

CAPÍTULO 18

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v4.18>

HIPERSENSIBILIDADE A LEITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

HYPERSENSITIVITY TO MILK: A LITERATURE REVIEW

FERNANDO CLÁUDIO DA SILVA BEMERGUY

Graduado em Nutrição pela Universidade da Amazônia¹; Mestrando em Neurociências e Comportamento pela Universidade Federal do Pará².

ELIANE MESQUITA DE SOUZA

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Pará³; Mestranda em Neurociências e Comportamento pela Universidade Federal do Pará².

RAFAELLE DIAS GABBAY

Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário do Pará⁴; Mestranda em Neurociências e Comportamento pela Universidade Federal do Pará².

TAINÁ MARTINS MORAES

Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Pará³; Mestranda em Neurociências e Comportamento pela Universidade Federal do Pará².

ROBERTA DE ALMEIDA MENDES

Graduada em Psicologia pela Universidade Federal do Pará⁵; Mestranda em Neurociências e Comportamento pela Universidade Federal do Pará².

RESUMO

Objetivo: Analisar as publicações acerca de atualizações nos tratamentos nutricionais relacionados à hipersensibilidade ao leite. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a busca foi realizada nas bases de dados Pubmed e periódicos Capes, com as palavras-chave “Hipersensibilidade a Leite”, entre os anos de 2018 a 2022. Foram utilizados os critérios de inclusão: artigos on-line, disponíveis na íntegra e de forma gratuita, publicados nos idiomas português e inglês. **Resultados e Discussão:** Após aplicação dos critérios de inclusão, foram encontrados 20 artigos elegíveis ao estudo. Ao analisar o ano de publicação, foi constatado um aumento quantitativo de publicações ao longo dos anos, demonstrando o interesse da comunidade científica em pesquisar a temática aqui abordada. No que tange ao desenho de estudo, o enfoque das metodologias dos trabalhos aqui apresentados na pesquisa do tipo estudos clínicos com 70% (n = 14) e apenas 65% (n=13) utilizaram Teste de Provocação Oral para comprovação de alergia à proteína do leite de vaca (APLV). **Considerações Finais:** Diante do obtido, identificou-se um avanço no tratamento infantil e a necessidade de mais estudos sobre os mais variados ciclos da vida.

Palavras-chave: Hipersensibilidade a Leite; Hipersensibilidade Alimentar; Nutrição da Criança.

ABSTRACT

Objective: To analyze publications about updates on nutritional treatments related to hypersensitivity to milk. **Methodology:** This is an integrative literature review, the search was carried out in the Pubmed databases and Capes, with the keywords “Milk Hypersensitivity”, between the years from 2018 to 2022. The following inclusion criteria were used: online articles, available in full and free of charge, published in Portuguese and English. **Results and discussion:** After applying the inclusion criteria, 20 articles eligible for the study were found. When analyzing the year of publication, a quantitative increase in publications over the years was observed, demonstrating the interest of the scientific community in researching the theme addressed here. With regard to the study design, the focus of the methodologies of the works presented here in research of the type clinical studies with 70% (n = 14) and only 65% (n = 13) used Oral Provocation Test to prove cow’s milk protein allergy (CMPA). **Final considerations:** In light of what was obtained, an advance in child treatment was identified and the need for further studies on the most varied life cycles.

Keywords: Milk Hypersensitivity; Food Hypersensitivity; Child Nutrition.

1 INTRODUÇÃO

O termo alergia alimentar é utilizado para descrever as reações adversas, sejam elas dependentes de mecanismos imunológicos mediados por imunoglobulina E (IgE) ou não, podendo ocorrer por causa da ingestão e/ou do contato com determinado alimento, sendo um problema de saúde pública (Solé *et al.*, 2018). As reações mediadas por anticorpos, geralmente são caracterizadas por reações imediatas que podem acontecer em minutos ou até 2 horas após a exposição ao antígeno. Enquanto que as reações não mediadas por IgE, são reações que levam um maior tempo para acontecer, podendo se manifestar em 48 horas ou até 1 semana depois da ingestão de determinado alimento (Fiocchi *et al.*, 2010; Koletzko *et al.*, 2012).

De acordo com Nowak-Węgrzyn *et al.* (2009), o Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado (TPODCPC) é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da alergia a proteína do leite de vaca (APLV) e consiste na oferta do alimento sem conhecimento do médico e do paciente. No entanto, apresenta desvantagens como o tempo necessário para sua execução, os custos envolvidos, a necessidade de estrutura física adequada e de equipe multidisciplinar. Na ausência de ferramentas diagnósticas objetivas confiáveis, Koletzko *et al.* (2012) sugere a eliminação do leite de vaca por 4 semanas na avaliação clínica para o diagnóstico preciso de APLV.

Yeung *et al.* (2012) afirma que a imunoterapia oral com leite é um método eficaz para induzir a dessensibilização em pacientes com APLV mediada por imunoglobulina e também é eficaz na dessensibilização parcial de uma parcela dos pacientes, aumentando a margem de segurança em caso de exposição acidental. A influência dietética na expressão gênica é estuda

na nutriepigenômica e essa modificação é denominada de mecanismo epigenético, o qual possui efeitos positivos provocados pelos nutrientes, pela regulação da composição da microbiota intestinal e pela possível inovação em estratégias preventivas e/ou terapêuticas para doenças imunomediadas (Paparo *et al.*, 2014).

No Brasil, os dados sobre prevalência de alergia alimentar são escassos e limitados a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade à APLV (Solé *et al.*, 2018). Nas crianças, os efeitos negativos causados pela exposição ao leite de vaca podem ocorrer pela imaturidade do trato gastrointestinal (TGI), pela curta duração do aleitamento materno, pelo uso de leite de vaca integral e pela introdução de maneira precoce de alimentos industrializados (Caetano *et al.*, 2010; Saarinem *et al.*, 1999). Quando a amamentação não é possível, a opção mais segura é a utilização de fórmulas hipoalergênicas baseadas em proteínas extensamente hidrolisadas ou misturas de aminoácidos para lactentes e crianças pequenas na prevenção da APLV (Fiocchi *et al.*, 2010).

Na presença destas considerações iniciais apresentadas, emergiu a seguinte questão norteadora: Quais são as atualizações no tratamento nutricional relacionados a APLV? Assim, este estudo tem como objetivo analisar as publicações acerca de atualizações nos tratamentos nutricionais relacionados à hipersensibilidade ao leite.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Composta pelas seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora do estudo; 2) busca do material de forma *online* nas bases de dados; 3) coleta de dados dos estudos encontrados; 4) leitura crítica do material apanhado; 5) avaliação e categorização do conteúdo; 6) análise e compreensão dos estudos selecionados.

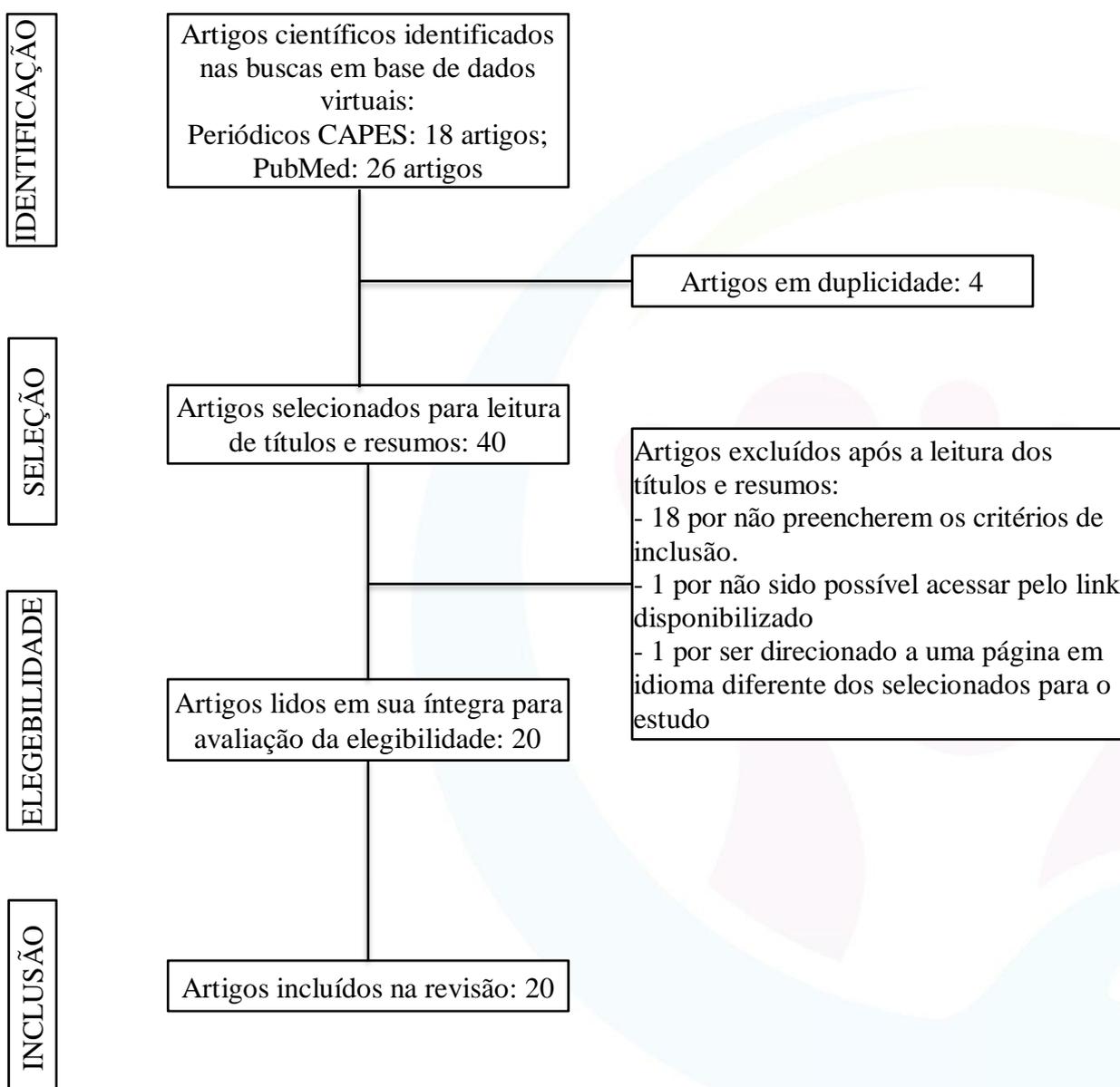
Os dados foram coletados durante o mês de janeiro de 2023. Como estratégia de investigação utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “hipersensibilidade a leite”, de forma a procurar de maneira ampla os registros mais recentes na literatura e sem delimitar uma faixa etária específica na tentativa de averiguar se seriam utilizadas abordagens diferentes de acordo com o ciclo da vida conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases. Belém, PA, Brasil, 2023.

Base de dados	Estratégia de busca
Periódicos CAPES	Hipersensibilidade a leite
PubMed	Milk Hypersensitivity

Foram utilizadas as bases de dados Periódicos CAPES e PubMed. Utilizaram-se como critérios de inclusão: artigos *online*, disponíveis na íntegra e de forma gratuita, publicados nos idiomas português e inglês, no período entre 2018 e 2022 e que contemplassem o assunto escolhido a ser estudado. Foram excluídos artigos que associassem APLV a outras patologias ou causas secundárias, revisões de literatura, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, capítulos de livro, *e-books*, cartas ao leitor e editoriais.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção da amostra dos artigos.



Fonte: Elaborada pelos próprios autores (2023)

Na figura 1, apresentam-se a triagem e o processo de seleção dos estudos avaliados até a amostra final. Os 20 artigos que compuseram a amostra foram agrupados no software Microsoft Office Excel para Mac 16.68. Sobre as fontes científicas, a plataforma PubMed

deteve 75% (n=15) da amostra. Ao analisar o ano de publicação, foi constatado um aumento quantitativo de publicações ao longo dos anos, nos anos 2018 foram contabilizados 5% (n=1) da amostra enquanto que os anos de 2021 e 2022 contribuindo com 30% (n=6) e 35% (n=7), respectivamente, demonstrando o interesse da comunidade científica em pesquisar a temática aqui abordada.

Em relação aos idiomas, 75% (n=15) dos artigos foram escritos em inglês demonstrando a prevalência da língua inglesa. No que tange ao desenho de estudo, o enfoque das metodologias dos trabalhos aqui apresentados na pesquisa do tipo estudos clínicos com 70% (n = 14) e apenas 65% (n=13) utilizaram Teste de Provocação Oral para comprovação de APLV.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em todos os artigos selecionados, a população amostral utilizada era composta por crianças. Outras limitações encontradas foram o reduzido número amostral, a curta duração no tempo de intervenção e a consequência de não se avaliado o possível impacto a longo prazo.

Soares *et al.* (2020) constatou que as reações adversas relacionadas ao leite de vaca, seja na forma de intolerância à lactose e/ou APLV, ocorriam com maior frequência entre as crianças. Enquanto Lupinek *et al.* (2019) demonstrou uma relação entre a quantidade de imunoglobulinas G (IgG) contra um alérgeno presentes no sangue das mães e a sensibilização alérgica de IgE contra o mesmo alérgeno nas crianças, ou seja, quanto maior o nível de anticorpos IgG presentes no sangue da mãe menor será a sensibilização alérgica da criança.

De Filippis *et al.* (2021) concluiu uma possível relação entre o aumento da inflamação característica de reações alérgicas e a produção de moléculas pró-inflamatórias e a capacidade reduzida de catabolizar polissacarídeos complexos, reforçando a importância do microbioma intestinal nas doenças alérgicas. A observação de níveis discretamente superiores a zero comprovou a acurácia diagnóstica da utilização das frações (α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína), tanto para dosagens das IgE como para diâmetro da pápula no teste cutâneo de leitura imediata no auxílio do diagnóstico da APLV em menores de três anos (Franco *et al.*, 2018).

Augusto *et al.* (2022) constatou que os lactentes em dieta de exclusão das proteínas do leite de vaca apresentaram um menor crescimento linear quando comparados com o grupo controle, sem restrição alimentar. Em contrapartida, a ingestão de ferro, zinco e vitamina D foi maior na parcela dos lactentes em tratamento de APLV e também foi observada uma demora maior na introdução de alimentos considerados com maior potencial alergênico nesse público.

A utilização da proteína do leite de vaca (PLV) na forma processada, terapia *baked*, auxilia numa melhor qualidade de vida do paciente ao proporcionar uma tolerância a diferentes preparações com PLV de maneira mais rápida (Leitão *et al.*, 2022). A utilização de fórmula com conteúdo reduzido de proteína e adição de oligossacarídeos do leite humano (2 fucosilactose e 1 lacto-n-neotrase), obteve resultados positivos no teste hipoalergénico, conseguiu suportar o crescimento normal em lactentes com APLV e auxiliou na formação de um ambiente intestinal ácido e protetor também reduziu os sintomas de APLV e o uso de medicamentos (Nowak-Wegrzyn *et al.*, 2019; Vandenplas *et al.*, 2022).

Foi comprovada a tolerabilidade, a hipoalergenicidade, a eficácia positiva no crescimento e a diminuição dos sintomas gastrointestinais, respiratórios e dermatológicos de uma nova fórmula de aminoácidos. Podendo ser uma eficiente opção dietética em pacientes que não respondem a fórmulas extensamente hidrolisadas, em pacientes com anafilaxia ou com formas graves de APLV (Fierro *et al.* 2020; Nocerino *et al.*, 2021b).

A avaliação da fórmula de caseína extensamente hidrolisada contendo o probiótico *L. rhamnosus* GG teve como resultado uma redução de manifestações atópicas e melhora no desenvolvimento de tolerância imunológica, além de proporcionar uma modulação mais forte dos mecanismos epigenéticos associados a uma maior taxa de aquisição de tolerância imunológica (Nocerino *et al.*, 2021a; Paparo *et al.*, 2019).

Ao testar uma fórmula de proteína de soro de leite amplamente hidrolisada, desenvolvida a partir de enzimas não suínas, não foi registrada nenhuma reação alérgica e foi comprovada sua influência positiva no crescimento adequado, tolerabilidade do trato gastrointestinal e no no tratamento de APLV mediada por IgE ou não (Dahdah *et al.*, 2022).

Chatchatee *et al.* (2021) comprovou a segurança da fórmula de aminoácido com uma mistura simbiótica específica, sua adequação nutricional para o manejo dietético de lactentes com alergia ao leite de vaca mediada por IgE e uma diminuição nas internações hospitalares por causa de infecções. A administração de preparação probiótica contendo uma mistura de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus casei* foi declarada como segura e benéfica em pacientes sensibilizados por alérgenos (Cukrowska *et al.*, 2021).

A utilização da imunoterapia oral demonstrou viabilidade, eficácia e segurança alergias alimentares graves e uma persistência longa com correlação entre a duração e eficácia, podendo ser utilizada na prática clínica (Maeda *et al.*, 2021; Sugiura *et al.*, 2020). Nishimura *et al.* (2022) relatou a possibilidade da utilização de uma mistura de pó contendo uma pequena quantidade de seis alimentos alérgicos (clara de ovo desidratada e pasteurizada, leite em pó,

trigo, soja, trigo sarraceno e amendoim) ser eficaz em crianças com sensibilização alimentar precoce.

D'Art *et al.* (2022) comprovou os benefícios e a segurança do programa “escada de leite” ao propiciar suporte terapêutico aos lactentes com APLV e da importância da administração de uma dose única de leite supervisionada por um profissional da saúde e como este fato proporciona uma maior tranquilidade e segurança para o paciente e sua família na progressão com introdução escalonada de leite cozido e produtos lácteos.

Ao avaliar os estágios da mudança de comportamento dos cuidadores de crianças com APLV, Ullmann *et al.* (2022) indicou como resultado que os cuidadores de crianças com APLV se encontram em estágios de ação e manutenção, sendo mais propensos a se envolver nos processos de mudança de comportamentos e hábitos, porém a falta de condições financeiras é o maior obstáculo para colocar em prática essas ações.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos artigos selecionados, foi possível aprofundar por meio da revisão bibliográfica no assunto proposto no artigo sob a visão de importantes autores aqui registrados e perceber a evolução no tratamento de APLV com a criação de novas fórmulas hipoalergênicas que não acarretaram em nenhum prejuízo ao desenvolvimento linear da criança e também diminuíram os sintomas característicos da APLV. Durante os períodos de intervenção, contudo se faz necessário produzir estudos que venham a definir o impacto das novas fórmulas hipoalergênicas na vida criança e fatores de risco relacionados a APLV.

Notou-se que os artigos incluídos nessa revisão não se restringiram a avaliar apenas a consistência das fórmulas, mas também a sua tolerabilidade, hipoalergenicidade e a influência no crescimento de crianças alérgicas a APLV. Além de investigarem outros fatores como a qualidade de vida dos cuidadores.

O resultado dessa revisão aponta que o tratamento nutricional voltado aos lactentes teve um desenvolvimento, porém foi percebido a necessidade de mais estudos verificando a influência da APLV nos mais diferentes ciclos da vida e a utilização de amostras maiores para comprovação dos resultados, além de estudos comparativos entre as fórmulas disponíveis no mercado para o público infantil.

REFERÊNCIAS

AUGUSTO, É. O. et al. Complementary feeding and nutritional status of infants on cow's milk proteins elimination diet. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 40, p. e20200429, 27 mai. 2022.

CAETANO, M. C. et al. Complementary feeding: inappropriate practices in infants. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 16 abr. 2010.

CHATCHATEE, P. et al. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, n. 2, p. 650- 658.e5, fev. 2022.

CUKROWSKA, B. et al. The Effectiveness of Probiotic Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1169, 1 abr. 2021.

DAHDAH, L. et al. Hypoallergenicity assessment of an extensively hydrolyzed whey-protein formula in cow's milk allergic infants. **Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 33, n. 6, p. e13814, jun. 2022.

D'ART, Y. M. et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme. **Allergy**, v. 77, n. 9, p. 2760–2769, set. 2022.

DE FILIPPIS, F. et al. Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 5958, 13 out. 2021.

FIERRO, V. et al. A well-tolerated new amino acid-based formula for cow's milk allergy. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 8, n. 2, p. 140–149, jun. 2020.

FRANCO, J. M. et al. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. **Jornal de Pediatria**, v. 94, p. 279–285, jun. 2018.

FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. **The World Allergy Organization Journal**, v. 15, n. 1, p. 100609, jan. 2022.

KOLETZKO, S. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 221–229, ago. 2012.

LEITÃO, L. M. B. P. et al. Fatores preditores do desfecho do Teste de Provocação Oral na Alergia à Proteína do Leite de Vaca: in natura vs. alimentos processados. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 1, maio 2022.

LUPINEK, C. et al. Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 2, p. 536–548, ago. 2019.

MAEDA, M. et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. **Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 70, n. 2, p. 223–228, abr. 2021.

NISHIMURA, T. et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: A randomized trial. **Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 71, n. 3, p. 345–353, jul. 2022.

NOCERINO, R. et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 232, p. 183- 191.e3, maio 2021.

NOCERINO, R. et al. Tolerability of a new amino acid-based formula for children with IgE-mediated cow's milk allergy. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 1, p. 151, 3 jul. 2021.

NOWAK-WEGRZYN, A. et al. Confirmed Hypoallergenicity of a Novel Whey-Based Extensively Hydrolyzed Infant Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1447, 26 jun. 2019.

NOWAK-WEGRZYN, A. et al. Work Group report: oral food challenge testing. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6 Suppl, p. S365-383, jun. 2009.

PAPARO, L. et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p. 4706–4719, 28 out. 2014.

PAPARO, L. et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 2828, 26 fev. 2019.

SAARINEN, K. M. et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 2, p. 457–461, ago. 1999.

SOARES, W. D. et al. Estado nutricional e qualidade de vida de crianças com reação adversa a alimentos assistidas pelo programa nacional de alimentação escolar. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 14, n. 90, p. 1107–1115, 2020.

SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, p. 7–38, 2018/01.

SUGIURA, S. et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. **Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 69, n. 4, p. 601–609, out. 2020.

ULLMANN, G. R. et al. Atitudes e práticas de cuidadores sobre a alergia ao leite de vaca segundo os estágios de mudança do comportamento. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 40, p. e2021133, 3 jun. 2022.

VANDENPLAS, Y. et al. Effects of an Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety and Infection Risk in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Multi-Center Trial. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 530, 26 jan. 2022.

YEUNG, J. P. et al. Oral immunotherapy for milk allergy. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 11, p. CD009542, 14 nov. 2012.