

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Laboratório de Educação Profissional em
Técnicas Laboratoriais em Saúde

• LATEC •



Alergia às proteínas do leite bovino: as causas das respostas imunológicas exageradas e a influência do aleitamento materno no início da vida

Aluna: Renata Medeiros Pereira

Orientadora: Prof^ª Virginia Finete

Co-orientador: Prof Flávio Paixão

DEZEMBRO 2015

Alergia às proteínas do leite bovino: as causas das respostas imunológicas exageradas e a influência do aleitamento materno no início da vida

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Como requisito parcial para aprovação no
Curso Técnico de Nível médio em Saúde
com habilitação em Análises Clínicas

Aluna: Renata Medeiros Pereira

Orientadora: Prof^a Virginia Finete

Co-orientador: Prof Flávio Paixão

DEZEMBRO 2015

Alergia às proteínas do leite bovino: as causas das respostas imunológicas exageradas e a influência do aleitamento materno no início da vida

Renata Medeiros Pereira

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Como requisito parcial para aprovação no
Curso Técnico de Nível médio em Saúde
com habilitação em Análises Clínicas

Aprovado em ____ / ____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra Virginia de Lourdes Mendes Finete (orientadora) – EPSJV/FIOCRUZ

Prof. Msc. Flávio Henrique Marcolino da Paixão (co-orientador) -EPSJV/FIOCRUZ

Prof. Msc. Daniel Souza - EPSJV/FIOCRUZ

Prof. Msc. Flávio Astolpho Vieira Souto - EPSJV/FIOCRUZ

*Dedico este trabalho à minha irmã
mais nova, Mariana, que foi minha
fonte de inspiração.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e me dar forças para continuar trilhando este caminho de eternos aprendizados. Agradeço aos meus pais, Cláudia e Americo, e ao meu namorado Marcelo, por terem acreditado em mim todo esse tempo e por terem me dado todo o apoio necessário para que fosse possível chegar aonde cheguei. Por último agradeço a todos os meus professores, principalmente aos meus orientadores que me guiaram e me ensinaram muito durante todo esse tempo.

*“Que os vossos esforços desafiem as
impossibilidades, lembrai-vos de que
as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia impossível.”
(Charles Chaplin)*

RESUMO

A alergia alimentar é um problema funcional do organismo que vem afetando cada vez mais diferentes polos da sociedade, provavelmente devido ao aumento da exposição aos alimentos com grande potencial alergênico. O leite bovino é um deles e que, cada vez mais, vem como substituto do leite materno, que de acordo com pediatras e literaturas, é a melhor opção para uma boa alimentação e desenvolvimento dos lactentes. As vantagens do aleitamento materno são indiscutíveis, o que inclui as vantagens imunológicas. A introdução precoce do leite bovino na dieta de crianças vem desencadeando diversas reações alérgicas, ou seja, uma hipersensibilidade às proteínas presentes no leite. Tal hipersensibilidade aciona o sistema imune, desencadeando reações contra esse antígeno, gerando diferentes sintomas após contato por diferentes vias com o alimento. Alguns métodos para diagnóstico de alergias alimentares já existem, porém ainda confundem-se os sintomas da alergia ao leite com os da intolerância à lactose, conseqüentemente confundindo o tratamento, podendo levar ao agravamento da saúde da criança. O objetivo do estudo é então, compreender as causas da alergia ao leite bovino serem maiores em crianças, com descrições dos mecanismos imunológicos, apresentando também os atuais métodos diagnósticos e tratamentos.

Palavras-chave:

Proteínas, leite bovino, criança, alergia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do sistema imunológico (Fonte: CRUVINEL, W.M. <i>et al.</i> , 2010).	13
Figura 2: Representação do sistema gastrointestinal (Fonte: VANDER et al., 2002).	16
Figura 3: Representação da lâmina própria do intestino (Fonte: MOWAT, 2003)	18
Figura 4: Representação esquemática do contato do antígeno alimentar com sua IgE específica (Fonte: BOUSQUET et al., 2004).....	20
Figura 5: Exemplos de cartilhas desenvolvidas no Brasil através da campanha “Põe no rótulo”.....	24
Figura 6: Representação da formação da lactose (Fonte: BOBBIO, 2001).....	27
Figura 7: Teste do hidrôgenio expirado (gastropediatrai.com).....	30
Figura 8: Recipientes para a realização do teste de provocação oral simples e duplo cego controlado por placebo (fonte:ASBAI, 2012).	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 2: Possíveis reações cruzadas entre alimentos.....	22
Quadro 1: Classificação das manifestações clínicas das doenças alérgicas classificadas por mecanismos imunológicos.....	36

LISTA DE SIGLAS

IgA Imunoglobulina A

IgE Imunoglobulina E

IgM Imunoglobulina M

IL Inter Leucina

GALT Associated Lymphoid Tissue

TGF Transforming Growth Factor

AAP American Academy of Pediatrics

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

WGOGG World Gastroenterology Organization Global Guidelines

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	SISTEMA IMUNOLÓGICO E ALIMENTOS.....	13
2.1	SISTEMAS IMUNOLÓGICO E GASTROINTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO ALÉRGICO.....	13
2.1.1	O sistema imunológico	13
2.1.2	O sistema gastrointestinal.....	16
2.1.3.	O desencadeamento do processo alérgico	19
2.2	ALERGIA ALIMENTAR: DEFINIÇÃO	21
2.2.1.	Alimentos que podem causar alergia	21
2.2.2	A incidência de alergias alimentares e a importância do aleitamento materno na prevenção.....	23
3	INTOLERÂNCIA À LACTOSE VERSUS ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE BOVINO	27
3.1	INTOLERÂNCIA À LACTOSE.....	27
3.1.1	Quadro clínico da intolerância à lactose	29
3.1.2	Diagnóstico de Intolerância à lactose	29
3.1.3	Terapia Nutricional para intolerância à lactose	30
3.2	ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE BOVINO	31
3.2.1	Quadro clínico - Alergia à proteína do leite bovino mediada por IgE.....	32
3.2.2.	Quadro clínico - Alergia às proteínas do leite bovino por mecanismos mistos	34
4	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	37
4.1	ANAMNESE E EXAME FÍSICO.....	37
4.2	DIETA DE RESTRIÇÃO	38
4.3	TESTES DE DETECÇÃO DE IgE ESPECÍFICA.....	38
4.3.1	Teste <i>in vivo</i>	39
4.3.2	Teste <i>in vitro</i>	39
4.4	TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL.....	40
5.1	PREVENÇÃO/ PERSPECTIVAS	46
6	CONCLUSÃO.....	49

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a incidência de crianças que desenvolvem alergia a algum alimento tem se tornado muito frequente, por consequência da grande exposição a alimentos que possuem alto teor alergênico (LUIZ *et al.*, 2005). Estima-se que sua prevalência geral seja de aproximadamente 6% em crianças menores de 3 anos e 3,5% em adultos, tendo estes valores aumentado nos últimos anos (SICHERER *et al.*, 2000).

As reações alérgicas envolvem diversos mecanismos imunológicos que podem ser ou não mediados pela imunoglobulina E, geralmente associada às alergias alimentares e reações de hipersensibilidade (PORTERO; RODRIGUES, 2001).

A maior prevalência de alergias alimentares está entre indivíduos com dermatite atópica. Um valor aproximado de 35% de crianças com dermatite atópica de diferentes intensidades apresentam também a alergia alimentar mediada por IgE e entre 6 e 8% das crianças que possuem asma podem vir a ter algum sintoma respiratório induzido por algum alimento (EIGENMANN *et al.*, 1998).

As manifestações alérgicas no início da vida sugerem que durante o período pré-natal ou período de lactação, pode ter ocorrido algum tipo de contato com os alérgenos muito cedo, levando a alterações no desenvolvimento e maturação do sistema imune, induzindo ao aumento de imunoglobulinas presentes no organismo da criança (BLANCO QUEIRÓS, 1998).

Tal discussão compreende diversos fatores como resposta anormal a algum ingrediente proteico de um determinado alimento, processos imunológicos, herança genética ou anormalidades metabólicas causadas por proteínas (ANGELIS, 2006).

Ainda hoje, médicos e pacientes confundem-se com os sintomas da intolerância à lactose e da alergia às proteínas do leite bovino, apesar da maneira diferenciada em que se apresentam; sem contar que as consequências dos sintomas da intolerância à lactose não são tão graves quanto da alergia ao leite (CORTEZ E COLABORADORES, 2007).

Existem métodos para o diagnóstico da alergia ao leite bovino, porém ainda muito precário, e por isso muitas vezes o indivíduo é diagnosticado erroneamente levando ao seu agravo. Dentre os métodos atuais estão o teste de exclusão e provocação (VIEIRA, 2004), testes *in vitro* e *in vivo* para a determinação de IgE, sendo este último o mais confiável para resultado final, pelo fato de ser mais

específico (COCCO, 2007). Todavia, é preciso que a confirmação seja feita com mais de um teste, já que as manifestações clínicas da alergia são bastante extensas (CARVALHO JUNIOR, 2001).

A falha no diagnóstico pode levar a um falso resultado e, conseqüentemente, a um errôneo tratamento, comprometendo o crescimento e desenvolvimento psicomotor da criança (BRUGMAN *et al.*, 1998).

O trabalho aqui apresentado justifica-se pela grande parcela de alérgicos às proteínas do leite ser encontrada entre os lactentes e as crianças até cinco anos de idade, embora existam algumas que fogem a essa regra, ou seja, têm mais de cinco anos, às vezes chegando até a fase adulta, e continuam apresentando reações alérgicas ao leite e seus derivados (SAMPSON; SICHERER, 2006).

O objetivo deste trabalho é compreender as causas da alergia às proteínas do leite bovino e a sua frequência no grupo pediátrico, descrever as reações imunológicas decorrentes, estudar sintomas e tratamento, e apresentar a diferença entre alergia ao leite e intolerância à lactose.

O tema é abrangente e pode ser considerado relevante pelo fato de buscar abordar algumas temáticas em saúde pública. Por esse motivo se faz necessário o estudo mais aprofundado sobre as diferentes causas para que a reação de hipersensibilidade ocorra. Além disso, se fazem necessários também estudos na área de diagnóstico para que haja uma uniformidade e conscientização por parte dos profissionais ao analisar cada caso, para que seja possível e acessível o tratamento adequado à cada criança.

2 SISTEMA IMUNOLÓGICO E ALIMENTOS

2.1 SISTEMAS IMUNOLÓGICO E GASTROINTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO ALÉRGICO

O correto funcionamento da mucosa intestinal depende do equilíbrio entre suas funções metabólicas e seu perfil imunológico. Além de ser o local de digestão e absorção de nutrientes, o trato gastrointestinal é a principal superfície de contato com o meio externo, incluindo os antígenos, sendo revestido por uma mucosa de alta permeabilidade (PERON *et al.*, 2009).

As interações entre linfócitos T e B, células epiteliais e células apresentadoras de antígenos como células dendríticas e macrófagos, leva ao que se conhece como tolerância oral. A quebra da tolerância oral parece também estar intimamente relacionada com a indução de uma resposta inflamatória intestinal insistente (CHEHADE; MAYER, 2005).

2.1.1 O sistema imunológico

O sistema imunológico (Figura 1) é formado por um conjunto de células e moléculas organizadas com funções especializadas na defesa contra inúmeras infecções (DELVES; ROITT, 2000).

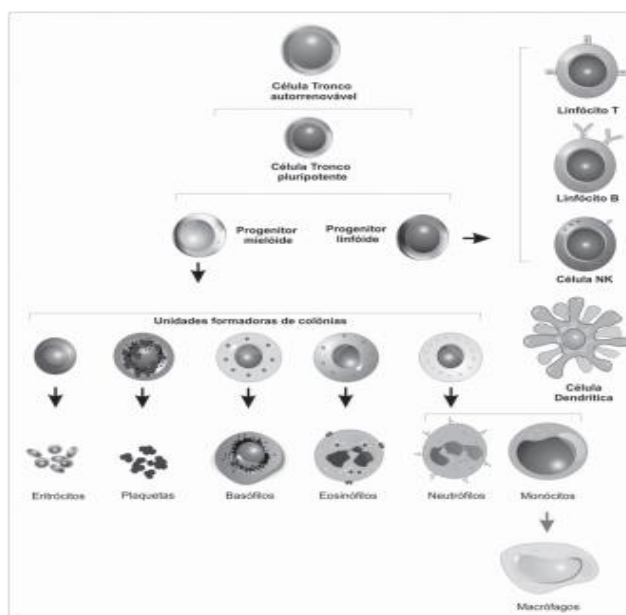


Figura 1: Representação esquemática do sistema imunológico (Fonte: CRUVINEL, W.M. *et al.*, 2010).

O sistema imunológico funciona como um mecanismo de defesa do corpo contra diversas substâncias estranhas presentes no ar, nos alimentos e em objetos que tocamos, e é dentro desse "leque" de substâncias estranhas que o termo 'alérgeno' aparece, referindo-se à todas essas substâncias que são capazes de desencadear uma resposta imune alérgica (AAAAI, 2007).

O correto desenvolvimento do sistema imunológico local e sistêmico, ao sofrer um estímulo da microbiota, impede a iniciação desta resposta alérgica (BRANDT *et al.*, 2006).

Mas antes, para que se possa compreender a funcionalidade do sistema imunológico frente a uma reação alérgica, são necessários alguns conceitos essenciais para o melhor entendimento. Entre tantas "figuras" presentes numa reação de hipersensibilidade existem aquelas que são de importantíssima existência.

A primeira delas são os anticorpos, que são proteínas, tais como as imunoglobulinas¹, produzidas em resposta a um determinado antígeno, a fim de inativá-lo. Os antígenos são pequenas substâncias estranhas ao organismo, e podem ser proteínas, polipeptídeos, ácidos nucleicos, podendo ser também formados por estruturas complexas que possuem um ou mais sítios alergênicos (ANGELIS, 2006).

Imunoglobulinas A (IgA) são encontradas nas secreções, como lágrima e saliva, e atuam na defesa do corpo contra microrganismos que são capazes de invadir os sistemas digestivo e respiratório. Em termos quantitativos, a IgA é o anticorpo mais importante do trato gastrointestinal, atuando na redução da penetração do material antigênico na mucosa (ANGELIS, 2006).

Já as imunoglobulinas M (IgM) são um tipo de anticorpo temporário que se forma quando um agressor novo ataca o organismo. A imunoglobulina G (IgG) é um anticorpo que assume o controle a partir da IgM, com o intuito de produzir uma memória duradoura, podendo durar a vida toda. E por último a imunoglobulina E (IgE) que é o anticorpo envolvido nas alergias e na anafilaxia, além de proteger o organismo contra os parasitas intestinais (ANGELIS, 2006).

Mastócitos e basófilos são células efetoras que estão diretamente ligadas às reações alérgicas pois, durante uma inflamação alérgica, os basófilos migram para os tecidos afetados, contribuindo com seus mediadores que são então orientados a

¹ Glicoproteínas sintetizadas e excretadas por células plasmáticas.

produzir citocinas Th2 (IL-4 e IL-13), o que estimula a síntese de IgE (LOPES *et al.*, 2006).

Nesse tipo de reação os eosinófilos também desempenham seu papel como uma potente célula efetora citotóxica. Eles são glóbulos brancos que podem destruir parasitas e tecidos, porém são susceptíveis a causar doenças. A sua função é estimulada por mediadores lipídicos e citocinas liberadas por outras células (AAAAI, 2007).

Existem também as células dendríticas, que chegam ao sítio inflamatório antes mesmo dos neutrófilos, que são especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos e são consideradas como uma espécie de "ponte" entre a imunidade inata e a adquirida. Residem em tecidos periféricos como a pele, o fígado e o intestino (CRUVINEL *et al.*, 2010).

As células linfoides também possuem um importante papel nas reações alérgicas e são encontradas nas amígdalas, adenoides, timo, baço, placas de Peyer do intestino delgado, apêndice, gânglios linfáticos e medula óssea. E um tipo dessas células, chamadas linfócitos, é que dão origem aos plasmócitos, produzindo então os anticorpos (LOPES *et al.*, 2006).

As células T são o elemento essencial para a memória imunológica. Logo, são agentes fundamentais do sistema imunológico (AAAAI, 2007). Ao atraírem as células inflamatórias, impõe-se um limite de ciclos para expansão celular, induzindo uma diferenciação e geração de diferentes propriedades funcionais. Elas também influenciam na regeneração e tolerância celular, permitindo que o organismo produza respostas imunológicas apropriadas, mantendo assim a integridade e a funcionalidade dos sistemas (LOPES *et al.*, 2006).

Sendo assim, a imunidade pode ser definida como um conjunto de mecanismos e respostas feitas por todo o corpo a fim de defender-se contra substâncias estranhas, microrganismos, toxinas e células não compatíveis (BERTOLA, 2001).

2.1.2 O sistema gastrointestinal

O sistema gastrointestinal ou digestório (Figura 2) é capaz de processar de maneira útil todo o material consumido para fins de crescimento e manutenção das células do organismo (SANZ, 2001). Ele é o maior órgão linfóide do nosso organismo que ao longo de toda a vida tem contato com diversas proteínas que são ingeridas.

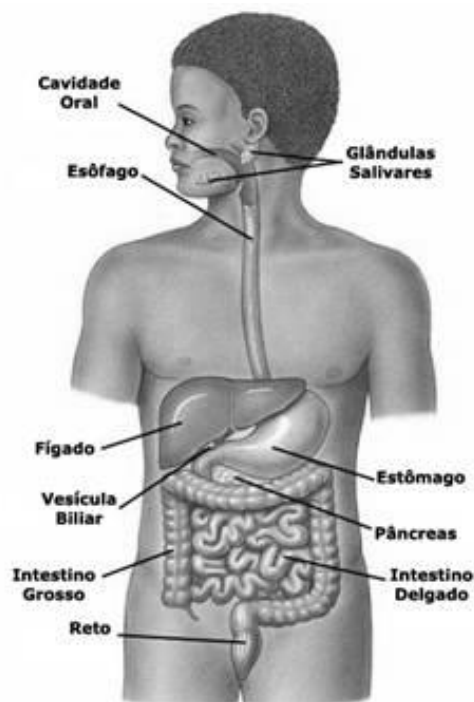


Figura 2: Representação do sistema gastrointestinal (Fonte: VANDER et al., 2002).

Porém, essa microbiota não é inteiramente homogênea. O número de células bacterianas presentes no intestino de mamíferos varia de 10^1 a 10^3 bactérias por grama de conteúdo do estômago e do duodeno, progredindo de 10^4 a 10^7 bactérias por grama no jejuno e íleo e culmina em 10^{11} a 10^{12} células por grama no cólon, ou seja, 10 a 100 vezes mais bactérias do que as próprias células humanas (O'HARA *et al.*, 2006).

Ao nascer, o neonato possui o trato gastrointestinal inteiramente estéril. A presença de bactérias no intestino é obrigatória para o desenvolvimento de diversas funções do trato digestivo (VANDENPLAS *et al.*, 2011).

Além do desenvolvimento do trato gastrointestinal, a microbiota intestinal presente desempenha o papel de degradação de diversos polissacarídeos² e fornece uma importante camada de defesa contra a invasão de inúmeros microrganismos patogênicos (YU, 2012).

O intestino é um importante local para indução de células T reguladoras, que secretam citocinas³ imunossupressoras. Não apenas as infecções, mas também alguns comensais induzem vias regulatórias, que parecem ser funcionalmente deficientes na esclerose múltipla, nas alergias e nas doenças inflamatórias do intestino (FRANCISCO, 2007).

Além de tudo isso, para que o sistema funcione de maneira adequada também é necessário o desenvolvimento adequado do sistema imunológico, que é essencial para o desenvolvimento e produção de imunoglobulinas A (KOSIEWICZ *et al.*, 2011).

A aquisição de uma microbiota intestinal saudável ocorre no primeiro ano de vida e esta é influenciada por diversos fatores como a idade gestacional, o tipo de parto realizado (parto normal ou parto cesariano) e a dieta materno-infantil, que possuem efeitos significantes sobre a microbiota do neonato (KOSIEWICZ, 2011).

Porém o fato de ingerirmos grandes quantidades de alimentos altamente proteicos, não necessariamente é condição para que se desenvolva uma alergia alimentar, e se isso ocorre é por conta de uma falha dos mecanismos de defesa locais (HUSBY *et al.*, 1987).

Os mecanismos de defesa são classificados em específicos e inespecíficos.

Dos mecanismos inespecíficos fazem parte uma barreira mecânica que é constituída pelo próprio epitélio do intestino e pela junção de suas células, a flora intestinal, o ácido gástrico, as secreções biliares e as pancreáticas, além da própria motilidade intestinal (FARHADI *et al.*, 2003).

Todo o muco que recobre as células do epitélio auxilia na formação de uma barreira o que facilita também a adesão de bactérias, promovendo sua eliminação através da peristalse⁴.

² Carboidratos.

³ Moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células.

⁴ Movimento de contração do tubo digestório.

Já os mecanismos específicos de defesa são conhecidos como GALT. GALT é um tecido linfóide ligado à mucosa intestinal que tem por função protegê-la contra microrganismos e dentro dessa defesa específica local existe uma estrutura denominada lâmina própria do intestino (figura 3) que é o maior local de produção de anticorpos, onde se encontra cerca de 80% de células B do nosso organismo ativadas (MOWAT *et al.*, 2004).

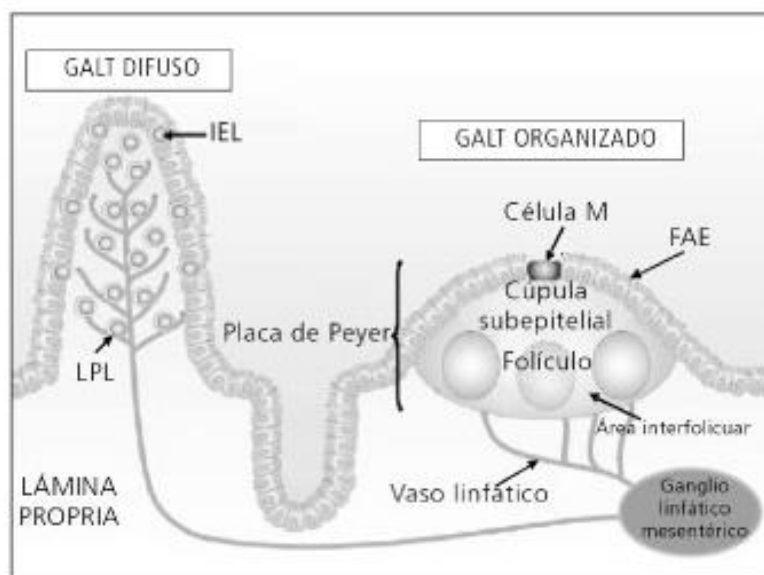


Figura 3: Representação da lâmina própria do intestino (Fonte: MOWAT, 2003)

O GALT, portanto, associa o tecido linfóide com o trato gastrointestinal e seus componentes, além da IgA secretora (CHEHADE *et al.*, 2005).

A IgA secretora quando incorporada ao muco de revestimento, inibe a adesão de bactérias às células epiteliais, neutraliza vírus e toxinas bacterianas, além de prevenir a penetração de antígenos alimentares (HOLZER, 2001).

Essa importância da IgA secretora nas mucosas pode ser demonstrada em crianças com deficiência de sua produção, onde pode-se notar que a prevalência de alergias alimentares é maior (MOWAT *et al.*, 2004).

O retardamento no desenvolvimento e produção das IgAs compromete então as respostas anti-infecciosas locais e também deixa a criança, principalmente os neonatos, exposta aos fenômenos da hipersensibilidade, aumentando sua produção de anticorpos IgE (TAYLOR *et al.*, 1973).

No entanto, o sistema imunológico dos neonatos e lactentes é bastante imaturo, o que acaba por favorecer uma sensibilização. Nessa fase a barreira intestinal é mais permeável, o que torna o epitélio bastante susceptível à penetração de diferentes antígenos e, portanto, mais vulnerável à hipersensibilidade alérgica (GARSIDE *et al.*, 2004).

Além de tudo isso, sabe-se que nessa fase da vida a produção de IgA é baixa, ou seja, a única fonte alimentar que possui um nível adequado para a manutenção de uma microbiota saudável é o leite materno; daí sua importância nesse período precoce da vida de uma criança.

2.1.3. O desencadeamento do processo alérgico

O alimento mal digerido que não está na forma de nutrientes, e sim de macromoléculas, ou seja, em tamanho grande para a digestão no nosso organismo, ao entrar em contato com um indivíduo predisposto, será entendido como um corpo estranho, que chamamos de antígeno. Esse antígeno é que dará início ao processo alérgico (BJORKSTEN *et al.*, 1999).

Ao entrar em contato com o trato gastrointestinal esse corpo estranho irá desencadear um conjunto de reações, onde serão liberados os anticorpos, que são as células responsáveis pela defesa do nosso corpo. Dessa forma, os anticorpos se ligarão a estes antígenos formando um complexo, ativando outra via de defesa do sistema imune, chamada de sistema do complemento (SABBAH *et al.*, 1997).

O sistema complemento é constituído por mais de 20 glicoproteínas⁵ plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, mas também por macrófagos e fibroblastos. Cada componente ao ser ativado adquire atividade proteolítica⁶, ativando-se em cascatas. Ao longo do processo, ocorre a produção de diversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular, contribuindo para o desenvolvimento da resposta inflamatória (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

⁵ Proteínas compostas por um ou mais açúcares ligados.

⁶ Proteólise: ativação ou liberação de moléculas formadoras de enzimas.

Essa via produz diversas substâncias importantes para a proteção do nosso organismo, dentre elas a histamina. A liberação da histamina irá causar uma sensação de prazer e conforto, devido ao fato de a histamina ser um relaxante cerebral, e ao invés de restringir uma reação de defesa, nas alergias alimentares ela passa a funcionar como condutora (Figura 4), gerando uma resposta excessiva conhecida como hipersensibilidade (ISHIKAWA *et al.*, 2008).

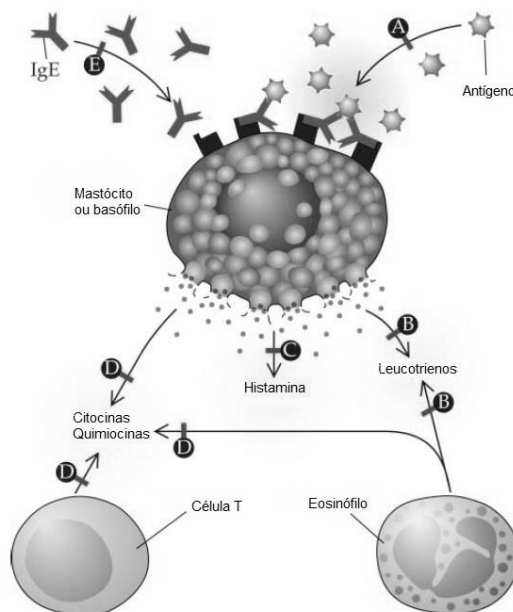


Figura 4: Representação esquemática do contato do antígeno alimentar com sua IgE específica (Fonte: BOUSQUET *et al.*, 2004)

É possível observar que há produção de anticorpos IgG frente às diferentes proteínas alimentares na maioria das pessoas sem que haja uma gama de sintomas agregados.

A maioria das crianças produzem quantidades pequenas de anticorpos IgE específicos quando expostos a diferentes alimentos e estes anticorpos podem desaparecer com o tempo. Já em algumas crianças os anticorpos específicos permanecem e até aumentam, provocando sintomas que envolvem o trato gastrointestinal, dermatológico ou respiratório. Crianças que apresentam esse quadro, confirmadamente, serão alérgicas (LORENTE *et al.*, 2001).

2.2 ALERGIA ALIMENTAR: DEFINIÇÃO

A palavra alergia é proveniente do grego *allan* (outro) e *ergon* (trabalho) (FERNANDES, 2005). Ou seja, a alergia é nada mais que um outro "trabalho" que o corpo realiza frente a algo que não deveria manifestar uma reação.

Alergia alimentar envolve mecanismos imunológicos, sendo esta definida pela *National Institute of Allergy and Infectious Disease* como: “resposta imunológica adversa reprodutível que ocorre à exposição de um dado alimento, que é distinta de outras reações a alimentos, tais como a intolerância alimentar, reações farmacológicas e reações mediadas por toxinas” (BOYCE JA *et al.*, 2010).

Para que uma reação alérgica seja possível, proteínas do alimento ou outros antígenos devem ser absorvidos pelo trato gastrointestinal para então interagir com o sistema imune, produzindo uma resposta (MOREIRA, 2006).

2.2.1. Alimentos que podem causar alergia

Os alérgenos alimentares são definidos como ingredientes específicos de um alimento e são geralmente representados por glicoproteínas hidrossolúveis, termoestáveis, resistentes a ação de ácidos e proteases (FERNÁNDEZ-RIVAZ, 2003).

Os alimentos mais comuns de causarem uma resposta alérgica são encontrados entre as proteínas do leite bovino, do ovo, amendoim, trigo, soja, peixe, frutos do mar e nozes (AAAAI, 2007). Sendo as proteínas do ovo, leite e aditivos alimentares as mais comuns na infância.

Além disso, diversos estudos realizados através da biologia molecular comprovaram que vários alérgenos podem desencadear reações cruzadas entre alimentos. Essas reações cruzadas são possíveis quando dois alimentos compartilham de alguma proteína que possui uma sequência de aminoácidos que contêm um determinado epítipo⁷ alergênico semelhante (TOCHE, 2004).

⁷ Menor porção de antígeno com potencial de gerar uma resposta imune.

Muitos alimentos são capazes de provocar reações cruzadas, que podem vir a produzir uma resposta alérgica da mesma forma, por conter proteínas semelhantes entre si (Quadro 1). Um exemplo: um paciente que é alérgico a camarão pode não tolerar outros crustáceos; assim como pacientes alérgicos a amendoim podem apresentar também sintomas ao ingerir soja, ervilha, etc. (ASBAI, 2007).

Quadro 2: Possíveis reações cruzadas entre alimentos.

ALIMENTO	ALIMENTOS COM POSSÍVEL REAÇÃO CRUZADA	RISCO DE REATIVIDADE CLÍNICA	PRINCIPAL PROTEÍNA COMUM
Leguminosa (ex: amendoim)	Ervilha, lentilha, feijão, soja	5%	Vicilinas, globulinas
Castanha (ex: nozes)	Castanha do Pará, avelã, castanha de caju	37%	Prolaminas
Peixe (ex: salmão)	Peixe-espada, linguado	50%	Parvalbuminas
Crustáceo (ex: camarão)	Caranguejo, siri	75%	Tropomiosina
Grão (ex: trigo)	Centeio, cevada	20%	Inibidores de protease, alfa-amilases
Leite de vaca	Carne bovina	10%	Albumina sérica bovina
Leite de vaca	Leite de cabra	92%	Caseínas, proteínas do soro
Pólen	Frutas e vegetais crus	55%	Proteases
Látex	Frutas (ex: kiwi, abacate, banana)	33%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)
Fruta	Látex	11%	Proteínas de transferência de lipídeos (LTP)

Adaptado de Breiteneder H, 2004.

2.2.2 A incidência de alergias alimentares e a importância do aleitamento materno na prevenção

As doenças alérgicas são bastante complexas e multifatoriais, dessa forma o seu aparecimento não depende apenas do seu fator de risco próprio, elas dependem também da interação entre fatores genéticos e ambientais (WAHN *et al.*, 2001).

Verifica-se que determinadas patologias passaram a aparecer à medida que se desenvolvia a civilização, por conta também do aumento no uso de leite bovino como substituto do leite materno (CARVALHO JÚNIOR, 2001).

Neste contexto, destaca-se a alergia alimentar.

A incidência de alergias alimentares inicia-se principalmente dentro dos primeiros seis meses de vida, afetando em especial lactentes que receberam aleitamento materno durante um período muito curto ou que foram privados dessa prática natural (LUIZ *et al.*, 2007).

Acredita-se que fatores genéticos também exerçam um papel fundamental para que a criança expresse alguma doença alérgica (WAHN *et al.*, 2001). Apesar de não existirem ainda testes genéticos para diagnosticar e identificar possíveis indivíduos com riscos de desenvolver alergia alimentar, o histórico familiar de atopia, incluindo-se até mesmo as alergias alimentares, parece ser um dos melhores indicativos de risco para seu desencadeamento (WANG *et al.*, 2006).

Os riscos de desenvolver uma hipersensibilidade alimentar aumentam na proporção em que a maior parcela da população consome uma elevada quantidade de alimentos processados desde muito jovens e sem a rotulagem adequada (BERG *et al.*, 2003), criando assim um perfeito ambiente no intestino, favorecendo o desenvolvimento de reações advindas dos alimentos, sendo estas agravadas quando a criança apresenta histórico familiar positivo onde o pai e/ou mãe apresentam a alergia (FERREIRA *et al.*, 2006).

Um estudo realizado pela Agência de Vigilância Sanitária (2009) recentemente apontou que 70% da população brasileira já adotou a leitura de rótulos, principalmente de alimentos, porém mais da metade não é capaz de compreender de forma adequada o significado de todos os ingredientes contidos no produto.

A compreensão dos rótulos se torna ainda mais difícil pelo fato de ingredientes em pequenas quantidades não precisarem constar nas embalagens, ou

serem expressos em "quantidades não significativas", mas que podem desencadear uma reação alérgica da mesma forma.

Lembre-se: "um pedacinho" pode fazer muito mal para uma criança com alergia alimentar!

Frase retirada da cartilha "*criança com alergia alimentar na escola*"- Campanha "Põe no rótulo" (SANTOS; CHADDAD, 2014).

Por conta de diversas embalagens mal elaboradas e sem as informações nutricionais adequadas algumas campanhas como "Põe no Rótulo" foram adotadas e apoiadas por milhares de brasileiros que veem a necessidade de uma rotulagem adequada, principalmente em relação a alimentos capazes de desencadear uma resposta. Essa campanha, criada por mães, ganhou força e hoje pode-se perceber os resultados nas embalagens de diversos alimentos, produtos de beleza e medicamentos.

Além disso, várias cartilhas (Figura 5) foram elaboradas e disponibilizadas na rede, com uma linguagem acessível a qualquer pessoa, estimulando assim a leitura e compreensão dos rótulos.



Figura 5: Exemplos de cartilhas desenvolvidas no Brasil através da campanha "Põe no rótulo".

As alergias alimentares são bem mais comuns em crianças, porém a verdadeira prevalência das mesmas no grupo pediátrico permanece um pouco obscura, por conta de que os estudos realizados aplicam diferentes métodos e definições para chegar a um determinado resultado (TRONCONE *et al.*, 2004).

Contudo, a identificação e a eliminação da proteína alergênica da dieta devem sempre levar à resolução dos sintomas que são apresentados pelo paciente (RODRIGUES, 2004).

O leite materno sem sombra de dúvidas é o melhor alimento para lactentes, para o desenvolvimento do sistema digestivo e metabolismo. Porém, o desmame precoce e a introdução do leite bovino na dieta dessas crianças fez com que o leite materno fosse desvalorizado.

Dessa forma, uma criança que recebe aleitamento artificial tem um contato contínuo com proteínas estranhas em uma fase de permeabilidade intestinal bastante vulnerável; além de perder o benefício dos agentes bioativos do leite materno para a proteção contra a alergia à proteína do leite bovino, pois o leite materno possui uma citocina denominada TGF-beta, que participa da produção de IgA pela mucosa intestinal e da supressão celular da resposta imunológica (KALLIOMAKI *et al.*, 1999).

O leite materno oferece ao neonato níveis adequados para a digestão e metabolização do mesmo. Além de ajudar no desenvolvimento da arcada dentária, protege contra inúmeros microrganismos (ACCIOLY *et al.*, 2003).

O aleitamento materno está presente na alimentação humana desde que a mesma surgiu (VINAGRE *et al.*, 2001). O ato de amamentar é algo extremamente pessoal da mãe, porém o essencial é que a criança seja amamentada ao menos até os 6 meses de idade exclusivamente, pois nos últimos anos o desmame prematuro vem aumentando o número de infecções respiratórias, gastrointestinais, alergias e intolerâncias (ISHISATO, SHIMOS, 2002).

Apesar de todas as informações sobre a importância dessa amamentação mínima, existem fatores que vêm influenciando esse desmame mais cedo como por exemplo, a inserção da mulher no mercado de trabalho. Desde a Revolução Industrial as mulheres passaram a ocupar as fábricas com a sua mão de obra. A falta de tempo para casa e filhos fez com que essas mulheres deixassem de lado o aleitamento materno. Foi nesse momento que surgiu no mercado a indústria de fórmulas lácteas que existe ainda hoje e em grande número. Além das fórmulas industriais que são

apresentadas como suficientes para o desenvolvimento adequado da criança, há ainda a introdução de leite de outros mamíferos como a ovelha, a cabra e principalmente a vaca (ALMEIDA; RAMOS, 2009).

Existe também uma superestimação das alergias alimentares pelos pacientes e por seus familiares, principalmente quando envolve um alimento essencial na nutrição e desenvolvimento de uma criança: o leite (SAMPSON HA, 2005).

O leite, seja ele o materno ou as fórmulas infantis, que podem ser usuais em alguns casos, constitui o primeiro alimento que entra em contato com o lactente, sendo então sua primeira fonte de antígenos alimentares. Sendo assim, não é de se estranhar que nos primeiros anos de vida seja o alimento responsável pelo maior número de reações de hipersensibilidade (VILLARES *et al.*, 2006).

Em estudos realizados em 2005 no Brasil pôde-se certificar que o leite bovino é introduzido antes mesmo dos 90 dias de nascido. Porém o organismo dessa criança não está preparado para receber esse alimento por conta da forma como o leite bovino é metabolizado, pois o leite materno além de ser hipoalergênico, é melhor absorvido e menos calórico, tendo em sua composição as melhores proteínas para o desenvolvimento completo da criança, prevenindo-a de doenças crônicas, diabetes, obesidade, infecções, alergias e intolerâncias. O leite materno é um preparo para que a criança possa receber outros alimentos (ÁVILA, 2004).

Reconhecendo os componentes do leite materno pode-se alegar as propriedades antiinfeciosas, antiinflamatórias e imunomoduladoras que possui, além da proteção contra patógenos gastrointestinais e respiratórios, tendo um efeito estimulador na maturação imunológica, propiciando benefícios a longo prazo na prevenção de doenças crônicas ao chegar na vida adulta (MACHADO, 1995).

3 INTOLERÂNCIA À LACTOSE VERSUS ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE BOVINO

Existem duas patologias ligadas à amamentação que são extremamente confundidas a partir do aparecimento dos sintomas e do tratamento nutricional: a não distinção entre a intolerância à lactose e a alergia às proteínas do leite bovino.

Dentro do estudo das alergias alimentares, o leite bovino é o melhor modelo utilizado, por apresentar um grande aumento da incidência e uma sintomatologia bastante distinta em alguns casos (CARVALHO JUNIOR, 2001).

Porém, seu estudo é bastante prejudicado porque muitos pesquisadores subestimam os sintomas apresentados e outros hiperestimam, levando a criança a uma dieta restritiva, muitas das vezes com restrições desnecessárias, gerando graves consequências psicológicas e nutricionais (CARVALHO JUNIOR, 2001).

Por esse motivo é de suma importância salientar que apesar de apresentarem alguns sintomas semelhantes as duas reações envolvem mecanismos fisiopatológicos extremamente diferentes (MATTAR *et al.*, 2012).

3.1 INTOLERÂNCIA À LACTOSE

Intolerâncias alimentares são descritas como um problema na metabolização de determinado ingrediente presente em alguns alimentos, sem que haja uma intervenção imunológica. Essas respostas são geralmente ativadas por fungos, bactérias (geralmente presentes no trato gastrointestinal), agentes farmacológicos ou quando há uma ausência de enzimas essenciais para a metabolização do alimento, que é o caso da intolerância à lactose (LUIZ *et al.*, 2005).

A lactose, mais conhecida como o “açúcar do leite”, é um dissacarídeo (Figura 6) constituído pela glicose e a galactose.

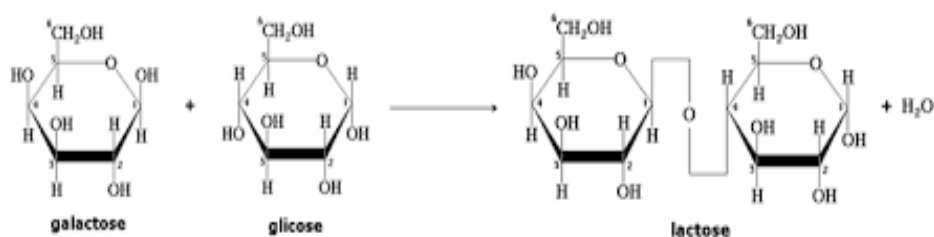


Figura 6: Representação da formação da lactose (Fonte: BOBBIO, 2001).

Esse dissacarídeo é "quebrado" pela enzima presente no intestino, a D-galactosidase ou lactase, liberando na corrente sanguínea os dois monossacarídeos que o organismo é capaz de absorver (VOET, 2008).

A lactase possui uma alta atividade durante o período de lactação em todas as espécies de mamíferos e em todas as populações humanas, declinando apenas no período de desmame e sendo mantida, geralmente, em menos de 10% da atividade no neonato (McPHEE; GANONG, 2007).

Quando ocorre a falta dessa enzima essencial na metabolização do "açúcar do leite", a lactose é fermentada a ácido láctico ($C_3H_6O_3$), metano (CH_4) e gás hidrogênio (H_2). Esses gases produzidos criam um certo desconforto por conta de uma distensão abdominal e flatulências, enquanto o ácido láctico que os microrganismos produzem são ativados osmoticamente, absorvendo água para o intestino resultando em diarreia (STRYER *et al.*, 2004).

Indivíduos com essa ausência enzimática são considerados intolerantes à lactose, sendo este o problema mais comum em relação à digestão de carboidratos (BERNE, 2004). Aproximadamente 75% da população mundial é intolerante à lactose. Um estudo realizado no Brasil na década de 90 foi capaz de demonstrar que mais de 27 milhões de brasileiros apresentam essa deficiência, sendo principalmente por causa genética (SEVÁ-PEREIRA, 1996).

A intolerância à lactose possui quatro classificações, ou seja, quatro maneiras de "existir" em um indivíduo. Entre elas a mais frequente é a deficiência primária da lactase, que é caracterizada por uma alteração em um dos genes que codificam essa enzima, sendo causada por hereditariedade, vinda desde a infância por uma ausência total ou parcial da enzima.

O outro tipo de deficiência que vem crescendo bastante nas últimas décadas é a deficiência secundária da lactase, que é causada por algum tipo de alteração no intestino causada por doenças como, gastroenterite, desnutrição, doença de Crohn, entre outras. Podendo ocorrer também após procedimentos cirúrgicos no aparelho digestivo como colostomias e anastomoses de delgado (GONZÁLEZ, 2007).

O terceiro tipo de intolerância à lactose é bastante rara, sendo chamada de intolerância congênita à lactose e manifesta-se no neonato logo após a primeira ou segunda ingestão de leite, onde ocorre uma ausência quase total da atividade da lactase.

A última é caracterizada como intolerância ontogenética à lactose, que ocorre entre os dois e cinco anos de idade, ou até mesmo na fase adulta, por conta apenas de uma má absorção da lactose (FARIAS; FAGUNDES NETO, 2004).

3.1.1 Quadro clínico da intolerância à lactose

Quando não há a digestão da lactose no organismo, a mesma não será absorvida e utilizada, acumulando-se no cólon, e com a ajuda dos microrganismos presentes na microbiota intestinal, o açúcar será fermentado (UGGIONI; FAGUNDES, 2006).

Conseqüentemente, essa fermentação irá resultar na formação de muitos gases que são responsáveis por dores abdominais e flatulências, além da produção de ácidos graxos voláteis que resultarão em uma maior acidez, com pH próximo a 5,5, no meio (GONZALÉZ, 2007). São essas reações que caracterizam os sintomas da intolerância à lactose.

Gases como o gás carbônico e o hidrogênio produzido são geralmente utilizados em testes para a determinação de intolerância. Em alguns casos podem ocorrer mais de dois sintomas concomitantemente. Há casos também de desidratação, acidose metabólica, alterações na taxa de esvaziamento gástrico e desnutrição grave devido à má absorção de nutrientes (TÉO, 2002).

3.1.2 Diagnóstico de Intolerância à lactose

Para avaliar o quão eficiente é a digestão e absorção dos carboidratos são usados os testes de tolerância, nos quais ingerem-se cargas de carboidrato e coletam-se amostras de sangue para identificar os níveis de açúcar alcançado em diferentes intervalos de tempo, após a sua ingestão.

No caso da intolerância à lactose são feitos testes de tolerância à esse dissacarídeo, dosando-se primeiro o nível de glicemia em jejum do paciente, e em seqüência, ocorre a ingestão de uma determinada carga de lactose (TEVÊS *et al.*, 2001).

Este teste não é muito considerado atualmente por ser demorado e por causar um desconforto ao paciente pelas inúmeras retiradas de sangue (FARIAS; FAGUNDES NETO, 2004).

Um dos testes que está sendo muito utilizado é o teste do hidrogênio expirado (FIGURA 7), pois é considerado um teste não invasivo, ao mesmo tempo em que apresenta resultados precisos para a avaliação da absorção da lactose no organismo. Nesse teste, a má absorção e a fermentação da lactose são indicados pelo aumento da concentração de hidrogênio, que é medido em um equipamento manual de teste respiratório em amostras de ar expirado, ou seja, a fermentação não absorvida pela microbiota é transformada em hidrogênio, onde parte será expirado pelos pulmões. É dado que o hidrogênio que for expirado é originado da fermentação da lactose, já que esta é a única forma que um mamífero pode vir a produzir esse gás (PRETTO *et al.*, 2002).



Figura 7 Retirada do site gastropediatria.com

3.1.3 Terapia Nutricional para intolerância à lactose

Atualmente encontram-se no mercado diversos produtos que apresentam a lactose hidrolisada em até 80%, o que é indicado para pacientes com intolerância, pois torna a ingestão possível e tolerável.

A maioria dos pacientes parecem se adaptar bem a produtos à base de soja, e essa é uma escolha por serem também fonte de carboidratos. Outra alternativa, que é de grande valia, é a utilização de alimentos lácteos fermentados, como iogurtes, pois estes contêm a lactose parcialmente hidrolisada. Isto se aplica apenas a pacientes

hipolactásicos⁸, pois o iogurte apresenta a beta-galactosidase que desdobra a lactose do iogurte, agindo no duodeno (LUIZ *et al.*, 2008).

3.2 ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE BOVINO

As alergias alimentares atingem o sistema imunológico, desencadeando diversos mecanismos de ação com o antígeno. Neste caso, os antígenos são as proteínas encontradas no leite bovino, que geram sinais logo após a ingestão, contato ou inalação.

O leite bovino é uma mistura de mais de vinte componentes, que são capazes de induzir à formação de anticorpos específicos a cada proteína em indivíduos geneticamente predispostos. A caseína representa cerca de 80% do total de proteínas do leite, além de 20% de proteínas do soro, tais como alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, imunoglobulinas, entre outras (CASTELLO *et al.*, 2004).

Segundo esses mecanismos envolvidos nas reações de hipersensibilidade, as alergias alimentares podem ser classificadas em: mediadas por IgE, não mediadas por IgE (linfócitos T) e as mistas (JOHANSSON *et al.*, 2004).

As alergias alimentares mediadas pela imunoglobulina E, quando comparadas às não mediadas, são de mais fácil compreensão e o seu mecanismo imunológico é melhor definido, facilitando então o diagnóstico (FIOCCHI *et al.*, 2010).

Em crianças geneticamente predispostas, quando há exposição aos alérgenos alimentares (que na maioria das vezes são glicoproteínas), via inalatória, cutânea ou parenteral, esta sensibiliza o organismo a produzir anticorpos IgE-específicos. Após a sensibilização, os anticorpos que circulam se ligam aos receptores de alta afinidade presentes nas superfícies de mastócitos e basófilos, se ligando também a receptores de baixa afinidade nos mastócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas (SICHERER SH, 2006).

Dessa forma, em um próximo contato com o alérgeno alimentar que já foi apresentado, haverá uma ligação com as IgE específicas, resultando em uma cascata de eventos intracelulares, culminando na liberação de mediadores que são responsáveis pelas manifestações alérgicas (VERCELLI; GEHA, 1991).

As reações mistas são manifestações decorrentes de mecanismos mediados pela IgE, e contam com a participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-

⁸ Diminuição ou ausência de produção de lactase.

inflamatórias, além de mecanismos celulares complexos demonstrados pela presença de linfócitos CD8 no epitélio (EIGENMANN, 2009).

Ao contrário das duas reações anteriores, as reações não mediadas por IgE se manifestam com sintomas bastante tardios e envolvem, na maioria das vezes, apenas o trato gastrointestinal: geralmente são nesses casos que confunde-se a alergia às proteínas com intolerância a carboidratos. Os seus mecanismos imunológicos ainda permanecem desconhecidos, mas evidências sugerem que sejam mediadas por células T (HUSBY, 2008).

Para que o sistema imunológico possa reagir a esses alérgenos, o sistema linfático também tem de estar ativo. Esse sistema é constituído por gânglios e vasos linfáticos onde circulam os glóbulos brancos, que contribuem no retorno de todas as substâncias dos tecidos corporais para a corrente sanguínea.

O sistema linfático é responsável, entre outras funções, por produzir e lançar na corrente sanguínea os linfócitos-T, T-citotóxico, T-supressores, linfócitos-B e NK, e estes estão diretamente ligados à produção de imunoglobulinas específicas (CARREIRO, 2008).

3.2.1 Quadro clínico - Alergia à proteína do leite bovino mediada por IgE

Pacientes com alergia às proteínas do leite bovino são capazes de apresentar todos os sintomas possíveis em uma reação alimentar alérgica. As diferentes manifestações clínicas dependem muito das características próprias de cada paciente, a quantidade de proteínas ingeridas e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos durante a reação (BURKS, 1999).

Dessa forma é fundamental informar ao médico especialista a quantidade e a forma do alimento que foi ingerido, o tempo de aparecimento e quando se deu o primeiro episódio alérgico (FIOCCHI *et al.*, 2010).

A alergia às proteínas do leite bovino mediada por IgE tem como característica o aparecimento rápido dos sintomas característicos, em no máximo duas horas após o contato com o alérgeno.

Difícilmente haverá casos de reações mediadas por IgE que envolverão apenas um sistema. Há casos mais graves, porém também raros, que podem vir a comprometer o sistema cardiovascular (FIOCCHI *et al.*, 2010).

Os choques anafiláticos, mesmo não sendo tão frequentes, necessitam de uma grande atenção por conta de sua gravidade e possível evolução fatal (LIEBERMAN *et al.*; 2010).

3.2.1.1 Manifestações cutâneas

Apesar de não existir nenhum sintoma que seja específico para a alergia às proteínas do leite bovino, as manifestações cutâneas são as mais comuns e de aparecimento imediato. Entre todas as manifestações cutâneas, a urticária e o angioedema são as principais (BURKS, 2003).

A urticária é caracterizada pela presença de lesões superficiais, com cerca de 1cm de diâmetro, com halo central e, muitas das vezes, pruriginosas. São lesões resultantes de extravasamento do líquido de pequenos vasos ou capilares da derme (ASBAI; SABN, 2012). Alguns pacientes podem apresentar urticária apenas no local onde houve o contato com o alimento.

O angioedema caracteriza-se pelo inchaço, resultado de um edema formado na camada profunda da derme e da submucosa. Pode ter o aparecimento concomitante de urticária, mas a pele que recobre o inchaço geralmente tem aparência normal. É frequente o seu aparecimento na face, pescoço e cabeça. Nos meninos a genitália pode apresentar inchaço. Em alguns casos pode ser doloroso ou com sensação de queimação. Assim como em todas as alergias alimentares, a alergia às proteínas do leite bovino dificilmente irá se associar a quadros de urticária crônica (ASBAI, 2012).

3.2.1.2 Manifestações gastrintestinais

No trato gastrointestinal as reações imediatas compreendem dor abdominal seguida de náuseas, vômitos e diarreia logo após a ingestão do alérgeno ou após até duas horas.

Apesar das manifestações gastrintestinais estarem geralmente relacionadas ao contato com alimentos crus ou frutas frescas, a síndrome da alergia oral também pode ocorrer após o contato do leite bovino com a mucosa oral (ORATOLANI *et al.*, 1989).

A síndrome da alergia oral simula a alergia mediada por IgE, restrita a orofaringe, com início rápido de edema, hiperemia, prurido e sensação de queimação nos lábios, língua, palato e garganta. São geralmente sintomas breves (JAMES, 2003).

3.2.1.3 Manifestações respiratórias

As manifestações clínicas isoladas ao sistema respiratório são bastante raras, dessa forma, associam-se a sintomas cutâneos ou gastrointestinais, ou a manifestações mais graves como anafilaxia. Geralmente as principais manifestações são nasais, como obstrução nasal, coriza, prurido e espirros seguidos que podem vir associados a sintomas oculares como, lacrimejamento e prurido (JAMES, 2003).

3.2.1.4 Choque anafilático

A forma mais grave da alergia ao leite bovino é a anafilaxia, que é uma reação súbita e potencialmente fatal (SAMPSON *et al.*, 2006). Os sintomas podem acometer um único órgão ou mais de um sistema, onde o sistema respiratório é o principal alvo dos choques anafiláticos.

A confirmação do choque anafilático ocorre quando alguns critérios essenciais são preenchidos. Existem duas condições para que o choque anafilático seja confirmado: quando há início agudo, ou seja, os sintomas surgem rapidamente e atingem o pico entre 3 e 30 minutos, permanecendo por um período de 1 a 8 horas. A evolução para óbito pode ocorrer em minutos ou, mais raramente, em dias (SIMONS *et al.*, 2012).

A mortalidade por choque anafilático no caso das alergias alimentares ocorre em razão de sintomas respiratórios, principalmente, e tendo-se como fatores de risco a faixa etária, presença de asma de qualquer gravidade, reações mesmo com pequenas quantidades do alimento envolvido, alergia a amendoim e retardo da administração de epinefrina (SAMPSON *et al.*, 2006).

3.2.2. Quadro clínico - Alergia às proteínas do leite bovino por mecanismos mistos

As reações mistas, geralmente, são as que mais dão trabalho por conta de envolver dois mecanismos, além de que podem se apresentar em casos crônicos e

agudos de diferentes doenças e não somente na alergia alimentar. Envolvem mecanismos humorais (anticorpos IgE específicos) e celulares (linfócitos T), o que torna o diagnóstico causal mais difícil de reconhecer (JOHANSSON *et al.*, 2001).

Nas reações mistas, a dermatite atópica e a esofagite eosinofílica são os principais sintomas envolvidos (HEINE *et al.*, 2002).

A dermatite atópica (também conhecida como eczema atópico) é um processo inflamatório crônico que atinge crianças e adultos (ODHIAMBO *et al.*, 2009). As reações agudas são caracterizadas por lesões eritematosas intensas, escoriações e exudato seroso, enquanto que as lesões crônicas apresentam liquenificação, lesões e escoriações (LEUNG; BIEBER, 2003).

Aproximadamente 40% das crianças que apresentam formas graves ou moderadas de dermatite atópica apresentam alergia alimentar concomitante, onde o ovo, a soja, o trigo e o leite bovino representam cerca de 90% dos principais alérgenos envolvidos na reação (KATTAN *et al.*, 2011).

Um estudo realizado com testes de provocação oral mostra que 74% dos pacientes que apresentam dermatite atópica com reações cutâneas agudas, relatam prurido, erupções maculares ou morbiliformes localizadas na cabeça, tronco e parte interna das articulações. Outros pacientes apresentam apenas prurido nas duas primeiras horas, o que sugere a participação de anticorpos específicos IgE (SAMPSON, 2003).

Quando há a apresentação de reações cutâneas tardias, que ocorrem de 6 a 48 horas após a ingestão do alimento, pode-se afirmar que são reações não mediadas por IgE (WERFEL *et al.*, 2007).

A classificação das manifestações clínicas das doenças alérgicas, por mecanismos imunológicos, segundo a ASBAI (2012) é apresentada no Quadro 2.

Quadro 3: Classificação das manifestações clínicas das doenças alérgicas classificadas por mecanismos imunológicos (Adaptado de ASBAI, 2012).

Mecanismo Imunológico	Síndromes	Características Clínicas
<u>Mediada por IgE</u>	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 outros locais.
<u>Mistos</u>	Dermatite atópica Esofagite eosinofílica Asma	Associada com alergia alimentar em 30-40% das crianças com dermatite 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
<u>Mediado por Células</u>	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 pênodo estatural Reexposição após restrição: vômitos, diarreia, desidratação até 2 horas após ingestão Anemia, pneumonias e infiltrados pulmonares recorrentes

4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O correto diagnóstico da alergia às proteínas do leite bovino é fundamentado em quatro fases essenciais: a anamnese e exame físico; a dieta de restrição; os testes para a detecção de IgE específica (*in vivo* e *in vitro*); e por último o teste de provocação oral (ASBAI, 2012).

4.1 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Um diagnóstico completo da alergia ao leite bovino inicia-se quando há a suspeita da doença, terminando com o teste de provocação oral que deve ser cautelosamente realizado. Ao serem relatadas, pelo paciente ou responsável, as reações adversas relacionadas ao leite, é necessário também que haja um detalhado histórico clínico a fim de facilitar o diagnóstico.

Dessa forma o médico deve sempre estar atento e ciente de que pode haver uma distorção ou superestimação dos sintomas. Existem estudos que indicam que cerca de 50 a 90% dos pacientes ou responsáveis que acreditam que exista um caso de alergia ao leite, na verdade não existe (BOYCE et al., 2010).

Alguns dados são essenciais em qualquer pesquisa de alergia ao leite, como a idade de início do aparecimento dos sintomas, a frequência e reprodutibilidade dos sintomas, o tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento das reações, a quantidade de leite necessária para desencadear os sintomas, a forma de preparação do leite (*in natura* ou processado), época da última reação, influência de fatores externos (medicamentos e exercícios), dados antropométricos e principalmente o histórico alimentar (tempo de aleitamento materno, ingestão de fórmulas infantis e idade de introdução de alimentos sólidos) (FIOCCHI et al., 2010).

A investigação clínica detalhada e o exame físico são as principais fontes de informação sobre a natureza das reações adversas a alimentos. Porém somente a anamnese não é capaz de estabelecer um diagnóstico de alergia ao leite bovino (BOYCE et al., 2010).

4.2 DIETA DE RESTRIÇÃO

Se a partir do histórico não houve a exclusão da possibilidade de alergia às proteínas do leite bovino, o diagnóstico prossegue com a eliminação completa das proteínas do leite da dieta. Quando a total eliminação do alimento coincide com a melhora dos sintomas, a reintrodução deve ser orientada já que há a possibilidade de uma re-exacerbação (ASBAI, 2012).

Em casos de alergia às proteínas do leite bovino mediada por IgE, essa reintrodução acaba sendo feita como um teste de provocação oral, já que a chance de reações é bastante alta (ASBAI, 2012).

4.3 TESTES DE DETECÇÃO DE IgE ESPECÍFICA

A avaliação da sensibilização *in vitro* e *in vivo* não deve ser julgada como parâmetro único para a conclusão do diagnóstico de alergia e o seu resultado deve sempre ser interpretado visando também o histórico clínico. Idealmente, é preconizado que tanto a determinação sérica de IgE específica (*in vitro*) como o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*in vivo*) seja realizado (MEHL *et al.*, 2012).

Atualmente, é possível mensurar também a IgE específica das frações proteicas do leite (CRD), onde se destacam a caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e soro-albumina bovina. Através do resultado de sensibilização a um desses componentes têm-se informações adicionais sobre o tipo e o nível da alergia. Por exemplo, a IgE específica para caseína em altos níveis se associa a maior persistência do quadro clínico enquanto que as proteínas do soro estão mais relacionadas a um histórico clínico com sintomas mais leves. Outro exemplo é a soro-albumina que quando apresenta especificidade, em alérgicos a leite, também desencadeará uma reação à carne bovina (FIOCCHI *et al.*, 2011).

4.3.1 Teste *in vivo*

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, conhecido também por teste de puntura, é bastante usado para a pesquisa de sensibilidade alérgica no próprio consultório e não existe restrição de idade para realizar o teste (BOUSQUET *et al.*, 2012), porém estudos afirmam que crianças menores de 2 anos podem apresentar diâmetros de pápulas⁹ menores quando comparadas a crianças mais velhas, o que pode gerar um resultado falso negativo. Apesar de seguros, os testes cutâneos devem ser feitos apenas por especialistas e profissionais capacitados, pois existe uma chance de desencadeamento de reações sistêmicas (VALYASEVI *et al.*, 1999).

O leite bovino *in natura* parece ser o melhor meio para conferir maior sensibilidade ao teste (96,4%) quando comparado a extratos comerciais (CALVANI *et al.*, 2008). Com a utilização do leite temos que quanto maior o diâmetro da pápula formada, maior é a probabilidade de o indivíduo apresentar sintomas quando exposto ao alérgeno (VALYASEVI *et al.*, 1999).

4.3.2 Teste *in vitro*

A determinação de IgE específica *in vitro* é muito útil em casos de crianças que apresentam dermatografismo¹⁰, comprometimento extenso da pele (por exemplo: dermatite atópica) ou uso contínuo de anti-histamínicos (ASBAI, 2012).

Entre todos os componentes proteicos do leite bovino, a caseína é uma de suas frações associada às manifestações clínicas, funcionando como marcador para distinguir pacientes que toleram ou não toleram leites processados (CAUBET *et al.*, 2012).

Apesar de seu uso, pesquisas mostraram que os valores séricos de IgE específica dos testes *in vitro* para alergia às proteínas do leite não devem ser aplicados em pacientes brasileiros pois possuem um alta variabilidade (WANG *et al.*, 2008).

⁹ Lesão.

¹⁰ Tipo de urticária.

Existem outros marcadores sorológicos de ativação de basófilos como, por exemplo, o de quantificação da liberação de histamina por basófilos e o de quantificação da expressão de CD63 em basófilos. Porém estes não são recomendados na prática clínica (FORD *et al.*, 2012).

4.4 TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

O teste de provocação oral é atualmente o método mais confiável para confirmar ou excluir um diagnóstico de alergia alimentar ou para verificar se houve uma melhora, ou seja, se a criança adquiriu tolerância ao alimento em questão (JÄRVINEN; SICHERER, 2012).

Durante o teste o paciente deve ingerir o alimento envolvido, em doses crescentes, sempre sob observação médica, para que se possa verificar se há ou não a ocorrência de sintomas, analisar a natureza desses sinais observados e qual a quantidade do alimento necessária para dar início ao desencadeamento das reações (KOLETZKO *et al.*, 2012).

Apesar de existir o risco de reações graves, o teste de provocação oral pode trazer benefícios ao paciente e seus familiares na medida em que reforça o que realmente irá ocorrer após a ingestão do alimento, definindo também a necessidade da restrição dietética (NOWAK-WĘGRZY *et al.*, 2009).

O teste de provocação pode ser realizado de três maneiras: aberto, que é quando o alimento é oferecido em sua forma natural e com o conhecimento do paciente, familiares e médico; o simples-cego, que é quando o alimento é disfarçado de forma que apenas o médico saiba qual o alimento está sendo administrado; e o duplo-cego controlado por placebo, em que o alimento a ser testado e o placebo são preparados e oferecidos por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação do paciente (NOWAK-WĘGRZY *et al.*, 2009).

O teste de provocação aberto é a primeira opção quando um resultado negativo é esperado (KOLETZKO *et al.*, 2012) ou quando o teste é feito em crianças menores de três anos (BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004). O teste de provocação oral duplo-cego controlado por placebo é o mais indicado para protocolos científicos e quando o paciente apresenta sintomas muito subjetivos (BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004).

Sua utilização não é muito ampla na prática clínica diária por demandar mais tempo e ocasionar mais despesas (ASBAI; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2007).

O teste simples cego pode ser feito com ou sem placebo, dependendo do protocolo adotado. De qualquer forma os critérios de mascaramento são os mesmos usados para o teste duplo-cego controlado por placebo, ou seja, a preparação (Figura 8) deve mascarar o sabor, odor, aparência e consistência do alimento a ser testado e se houver placebo, este deve ser indistinguível do alimento testado (NOWAK-WEGRZY *et al.*, 2009).



Figura 8: Recipientes para a realização do teste de provocação oral simples e duplo cego controlado por placebo (fonte:ASBAI, 2012).

5 TRATAMENTO

O atual e mais efetivo tratamento para a alergia às proteínas do leite bovino é a dieta de exclusão total do leite e seus derivados, devendo esta ser feita apenas após um diagnóstico bastante preciso, pois a exclusão desse alimento da dieta de uma criança que não necessita, virá a comprometer seu estado nutricional (FIOCCHI *et al.*, 2010).

A dieta de exclusão é usada, primeiramente, para estabelecer o diagnóstico, ou seja, para confirmar qual o devido tratamento deve ser realizado. Após essa confirmação é então recomendada a exclusão completa, sendo realizadas avaliações periódicas a cada seis ou doze meses (FIOCCHI *et al.*, 2010).

A alergia ao leite, geralmente, é autolimitada e por isso devem-se fazer testes de desencadeamento periódicos para verificar o curso da alergia, exceto em casos de choques anafiláticos que são associados a anticorpos específicos às proteínas do leite bovino, sendo inviável o teste (TERRACCIANO *et al.*, 2012).

O grande objetivo da dieta de exclusão é evitar o reaparecimento dos sintomas, proporcionando uma melhor qualidade de vida para a criança, além de um adequado desenvolvimento e crescimento. Segundo Vieira e colaboradores (2002), ao eliminar os alimentos causadores da alergia, a barreira do intestino mantém sua função, evitando distúrbios causados pela resposta às proteínas do leite e torna o paciente assintomático.

A grande preocupação por parte dos médicos nutricionistas, pediatras e alergistas é com a escolha da alimentação complementar, principalmente para lactentes, já que a substituição total do leite bovino por alimentos sólidos é bastante complicada. Em alguns casos, de mães com antecedentes alérgicos ao leite bovino, é recomendada a exclusão do alimento durante a gravidez, substituindo-o por outros alimentos para que seu estado nutricional não seja comprometido. Aconselha-se também, durante o aleitamento materno, evitar as proteínas em questão por no mínimo seis meses, já que esses alérgenos podem passar para o lactente através do leite materno (FAGUNDES NETO *et al.*, 2007).

As concentrações de proteínas alergênicas no leite materno são consideradas suficientes para desencadear reações alérgicas no lactente, pois o tamanho molecular desses antígenos alimentares (por exemplo: caseína, gamaglobulina, beta-lactoglobulina) no leite materno é correspondente aos seus alérgenos, o que de certa

forma confirma, mas não prova se existe mesmo um potencial de sensibilização (ZEIGER, 2003).

Deve-se salientar que não há a restrição para a introdução de outros alimentos que sejam potencialmente alergênicos a partir do sexto mês em crianças amamentadas ainda no seio. Deve-se apenas evitar a introdução simultânea de dois ou mais alimentos que sejam fonte de tantas proteínas, pois a possibilidade de uma reação cruzada existe (JÄRVINEN; FLEISCHER, 2012).

O leite de cabra, por exemplo, possui homologia com as proteínas do leite bovino, podendo ocorrer reatividade cruzada em 92% dos casos (FIOCCHI *et al.*, 2010).

Para levar em consideração que um antígeno possui um alto potencial para desenvolver reação cruzada com outro alimento, ele deve possuir pelo menos oito aminoácidos próximos ou apresentar 30% de semelhança dentro de 80 aminoácidos (SICHERER; SAMPSON, 2006).

Até pouco tempo atrás, no Brasil, achava-se viável o uso de leite de cabra para tratar de crianças alérgicas às proteínas do leite bovino, pois desconheciam o alto índice de reação cruzada possível entre os dois alimentos. Até o momento não existem publicações de ensaios clínicos que comprovem ou indiquem o leite de cabra como substituto para casos de alergia. Além da similaridade entre os aminoácidos, estudos mostraram que a IgE específica para a proteína do leite bovino em pacientes alérgicos também reage com o leite de cabra (BURKS *et al.*, 2012).

A recomendação da AAP são as fórmulas à base de soja para pacientes com reações IgE mediadas, após os seis meses de idade. Já para os lactentes acima de seis meses, são recomendados os hidrolisados proteicos, indicando-se também em alguns casos as fórmulas à base de aminoácidos (AAP, 2000).

Porém a Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (1999), não difere o tratamento para pacientes imuno-mediados por IgE e os não imuno-mediados, além de não recomendar o uso de fórmulas à base de soja no início do tratamento.

O único quesito em que ambas as entidades concordam e recomendam é a exclusão de qualquer produto ou fórmula que possua a proteína intacta ou parcial do leite bovino, além de leite de outras espécies, como ovelhas e cabras.

As etapas para o tratamento adequado da alergia às proteínas do leite bovino são baseadas na avaliação da condição nutricional, ou seja, as necessidades de

suplementação da criança; a dieta de exclusão em si com a substituição apropriada; e a educação contínua para a família, principalmente em relação às rotulagens.

Não devem ser consumidos alimentos com citações que dizem: “contém traços de leite” ou “pode conter traços de leite” porque mesmo que o leite não seja um dos ingredientes principais na preparação, pode haver quantidade suficiente para desencadear a reação alérgica.

Os termos mais usados para indicar que algum produto ou alimento possui leite são: *in natura*, condensado, em pó, evaporado, achocolatado, maltado, fermentado, etc.. Sem contar os sinônimos de leite que também podem ser encontrados: caseína, caseinato, lactoalbumina, lactoglobulina, lactulose, lactose, proteínas do soro, *whey protein*, proteína láctea ou composto lácteo (BINSFELD *et al.*, 2009).

Vários outros aspectos importantes devem ser explicitados no momento da orientação dos pacientes como, os riscos de contaminação cruzada pelo uso de utensílios usados no preparo de algum alimento com leite, cuidados em ambientes de grande risco como as escolas, e como lidar em situações de urgência.

Em um estudo realizado no Ambulatório de Alergia Alimentar na Unidade de Alergia e Imunologia no Instituto do Hospital de Clínicas da FMUSP no período de maio de 2007 a janeiro de 2008, pôde-se perceber que o tratamento correto em crianças alérgicas às proteínas do leite bovino torna-se difícil, por conta da má rotulagem dos alimentos, produtos de beleza e medicamentos.

A compreensão dos componentes indicados nos rótulos é bastante defasada, e por esse motivo nota-se uma grande necessidade em melhorar a forma como são expressos os ingredientes contidos naquele alimento/cosmético/medicamento, além da necessidade de criação de novas formas de orientação tanto para os pacientes quanto para os pais ou responsáveis, e uma lista de termos que possam significar a presença de leite nos produtos (SIMONS *et al.*, 2005).

Diversas bebidas feitas à base de soja são consideradas por vários médicos como possíveis substitutos do leite de vaca para as crianças. Já existe à venda, uma série desses produtos com baixo custo, o que leva a seu grande consumo em casos de lactentes alérgicos ao leite bovino.

Porém, a maioria desses produtos não é formulada de maneira adequada para o lactente, ocasionando uma baixa ingestão de nutrientes, inclusive o cálcio que é essencial para o desenvolvimento (MEDEIROS *et al.*, 2004).

A ingestão de cálcio, se não for obtida através de outros alimentos que façam parte da dieta, deve ser feita por suplementação, com o acompanhamento médico correto (CASTRO *et al.*, 2005).

Em um estudo realizado no ano de 2005 pelo Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas da FMUSP foram analisados 12 pacientes que já possuíam o diagnóstico de alergia às proteínas do leite bovino, com idade entre um e quatro anos, para avaliar o estado nutricional de cada paciente ao ingerir a soja a fim de obter a suplementação do cálcio. Para isso, foi orientada a administração de 250 mL do produto em questão, três vezes ao dia, orientando-se sempre uma dieta isenta do leite bovino e seus derivados. Porém, por conta da fórmula-teste possuir um baixo teor cálcio em sua composição, houve a necessidade de suplementação de 500 mg de cálcio na forma de carbonato de cálcio.

Com esse estudo pôde-se perceber que não houve sensibilização à soja por parte desses pacientes. A fórmula-teste contribuiu com aproximadamente 20% das calorias obtidas na dieta e o consumo médio de cálcio foi adequado em sete dos doze pacientes estudados, sendo a suplementação medicamentosa responsável por 62,5% do total de cálcio ingerido. Esse é ainda um dos pontos mais importantes em relação à dieta de exclusão, pois embora alguns produtos à base de soja apresentem quantidades suficientes de cálcio, deve-se atentar ao consumo diário ingerido. Os resultados apresentados nesse estudo mostraram que a fórmula-teste forneceu quantidades muito reduzidas do cálcio, mostrando que seu uso sem suplementação medicamentosa não é capaz de adequar o desenvolvimento da criança.

Além da dieta de exclusão e medicamentos para reposição de minerais, existem medicamentos para o tratamento da alergia que devem ser administrados em duas situações: no momento da crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas mediadas por IgE (ASBAI; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2007).

Em reações alérgicas anafiláticas (ou imediatas) que ocorrem logo após o contato do paciente com as proteínas do leite, o tratamento é dirigido às manifestações clínicas sistêmicas que envolvem a pele, sistema digestivo, respiratório e cardiovascular (SIMONS *et al.*, 2012).

Em crianças apenas com manifestações cutâneas (urticária e angioedema) o uso de anti-histamínicos anti-H1 por via oral é suficiente para o controle dos sintomas, sendo rara a necessidade do uso de adrenalina nesse caso. E em casos mais

intensos de urticária, o corticosteroide oral pode complementar os anti-histamínicos (SIMONS *et al.*, 2005).

Em casos de choques anafiláticos os anti-histamínicos só aliviam o prurido e a urticária, mas só a adrenalina é capaz de salvar o paciente, pois a adrenalina restaura a tensão arterial e a permeabilidade das vias aéreas, revertendo o choque. Corticosteroides também não substituem a adrenalina como primeira escolha nesses casos, podendo apenas prevenir e aliviar as reações bifásicas e formas protraídas da anafilaxia (NURMATOV *et al.*, 2008).

Após sua aplicação, o paciente deve ser mantido com os membros inferiores elevados, administrando oxigênio e viabilizando o acesso venoso preferencialmente com solução salina. Em alguns casos, agentes vasopressores e broncodilatadores podem ser necessários (SIMONS *et al.*, 2012).

O tratamento farmacológico também é bastante acessível e pode fornecer alívio para algumas manifestações clínicas leves. Os anti-histamínicos são um exemplo, pois aliviam alguns sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos.

Mas apesar de existirem tais medicamentos após o contato com o alérgeno, não há medicação para a prevenção das reações alérgicas. Ou seja, não há a prevenção dos sintomas após seu aparecimento, a não ser os cuidados que devem ser tomados em relação à alimentação e ao contato com os alérgenos (ROTHENBERG, 2004).

5.1 PREVENÇÃO/ PERSPECTIVAS

A microbiota intestinal, entre outras tantas funções, auxilia na manutenção do equilíbrio entre tolerância e inflamação, que se conceitua como eubiose. Quando há um desequilíbrio nessa interação entre a microbiota e o paciente (disbiose), abrem-se diversas portas para uma série de doenças envolvendo o trato gastrointestinal, incluindo as alergias alimentares (VYAS; RANGANATHAN; 2012).

Ou seja, quando se tem uma microbiota em ordem, há uma maior proteção imunológica, sem gerar processos inflamatórios, locais ou sistêmicos.

Estudos foram realizados e comprovaram que há uma diferença na microbiota de pacientes com e sem a alergia ao leite bovino, e evidenciaram uma diminuição na quantidade de bifidobactérias nos pacientes com alergia, além de alterações na

composição, foram relacionados com a gravidade da alergia alimentar (RODRIGUEZ *et al.*; 2011).

Existem substâncias que ajudam na recolonização adequada da microbiota para pacientes portadores de doenças envolvendo o sistema gastrointestinal. Existem os probióticos, os prebióticos e os simbióticos.

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que proporcionam benefícios a seu hospedeiro, se administrados em quantidades apropriadas. Por conta disso é de suma importância garantir que esses microrganismos são capazes de passarem pelo estômago sem que sejam destruídos e cheguem em grande quantidade ao intestino. Para garantir o sucesso, estima-se que são necessárias, no mínimo, 10^8 colônias de probióticos. Mas as quantidades podem variar de indivíduo para indivíduo. Entre os gêneros de bactérias utilizados como probióticos estão os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O uso desses probióticos é bastante seguro e a sua única contra-indicação refere-se a pacientes imunologicamente comprometidos (VYAS; RANGANATHAN, 2012).

No ano de 2008 foi publicado um trabalho realizado em um consenso que recomendava o uso de probióticos para imunomodulação (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus johnsonii* e *Lactobacillus casei*), prevenção e tratamento de dermatite atópica relacionada à alergia às proteínas do leite bovino (*Lactobacillus rhamnosus*) (FLOCH *et al.*, 2008).

A partir desse momento os estudos feitos com probióticos foram crescendo exponencialmente. Porém, os resultados parecem ser melhores e mais fortes no campo de imunomodulação e prevenção do que no campo de tratamento de doenças alérgicas/hipersensibilidade alimentar (KALLIOMAKI *et al.*, 2010).

Os prebióticos, por sua vez, são substâncias que não são digeríveis, e geralmente fermentam no organismo, proporcionando alguns benefícios ao paciente, pois eles estimulam o correto crescimento e funcionamento de bactérias presentes no microbioma. Substâncias presentes no leite materno, como os oligossacarídeos, apresentam ação prebiótica (WGOGG, 2011).

Assim como os probióticos, eles ajudam na reposição adequada da microbiota intestinal e, dessa forma, promovem diretamente uma ação sobre o sistema imunológico, por meio do tecido linfóide interligado ao intestino (FLOCH *et al.*, 2008). Uma revisão feita para verificar o efeito preventivo dos prebióticos nas alergias alimentares conclui que não há evidências de uma quantidade adequada para

suplementação nas fórmulas infantis para prevenir o aparecimento/desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar (SZAJEWSKA, 2012).

Outro estudo realizado para comprovar a eficácia dos prebióticos, comparou crianças que utilizavam fórmulas enriquecidas com prebióticos e não enriquecidas, juntamente com o aleitamento materno em ambos os grupos. O grupo de crianças tratadas com prebióticos apresentou menos incidência de eczema atópico quando comparado ao grupo controle, mas para crianças que apresentavam IgE específica para proteína do ovo e do leite os resultados não tiveram significado estatístico (GREUBER *et al.*, 2010).

Simbióticos são preparações feitas com probióticos e simbióticos, ou seja, é uma ação conjunta entre as duas colônias. Ressalta-se, portanto, que os benefícios esperados são bastante semelhantes a prebióticos ou probióticos isolados (WGOGG, 2011). Assim como nos outros casos de utilização de probióticos e prebióticos, os simbióticos apresentam uma redução significativa na incidência de dermatite atópica, no entanto, qualquer conclusão se tornaria precipitada pelo simples fato de que não há comprovação de que o uso de simbióticos seria positivo para o tratamento de doenças alérgicas, principalmente a alergia ao leite bovino (KUKKONEN *et al.*, 2007).

Além do uso de prebióticos, probióticos e simbióticos, buscam-se outras formas que contribuam no tratamento de alergia ao leite bovino. Estão sendo propostas principalmente uma imunoterapia alérgeno específica, por via oral ou sublingual, com leite bovino integral; indução de tolerância oral pela ingestão de leite bovino extensamente cozido; e terapia alérgica não específica anti-IgE, de ervas chinesas, juntamente com o uso de probióticos (NOWAK-WEGRZYN; SAMPSON, 2011).

6 CONCLUSÃO

As alergias alimentares vêm crescendo em todo o mundo e mesmo que a maior parcela da população tenha acesso a diferentes informações sobre os alérgenos alimentares, as manifestações clínicas características e os métodos diagnósticos, o tratamento ainda é muito limitado a uma dieta de restrição do alimento em questão.

Novos meios para tratar as alergias alimentares são bastante desejáveis pelo fato de que em diversos casos a hipersensibilidade alimentar permanece durante toda a vida, o que pode vir a acarretar um agravo no estado de saúde do paciente.

Existem diferentes mecanismos relacionados à prevenção do desenvolvimento de doenças alérgicas. São pequenas estratégias que podem ter uma resposta positiva na prevenção também das alergias alimentares. Por exemplo: o estímulo ao parto normal já que o parto cesário associa um maior risco de desenvolvimento de alergia às proteínas do leite bovino nos dois primeiros meses de vida (JOHNSON et al., 2005); a contra-indicação do tabagismo, que existem evidências que sugerem que crianças que são expostas durante o pré ou pós natal ao tabaco possuem um alto risco de serem sensibilizadas frente a alérgenos alimentares nos primeiros três anos de vida (VAN ELBURG et al., 2003); a estimulação do aleitamento materno; a orientação a uma alimentação saudável (após os seis meses de vida); incentivo ao consumo de alimentos fontes de ômega 3, como frutas, verduras e legumes.

A prevenção da alergia alimentar em pacientes com alto risco de desenvolvê-la é um dos principais objetivos a serem alcançados. Diversos estudos têm ressaltado a importância e a relevância do aleitamento materno até um ano de idade, mesmo que já tenham sido introduzidos outros alimentos à dieta da criança.

A dieta materna também conta muito para se ter um benefício na prevenção da alergia alimentar. Durante o aleitamento, existem algumas restrições de alimentos altamente proteicos. No entanto, tal dieta só deve ser realizada com o acompanhamento médico e somente em mães que possuem um alto risco de terem filhos alérgicos.

Quando se fala de alergia ao leite bovino o percentual de pacientes com alergia persistente possui um número alto, atingindo os 20%. Pelo fato de não existirem testes que possam prever a permanência da alergia e pelo leite bovino estar presente em diferentes alimentos, cosméticos e medicamentos, há uma grande necessidade de

encontrar meios para que esse alimento seja tolerado pelo organismo sem que manifeste sinais.

Outro grande desafio encontrado quando se trata de alergia ao leite bovino é a apresentação de confusões entre duas complicações alimentares bastante semelhantes em relação a alguns dos sintomas apresentados. São elas: a alergia às proteínas do leite bovino e a intolerância à lactose.

Concluiu-se com o trabalho que a alergia ao leite está totalmente ligada ao sistema imunológico, pois é uma defesa do organismo contra uma proteína presente no alimento que ele não é capaz de reconhecer, enquanto que a intolerância é uma deficiência enzimática e tem como característica a não absorção do “açúcar do leite”, a lactose.

Um dos pontos em comum entre as duas patologias e que geram grandes confusões entre pediatras, especialistas da área e familiares são as reações gastrointestinais presentes em ambas. Dessa forma é necessário analisar também se há a presença de outros sintomas que possam indicar que a patologia que se apresenta é uma alergia e não uma intolerância.

O diagnóstico para alergia às proteínas do leite bovino, apesar de precário em alguns casos, é composto por vários métodos. Entre os principais métodos aplicados estão os testes cutâneos e sanguíneos para que seja possível a detecção da mediação por IgE (se for o caso) e os testes de provocação-exclusão, porém há uma grande relutância em aplicar esse último teste por conta do alto custo imposto. Para o diagnóstico de intolerância à lactose, o teste do hidrogênio expirado é bastante eficaz e amplamente utilizado por possuir um baixo custo, além de não existir agressão corpórea.

Com a conclusão deste trabalho pode-se assegurar a necessidade de publicações de trabalhos, cartilhas e panfletos que cheguem ao domínio público com maior facilidade, além da necessidade de uma fiscalização cada vez mais rigorosa em relação às rotulagens de alimentos e produtos em geral, a fim de evitar complicações e reações que poderiam ser evitadas com as informações corretas e de fácil compreensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Cellular and Molecular Immunology**. 6ª ed. Saunders, 2003.

ACCIOLY, E.; Saudehrs, C.; LACERDA, E.M.A. **Nutrição em Obstetrícia e Pediatria**. Rio de Janeiro, RJ: Cultura Médica, 2003.

ALMEIDA J, RAMOS C. **Alegações Maternas para o desmame: estudo qualitativo**. *Jornal de Pediatria, Terezina, Pi*, vol.79, n.5, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY - AAAAI. Tips to remember: food allergy. Disponível em: <<http://www.aaaai.org/patients/publicedmat/tips/foodallergy.stm>>. 2007.

ANGELIS, R.C. **Alergias alimentares: tentando entender por que existem pessoas sensíveis a determinados alimentos**. São Paulo: Atheneu, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA - ASBAI. **Alergia alimentar**. 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA-ASBAI. **Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E**. *Rev bras alerg imunopatol*, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Consenso brasileiro sobre alergia alimentar**: 2007. *Rev Bras alergia imunopatol*, 2008; 31: 65-89.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO. **Guia prático da APLV mediada pela IgE**. *Rev. bras. alerg. imunopatol.*, vol.35, n.6, 2012.

ÁVILA, R. **Aleitamento da criança no primeiro ano de vida**. *Rev Portuguesa de Clínica Geral*, Lisboa, n.20, 339-346, 2004.

BATISTA, J.L.; PASTORINO, A.C.; GRUMACH, A.S.; JACOB, C.M.A. **Reações adversas à vacina MMR em pacientes alérgicos a ovo: revisão da literatura**. Disponível em: <<http://www.pediatrinsaopaulo.usp.br/upload/html/453/body/09.htm>>.

BERNE, R.M. **Fisiologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.636, 2004.

BERTOLA, 2001.

BINDSLEV-JENSEN, C.; BALLMER-WEBER, B.K.; 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*; 59:690-7, 2004.

BINSFELD, B.L.; PASTORINO, A.C.; CASTRO, A.P.; YONAMINE, G.H.; GUSHKEN, A.K.; JACOB, C.M. **Conhecimento da rotulagem de produtos industrializados por familiares de pacientes com alergia a leite de vaca**. *Rev Paul Pediatr*, 27: 296-302, 2009.

BJORKSTEN, B.; NAABER, P.; SEPP, E.; MIKELSAAR, M. **The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children**. *Clin Exp Allergy*; 29: 342-6, 1999.

BLANCO-QUEIRÓS A. **síntesis y modulación de La IgE em el recién nacido**. *Allergiol Immunopathol* 1998; n.63, p. 87-90.

BOUSQUET, J.; HEINZERLING, L.; BACHERT, C.; PAPADOPOULOS, N.G.; BOUSQUET, P.J.; BURNEY, P.G.; et al. **Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens**. *Allergy*; 67:18-24, 2012.

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; 126:51-58.

BRANDT, K.G.; SAMPAIO, M.M.S.C.; MIUKI, C.J. **Importância da microflora intestinal**. *Revisões e Ensaios: Pediatria, São Paulo*, v.28, n.2, p.117-127, 2006.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Rotulagem nutricional obrigatória**, 2001. Disponível em: www.anvisa.gov.br/alimentos/rotulos/manual_rotulagem.pdf

BRUGMAN, E.; MEULMEESTER, J.F.; SPEE-VAN DER WEKKE, A; BEUKER, R.J.; RADDER, J.J.; VERLOOVE-VANHORICK, S.P. **Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands.** Eur J Clin Nutr, 52: 577-581, 1998.

BURKS, A.W. **Childhood food allergy.** Immunol Allergy Clin North Am; 19: 397-407, 1999.

BURKS, A.W.; TANG, M.; SICHERER, S.; MURARO, A.; EIGENMANN, P.A.; EBISAWA, M.; et al.ICON: **Food allergy** J Allergy Clin Immunol, 2012.

BURKS, W. **Skin manifestations of food allergy.** Pediatrics; 111: 1617-24, 2003.

CALVANI, M.; ALESSANDRI, C.; FREDIANI, T.; LUCARELLI, S.; MICELI, S.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; 18:583-8, 2008.

CARREIRO, D.M. **Alimentação, problemas e solução para doenças crônicas.** São Paulo, SP: Referência, 2008.

CARVALHO JUNIOR, F.F. **Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória.** Jornal de Pneumologia, São Paulo, v.27, n.1, jan/fev. 2001.

CASTELLO, M.A.; HEVIA, X.; GÓMEZ, I.M.; CASTRO, A.R.; RODRÍGUEZ, C.J. **Algunas consideraciones sobre las reacciones adversas por alimentos.** Rev Cubana de Medicina General Integral, Habana, v.20, n.5-6, 2004.

CASTRO, A.P.B.M.; JACOB, C.M.A.; CORRADI, G.A.; ABDALLA, D.; GONÇALVES, R.F.F.; ROCHA, F.T.L. et al.; **Evolução clínica e laboratorial de crianças com alergia a leite de vaca e ingestão de bebida à base de soja.** Rev Paul Pediatr, 23: 27-34, 2005.

CAUBET, J.C.; NOWAC-WEGRZYN, A.; MOSHIER, E.; GODBOLD, J.; WANG, J.; SAMPSON, H.A. **Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk.** J Allergy Clin Immunol, 2012.

- CHAPMAN JA, BERNSTEIN IL, LEE RE, Oppenheimer J. **Food allergy: A practice parameter.** Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 51-68.
- CHEHADE, M.; MAYER, L. **Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities.** J Allergy Immunol, 115: 3-12, 2005.
- COCCO,R.R. et al. **Abordagem Laboratorial no Diagnóstico da Alergia Alimentar.** Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v.3, n.25, p. 258-265, 2007.
- CORTEZ, A.P.B. et al. **Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente.** Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v.25, n.2, p. 106-113, 2007.
- CRUVINEL, W.M. et al. **Sistema Imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, 50 (4), p.434-61, 2010.
- EIGENMANN PA. **Mechanisms of food allergy.** Pediatr Allergy Immunol 2009; 20:5-11.
- FARIAS, F.F.; FAGUNDES NETO, U. **Intolerância aos carboidratos.** The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, São Paulo, v.8, n.4, 2004.
- FERNÁNDEZ-RIVAS, M. **Alergia a alimentos: patrones de respuesta clínica a los alergenos alimentarios.** Alergologia e Inmunologia, Madrid, v.18, n.3, p.119-120, 2003.
- FERREIRA, M.; COELHO, R.; TRINDADE, J.C. **Prevenção primária da doença alérgica.** Acta Médica Portuguesa, Lisboa, v.20, n.3, p.215-219, 2007.
- FIOCCHI, A.; BOUYGUE, G.R.; ALBARINI, M.; RESTANI, P. **Molecular diagnosis of cow's milk allergy.** Curr Opin Allergy Clin Immunol; 11:216-21, 2011.
- FIOCCHI A, BROZEC J, SCHUNEMANN H, BAHNA SL, VON BERG A, BEYER K, et al. **World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy Guidelines.** Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1-125.

FLOCH, M.H.; WALKER, W.A.; GUANDALINI, S.; HIBBERD, P.; GORBACH, S.; SURAWICZ, C., et al. **Recommendations for probiotic use.** J Clin Gastroenterol; 42: S104-8, 2008.

FORD, L.S.; BLOOM, K.A.; NOWAK-WEGRZYN, A.H.; SHREFFLER, W.G.; MASILAMANI, M.; SAMPSON, H.A. **Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance.** J Allergy Clin Immunol, 2012.

GONZALES, F.A. **Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos.** Gastroenterologia Latinoamericana, Santiago, v.18, n.2, p.152-156, 2007.

GREUBER, C.; VAN STUIJVENBERG, M.; MOSCA, F.; MORO, G.; CHIRICO, G.; BRAEGGER, C.P.; et al. **Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants.** J Allergy Clin Immunol; 126: 791-7, 2010.

HEINE, R.G.; ELSAYED, S.; HOSKING, C.S.; HILL, D.J. **Cow's milk allergy in infancy.** Curr Opin Allergy Clin Immunol; 2: 217-25, 2002.

HUSBY S. **Food allergy as seen by a pediatric gastroenterologist.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 49-52.

ISHIKAWA, H.; TANAKA, K.; MAEDA, Y.; AIBA, Y.; HATA, A.; TSUJI, N.M., et AL. **Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+T cells.** Clin Exp Immunol; 153:127-35, 2008.

ISHISATO, S.M.T.; SHIMOS, A.K.K. **Revisitando o desmame precoce através de recortes da história.** Revista Latinoamericana de Enfermagem, São Paulo, v.4, n.10, p.578-585, 2002.

JAMES, J.M. **Respiratory manifestations of food allergy.** Pediatrics; 111: 1625-30, 2003.

JÄRVINEN, K.M.; FLEISCHER, D.M. **Can we prevent food allergy by manipulating the timing of food exposure?** Immunol Allergy Clin North Am, 32: 51-65, 2012.

JÄRVINEN, K.M.; SICHERER, S.H. **Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers.** J Immunol Meth; 383: 30-8, 2012.

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 Immunol 2004; 113: 832-6.

JOHANSSON, S.G.; HOURIHANE, J.O.; BOUSQUET, J.; BRUIJNZEEL-KOOMEN, C.; DREBORG, S.; HAAHTELA, T.; KOWALSKI, M.L.; MYGIND, N.; RING, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; VAN HAGE-HAMSTEN, M.; WUTHRICH, B.; (The European Academy of Allergology and Clinical Immunology). Allergy, 56: 813-24, 2001.

JOHNSON, C.C.; OWNBY, D.R.; ALFORD, S.H.; HAVSTAD, S.L.; WILLIAMS, L.K.; ZORATTI, E.M. et al. **Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy.** J Allergy Clin Immunol; 115: 1218-24, 2005.

KALLIOMAKI, M.; ANTOINE, J.M.; HERZ, U.; RIJKERS, G.T.; WELLS, J.M.; MERCENIER, A. **Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic disease by probiotics.** J Nutr; 140: S713-21, 2010.

KALLIOMAKI M.; OUWEHAND, A.; ARVILOMMI, H.; KERO, P.; ISOLAURI, E. **Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age.** J Allergy Clin Immunol; 104:1251-7, 1999.

KOLETZKO, S.; NIGGEMANN, B.; ARATO, A.; DIAS, J.A.; 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; 55: 221-9, 2012.

KOSIEWICZ, M.M, ZIRNHELD, A.L, ALARD, P. **Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship.** www.frontiersin.org. Front Microbial 2011, 2:1-11.

LIEBERMAM, P.; NICKLAS, R.; OPPENHEIMER, J.; KEMPS, S.; LANG, D.; BERNSTEIN, D.I. et al. **The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter**, J Allergy Clin Immunol; 126: 477-80, 2010.

LOPES, C. RAVASQUEIRA, A.; SILVA, I.; CAIADO, J.; DUARTE, F.; DIDENKO, I.; SALGADO, M.; SILVA, S.P.; FERRÃO, A.; PITÉ, H.; PATRÍCIO, L.; BORREGO, L.M. **Allergy, from diagnosis to treatment**. Revista Portuguesa de Imunoalergologia, Lisboa, v.14, n.4, p. 355-364, 2006.

LORENTE, F.; LAFFOND, E.; DÁVILA, I.; MORENO, E. **Mecanismos de tolerancia inmunológica**. Alergologia e Inmunologia Clinica, Madrid, v.16, n.2, p.62-75; 2001.

LUIZ, V.F.C.; SPERIDIÃO, P.G.L.; FAGUNDES NETO, U.F. **Terapia Nutricional nas intolerâncias e alergias alimentares**. The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, São Paulo, v.9, n.3, 2005.

MACHADO, C.S.M. **Desenvolvimento da resposta imune de mucosas: influências do aleitamento materno e ambientais**. Jornal de Pediatria. 71(5): 241-247, 1995.

MATTAR R, DE CAMPOS MAZO DF, CARRILHO FJ. **Lactose intolerance, diagnosis, genetic, and clinical factors**. Clin Exp Gastroenterol 2012; 5:113-21

MC PHEE, S.J.; GANONG, W.F. **Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica**. 5.ed.São Paulo: McGraw-Hill, p.307, 2007.

MEDEIROS, L.C.S.; SPERIDIÃO, P.G.L.; SDEPANIAN, V.L.; NETO, U.F.; MORAIS, M.B. **Ingestão de nutrientes e estados nutricionais de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados**. J Pediatria, RJ, 80: 363-70, 2004.

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; 42:1266-72, 2012.

MOREIRA, L.F. **Estado dos componentes nutricionais e imunológicos na perda de peso em camundongos com alergia alimentar.** Dissertação (Mestrado em Patologia Geral) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; 2006.

NOWAK-WEGRZY, A.; ASSA'AD, A.H.; BAHNA, S.L.; BOCK, S.A.; SICHERER, S.H.; TEUBER, S.S. **Work group report: oral food challenge testing.** J Allergy Clin Immunol; 123:S365-83, 2009.

NOWAK-WEGRZY, A.; SAMPSON, H.A. **Future therapies for food allergies.** J Allergy Clin Immunol; 127: 558-73, 2011.

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, 122: 353-61, 2008.

ODHIAMBO, J.A.; WILLIAMS, H.C.; CLAYTON, T.O.; ROBERTSON, C.F.; ASHER, M.I.; ISAAC Phase Three Study Group. **Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three.** J Allergy Clin Immunol; 124: 1251-8, 2009.

O'HARA, A.M, SHANAHAN, F. **The gut flora as a forgotten organ.** EMBO Rep 2006; 7: 688–693.

PEDRUZZI, M.M.B. **Imunologia da Mucosa Intestinal – Uma Nova Abordagem Funcional e Terapêutica do Trato Gastrointestinal.** Nutrição em Pauta. Grupo Editorial Moreira Jr. Nov/Dez, 2002.

PERON, J.P.; DE OLIVEIRA, A.P.; RIZZO, L.V. **It takes guts for tolerance: the phenomenon of oral tolerance and the regulation of autoimmune response.** Autoimmun Rev; 9: 1-4, 2009.

PORTERO, K. C. C., RODRIGUES, E. M. **Aspectos clínicos e imunológicos da alergia alimentar.** Nutrição em Pauta, n.50, p.41-44, set/out.2001.

RODRIGUES M. **Alergia Alimentar.** Temas de Pediatria n°79. Nestle, 2004.

RODRIGUEZ, B.; PRIOULT, G.; BIBILONI, 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, 76: 133-44, 2011.

ROTHENBERG, M.E. **Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID).** J Allergy Clin Immunol, 113: 11-29, 2004.

SABBAH, A.; HASSUON, S.; DROUET, M. **A alergia ao leite de vaca e sua substituição pelo leite de cabra.** In: Interesse Nutritivo e Dietético do Leite de Cabra, 1997, Niort. Anais... Paris: INRA, 1997, 36p. p. 11-16.

SAMPSON HA. **Food Allergy-accurately identifying clinical reactivity.** Allergy. 2005; 60 Suppl.79: 19-24.

SAMPSON, H.A.; MUNOZ-FURLONG, A.; CAMPBELL, R.L.; ADKINSON, N.F.; BOCK, A.S.; BRANUM, A. et al. **Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: summary report.** J Allergy Clin Immunol; 117: 391-7, 2006.

SANTOS, M.S.; CHADDAD, M.C.C. **Criança com alergia alimentar na escola. Campanha “Põe no rótulo”.** São Paulo, 2014.

SANZ, M.L. **Inmunidad del tracto intestinal: procesamiento de antígenos.** Alergologia e Immunologia Clinica, Madrid, v.16, n.2, p.58-62, 2001.

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.

SEVÁ-PEREIRA, A. **Milhões de brasileiros não toleram um copo de leite.** GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva, São Paulo , v.15, n.6, p.196-200, 1996.

SICHERER SH. **Food allergy.** J Allergy Clin Immunol 2006; 117: S470-5.

SICHERER SH, SAMPSON HA. 9. **Food allergy.** J Allergy Clin Immunol, n.117, p.S470-5, 2006.

SIMONS E.; WEISS, C.C.; FURLONG, T.J.; SICHERER, S.H. **Impacto of ingredient labeling practices on food allergic consumers.** Ann Allergy Asthma Immunol, 95: 426-8, 2005.

SIMONS, F.E.; ARDUSSO, L.R.; BILO, M.B.; DIMOV, V; EBISAWA, M.; EL-GAMAL, Y.M., et al.

STRYER, L.; Tymoczko J.L.; BERG, J.M. **Bioquímica.** 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.460, 2004.

SZAJEWSKA, H. **Early Nutritional Strategies for Preventing Allergic Disease.** Israel Med Assoc J; 14: 57-61, 2012.

TÉO, C.R.P.A. **Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional.** Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar, Toledo, v.3, n.6, p.135-140, 2002.

TERRACCIANO, L.; SCHUNEMANN, H.; BROZEK, J.; AGOSTINI, C.; FIOCCHI, A.D. **Implementation Committee, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy.** Curr Opin Allergy Clin Immunol, 12: 316-22, 2012.

THOMPSON-CHAGOYAN, O.C.; VIEITES, J.M.; 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, 21: e394-e400, 2010.

TOCHE, P.P. **Alergia a alimentos y aditivos.** Revista Médica Clínica las Condes, Santiago, v.15, n.3, p.92-97, 2004.

TRONCONE R, Bhatnagar S, Butzner D, CAMERON D, HILL I, Hoffenberg E, et al. **Cellac 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 Pediatric Gastroenterol Nutr. 2004; 39 Suppl 2: S601-10.

UGGIONI, P.L.; FAGUNDES, R.L.M. **Tratamento dietético da intolerância à lactose: teor de lactose em alimentos.** Higiene Alimentar, São Paulo, v.140, n.21, p.24-29, 2006.

VALYASEVI, M.A.; MADDOX, D.E.; LI, J.T. **Systemic reactions to allergy skin tests.** Ann Allergy Asthma Immunol; 83:132-6, 1999.

VANDENPLAS, Y; VEEREMAN-WAUTERS, G; DEGREEF, E; et al. **Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children.** J Pediatr (Rio J) 2011; 87(4):292-300.

VAN ELBURG, R.M.; FETTER, W.P.; BUNKERS, C.M.; HEYMANS, H.S. **Intestinal permeability in relation to birth weight and gestacional and postnatal age.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 88: FS2-5, 2003.

VERCELLI D, GEHA R. **Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals.** J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 285-95.

VIEIRA, M.C. et al. **Guia de Diagnóstico e Tratamento de Alergia a Proteína do Leite de Vaca.** São Paulo, SP:Suporte, 2004.

VILLARES, J.M.M.; OLIVEROS LEAL, L.; TORRES PERAL, R.; LUNA PAREDES, C.; MARTÍNEZ-GIMENO, A.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, Y.G. **Como crescem os lactentes alérgicos às proteínas do leite de vaca.** Anales de Pediatría, Barcelona, v.1, n.2, p.97-100, 2006.

VINAGRE, R.D.; DINIZ, E.M.A.; VAZ, F.A.C. **Leite humano: um pouco de sua história,** Rev de Pediatría, São Paulo, v.23, n.4, 2001.

VON BERG A, Koletzko S, Grubi 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.

VYAS, U.; RANGANATHAN, N. **Probiotics, prebiotics and synbiotics: gut and beyond.** Gastroenterol Res Pract, 2012.

WANG, J.; GODBOLD, J.H.; SAMPSON, H.A. **Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems.** J Allergy Clin Immunol; 121: 1219-24, 2008.

WERSHIL, B.K; FURUTA, G.T. **Gastrointestinal mucosal immunity.** J Allergy Clin Immunol 2008; 121: S380-3.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION GLOBAL GUIDELINES. **Probiotics and prebiotics,** 2011.

YU, L.C.H. **Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity.** J Allergy 2012; Article ID 596081, 11 pages