

Alergia a proteínas do leite de vaca altamente hidrolisadas em lactentes: Identificação e tratamento com uma fórmula à base de aminoácidos

D. de Boissieu, MD, P. Matarazzo, MD e C. Dupont, MD, PhD.

Da Unidade de Gastroenterologia, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, França.

Os autores não estão associados ao fabricante. O fabricante gentilmente forneceu a fórmula à base de aminoácidos aos autores.

Relatamos 13 casos de lactentes alérgicos a fórmulas à base de proteína altamente hidrolisada, que apresentavam sintomas digestivos crônicos. A alimentação com uma fórmula à base de aminoácidos diminuiu os sintomas e melhorou o ganho de peso. Uma provocação com a fórmula à base de proteína altamente hidrolisada produziu resultados positivos em todos os lactentes. A alergia a fórmulas à base de proteína altamente hidrolisada deve ser considerada em pacientes que são alérgicos ao leite de vaca e têm sintomas persistentes em uso de uma dieta com fórmula à base de proteína altamente hidrolisada. (J Pediatr 1997; 131: 744-7).

A alergia a fórmulas à base de proteína altamente hidrolisada (hidrolisado protéico) foi relatada em crianças com reações imediatas de hipersensibilidade sugestivas de alergia, tais como o choque anafilático^{1,3} ou diarreia com sangue.⁴

Além dessas reações, sintomas de evolução lenta vinculados a hidrolisados protéicos foram relatados em crianças com alergias alimentares múltiplas.⁵

Formulamos a hipótese de que a alergia aos hidrolisados protéicos pode não ser incomum em associação à alergia à proteína do leite de vaca, mesmo na ausência de reações severas imediatas ou alergias alimentares múltiplas. Para identificar a alergia ao hidrolisado protéico, prescrevemos uma fórmula infantil nutricionalmente completa à base de aminoácidos (Neocate) para

crianças com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca cujos sintomas persistiam com uma dieta à base de hidrolisado protéico. Entre 16 lactentes, detectamos alergia ao hidrolisado protéico em 13. A fórmula à base de aminoácidos comprovou ser eficaz na diminuição dos sintomas e melhorou o ganho de peso nesses lactentes.

METODOLOGIA

Pacientes

Dezesseis lactentes que tinham reações adversas à proteína do leite de vaca foram encaminhados a nossa unidade devido sintomas clínicos persistentes, apesar da eliminação da proteína do leite de vaca com uma dieta de substituição com hidrolisado protéico (Tabela 1).

Tabela I

Características clínicas dos pacientes no encaminhamento e durante a dieta com hidrolisado protéico e resultados dos testes de hipersensibilidade cutânea.

Nº do Paciente	Idade (meses)	Hidrolisado protéico utilizado	Sintomas iniciais								Resposta do teste de hipersensibilidade cutânea		
			Irritabilidade/Choro	Vômito	Diarreia	Recusa alimentar	Eczema SCORAD	Déficit no crescimento	Evento aparente de risco de vida	Rinite/Tosse	À proteína do leite de vaca	Ao hidrolisado protéico	
1	1	Soro do leite	++	+	-	-	-	-	-	++	-	-	NR
2	9	Soro do leite	++	-	++	-	42	++	-	-	-	+	-
3	8	Caseína	-	-	-	-	15	++	-	-	-	+	NR
4	8	Caseína	++	+	-	++	-	-	-	-	-	+	+
5	16	Caseína	+	-	++	++	-	++	-	++	+	+	+
6	4	Caseína	++	++	-	+	-	-	-	+	+	+	+
7	2	Soro do leite	++	+	++	++	-	++	-	-	+	-	-
8	8	Caseína	++	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
9	10	Caseína	+	+	-	+	-	++	++	-	+	+	NR
10	2	Soro do leite	++	++	++	-	-	-	-	-	+	+	NR
11	3	Soro do leite	-	++	++	-	-	++	-	-	+	-	-
12	7	Soro do leite	+	++	-	-	38	+	-	-	+	-	-
13	4	Soro do leite	++	-	-	+	45	+	-	-	+	+	+
14	3	Caseína	++	-	++	++	15	-	-	-	+	-	-
15	11	Soro do leite	+	-	++	++	-	-	++	-	+	+	NR
16	3	Soro do leite	++	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-

+, Sintomas menores; ++, sintomas maiores; -, resultados negativos; NR, não realizado.

**Alergia a proteínas do leite de vaca altamente hidrolisadas em lactentes:
Identificação e tratamento com uma fórmula à base de aminoácidos**

Tabela II

Resposta à dieta com uma fórmula à base de aminoácidos e à provocação oral com o hidrolisado protéico.

Nº do Paciente	Evolução dos sint. com fórmula à base de aminoácidos	Sintomas da provocação com o hidrolisado protéico									Tempo para o aparecimento dos sintomas
		Irritabilidade/Choro	Vômito	Diarréia	Recusa alimentar	Eczema	Perda de peso	Evento aparente de risco de vida	Rinite/Tosse	Urticária	
1	Melhora	+	-	-	+	-	-	++	-	-	1 h
2	Melhora	-	-	++	-	++	-	-	-	-	3 h
3	Melhora	-	-	-	+	++	+	-	-	-	2 dias
4	Melhora	++	-	-	++	-	-	++	-	-	1 h
5	Melhora	++	-	+	+	-	+	-	++	-	1 dia
6	Melhora	-	++	-	+	-	-	-	-	+	2 h
7	Melhora	+	+	-	++	-	+	-	+	-	1 dia
8	Melhora	++	-	-	++	-	+	-	-	-	1 dia
9	Melhora	++	++	-	+	-	-	-	-	-	3 h
10	Melhora	-	+	++	-	-	-	-	-	-	2 h
11	Melhora	-	++	-	++	-	+	-	-	-	2 dias
12	Melhora	-	-	-	-	+	-	-	-	++	1 h
13	Melhora	-	-	-	-	+	-	-	-	+	1 h
14	Discordante	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	Inalterado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	Inalterado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Reações imediatas foram analisadas durante a provocação alimentar duplo-cega controlada por placebo.
+, Sintomas menores; ++, sintomas maiores; -, resultados negativos.

Todos foram tratados para refluxo gastroesofágico e sete receberam Antagonistas-H₂ (15 mg/kg/dia) para o tratamento da esofagite. Os eventos aparentes de risco de vida relatados foram episódios de palidez e hipotonia, que ocorreram após a alimentação. Lesões de dermatite atópica foram avaliadas pelo índice SCORAD.⁶ O déficit no crescimento esteve presente em nove dos lactentes, com índice de peso corpóreo abaixo de 90% em seis lactentes. Os níveis totais de IgE estavam normais em todos, exceto em dois lactentes que tinham eczema. A proteína do leite de vaca foi indetectável pelos testes radioalergoabsorventes em todos, exceto um lactente (*score* 1, caso 12). Nove lactentes foram alimentados exclusivamente com um hidrolisado protéico. Nos outros, a dieta livre de proteína do leite de vaca foi diversificada, embora dois a cinco alimentos tivessem sido excluídos das dietas de seis lactentes, devido respostas positivas aos testes de hipersensibilidade cutânea e resultados positivos da provocação oral.

Um teste de permeabilidade intestinal foi realizado, de acordo com o método descrito por Dupont e colaboradores⁷, antes do uso da fórmula à base de aminoácidos. Os resultados foram expressos como a relação entre lactitol e manitol oral excretados (relação entre L/M, porcentagem). Os pacientes receberam subsequentemente fórmula à base de aminoácidos sem qualquer modificação em suas dietas ou tratamento do refluxo gastroesofágico. Um segundo teste de permeabilidade intestinal foi realizado 1,5 meses após (faixa, 1 a 3 meses), antes da provocação oral com o hidrolisado protéico usado previamente. A provocação foi precedida por um contato do hidrolisado protéico com os lábios dos lactentes. Se nenhuma reação ocorresse, 80 ml de hidrolisado protéico eram adicionados à fórmula à base de aminoácidos de modo duplo-cego, controlado por placebo.

Se reações adversas imediatas ocorressem, o lactente recebia a prescrição da fórmula à base de aminoácidos e era dispensado do estudo. Na ausência de reação imediata, a criança recebia a prescrição de realimentação progressiva com hidrolisado protéico por pelo menos 2 semanas e era dispensada. Os pais registravam os sintomas da criança e estes eram avaliados diariamente por telefone e por consulta 2 semanas mais tarde.

RESULTADOS

Em 13 lactentes, a alimentação com fórmula à base de aminoácidos induziu o desaparecimento dos sintomas não-cutâneos em 3 dias e melhorou o eczema (SCORAD: 16 ± 12 vs 35 ± 13, *p* < 0,05). Todos esses lactentes ganharam peso e o aumento no índice de peso corpóreo após a alimentação com a fórmula à base de aminoácidos foi estatisticamente significativo (97,9% ± 5,1% vs 90,2% ± 7,2%, *p* < 0,001).

Nesses 13 lactentes a provocação com hidrolisado protéico produziu resultados positivos (Tabela II). Reações adversas, consistindo de pelo menos dois sintomas, ocorreram durante a provocação alimentar duplo-cega, controlada por placebo em oito lactentes. Nos cinco lactentes sem reações imediatas, a realimentação com o hidrolisado protéico induziu o reaparecimento dos sintomas em 2 dias. Embora tivesse sido pedido que uma dieta com hidrolisado protéico fosse mantida por pelo menos 2 semanas, os pais não conseguiram tolerar a exacerbação progressiva dos sintomas e a perda de peso; portanto, a fórmula à base de aminoácidos foi substituída em 10 ± 2 dias da dispensa, com uma diminuição imediata nos sintomas e melhora no ganho de peso. Nas crianças que reagiram ao hidrolisado protéico, um aumento da permeabilidade

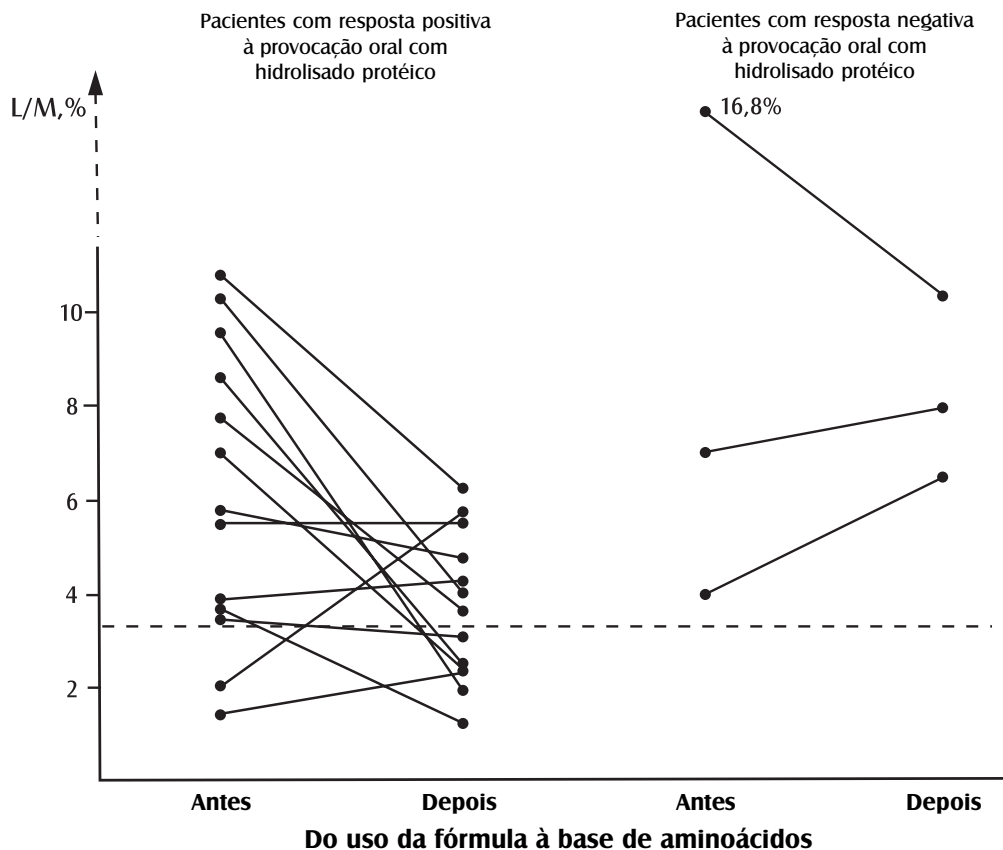


Figura: Testes de permeabilidade intestinal realizados sob a dieta com hidrolisado protéico e após o uso da fórmula à base de aminoácidos. A relação entre L/M indica a relação de eliminação urinária do lactitol e do manitol ingeridos na mesma dosagem. A *linha pontilhada* indica o limite superior da faixa de normalidade.

da mucosa foi observado em 11 lactentes (85%), que decresceu após o uso da fórmula à base de aminoácidos (relação entre L/M: $3,8\% \pm 1,6\%$ vs $6,1\% \pm 3,2\%$, $p < 0,05$) (Figura).

Em três crianças, nenhuma diminuição nos sintomas foi observada com a fórmula à base de aminoácidos e as lesões cutâneas pioraram no paciente 14 (SCORAD: 27 vs 15). Os resultados da provocação com o hidrolisado protéico foram negativos nessas três crianças.

DISCUSSÃO

Em nossa opinião, um diagnóstico de alergia a hidrolisado protéico requer em primeiro lugar a instituição de uma dieta à base de aminoácidos, que permite que os sintomas desapareçam e, então, realiza-se uma provocação oral confirmando-se o diagnóstico se a resposta for positiva.

Todos os lactentes que exibiram uma boa resposta à dieta à base de aminoácidos tiveram um resultado positivo quando provocados com o hidrolisado protéico. Este estudo enfatiza o possível sub-reconhecimento da alergia a hidrolisado protéico. Sua frequência é desconhecida, especialmente em virtude da falta de resposta clínica ao hidrolisado protéico em lactentes com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca ser raramente abordada, apesar de sua frequência na prática clínica. A β -Lactoglobulina pode ser detectada em hidrolisados protéicos em uma quantidade equivalente à do leite materno.⁸ A alergia à proteína do leite de vaca em lactentes alimentados exclusivamente ao peito tem sido relatada com uma prevalência de 0,37% em uma população na qual a alergia à proteína do leite de vaca equivale a 1,9%.⁹

Pode-se considerar que as crianças alimentadas ao peito que reagem a quantidades mínimas de proteína do leite de vaca no leite materno poderiam reagir às mesmas quantidades contidas no hidrolisado protéico. De acordo com essa hipótese, a prevalência de alergia ao hidrolisado protéico em crianças com alergia à proteína do leite de vaca poderia alcançar 19%.

Este cálculo provavelmente superestima a incidência de alergia a hidrolisado protéico mas é reforçado pela definição das fórmulas para alergia à proteína do leite de vaca, que têm que ser seguras para 90% dos pacientes¹⁰: Essa premissa confirma o fato de pelo menos 10% dos lactentes com alergia à proteína do leite de vaca reagirem aos hidrolisados protéicos.

O reconhecimento da alergia ao hidrolisado protéico e o uso de uma dieta alternativa de aminoácidos é um método seguro de tratamento, levando ao desaparecimento dos sintomas e ganho de peso significativo. Este último provavelmente resulta da redução dos sintomas digestivos, mas também possivelmente da melhor função intestinal. A alta permeabilidade intestinal de alguns dos lactentes na admissão, sugerindo disfunção crônica do intestino delgado,¹¹ e sua diminuição após a eliminação do hidrolisado protéico nos pacientes com alergia a este tipo de fórmula, apóia esta hipótese. Isolauri e colaboradores¹² relataram que o crescimento de lactentes com alergia à proteína do leite de vaca e alergias alimentares múltiplas foi ótimo com a fórmula à base de aminoácidos, comparado a uma dieta com hidrolisado protéico. O efeito da fórmula à base de aminoácidos sobre o ganho de peso demonstrado nesta população provavelmente indicou a ocorrência, pelo menos em alguns pacientes, de alergia a hidrolisado protéico. De fato, 20% a 30% dos lactentes exibiram reação cutânea ao hidrolisado protéico, embora não tenha sido comprovado.

Dados atuais sugerem que a alergia a hidrolisado protéico não é incomum em lactentes. O diagnóstico deve ser considerado na presença de sintomas digestivos ou atraso no crescimento e desenvolvimento em lactentes com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca que não respondem ao hidrolisado protéico. Uma dieta com fórmula à base de aminoácidos é uma alternativa segura.

1. Ellis MH, Short JA, Heiner DC. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991; 118:74-7.
2. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991; 118:71-4.
3. Schwartz RH, Amonette MS. Cow milk protein hydrolysate infant formula not always "hypoallergenic" [letter]. *J Pediatr* 1991; 119:839.
4. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:909-10.
5. Hill DJ, Cameron DJS, Frabcis DEM, Gonzalez-Andaya AM, Hoshing CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:386-94.
6. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186:23-31.
7. Dupont C, Barau E, Molkhou P, Barbet JP, Dehenin L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:459-65.
8. Mäkinen-Kiljunen S, Palosuo T. A sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for determination of bovine β -lactoglobulin in infant feeding formulas and in human milk. *Allergy* 1992; 47:347-52.
9. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr* 1979; 68:853-9.
10. Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate in children with cow's milk allergy. *J. Pediatr* 1991; 118:520-5.
11. Ford RPK, Menzies IS, Walker-Smith JA, Phillips AD, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:568-74.
12. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127:550-7.

Support é uma empresa que pertence à Nutricia International B.V. / Holanda, líder na Europa em nutrição infantil, com mais de 100 anos de experiência e pesquisa em nutrição.

Nota importante: O leite materno é o melhor alimento para o bebê, e até o 6º mês deve ser oferecido como fonte exclusiva de alimentação, podendo ser mantido até os 2 anos de idade ou mais. As gestantes e nutrizes devem ter uma alimentação adequada. O uso de mamadeiras, bicos e chupetas pode dificultar o aleitamento materno, principalmente quando se deseja manter ou retornar à amamentação; e o seu uso desnecessário ou inadequado pode trazer prejuízos à saúde do lactente, além de custos desnecessários.

Material técnico-científico destinado exclusivamente a profissionais de saúde, obedecendo rigorosamente à "Norma Brasileira para Comercialização de Alimentos para Lactentes" vigente (Resolução nº 31, de 12 de outubro de 1992).

