eosinofílica ou atrofia de vilosidades<sup>22</sup>. No caso de alergias alimentares IgE-negativas, testes de provocação duplo-cegos e controlados por placebo continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico<sup>12,23,30,31</sup>.

## Manejo da AA

Três modalidades são geralmente empregadas no manejo de alergias alimentares: eliminar e evitar alérgenos específicos, tratamentos medicamentosos e medidas preventivas<sup>21</sup>. Uma vez estabelecido o diagnóstico definitivo de AA, o tratamento consiste na exclusão do(s) alimento(s) responsável/responsáveis pela reação, o que é de extrema importância. A exclusão completa do alimento causador da reação é a única forma comprovada de manejo atualmente disponível. Isso nem sempre é fácil, especialmente se o alimento é encontrado em todo lugar e, portanto, difícil de ser evitado, tais como laticínios. Os rótulos podem ser confusos e pequenas quantidades do alérgeno alimentar podem estar

presentes em alimentos tolerados e além disso, pode haver contaminação oculta de alimentos considerados seguros<sup>22</sup>.

Como também é válido para outras doenças crônicas, o manejo requer uma abordagem multidisciplinar. Consultar uma nutricionista é essencial para que os pais obtenham as informações necessárias à escolha dos alimentos adequados e seguros para seus filhos. Seu *feedback* é importante para o seguimento e prevenção de deficiências nutricionais e subsequente distúrbio do crescimento. Como as dietas de eliminação podem levar à desnutrição ou a outros efeitos adversos, deve-se fazer o possível para assegurar que as necessidades nutricionais do paciente sejam atendidas e que o paciente e/ou responsável sejam totalmente instruídos sobre o manejo nutricional<sup>32</sup>.

Um estudo recente apontou que a maioria dos pais é incapaz de identificar ingredientes alérgicos comuns<sup>33</sup>. As informações nos rótulos dos alimentos precisam ser melhoradas, assim como a instrução abrangente dos pais, crianças e outros cuidadores para que leiam atentamente o rótulo do produto. Buscar informações sobre ingredientes específicos fora de casa é essencial para evitar exposição acidental a alérgenos. Contaminação cruzada e erros nos alimentos embalados encontrados em lojas e restaurantes são obstáculos adicionais.

As fórmulas infantis mais freqüentemente utilizadas em lactentes alérgicos ao leite de vaca consistem de hidrolisados de caseína, de soro de leite ou de proteína de soja. Fórmulas à base de proteína de leite de vaca totalmente hidrolisada (eHPPF) são quase sempre eficazes (97%) em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca de início imediato ou tardio<sup>2,34</sup>. Entretanto, nenhuma das fórmulas hidrolisadas está completamente livre de alérgenos, e reações graves raras às eHPPF já foram descritas<sup>30</sup>. Em casos graves resistentes ao tratamento com eHPPF ou em pacientes com alergias alimentares múltiplas, são necessárias fórmulas à base de aminoácidos.

O uso de fórmulas à base de proteína de soja para a alergia ao leite de vaca é um tanto controverso. Em geral, não se aconselha introduzir um novo alimento, como soja, em pacientes com barreira da mucosa ativamente inflamada, lesada e hiperpermeável por pelos menos 1 mês, para não torná-los sensíveis a outro alérgeno potente. Além disso, as alergias concomitantes podem estar presentes em um indivíduo apesar de não existir uma "reação cruzada". A prevalência de concomitante intolerância à soja em lactentes com alergia ao leite de vaca varia consideravelmente (0-60%) em diferentes estudos, dependendo dos critérios usados (se estudos controlados por placebo foram realizados ou não)<sup>2</sup>. Em um estudo que empregou testes de provocação controlados por placebo, 14% dos lactentes com alergia ao leite de vaca do tipo I (IgE+) apresentava alergia à soja<sup>35</sup>. Uma maior probabilidade foi observada na enterocolite não mediada por IgE<sup>36</sup>.

Um estudo prospectivo e randomizado recente incluindo 170 lactentes com alergia ao leite de vaca abordou esse tema<sup>37</sup>. Os lactentes receberam tratamento com proteína de soja padrão ou eHPPF à base de leite de vaca. O resultado foi que 10% reagiu à soja, enquanto que apenas 2.2% reagiu à fórmula hidrolisada. A incidência de problemas alérgicos foi a mesma nos pacientes IgE positivos e negativos. Os autores notaram que o desenvolvimento de anticorpos IgE específicos para a soja foi raro<sup>37</sup>. Com base nesse e em outros estudos, o uso de fórmulas à base de soja é normalmente recomendado somente para os casos de alergia ao leite de vaca IgE positivos e que nunca receberam soja. Quando o alto custo limita o uso de eHPPF, pode-se usar fórmulas à base de soja em casos de alergia ao leite de vaca menos graves e não mediados por IgE, considerando o risco de indução à alergia também à soja, conforme descrito acima.

A duração do tratamento depende do tipo de alergia. Diferentemente da alergia a nozes, que geralmente é permanente, a alergia ao leite de vaca normalmente desaparece nos três primeiros anos de vida na maioria dos pacientes. Um estudo revelou que as percentagens de lactentes com intolerância à proteína do leite de vaca que se tornaram tolerantes ao leite após 1, 2, e 3 anos de dieta de exclusão foram 30%, 54%, e 70%, respectivamente<sup>38</sup>. A alergia persistente foi associada a testes de IgE positivos para proteínas do leite. O período de eliminação geralmente recomendado é de pelo menos 1 ano. Os lactentes com colite alérgica, que ocorre nos primeiros 6 meses de vida, podem ser testados mais cedo, geralmente após 6 a 8 meses de dieta de exclusão. Esses pacientes raramente são IgE-positivos, e nesse caso os testes de provocação são perigosos e devem ser protelados.

Tratamentos com medicamentos tais como anti-histamínicos e estabilizadores de mastócitos normalmente desempenham um papel insignificante no tratamento das manifestações gastrintestinais da AA. No entanto, o uso de corticosteróides pode ser necessário em casos excepcionais com manifestações gastrintestinais acentuadas refratárias à dieta de exclusão. Esses medicamentos podem incluir esteróides sistêmicos para enterite alérgica, colite, ou gastroenteropatia eosinofílica. Recentemente, medicamentos tópicos como fluticasona e montelukast demonstraram ser eficazes no tratamento de esofagite eosinofílica<sup>39,40</sup>.

Para pacientes com sintomas mais graves de anafilaxia, ou com sintomas respiratórios ou cardiovasculares, é necessário tratamento adicional. A adrenalina é a substância de escolha para o manejo de reações graves causadas por alergias alimentares do tipo imediato e da anafilaxia<sup>21</sup>.

### **Prevenção da AA**

A crescente incidência de doenças alérgicas em países industrializados tem sido atribuída à falta de exposição a infecções microbianas no período inicial da vida, ou à chamada

“hipótese da higiene”<sup>41</sup>. Existem dados que apontam uma prevalência crescente de asma e doenças alérgicas no Brasil<sup>42</sup>.

A AA é uma característica complexa influenciada não apenas pela herança poligênica, mas também por fatores ambientais. Assim como com outras doenças, os fatores genéticos e ambientais influenciam a expressão fenotípica da AA<sup>22</sup>. Atinente às influências genéticas, as crianças do sexo masculino parecem apresentar maior risco de doença atópica. Estudos genéticos sobre alergia alimentar são escassos<sup>22</sup>. A maioria dos estudos epidemiológicos trata de asma, dermatite atópica e rinite alérgica em vez de AA. No caso de alergia ao amendoim, observou-se a influência dos genes HLA classe II<sup>22</sup>. Um histórico familiar de atopia, ou AA em particular, parece ser o melhor teste de triagem disponível atualmente<sup>2,22,43</sup>. Um histórico familiar positivo inclui pais atópicos, ou um ou mais irmãos com dermatite atópica, asma, rinite alérgica ou AA. A taxa de AA observada em crianças nascidas em famílias com forte histórico parental ou biparental de atopia foi aproximadamente quatro vezes maior comparada com a população não selecionada<sup>44</sup>. No caso de alergia ao amendoim, existe uma taxa de concordância significativamente maior entre gêmeos monozigóticos (64%) comparada com gêmeos dizigóticos (7%). O risco de alergia em um irmão de uma pessoa afetada é aproximadamente 10 vezes mais alto que na população geral<sup>22,45</sup>.

A maioria dos estudos preventivos até agora se preocupou com lactentes com histórico familiar positivo para alergia. Todavia, há dúvidas se esse critério de seleção é suficientemente sensível ou específico. Os cálculos mostram que um número semelhante de lactentes livres de risco também desenvolve sintomas de doença alérgica<sup>46</sup>. Desses lactentes chamados de “livres de risco” (70% de todos os recém-nascidos), existe um risco alérgico residual de 15% e 11 em cada 100 recém-nascidos desenvolverão uma alergia posteriormente na vida. Entre os lactentes com “risco intermediário” com pai/mãe ou irmão atópico (aproximadamente 25% de todos os recém-nascidos), o risco de desenvolvimento de alergias é de 20- 40% e 8 em cada 100 recém-nascidos desenvolverão uma alergia posteriormente na vida. Finalmente, entre os lactentes de alto risco com atopia em ambos os pais ou histórico de alergia (5% de todos os recém-nascidos), o risco de alergias é de 50- 80% e 3 em cada 100 lactentes desenvolverão uma alergia posteriormente na vida. Portanto, os cálculos baseados nos dados mostram números absolutos idênticos de lactentes com e sem risco de alergia (11/100) que poderão desenvolver alergias<sup>46</sup>. Desta forma, questiona-se se os programas de prevenção de alergias devem ser direcionados à população de recém-nascidos como um todo ou se devem ser direcionados somente aos lactentes sabidamente em risco<sup>46</sup>.

O risco de AA também é influenciado por fatores ambientais que influenciam a doença atópica em crianças examinadas para doença respiratória. Esses fatores incluem o efeito protetor do aleitamento materno e o efeito nocivo da exposição à fumaça de cigarro. Quanto à AA, foram investigados vários possíveis fatores de risco, mas os resultados foram contraditórios<sup>22</sup>. Os fatores considerados incluem alimentação materna durante a gravidez e aleitamento materno, idade em que os alimentos sólidos e alimentos alergênicos foram apresentados, exposição a poluentes, parto cesáreo, idade materna, etc.

Os agentes microbianos também podem exercer um efeito importante na sensibilização atópica e na indução de tolerância<sup>22</sup>. O uso de probióticos para prevenção de doença alérgica foi investigado em recém-nascidos, e revelou uma redução a longo prazo na dermatite atópica<sup>47</sup>. Acredita-se que a interação normal entre o sistema imunológico da mucosa do recém-nascido e os agentes microbianos esteja comprometida nos países industrializados, especialmente em lactentes amamentados por mamadeira, causando uma redução nas bifidobactérias e um aumento nas espécies de *clostridium* na flora intestinal<sup>47</sup>. Lactentes com alergia ao leite e eczema atópico apresentaram sintomas mais brandos e menos indicativos de inflamação intestinal quando a fórmula de leite de vaca foi enriquecida com lactobacilos, indicando um efeito favorável da adição de probióticos a fórmulas infantis<sup>22</sup>.

Atualmente, o controle da exposição a alérgenos alimentares é a única forma de tratar e prevenir a AA. No futuro próximo, a manipulação de alimentos através da engenharia molecular e imunológica fornecerá estratégias mais promissoras para a prevenção de doenças alérgicas.

O controle de alérgenos pode ser instituído em qualquer dos três estágios de prevenção da alergia, denominados de primário, secundário e terciário. A prevenção primária busca diminuir a possibilidade de sensibilização inicial e desenvolvimento de sintomas em indivíduos em risco, mas ainda não sensibilizados. A prevenção primária bloqueia a sensibilização imunológica aos alimentos, principalmente devido aos anticorpos IgE. Aparentemente existe um período crítico antes e logo depois do nascimento durante o qual uma criança geneticamente programada e suscetível à atopia encontra-se em alto risco de sensibilização aos alérgenos encontrados<sup>22</sup>. O desafio é identificar prontamente os lactentes em risco e estabelecer medidas preventivas que tenham bom custo-benefício, sejam realistas e aceitáveis<sup>2</sup>. A prevenção secundária é para os indivíduos já sensibilizados, a fim de suprimir a expressão da doença após a sensibilização. A prevenção terciária tenta limitar os sintomas e problemas adicionais em indivíduos que já sofrem de alergia crônica<sup>22</sup>. A prevenção

terciária é o estágio de tratamento em que se tenta evitar a recorrência dos sintomas e susceptibilidade a outras possíveis proteínas antigênicas.

A prevenção primária tem dois principais objetivos: a prevenção da sensibilização a alérgenos do leite e de outros alimentos, e prevenção de dermatite atópica precoce, um marcador altamente indicativo da chamada "carreira alérgica"<sup>48</sup>. Vários fatores de risco foram identificados como potenciais colaboradores na identificação de lactentes com alto risco de AA, incluindo ligação genética, níveis de IgE neonatal e no cordão umbilical, níveis de IgE alérgeno-específicos, e perfis das citocinas Th1/Th2 (razão entre IFN- $\gamma$ /IL-4). Todavia, nenhum desses marcadores tem maior valor preditivo que o histórico familiar de atopia<sup>35</sup>.

Existem vários desafios quanto à recomendação de critérios para a prevenção da AA. Os comitês consultivos da Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)<sup>15</sup>, juntamente com a Sociedade Européia de Alergologia Pediátrica e Imunologia Clínica (European Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology, ESPACI) e a Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>49</sup> publicaram recomendações para a prevenção primária e terciária da AA, resumidas nas Tabelas 3 e 4. Essas recomendações são semelhantes, mas contêm algumas pequenas diferenças. Essas recomendações baseiam-se nos melhores dados atualizados existentes. Entretanto, não indicam o atendimento absoluto ou padrão, pois várias questões encontram-se ainda pendentes. Cada paciente deve ser considerado individualmente, no contexto de seu histórico familiar e social único, e das características epidemiológicas do seu meio<sup>15,43,49</sup>.

#### **Estratégia de intervenção durante a gravidez**

Embora alguns estudos tenham mostrado o efeito benéfico da adesão da mãe a uma dieta sem leite durante o período final da gravidez e da lactação, não está claro se os benefícios foram devido às restrições alimentares maternas, à lactação, ou a ambas. Além disso, outros estudos não conseguiram demonstrar o benefício de uma dieta restritiva durante a gravidez, e isso foi confirmado por uma meta-análise<sup>50</sup>. Além desses achados negativos, o ganho ponderal materno ficou comprometido pela restrição de leite de vaca e de ovos, considerados alimentos essenciais durante a gravidez<sup>43</sup>. Atualmente, existe o consenso de que não há embasamento científico para recomendar uma dieta restritiva durante o período final da gravidez<sup>15,43,49</sup>.

#### **Estratégia de intervenção durante o aleitamento materno para o recém-nascido**

Há muito tempo considera-se que o aleitamento materno confere imunidade passiva contra infecções e pode estimular ativamente o sistema imunológico do lactente, fornecendo

benefícios múltiplos a longo prazo. Grulee & Sanford<sup>51</sup> relataram há mais de 70 anos atrás que o aleitamento materno comparado com uma dieta à base de leite de vaca reduziu em sete vezes o desenvolvimento de eczema aos 9 meses em uma coorte de aproximadamente 20.000 lactentes. Como descrito acima, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AA são histórico familiar de atopia e exposição precoce a proteínas do leite. Já que não se podem alterar os genes, os esforços de prevenção se concentram no controle ambiental. O suprimento de pequenas quantias de alérgenos alimentares via leite materno pode contribuir para a indução de tolerância. Por outro lado, mesmo os lactentes em aleitamento materno exclusivo podem apresentar reações alérgicas às proteínas do leite e a outras proteínas. Um estudo recente sugeriu que níveis baixos de IgA total e específica ao leite de vaca no leite materno contribuem para o risco de desenvolvimento de alergia ao leite de vaca<sup>52</sup>. Vários estudos demonstram que o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, juntamente com a apresentação tardia de alimentos sólidos até depois de 5 meses, reduz a incidência de dermatite atópica e alergias respiratórias<sup>53</sup>. Os comitês consultivos recomendam fortemente o aleitamento materno exclusivo para a prevenção primária da AA com base nos dados existentes, diferindo apenas quanto à sua duração – a AAP<sup>49</sup> recomenda pelo menos 6 meses e a ESPGHAN<sup>15</sup> de 4 a 6 meses. A AAP<sup>49</sup> recomenda manter o aleitamento materno, embora não exclusivo, até pelo menos os 12 meses de vida<sup>43,49</sup>. O Ministério da Saúde brasileiro recomenda manter o aleitamento materno até os 2 anos de idade, embora isso seja mais por razões socioeconômicas que para a prevenção de alergia<sup>54</sup>. Essas recomendações são idênticas para todos os recém-nascidos, com ou sem risco de atopia. A segurança do aleitamento materno exclusivo durante 6 meses já foi demonstrada em uma meta-análise<sup>55</sup>. Essa recomendação reduz as doenças em lactentes ao nível comunitário e pode reduzir o custo total dos serviços de saúde<sup>43</sup>.

#### **Estratégia de intervenção durante o aleitamento materno para a mãe**

Na população geral livre de risco, a prevalência de AA em lactentes em aleitamento materno exclusivo varia entre 0,04% e 0,5%<sup>43,56</sup>. Beta-lactoglobulina, caseína, gamaglobulina, ovalbumina, gliadina e antígeno ao amendoim foram detectados em pequenas quantidades no leite materno entre 1 a 6 horas após a ingestão desses alimentos, independentemente do status materno de atopia. As concentrações de alérgenos alimentares no leite materno são teoricamente suficientes para desencadear reações em lactentes alérgicos. O tamanho molecular desses antígenos alimentares no leite materno é semelhante ao de seus respectivos alérgenos, confirmando assim, mas não provando seu potencial de sensibilização<sup>43,57</sup>.



**Tabela 3** - Recomendações para a prevenção primária de alergias alimentares

Parâmetro	AAP, 2000 <sup>49</sup>	ESPGHAN, 1999 <sup>15</sup>	Comentário
Lactentes de alto risco	Ambos os pais; apenas um dos pais, e irmão	Apenas um dos pais ou irmão	A prevenção está restrita aos lactentes de alto risco
Dieta durante a gravidez	Não recomendado	Não recomendado	Os estudos não mostram benefícios da exclusão de leite de vaca e ovos – poderia afetar a nutrição materna
Aleitamento materno exclusivo	6 meses	4-6 meses	Estudos confirmam o efeito preventivo benéfico
Dieta materna durante a lactação	Considerar a eliminação de leite de vaca, ovos, peixe, amendoim e outros tipos de nozes	Não recomendado	Há estudos conflitantes. A AAP exclui amendoim e outros tipos de nozes
Suplementação de Ca e vitaminas durante períodos de dieta restritiva	Recomendado	Não discutido	Necessidade de prevenir possíveis deficiências de micronutrientes
Evitar fórmulas à base de soja	Recomendado	Recomendado	Estudos não mostram benefícios da fórmula à base de soja na prevenção primária
Fórmulas hipoalergênicas para lactentes amamentados com mamadeira	eHF ou pHF	eHF ou pHF	Existe respaldo para o uso de fórmulas com reduzida alergenicidade – pHF pode ser adequado em vista da eficácia equivalente, custo mais baixo e melhor palatabilidade
Fórmulas hipoalergênicas para suplementação em lactentes amamentados ao peito	eHF ou pHF	eHF ou pHF	Existe grande respaldo para o uso de eHF, mas devido ao seu alto custo, pode-se usar o pHF.
Introdução tardia de alimentos sólidos	6 meses - menos alergênicos Leite de vaca - 12 meses Ovos - 24 meses Nozes e peixe - 36 meses	5 meses	As recomendações da ESPGHAN são mais liberais, baseadas em estudos nos quais a ALV foi evitada mesmo quando as fórmulas de leite de vaca foram apresentadas aos 5 meses

AAP = American Academy of Pediatrics; ALV = alergia ao leite de vaca; eHF = fórmulas totalmente hidrolisadas; ESPGHAN = European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; pHF = fórmulas parcialmente hidrolisadas.

Alguns estudos avaliaram a utilidade de dietas de controle de alérgenos alimentares durante a lactação para a prevenção de doença atópica em lactentes de alto risco<sup>58-60</sup>. Dois estudos prospectivos controlados avaliaram se a dieta materna durante os 3 primeiros meses da lactação e o controle

de ingestão de soja e amendoim durante todo o período de lactação afetou a atopia em lactentes de alto risco submetidos a uma dieta relativamente hipoalergênica durante a infância. Esses estudos revelaram reduções significativas do eczema atópico nos grupos de dieta nas idades de 3, 6 e 18

**Tabela 4** - Recomendações para a prevenção terciária dos sintomas e complicações da alergia alimentar

Parâmetro	AAP, 2000 <sup>49</sup>	ESPGHAN, 1999 <sup>15</sup>	Comentário
Lactentes com AA (confirmada)	Exclusão total	Exclusão total	Exclusão é a única forma de evitar os sintomas e pode levar à tolerância precoce
Aleitamento materno exclusivo	Tentativa de exclusão materna do leite de vaca. Possível tentativa de exclusão de ovos, peixe, nozes e amendoim	Tentativa de exclusão materna do leite de vaca	Estudos adequados com testes de provocação alimentar confirmam que os lactentes desenvolvem sintomas a partir das proteínas encontradas no leite materno (proteína do LV)
Lactentes alimentados com fórmula	Uso de fórmulas hipoalergênicas (eHF)- 95% de resolução. Fórmula à base de aminoácidos pode ser necessária em casos selecionados. Fórmula à base de soja em alergia mediada por IgE. O efeito da exclusão deve ser observado dentro de 2-4 semanas	Uso de fórmulas hipoalergênicas (eHF)- 95% de resolução. Fórmula à base de aminoácidos pode ser necessária em casos selecionados	A AAP sugere realizar uma tentativa com fórmula à base de soja em lactentes com ALV mediada por IgE. A necessidade de uma fórmula à base de aminoácidos é rara e deve ser reservada para situações específicas
Evitar fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF)	Sim	Sim	Essas fórmulas contêm proteínas intactas e devem ser usadas somente na prevenção primária, nunca como tratamento
Evitar outras proteínas (cabra, ovelha, carne vermelha)	Sim	Sim	Existe uma homologia entre LV e essas outras proteínas
Lactentes com enteropatia e má absorção	Uso de fórmula hipoalergênica – eHF ou à base de aminoácidos se os sintomas persistirem	Uso de fórmula hipoalergênica – eHF ou fórmula à base de aminoácidos – sem lactose e com triglicerídeos de cadeia média até o retorno da absorção normal	A fórmula deve ser selecionada de acordo com cada paciente, quando houver dano intestinal importante

AAP = American Academy of Pediatrics; ALV = alergia ao leite de vaca; eHF = fórmulas totalmente hidrolisadas; ESPGHAN = European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; LV = leite de vaca; pHF = fórmulas parcialmente hidrolisadas.

meses. Todavia, aos 10 anos de idade, as taxas de alergia foram as mesmas entre as crianças em ambos os grupos<sup>59,60</sup>. Uma meta-análise desses estudos concluiu que o controle de alérgenos alimentares das mães durante a lactação pode reduzir temporariamente o desenvolvimento de eczema no início da infância<sup>50</sup>. Os autores também observaram que as limitações metodológicas dos estudos relatados sugerem que se deve ter cuidado antes de implementar os achados. Além disso, outros estudos apresentaram resultados contrários aos achados acima. Por essa razão, os comitês consultivos são mais prudentes quanto a esse assunto e sugerem a implementação de uma dieta materna restritiva durante a lactação somente após a avaliação do risco atópico e circunstâncias individuais de cada família<sup>43</sup>. A AAP<sup>49</sup> recomenda o controle de ingestão de amendoim porque o mesmo não é um alimento essencial e a alergia ao amendoim é muito comum nos EUA. Em mães com dieta restritiva, a AAP<sup>49</sup> sugere suplementação com cálcio e uso de um complexo multivitamínico.

### **Estratégia de intervenção em lactentes alimentados com fórmula**

Foi demonstrado que a exposição a até mesmo pequenas quantidades de fórmulas contendo leite de vaca durante os primeiros dias após o nascimento pode aumentar a probabilidade de alergia ao leite de vaca<sup>56</sup>. Tanto a fórmula hidrolisada como o leite materno protegem contra a alergia ao leite de vaca, comparativamente ao uso rotineiro de uma fórmula infantil à base de leite de vaca<sup>61</sup>. Embora as eHPF pareçam auxiliar na prevenção da alergia ao leite, problemas relacionados a seu custo e palatabilidade levaram à criação de fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHPF)<sup>2</sup>. O objetivo de desenvolver esse tipo de produto foi tentar prevenir a sensibilização primária de lactentes e ao mesmo tempo estimular a tolerância oral aos antígenos do leite. Outras possíveis vantagens das pHPF em relação às eHPF são suas propriedades organolépticas melhores, bem como seu custo mais baixo<sup>2</sup>. No entanto, os peptídeos nas pHPF retêm a antigenicidade e são portanto contra-indicados para alergia ao leite. Evidências obtidas de vários estudos defendem o uso de pHPF para a prevenção de alergia em lactentes de alto risco<sup>62</sup>. Uma meta-análise de 15 estudos prospectivos controlados em lactentes de alto risco mostrou que as pHPF e o leite materno tiveram um efeito protetor, em comparação à fórmula contendo leite de vaca<sup>63</sup>. Assim, as pHPF e as eHPF, comparativamente às fórmulas com leite de vaca ou soja, reduzem a dermatite atópica, alergia ao leite de vaca, a IgE específica para o alérgeno do leite, e asma. Os desfechos foram semelhantes àqueles do aleitamento materno exclusivo, com benefícios que persistiram por 5 anos. Em relação a qual é a melhor, eHPF ou pHPF, não existe uma resposta clara<sup>2</sup>.

Com o objetivo de avaliar o efeito preventivo das diferentes fórmulas hidrolisadas comparadas com a fórmula com leite de vaca em lactentes com risco hereditário de atopia, o

Programa Alemão de Intervenção Nutricional para Lactentes (German Infant Nutritional Intervention Program, GINI) analisou 2.252 lactentes entre 1995 e 1998<sup>1</sup>. Os neonatos saudáveis nascidos a termo com pelo menos um histórico unifamiliar de doença atópica participaram desse estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, subsidiado pelo governo<sup>1</sup>. Os lactentes foram categorizados em uma das quatro fórmulas quando o leite materno era insuficiente: fórmula rotineira contendo leite de vaca; pHPF à base de soro de leite, eHPF à base de caseína, ou eHPF à base de soro de leite. Os alimentos sólidos foram introduzidos após 4 meses, e os alimentos altamente alergênicos foram excluídos. Aos 12 meses, a incidência de manifestações alérgicas foi significativamente mais baixa com as eHPF à base de caseína que com a fórmula convencional (9 vs. 16%). As pHPF foram quase tão eficazes quanto (11%), ao passo que as eHPF à base de soro de leite não apresentaram benefícios (14%). Os autores sugeriram que os diferentes benefícios preventivos entre as fórmulas totalmente hidrolisadas à base de soro de leite e à base de caseína podem ser explicados pelos diferentes processos de hidrólise utilizando diferentes enzimas, e não pelo grau de hidrólise ou pela fonte de proteína. Eles consideraram que o processo de hidrólise pode influenciar os epítopos remanescentes e, conseqüentemente, a antigenicidade residual de um hidrolisado em especial<sup>1</sup>. Como esperado, a dermatite atópica foi a manifestação alérgica mais freqüente observada durante o primeiro ano deste estudo. As pHPF e as eHPF à base de caseína reduziram a incidência de dermatite atópica (9 e 7%) em comparação às eHPF convencionais e à base de soro de leite (15 e 13%, respectivamente;  $p < 0,05$ ). Conjuntamente, os achados deste estudo sugerem que o grau de hidrólise é menos crítico que as propriedades tolerogênicas da fórmula específica<sup>1</sup>. O histórico familiar foi considerado o principal determinante do desfecho neste estudo. Os benefícios das pHPF e das eHPF à base de caseína foram muito menos impressionantes quando o histórico familiar foi positivo para dermatite atópica. Dermatite atópica em familiares de primeiro grau foi considerada um forte fator de risco para o desenvolvimento de manifestações alérgicas durante a infância que o histórico de qualquer outra doença alérgica em dois membros da família<sup>1</sup>. Isso está em consonância com estudos epidemiológicos que mostraram influência genética sobre a dermatite atópica, sendo ainda corroborado pela ligação genética da dermatite atópica ao cromossomo 3q21<sup>64,65</sup>. Finalmente, as pHPF apresentaram incidência de sensibilização (anticorpos IgE) mais baixa às proteínas do leite materno e do ovo, bem como aos aeroalérgenos comuns. A conclusão deste estudo foi de que a prevenção de doenças alérgicas no primeiro ano de vida é viável através de intervenção nutricional, mas que os desfechos são influenciados pelo histórico familiar de dermatite atópica. Os autores sugerem que o efeito preventivo de cada fórmula hidrolisada deve ser avaliado clinicamente<sup>1</sup>.

Uma revisão recente do Cochrane Systematic Reviews<sup>66</sup> avaliou se o uso de fórmulas hidrolisadas na alimentação de lactentes previne a alergia e a intolerância alimentar. Dezoito estudos preencheram os critérios de inclusão. Nenhum dos estudos elegíveis examinou os efeitos da alimentação prolongada com fórmula hidrolisada na alergia após o início da infância. Eles concluíram que não há evidências que justifiquem a alimentação com fórmula hidrolisada para a prevenção de alergia em preferência ao aleitamento materno exclusivo. Contudo, em lactentes de alto risco que não podem ser completamente amamentados ao peito, existe evidência de que a alimentação prolongada com fórmula hidrolisada, em comparação à fórmula com leite de vaca, reduz a alergia em lactentes e crianças e a alergia ao leite de vaca em lactentes. Os benefícios da utilização de fórmula parcialmente hidrolisada incluem incidências reduzidas de alergia em lactentes e crianças, de asma em crianças, de eczema em lactentes e de prevalências reduzidas de eczema em crianças, de alergia alimentar em crianças e de alergia ao leite de vaca em crianças. Os ensaios incluídos não detectaram diferenças significativas na incidência de alergia em lactentes ao se comparar fórmulas totalmente hidrolisadas com fórmulas parcialmente hidrolisadas. Esses ensaios sugerem a necessidade de estudos futuros para determinar se os benefícios clínicos significativos persistem depois dos 5 anos de vida e se há algum benefício adicional com o uso de fórmula totalmente hidrolisada comparativamente à fórmula parcialmente hidrolisada. Os custos adicionais das fórmulas hidrolisadas e o efeito desses custos na adesão ao tratamento não foram avaliados por nenhum dos ensaios<sup>66</sup>.

Por fim, questiona-se a existência de evidências de que uma dieta contendo poucos alérgenos é benéfica aos lactentes na população geral, sem fatores de risco específicos. Esse questionamento é altamente relevante devido à incidência crescente de doenças atópicas em muitos países. O estudo ZUFF<sup>46,67</sup> avaliou essa questão ao comparar um tratamento (aleitamento materno e/ou pHPF, nenhuma fórmula infantil de uso regular ou alimentos sólidos durante 4 meses) com um grupo controle alimentado normalmente. Embora o crescimento tenha sido semelhante em todos os grupos, os problemas dermatológicos foram reduzidos com o tratamento em comparação aos lactentes que foram alimentados sem restrições aos 2 anos de idade (7 vs. 15%,  $p < 0,0001$ ). A alimentação de lactentes parcialmente amamentados ou não amamentados com pHPF resultou nos mesmos benefícios totais à saúde oferecidos pelo aleitamento materno exclusivo, em comparação ao uso rotineiro da fórmula<sup>46,67</sup>.

### **Há lugar para fórmulas à base de soja na prevenção primária?**

Fórmulas à base de soja vêm sendo utilizadas para tratar lactentes com alergia ou intolerância alimentar, mas de acordo com os estudos existentes não há evidências suficien-

tes para recomendar a alimentação com fórmula à base de soja para a prevenção primária da AA. A proteína de soja é imunogênica e alergênica<sup>42</sup>. Uma baixa prevalência de alergia à soja foi observada em um teste de provocação alimentar duplo-cego e controlado por placebo em crianças com alergia alimentar e em lactentes com pais atópicos alimentados com fórmula à base de soja desde o nascimento ou bem no início da vida<sup>68-70</sup>. Estudos prospectivos randomizados comparando a alimentação com fórmula à base de soja e à base de leite de vaca em lactentes, normalmente de famílias atópicas, não demonstraram nenhum efeito preventivo da soja na AA ou na dermatite atópica<sup>42</sup>. Os comitês da AAP<sup>49</sup> e ESPGHAN<sup>15</sup> concordam que há evidências insuficientes para a recomendação da fórmula à base de soja na prevenção primária da alergia alimentar (Tabela 3). De acordo com a AAP<sup>49</sup>, pode haver lugar para a fórmula à base de soja na prevenção secundária de alergia alimentar mediada por IgE.

Uma revisão recente da Cochrane Library avaliou se a alimentação de lactentes com uma fórmula adaptada à base de soja comparativamente com leite humano, fórmula à base de leite de vaca ou fórmula com proteína hidrolisada, sem evidências clínicas de alergia ou intolerância alimentar, é capaz de prevenir a alergia ou intolerância alimentar<sup>71</sup>. Apenas cinco estudos foram elegíveis, todos incluindo lactentes com alto risco de alergia com base no histórico familiar de alergia em parente de primeiro grau. Nenhum estudo elegível incluiu lactentes alimentados com leite humano. Ao comparar a fórmula à base de soja com aquela à base de leite de vaca, um estudo com critérios de alocação imprecisos e 19.5% de perdas de seguimento relatou uma redução na incidência cumulativa de alergia infantil, asma e rinite alérgica. Concluiu-se que a fórmula à base de soja não deve ser recomendada para a prevenção de alergia ou intolerância alimentar em lactentes de alto risco<sup>71</sup>.

### **Referências**

1. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. [The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:533-40.
2. Seidman E, Singer S. Alergia alimentar e gastroenteropatia eosinofílica. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria.* Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
3. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. [Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions.](#) *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:48.
4. Taylor SL, Hefle SL. [Food allergen labeling in the USA and Europe.](#) *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:186-90.

5. Troncone R, Bhatnagar S, Butzner D, Cameron D, Hill I, Hoffenberg E, et al. [Celiac disease and other immunologically mediated disorders of the gastrointestinal tract: working group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39 Suppl 2:S601-10.
6. Sampson HA. [Food allergy – accurately identifying clinical reactivity](#). *Allergy.* 2005;60 Suppl. 79:19-24.
7. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona A. [A population study of food intolerance](#). *Lancet.* 1994;343:1127-30.
8. Bock SA. [Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life](#). *Pediatrics.* 1987;79:683-8.
9. Sampson HA. [Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders](#). *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:717-28.
10. Eggesbo M, Botten G, Stigum H. [Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents](#). *J Pediatr.* 2001;139:583-7.
11. Sicherer SH, Sampson HA. [Food allergy](#). *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117: S470-5.
12. Baehler P, Seidman EG. [Gastrointestinal manifestations of food-protein-induced hypersensitivity; eosinophilic gastroenteritis](#). In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter Mk, Lister GE, Siegel NJ, editors. *Rudolph's pediatrics*. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 1444-7.
13. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedman 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.
14. Baral VR, Hourihane JO. [Food allergy in children](#). *Postgrad Med J.* 2005;81:693-701.
15. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. [Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology \(ESPACI\) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition \(ESPGHAN\) Committee on Nutrition](#). *Arch Dis Child.* 1999;81:80-4.
16. Host A. [Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects](#). *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5:1-36.
17. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. [The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction](#). *J Immunol.* 1997;159:1739-45.
18. Strobel S, Mowat AM. [Immune responses to dietary antigens: oral tolerance](#). *Immunol Today.* 1998;19:173-81.
19. Hogan SP, Rothenberg ME. [Review article: The eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease](#). *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1231-40.
20. Jaffe JS, James SP, Mullins GE, Braun-Elwert L, Lubensky I, Metcalfe DD. [Evidence for an abnormal profile of interleukin-4 \(IL-4\), IL-5, and gamma-interferon \(gamma-IFN\) in peripheral blood T cells from patients with allergic eosinophilic gastroenteritis](#). *J Clin Immunol.* 1994;14:299-309.
21. Sicherer SH. [Food allergy](#). *Lancet.* 2002;360:701-10.
22. American College of Allergy, Asthma & Immunology. [Food allergy: a practice parameter](#). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:S1-68.
23. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. [Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double blind, placebo-controlled food challenges](#). *Clin Exp Allergy.* 1996;26:254-61.
24. Bock SA. [Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S20-7.
25. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. [Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant](#). *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:185-90.
26. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. [Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk specific IgE in infants with cow's milk allergy](#). *Clin Exp Allergy.* 2001;31:423-9.
27. Rennick GJ, Moore E, Orchard DC. [Skin prick testing to food allergens in breast-fed young infants with moderate to severe atopic dermatitis](#). *Australas J Dermatol.* 2006;47:41-5.
28. Yamada K, Urisu A, Kakami M, Koyama H, Tokuda R, Wada E, et al. [IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with or without overt symptoms on ingestion](#). *Allergy.* 2000;55:565-9.
29. Seidman EG, Sant'Anna AM, Dirks MH. [Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group](#). *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14:207-17.
30. Cantani A, Micera M. [Immunogenicity of hydrolysate formulas in children \(part 1\). Analysis of 202 reactions](#). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:261-76.
31. Sampson HA. [Food allergy. Part 2: diagnosis and management](#). *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-9.
32. Medeiros LCS, Speridião PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. [Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados](#). *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:363-70.
33. Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. [Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children](#). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:1019-21.
34. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Busico L. [Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula](#). *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:83-6.
35. Zeiger RS. [Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S77-86.
36. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, et al. [Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy](#). *J Pediatr.* 1999;134:614-22.
37. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. [Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years](#). *J Pediatr.* 2002;140:219-24.
38. Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, et al. [Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients](#). *Allergy.* 2000;55:574-9.
39. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. [Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate](#). *Gastroenterology.* 2002;122:1216-25.
40. Ngo P, Furuta GT. [Treatment of eosinophilic esophagitis in children](#). *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8:397-403.

41. Weiss ST. [Eat dirt-the hygiene hypothesis and allergic diseases](#). *N Engl J Med*. 2002;347:930-1.
42. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. [Risk factors for asthma and atopy](#). *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:153-9.
43. Zeiger RS. [Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children](#). *Pediatrics*. 2003;111:1662-71.
44. Zeiger RS, Heller S. [The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up of age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1179-90.
45. Sicherer Sh, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. [Genetics of peanut allergy: a twin study](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:53-6.
46. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. [Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme: the ZUFF STUDY PROGRAMME. Part II: infant growth and health status to age 6 months](#). *ZUG-FrauenFeld. Eur J Nutr*. 2000;39:145-56.
47. Furrie E. [Probiotics and allergy](#). *Proc Nutr Soc*. 2005;64:465-9.
48. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW, et al. [The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:587-93.
49. [American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas](#). *Pediatrics*. 2000;106:346-9.
50. Kramer MS. [Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000132.
51. Grulee CG, Sanford HN, Herron PH. [Breast and artificial feeding](#). *JAMA*. 1934;103:735-7.
52. Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpaa AL, Suomalainen HK. [Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy?](#) *Pediatr Res*. 2000;48:457-62.
53. Saarinen UM, Kajosaari M. [Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old](#). *Lancet*. 1995;346:1065-9.
54. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Política de Saúde, Organização Pan Americana da Saúde. [Guia alimentar para crianças menores de 2 anos/ Secretaria de Política de Saúde, Organização Pan Americana da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde: 2002. <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/Guiaaliment.pdf>. Acesso: 22/05/2006](#).
55. Kramer MS, Kakuma R. [Optimal duration of exclusive breastfeeding](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003517.
56. Host A, Husby S, Osterballe O. [A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk](#). *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:663-70.
57. Stuart CA, Twiselton R, Nicholas MK, Hide DW. [Passage of cow's milk proteins in breast milk](#). *Clin Allergy*. 1984;14:533-5.
58. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NI. [Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants](#). *Clin Exp Allergy*. 1989;19:27-32.
59. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. [Maternal food antigen avoidance during lactation and allergy during the first 10 years of age](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:241.
60. Chandra RK, Puri S, Hamed A. [Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants](#). *BMJ*. 1989;299:228-30.
61. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. [Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:457-61.
62. Halken S, Host A. [The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood](#). *Allergy*. 2000;55:793-802.
63. Vandenplas Y, Heymans H. [Primary and secondary prevention of atopic diseases in children](#). *Curr Probl Dermatol*. 1999;28:173-93.
64. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, et al. [Predictability of early atopy by cord blood IgE and parental history](#). *Clin Exp Allergy*. 1997;27:752-60.
65. Lee Ya, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, et al. [A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21](#). *Nat Genet*. 2000;26:470-3.
66. Osborn DA, Sinn J. [Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003664.
67. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. [Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme: the ZUFF study programme. Part I; study design and 6 month nutritional behaviour](#). *Eur J Nutr*. 2000;39:89-102.
68. Bruno G, Giampietro PG, Del Guercio MJ, Gallia P, Givannini L, Lovati C, et al. [Soy allergy is not common in atopic children: a multicenter study](#). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:190-3.
69. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. [Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions](#). *J Pediatr*. 1998;132:132-6.
70. Bruno G, Milita O, Ferrara M, Nisini R, Cantani A, Businco L. [Prevention of atopic diseases in high risk babies \(long-term follow-up\)](#). *Allergy Proc*. 1993;14:181-6; discussion 186-7.
71. Osborn DA, Sinn J. [Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003741.

Correspondência:  
Cristina Targa Ferreira  
Rua Pedro Weingartner, 105/202  
90430-140 – Porto Alegre, RS  
Tel.: +55 (51) 3331.3295  
Fax: +55 (51) 3388.4369  
E-mail: cristinatarga@terra.com.br