

# ALERGIA A PROTEÍNAS DE LEITE DE VACA

## Um Desafio Diagnóstico

Filipa CALDEIRA, José da CUNHA, Maria Gomes FERREIRA

### RESUMO

**Introdução:** A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente na primeira infância. A apresentação clínica é variada dependendo do tipo da resposta imunológica ser IgE ou não IgE mediada. Na maioria dos casos aquisição de tolerância às proteínas de leite de vaca (PLV) ocorre até ao segundo ano de vida.

**Objectivo:** Caracterizar os casos de APLV seguidos na Consulta de Gastrenterologia Pediátrica do nosso hospital e comparar os grupos IgE e não IgE mediados.

**Material e métodos:** Estudo prospectivo dos doentes observados na Consulta entre Dezembro de 1992 e Dezembro de 2009 com base no protocolo de APLV utilizado no Serviço.

**Resultados:** 199 crianças foram incluídas no protocolo, mas apenas em 130 foi confirmado o diagnóstico de APLV, 77 eram IgE mediadas (grupo A) e 53 não IgE mediadas (grupo B).

Comparando os dois grupos, verificou-se a existência de antecedentes familiares de atopia em 45% e 36% respectivamente. A mediana da idade de aparecimento dos sintomas foi de 10 e seis semanas e a mediana do intervalo entre a introdução de PLV na dieta e o aparecimento dos sintomas foi de quatro e cinco dias. Em ambos os grupos constatou-se que a fórmula infantil foi o principal produto lácteo que desencadeou o quadro clínico (71% vs 81%).

No grupo A verificou-se que pouco mais de metade das crianças fez a primeira toma de PLV nas primeiras 24 horas de vida (51,9%). Em 76 crianças foi determinado o valor das IgE específicas para as principais PLV e apenas 15,6% foram positivas.

Os sintomas mais frequentes, em ambos os grupos foram os cutâneos (85,7% vs 50,6%), destacando-se a urticária e o angioedema e os sintomas gastrointestinais (40% vs 38%), nomeadamente vómitos e diarreia. Ao longo do período de seguimento, 64% e 62% das crianças tomaram-se tolerantes (mediana 17 e 14 meses respectivamente). No grupo A, à data da tolerância, verificou-se a negatização das IgE totais em cinco crianças e existência de doença atópica em 11.

**Conclusão:** Este estudo vem reforçar estudos similares quanto às diferenças entre APLV IgE e não IgE mediada. As principais diferenças observadas na nossa amostra foram a existência de atopia em familiares do primeiro grau e as manifestações multissistémicas, mais prevalentes no grupo IgE mediado e a aquisição de tolerância mais precoce no grupo não IgE mediado. É essencial a utilização de estratégias de intervenção para a promoção e manutenção do aleitamento materno, visto este ser a única forma de prevenção desta alergia alimentar.

F.C., J.C., M.G.F.: Serviço de  
Pediatria do Hospital Garcia de  
Orta, Almada

© 2011 CELOM

### SUMMARY

#### COW'S MILK PROTEIN ALLERGY A Challenging Diagnosis

**Background:** Cow's Milk Protein Allergy (CMPA) is the most common food allergy in infants. It can manifest itself through a wide variety of symptoms depending on the type of immune response is IgE or non-IgE mediated. In most cases acquisition of tolerance to cow's milk protein (CMP) occurs until the second year of life.

**Objective:** To evaluate the cases of CMPA followed in our Outpatient Clinic of Pediatric Gastroenterology and compare IgE and non-IgE mediated CMPA.

Methods: CMPA patients observed between December 1992 and December 2009 were included in this prospective study and followed-up according to our CMPA protocol.

Results: 199 children were included in the protocol, but only 130 cases were confirmed the diagnoses of CMPA, 77 were IgE mediated (group A) and 53 non-IgE mediated (group B). Comparing the two groups, 45% vs 36% had positive family history of atopy. The median age of onset was 10 and six weeks respectively, and the interval between introduction of PLV into the diet and the onset of symptoms was four and five days. Infant formula was, in both groups, the main dairy product that triggered symptoms (71% vs 81%). In group A over half the children did the first dose of PLV in first 24 hours of life. The value of specific IgE to the major PLV was identified in 76 children and only 15.6% were positive.

The most frequent symptoms in both groups were cutaneous (85.7% vs 50.6%), especially urticaria and angioedema, gastrointestinal symptoms (40% vs 38%), including vomiting and diarrhea.

## INTRODUÇÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente na primeira infância, afectando cerca de dois a cinco por cento dos lactentes<sup>1-7</sup>. Tem uma incidência máxima aos três meses, sendo rara a sua apresentação após os seis meses de vida<sup>7</sup>. O facto das proteínas do leite de vaca (PLV) constituírem os primeiros antígenos alimentares a serem introduzidos na dieta do lactente, pode explicar parcialmente que esta alergia alimentar seja a mais frequente e precoce<sup>4-7</sup>.

A APLV pode apresentar-se após o nascimento em lactentes exclusivamente alimentados com leite materno (LM)<sup>3,4</sup>, verificando-se uma incidência que pode atingir os 0,4-0,5%<sup>2,4</sup>. Nestes lactentes a apresentação clínica é geralmente ligeira a moderada, o que pode ser explicado pela concentração de PLV no LM ser 100.000 vezes inferior à concentração existente nas fórmulas para lactentes<sup>3</sup>.

Vários factores predisponentes têm sido propostos mas nenhum, até agora, foi confirmado. Parece existir uma predisposição genética, visto que cerca de dois terços das crianças com APLV têm antecedentes de atopia em familiares do primeiro grau<sup>1,4,8</sup>. Também factores ambientais, como antecedentes neonatais que alteram a formação da flora intestinal, tais como a prematuridade, a antibioterapia nos primeiros meses de vida, ou o contacto precoce e esporádico com PLV in-útero, através do LM ou através de fórmula para lactentes administrado ocasionalmente, parecem predispor ao aparecimento de APLV<sup>4,5</sup>. O aleitamento materno exclusivo durante quatro a seis meses parece ser um factor protector, tanto desta como de outras alergias alimentares<sup>3</sup>.

A manifestação clínica é variada e depende do tipo da resposta imunológica: IgE mediada (reação de hipersensibilidade tipo I) ou não IgE mediada (reação de hipersensibilidade tipo III e IV)<sup>1-6</sup>. Nos casos IgE mediados, a reacção ocorre minutos a horas após contacto com o antígeno, sendo frequente atingir mais do que um órgão ou sistema. Verifica-se ainda um risco aumentado de alergia alimentar múltipla e desenvolvimento de outras condições atópicas<sup>2,3</sup>. Já as APLV não IgE mediadas têm manifestações mais tardias e os sintomas são predominantemente gastrointestinais (GI)<sup>3</sup>.

Para o diagnóstico correcto são necessários: uma história clínica sugestiva, evicção de PLV da dieta, seguida por uma prova de provocação positiva<sup>3,6</sup>. Os testes imunológicos como a prova cutânea e o doseamento das IgE específicas para as principais PLV têm alta sensibilidade mas baixa especificidade, permitindo apenas detectar a sensibilização nas alergias IgE mediadas<sup>1,7</sup>, não devem portanto ser utilizados como critério de diagnóstico<sup>2,4</sup>.

A dieta de evicção de PLV é a única terapêutica comprovada<sup>5,7</sup>. Desta forma, em lactentes alimentados exclusivamente com LM, deve-se realizar uma eliminação de PLV na dieta materna<sup>2,4,7,8</sup>. Já lactentes alimentados com fórmula infantil, devem iniciar uma fórmula extensamente hidrolisada (FEH) de caseína ou proteínas do soro<sup>1-5,7,9-12</sup>. Caso persistam os sintomas, o que se verifica em cinco por cento dos casos, devem ser alimentados com fórmula elementar<sup>1-4,7,10,11</sup>. A fórmula de soja não está recomendada, pois para além de ser menos equilibrada, pode existir também uma alergia concomitante às proteínas da soja<sup>2,8</sup>, sobretudo em casos não IgE mediados, e nunca deve ser iniciada antes dos seis meses de vida<sup>1,3-5,7,12,13</sup>.

A APLV é geralmente transitória. A tolerância adquire-se habitualmente até ao terceiro ano de vida. Vinte e cinco por cento desenvolvem tolerância antes dos 12 meses, 50% antes dos dois anos, 85% são tolerantes antes dos três anos de vida<sup>1,2,4,5</sup>. Quinze por cento dos doentes com APLV IgE mediada tem alergia persistente aos oito anos. Crianças com doença não IgE mediada adquirem tolerância mais cedo<sup>1,2,5</sup>. São indicadores de persistência mais prolongada de intolerância: a alta sensibilização à caseína, existência de sensibilizações concomitantes e a persistência de intolerância aos cinco anos.

Várias atitudes de prevenção têm sido propostas, mas apenas o aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida foi comprovado<sup>3,4,8,15</sup>. Desta forma não existe evidência de efeito preventivo de uma dieta materna com evicção de PLV durante a gravidez e aleitamento, nem da suplementação com pré e probióticos<sup>1,4,16,17</sup>. Alguns autores defendem a administração de fórmula extensamente hidrolisada nos primeiros seis meses de vida em lactentes não

amamentados e com familiares de primeiro grau com APLV<sup>4</sup>.

O presente estudo teve como objectivo a caracterização dos casos de APLV seguidos na Consulta de Gastreterologia Pediátrica de um hospital distrital e a comparação entre os grupos IgE e não IgE mediados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo, analítico e prospectivo, entre Dezembro de 1992 e Dezembro de 2009 (17 anos), com base no protocolo de diagnóstico e seguimento das crianças com APLV seguidas na Consulta de Gastreterologia Pediátrica (Figura 1).

Após a suspeita clínica de APLV a criança: 1) inicia dieta de evicção de PLV durante quatro semanas; 2) é referenciada à Consulta de Gastroenterologia Pediátrica e 3) realiza testes imunológicos (IgE total e IgE específica para as principais PLV: caseína, alfa-albumina e betaglobulina). Após o período de evicção é realizada uma prova de provocação aberta hospitalar, onde são administradas doses crescentes de produto lácteo. É confirmada APLV naqueles lactentes com prova positiva, isto é, nos que apresentam sintomas fortemente evocadores de APLV (vómitos, palidez intensa, prostração, lesões cutâneas, sibilância). Nesses é mantida uma dieta de evicção de produtos lácteos e realizadas provas de re-introdução até à aquisição de tolerância, semestralmente até os 36 meses de vida, anualmente até aos oito anos e posteriormente bianual. Considera-se alergia permanente se intolerante após os 14 anos de idade.

Foram estudadas as crianças com APLV e criados dois grupos (A e B) de acordo com o nível sérico de IgE total ao diagnóstico: grupo A ou IgE mediada, quando o nível sérico de IgE total é superior a 3,0 UI/mL em lactentes com idade inferior a seis semanas, ou superior a 7,0 UI/mL se idade compreendida entre as seis semanas e os seis meses de vida; grupo B ou não IgE medida, quando o valor de IgE total é igual ou inferior aos valores citados.

Das 249 crianças referenciadas à Consulta por suspeita de APLV no período considerado (média de 14 referências por ano), 50 foram excluídas por não cumprirem os critérios do protocolo: vinte e seis foram tardiamente referenciadas, oito abandonaram a consulta antes da realização da prova de provocação, seis ainda não tinham realizado prova de provocação à data da finalização do estudo e 10 já eram tolerantes à data da primeira consulta.

Das restantes 199 crianças que foram incluídas no

protocolo, apenas 130 foram confirmadas como APLV (prova de provocação oral positiva), 77 das quais eram IgE mediadas (grupo A) e 53 crianças eram não IgE mediadas (grupo B) (figura 2).

Os dados foram obtidos através de um inquérito realizado aos prestadores de cuidados e completados com colheita de dados dos registos clínicos da Consulta de Gastreterologia Pediátrica.

Foram analisadas as seguintes variáveis em cada grupo: género, antecedentes familiares de atopia, exposição a PLV na maternidade, duração do LM exclusivo, idade à data do diagnóstico, sintomas iniciais, produto lácteo que desencadeou sintomas, tratamento, idade de aquisição de tolerância e doenças atópicas concomitantes.

A análise estatística foi realizada com o SPSS v.13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Na análise descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas em mediana  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis qualitativas em número e percentagem. Os métodos estatísticos utilizados foram o teste de qui quadrado de independência para verificar a associação entre as variáveis qualitativas, o teste não paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas porque estas não seguem uma distribuição normal; o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis seguiam uma distribuição normal. O nível de significância estabelecido foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Verificou-se em ambos os grupos um predomínio do sexo masculino (58,4% vs 52,8%;  $p = 0,526$ ) e a existência de antecedentes familiares de atopia em parentes de primeiro grau em 45% e 36% respectivamente (no grupo A: 15 casos de asma, 12 de rinite alérgica, cinco de APLV, dois eczema atópico e um familiar com asma e eczema atópico; no grupo B: sete casos de asma, cinco de APLV, quatro de rinite alérgica, dois de eczema atópico e um familiar com asma e eczema atópico).

Verificou-se que enquanto no grupo A pouco mais de metade das crianças fez a primeira toma de PLV na maternidade (51,9%), no grupo B pouco mais da metade das crianças não o fez (47,2%) ( $p = 0,459$ ).

A mediana do tempo de realização de aleitamento materno foi de dez e cinco semanas respectivamente ( $p = 0,002$ ), ambos com um mínimo de uma semana e máximo de 24 semanas (Quadro 1).

A mediana da idade de aparecimento dos sintomas foi de dez e seis semanas respectivamente ( $p = 0,025$ ), e do intervalo entre a introdução de PLV na dieta e o aparecimento dos sintomas foi semelhante, quatro e cinco dias respectivamente ( $p = 0,465$ ). Em ambos os grupos constatou-se que a fórmula para lactentes foi o principal produto lácteo que desencadeou o quadro clínico (71% vs 81% respectivamente), seguido das farinhas lácteas (27% vs 15%); três casos associaram-se à

1. Dieta de evicção de PLV durante quatro semanas e realização testes imunológicos

2. Prova de provocação:

- se positiva – APLV confirmado

- se negativa – APLV não confirmado; alta da Consulta

3. Prova de re-introdução

- 6/6 meses até 36 meses

- Anual até aos 8 anos

- 2/2 anos depois dos 8 anos

(alergia definitiva se intolerante >14 anos)

Fig. 1 - Protocolo de diagnóstico e seguimento das APLV seguidas na Consulta de Gastreterologia Pediátrica do nosso hospital.

introdução de fórmula de hidrolizado parcial.

No grupo A os sintomas iniciais foram predominantemente cutâneos (85,7%; 50,6% como manifestações exclusivas) e gastrointestinais (GI) (40%; 10,4% como manifestações exclusivas). As manifestações cutâneas mais comuns foram a urticária (58,4%) e o angioedema (41,6%). Relativamente às manifestações gastro-intestinais, destacam-se os vómitos (31,2%) e diarreia (9%). Não se verificou nenhum caso de anafilaxia; só se registaram 7,7 % dos casos com sintomas respiratórios, dos quais apenas 1,3% como sintomas únicos, manifestados todos por sibilância (Quadro 2).

Das 70 crianças em que foi determinado o valor das IgE específicas para as principais PLV, apenas 17% foram positivas. Também no grupo B constatou-se que os sintomas iniciais foram predominantemente cutâneos (68%; 50,9% como manifestações exclusivas) e GI (37,7%; 22,6% como manifestações exclusivas). As manifestações cutâneas mais comuns foram a urticária (45,3%) e o angioedema (32,1%). Relativamente às manifestações gastro-intestinais, tanto os vómitos como a diarreia corresponderam a 15,1% dos sintomas. Só se registaram 4% dos casos como sintomas respiratórios, dos quais apenas dois por cento como sintomas únicos (Quadro 2). Registaram-se ainda no grupo B quatro casos de desnutrição e dois casos de colite alérgica confirmados por biopsia.

Durante a dieta de evicção de PLV, 87% e 81% das crianças do grupo A e B respectivamente, realizaram FEH ( $p=0,191$ ) e 10% de ambos os grupos realizaram fórmulas de soja como alternativa às fórmulas para lactentes.

Ao longo do período de seguimento 63,6% e 62% crianças tornaram-se tolerantes ( $p=0,99$ ), com uma mediana de 17 e 14 meses respectivamente ( $p=0,248$ ). No grupo A, 22% fizeram-no antes dos 12 meses, 71% até aos 24 meses e 100% depois dos 24 meses. No grupo B 36% adquiriram tolerância antes dos 12 meses e 78% até aos 24 meses (Quadro 3). No grupo A, à data da tolerância, verificou-se a negatização das IgE

totais em 45% e existência de doença atópica em 11 crianças (sete com asma, três com rinite alérgica e um com outra alergia alimentar), enquanto no grupo B apenas uma criança desenvolveu doença alérgica, que correspondeu a asma.

## DISCUSSÃO

Pretendemos com este estudo, caracterizar e comparar as reacções IgE (grupo A) e não IgE mediadas (grupo B) nos nossos pacientes com APLV. Constatamos um predomínio das reacções IgE mediadas (59%), consistente com resultados de estudos prévios<sup>6</sup>.

Em relação ao género registou-se um ligeiro predomínio masculino, o que pode resultar da maior prevalência de doença atópica no género masculino até à adolescência<sup>5</sup>.

A história familiar de atopia foi evidenciada em menos de metade dos casos em ambos os grupos, o que não está em concordância com a maioria das outras séries consultadas, que registam uma prevalência em dois terços dos casos<sup>1,4,7</sup>.

Como foi descrito anteriormente, a exposição neonatal a PLV contribui para a sensibilização às PLV<sup>5</sup>. No nosso estudo, apenas pouco mais de metade dos recém-nascidos do grupo A foram expostos a fórmula infantil na maternidade. Apesar de não nos ter sido possível colher dados significativos referentes a outras exposições a PLV no restante período neonatal, se considerarmos apenas a exposição às PLV na maternidade, parece-nos que a introdução isolada e precoce de PLV na maternidade não foi um factor predisponente significativo.

Ao compararmos o tempo de realização de aleitamento materno exclusivo entre os dois grupos, constatamos uma diferença estatisticamente significativa, superior no grupo IgE mediado ( $p=0,002$ ), mas sem significado clínico relevante. Importa salientar numa perspectiva de prevenção que o aleitamento materno exclusivo foi realizado em média entre as cinco e dez semanas, perdendo-se assim, parcialmente, o aspecto protector a proteínas estranhas. Uma vez que está

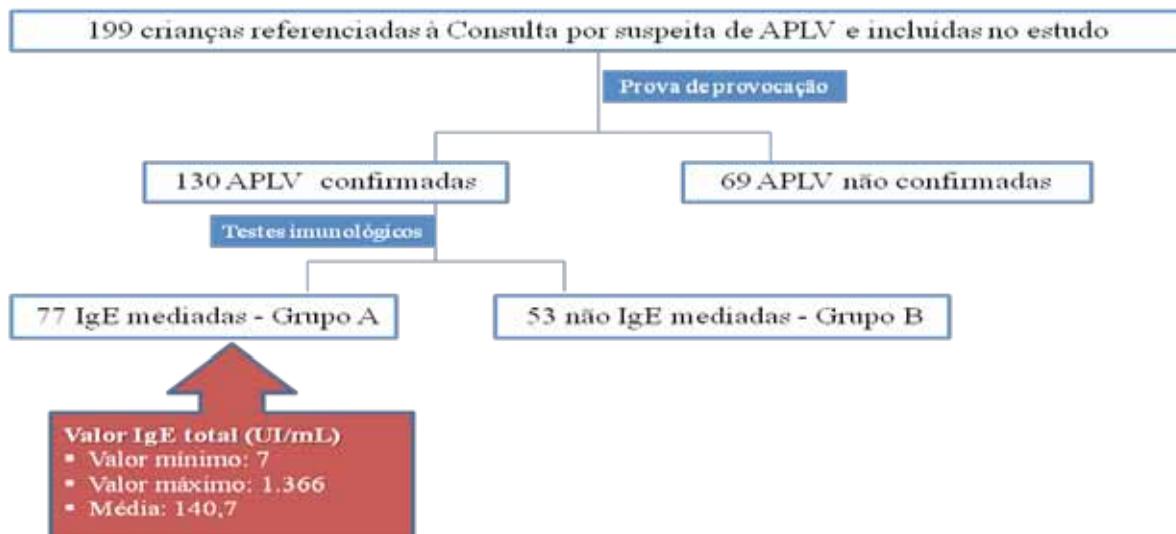


Fig. 2 - Representação esquemática da amostra.

comprovado que as crianças alimentadas com LM apresentam uma menor incidência de alergias, nomeadamente às PLV, torna-se necessário fomentar o aleitamento materno exclusivo.

Também se constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade de aparecimento dos primeiros sintomas, que foi inferior no grupo não IgE mediado ( $p = 0,025$ ). No entanto, visto esta diferença estar intimamente relacionada com o tempo de realização de LM exclusivo, não nos parece ter qualquer significado clínico. As idades de aparecimento dos primeiros sintomas estão de acordo com a grande maioria das séries publicadas<sup>8</sup>.

Os sintomas de APLV geralmente iniciam-se dentro de uma semana após introdução das PLV na dieta do lactente<sup>1,3,7</sup> tal como foi verificado em ambos os grupos. Os nossos dados também estão de acordo com outros estudos que indicam reacções mais precoces nos casos IgE mediados. Verificamos ainda que numa criança com APLV IgE mediada este intervalo foi de 42 dias. Este facto deveu-se a uma exposição intermitente e em baixa dose de PLV na dieta e à não identificação dos sintomas pelos prestadores de cuidados.

Em ambos os grupos constatou-se que a fórmula infantil foi o principal produto lácteo que desencadeou o quadro clínico. De salientar que o hidrolisado parcial foi o responsável em três casos. Este último dado confirma que estas fórmulas, não são verdadeiramente hipoalergénicas, podem induzir a sensibilização e não conduzem à tolerância. Desta forma, não estão indicadas como prevenção ou tratamento desta alergia alimentar. Nesta série não se verificou nenhum caso de APLV em lactente amamentado com LM exclusivo.

As manifestações mais comuns foram cutâneas, quer de forma isolada ou em associação, destacando-se a urticária e o angioedema, seguidas pelas manifestações gastrointestinais (vómitos e diarreia) e respiratórias (sibilância). Estas prevalências estão de acordo com outras séries<sup>5</sup>. As reacções IgE mediadas geralmente afectam mais de um órgão ou sistema. Assim, tal como observado em estudos similares onde as reacções IgE mediadas foram igualmente prevalentes, constatamos que 35% das manifestações do grupo A afectaram mais de um órgão ou sistema, contra apenas 17% no grupo B. De salientar ainda a confirmação de duas colites alérgicas por biopsia, em APLV não IgE mediadas, forma de apresentação característica neste tipo de reacção.

Na nossa amostra os sintomas observados durante a prova

Quadro 1 - Comparação do tempo de realização de aleitamento materno exclusivo, idade de aparecimento dos sintomas de APLV no intervalo entre a introdução de PLV na dieta do lactente e o aparecimento de sintomas nos grupos IgE mediada ( $n=77$ ) e não IgE mediada ( $n=53$ ).

| Variável  | Grupo           | Mediana | Desvio Padrão | Mín. | Máx. | P25 | P75 | p     |
|---|-----------------|---------|---------------|------|------|-----|-----|-------|
| Tempo de realização de LM exclusivo (semanas)                                   | IgE mediada     | 10      | 6,78          | 1    | 24   | 4   | 16  | 0,002 |
|   | Não IgE mediada | 5       | 5,85          | 1    | 24   | 2   | 11  |       |
| Idade de aparecimento dos sintomas (semanas)                                    | IgE mediada     | 10      | 5,99          | 1    | 24   | 4   | 13  | 0,025 |
|   | Não IgE mediada | 6       | 5,38          | 1    | 24   | 4   | 10  |       |
| Intervalo entre introdução de PLV na dieta e o aparecimento dos sintomas (dias) | IgE mediada     | 4       | 5,81          | 1    | 42   | 1   | 5   | 0,465 |
|   | Não IgE mediada | 5       | 4,90          | 1    | 21   | 1   | 7   |       |

Quadro 2 - Comparação dos sintomas iniciais de APLV nos grupos IgE mediado ( $n=77$ ) e não IgE mediado ( $n=53$ ).

| Sintomas iniciais                | IgE mediado | Não IgE mediado |
|----------------------------------|-------------|-----------------|
| Cutâneos                         | 39 (50,6%)  | 27 (50,9%)      |
| Urticária                        | 16 (20,8%)  | 11 (20,7%)      |
| Angioedema                       | 12 (15,6%)  | 9 (17%)         |
| Urticária + angioedema           | 11 (14,3%)  | 6 (11,3%)       |
| Dermatite atópica                | 0           | 1 (1,9%)        |
| Gastrointestinais (GI)           | 8 (10,4%)   | 12 (22,6%)      |
| Náuseas e vómitos                | 4 (5,2%)    | 3 (5,6%)        |
| Diarreia                         | 3 (3,9%)    | 2 (3,8%)        |
| Diarreia + distensão abdominal   | 1 (1,3%)    | 3 (5,6%)        |
| Rectorragia                      | 0           | 2 (3,8%)        |
| Má progressão ponderal           | 0           | 2 (3,8%)        |
| Respiratórios                    | 1 (1,3%)    | 1 (1,8%)        |
| Sibilância                       | 1 (1,3%)    | 1 (1,8%)        |
| Cutâneo + GI                     | 21 (27,3%)  | 8 (15,1%)       |
| Urticária + vómitos              | 10 (13%)    | 3 (5,6%)        |
| Angioedema + vómitos             | 8 (10,4%)   | 2 (3,8%)        |
| Urticária + diarreia             | 3 (3,9%)    | 3 (5,6%)        |
| Cutâneo + respiratório           | 4 (5,2%)    | 1 (1,9%)        |
| Urticária + sibilância           | 3 (3,9%)    | 1 (1,9%)        |
| Angioedema + sibilância          | 1 (1,3%)    | 0               |
| Desnutrição                      | 2 (2,6%)    | 4 (7,5%)        |
| Cutâneo + GI + respiratório      | 2(2,6%)     | 0               |
| Urticária + vómitos + sibilância | 2(2,6%)     | 0               |

de provocação oral foram semelhantes aos sintomas inaugurais (dado não mostrado).

É interessante verificar que apenas uma pequena percentagem das crianças do grupo A em que foi determinado o valor das IgE específicas para as principais PLV, este valor foi positivo, o que pode reforçar o facto deste tipo de estudo imunológico não ser adequado para estabelecer o diagnóstico de APLV.

A Europe Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) e a American Academy of Pediatrics (AAP) recomendam FEH como tratamento de primeira linha em crianças com APLV<sup>8-10</sup>. As fórmulas de soja, apesar de serem uma alternativa mais barata, não são recomendadas antes dos seis meses de vida, sobretudo em lactentes com APLV não IgE mediados<sup>12,14</sup>. No entanto no nosso estudo, registou-se uma percentagem significativa de crianças em que foi administrada fórmula de soja como alternativa às FEH. Este facto poderá resultar, quer da preferência dos pais, quer do melhor sabor, para além do menor custo destas fórmulas em relação às FEH.

Quadro 3 - Comparação entre a idade de aquisição de tolerância às proteínas de leite de vaca nos grupos IgE mediado (n=77) e não IgE mediado (n=53); p=0.533.

| Idade aquisição tolerância | Ig E mediado | Não IgE mediado | P     |
|----------------------------|--------------|-----------------|-------|
| < 12 meses                 | 11           | 12              |       |
| 12-24 meses                | 24           | 14              |       |
| 24-36 meses                | 8            | 3               |       |
| 3-4 anos                   | 1            | 3               | 0,533 |
| 4-5 anos                   | 3            | 1               |       |
| 5-8 anos                   | 1            | 0               |       |
| 8-12 anos                  | 1            | 0               |       |
| Intolerantes               | 28           | 20              |       |

Uma minoria das crianças, no nosso estudo, desenvolveu outras doenças alérgicas durante o período de seguimento, sendo que a asma foi a mais prevalente. Esta maior prevalência de desenvolvimento de outras condições atópicas nas alergias IgE mediadas, também é observada noutros estudos publicados<sup>2,3</sup>, o que apoia o facto de as APLV IgE mediadas poderem ser uma manifestação inicial de doença atópica<sup>3</sup>.

A tolerância é adquirida mais frequente e precocemente nas alergias IgE não mediadas<sup>1,2,5</sup>. No nosso estudo apesar das crianças adquirirem tolerância em cerca de dois terços dos casos em ambos os grupos, esta foi mais precoce no grupo B.

No grupo A, à data da tolerância, verificou-se a negatificação das IgE totais em 45%. Desta forma, não a consideramos um bom método de detecção de aquisição de tolerância ou como indicador para a realização de prova de tolerância.

Apesar de não ter sido objecto de estudo, verificou-se ao longo desta análise que em um terço das crianças com suspeita de APLV não se confirmou o diagnóstico. Perante um lactente com sintomatologia compatível com APLV, é essencial estabelecer o diagnóstico correcto. Esta situação poderá colocar a criança num risco nutricional desnecessário, para além de modificar os seus hábitos alimentares e aumentar os custos directos e indirectos com a Saúde<sup>4,7</sup>. Torna-se portanto evidente a necessidade da existência de um protocolo de diagnóstico e seguimento desta alergia. Por sua vez este dado pode ainda traduzir-se numa maior necessidade formativa dos profissionais de saúde. Como sugestão os autores propõem a promoção de ações de formação.

## CONCLUSÕES

Este estudo vem apoiar estudos similares quanto às principais diferenças entre as APLV IgE e não IgE mediadas, apesar da maioria das variáveis não apresentarem significado estatístico. As principais diferenças observadas na nossa amostra foram a existência de atopia em familiares de primeiro grau e as manifestações multissistémicas, mais prevalentes no grupo dos IgE mediados e a aquisição de tolerância mais precoce no grupo não IgE mediado. Os autores consideram essencial a utilização de estratégias de intervenção para a

promoção e manutenção do aleitamento materno exclusivo, visto que esta é a única forma de prevenção desta alergia alimentar.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

- BENHAMOU AH, TEMPLA MGS, BELLI DC, EIGENMANN PA: An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly* 2009;139(21-22):300-7
- BRILL H, MD, MBA, FRCPC: Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician* 2008;54:1258-64
- VANDENPLAS Y, BRUETON M, DUPONT C et al: Guidelines for diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8
- ORSI M, FERNANDEZ A, FOLLETT FR, et al: Alergia a la proteína de la leche de vaca: Proposta de guia para manejo de lo niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatric* 2009; 107(5):459-70
- DIAS A, SANTOS A, PINHEIRO JA: Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;10:1-5
- SHEK LPC, BARDINA L, CASTRO R, SAMPSON HA, BEYER K: Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912-9
- KNEEPKENS FCM, MEIJER Y: Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891-6
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formula. *Pediatrics* 2000;106:346-9
- AGGETT PJ, HASCHKE F, HEINE W et al: ESPGHAN Committee on Nutrition: Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993;82:314-9
- HOST A, KOLETZKO B, DREBORG S et al: Dietary products used in infant for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology(ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4
- BALLABRIGAA, MOYA M, MARTÍN EM et al: Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 2001;54:372-9
- BUSINCO L, BRUNO G, GIAMPIETRO PG: Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. *Am j Clin Nutr* 1998;68(suppl9):1447S-54S
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998;101:148-153
- AGOSTONI C, AXELSSON I, GOULET O et al: Soy protein infant formulae and follow-on formulae: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-361
- MURARO A, DREBORG S, HALKEN S et al: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatric Allergy Immunol* 2004;15:291-307
- KRAMER MS, KAKUMA R: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4
- LIJIA G, DANNAEUS A, FOUCARD T et al: Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infant up to 18 months of age: in vivo results. *Clin Exp Allergy* 1989;19:473-9