

A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO DE DESSENSIBILIZAÇÃO NA ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA (APLV)

Barbara Cavenaghi¹, Mariana Regina Azanha Sanches¹, Prof.Dra Susana Nogueira Diniz²

1. Graduated in Biomedicine at Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, Brazil
2. Professora Doutora da Universidade Bandeirante Anhanguera, São Paulo, Brazil (dinizsusana@gmail.com)

Recebido em: 30/09/2013 – Aprovado em: 08/11/2013 – Publicado em: 01/12/2013

RESUMO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é uma reação de hipersensibilidade provocada pelas diversas proteínas presentes no leite de vaca. As doenças alérgicas são complexas e multifatoriais, o seu aparecimento e as manifestações clínicas dependem da interação de vários fatores, como o tipo de resposta imunológica envolvida (mediadas ou não por IgE). A APLV é principalmente, uma doença característica da infância e seus sintomas se desenvolvem logo nos primeiros anos de vida. A confirmação diagnóstica é de extrema importância, pois é através dela que será direcionado o tratamento. Geralmente o tratamento adotado é a exclusão do leite de vaca da dieta o que não impede o aparecimento de reações graves quando em contato acidental com o alimento. Devido ao fácil acesso aos inúmeros alimentos que usam leite de vaca em sua composição é que imunoterapias como a dessensibilização oral vem sendo adotada. Dentro deste contexto, será discutido a importância da dessensibilização e os benefícios que essa imunoterapia tem apresentado.

PALAVRAS-CHAVE: Alergia ao leite de vaca, alergia a alimentos, dessensibilização oral.

THE IMPORTANCE OF DESENSITIZATION IN TREATING COW'S MILK PROTEINS ALLERGY (CMPA).

ABSTRACT

Cow's milk proteins allergy (CMPA) is a hypersensitivity reaction caused by different proteins present in cow's milk. Allergic diseases are complex and multifactorial, and its onset and clinical manifestations depends on the interaction of various factors, such as the type of immune response involved (that may be mediated or not by IgE antibody). CMPA is mainly a disease of childhood and their characteristic symptoms develops in the first years of life. Diagnostic confirmation is of utmost importance, since it is through it that patients will be directed to the treatment. Usually, the chosen treatment is the exclusion of diet cow milk, which does not prevent the onset of severe reactions when incidental contact with food. Due to easy access to numerous foods using cow's milk in its composition immunotherapies as oral desensitization has been adopted. Within this context, in this work will be presented the importance of the desensitization and the benefits that this immunotherapy has shown.

KEYWORDS: Cow's milk allergy, food allergy, oral desensitization.

INTRODUÇÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é principalmente uma doença da infância, uma vez que é a primeira proteína que geralmente entra em contato com os lactantes fora o aleitamento materno. É chamada de hipersensibilidade alimentar, que é uma reação adversa do organismo aos alimentos ingeridos. São caracterizados por reações mediadas pelo sistema imune contra antígenos, normalmente proteicos, presentes nos alimentos que são consumidos (FERREIRA & SEIDMAN, 2007). Muitas vezes as alergias são confundidas com intolerâncias, devido a semelhança de sintomas gastrointestinais. Apesar da intolerância à lactose também ser uma reação anormal a ingestão do leite, esta não é mediada pelo sistema imune e normalmente está associada a defeitos metabólicos do organismo relacionado com a absorção da lactose, como, por exemplo, defeitos na produção de lactase (SOLÉ et al., 2008).

As reações de hipersensibilidade a alimentos são classificadas dependendo dos mecanismos imunes envolvidos, que podem ser mediados por IgE (Imunoglobulina E) e são reações imediatas, com sintomas que aparecem em alguns minutos; não mediadas por IgE, as reações mais comuns são mediadas por células e os sintomas são mais tardios, podendo demorar de horas até alguns dias; e por fim as reações mistas, que são mediadas por IgE e células (como os linfócitos T) (FIOCCHI et al., 2010).

As APLV parecem estar aumentando com o passar dos anos e os estudos apontam que o aumento de exposição aos antígenos bem como o aumento no relato dessa doença tem contribuído com esse aumento, além disso, as APLV acometem mais crianças do que adultos. Com o intuito de resolver este impasse que acomete tantas crianças é que a imunoterapia de dessensibilização vem sendo adotada (SOLÉ et al., 2008).

Apesar de ser um novo método no qual ainda há controversas e geralmente é desencorajada por expor o paciente ao risco de uma reação grave e a possibilidade de uma reação anafilática, estudos apontam que, a dessensibilização gera resultados positivos no tratamento de crianças com APLV, onde cerca de 80% das crianças tratadas conseguem adquirir tolerância parcial ou total ao leite de vaca (GARCÍA et al., 2012).

Ainda é fundamental o aprofundamento no conhecimento desta imunoterapia e é com este intuito que este trabalho pretende abordar conhecimentos teóricos sobre a dessensibilização à APLV e resumir os mais recentes estudos desenvolvidos na abordagem deste assunto.

ALERGIA ALIMENTAR – ASPECTOS GERAIS

Alergia é um termo usado para se referir às doenças em que ocorre resposta imunológica a antígenos ambientais, que causam disfunção do organismo levando à inflamação tecidual e é classificada como reação de hipersensibilidade (TERR, 2004). Existem quatro tipos básicos de reações de hipersensibilidade: hipersensibilidade do tipo I ou mediada por Imunoglobulina E (IgE); tipo II (reações citotóxicas mediadas por anticorpos); tipo III (mediada por imunocomplexos); tipo IV (mediada por célula T). As reações do tipo I são as mais bem caracterizadas e representam as clássicas reações alérgicas imediatas. Os três outros tipos são

coletivamente descritos como reações IgE não mediadas e são menos bem compreendidos (ABBAS et al., 2012b).

O termo alérgeno é usado para definir antígenos que desencadeiam esse tipo de resposta imunológica, podem ser proteínas, polipeptídios, ácidos nucleicos, entre outros e podem ser estruturas complexas que contêm um ou mais sítios de ligação e cada sítio provoca a formação de anticorpos diferentes. Os antígenos acessam o organismo via inalação, ingestão ou penetração pela pele e desencadeiam diferentes manifestações clínicas (TERR, 2004).

Na alergia alimentar ocorre uma resposta imunológica devido à exposição a determinadas substâncias alimentares inócuas para a maioria dos indivíduos, provocada por um erro no sistema imunológico. Em indivíduos alérgicos o sistema imune não é capaz de diferenciar as substâncias nocivas das inócuas e geram anticorpos contra uma ou várias dessas substâncias inofensivas, desencadeando a reação alérgica (ABBAS et al., 2012b).

O SISTEMA IMUNE

O sistema imunológico tem como função reconhecer agentes agressores e defender o organismo da sua ação, sendo constituído por órgãos, células e moléculas especializadas que asseguram essa proteção. Geralmente quando os patógenos interagem com células do sistema imunológico eles são eliminados do organismo sem provocar grandes danos (MALE, 2003).

De maneira geral as respostas do sistema imunológico podem ser divididas em duas categorias: imunidade inata e imunidade adaptativa. A principal diferença entre esses dois tipos de imunidade é que a adaptativa é altamente específica e se torna cada vez mais eficiente após cada encontro com um determinado patógeno, adquirindo “memória” contra o agente infeccioso. Por outro lado a imunidade inata, apesar de não se alterar a cada exposição repetida a um agente infeccioso, é de grande importância, pois é a primeira linha de defesa do nosso organismo (ABBAS et al., 2012c).

Imunidade inata

A imunidade inata consiste em mecanismos de defesa celular e bioquímico que já existiam antes do estabelecimento de uma infecção e que estão programados para responder rapidamente a infecções. Esses mecanismos reagem apenas contra micro-organismos, não apresentam respostas contra substâncias não infecciosas, e respondem essencialmente da mesma maneira a sucessivas infecções. Os componentes principais da resposta imune inata ou natural são as barreiras físicas (epitélio de superfícies mucosas) e químicas (suor, baixo pH do trato gastrointestinal, líquido surfactante do pulmão), as células fagocíticas (neutrófilo e macrófago) e células matadoras naturais ou *Natural Killer* (NK), proteínas do sangue (membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação) e as citocinas, que recrutam e ativam leucócitos e produzem alterações sistêmicas que potencializam a resposta antimicrobiana (ABBAS et al., 2012c).

Imunidade adaptativa

Na imunidade adaptativa o sistema imunológico desenvolve imunidade altamente específica e altamente eficaz contra bactérias, vírus, toxinas, partículas estranhas e tecidos de outros indivíduos ou animais (HELBERT, 2007).

A imunidade adquirida (adaptativa) depende de dois mecanismos intimamente relacionados entre si: a imunidade humoral e a celular. A imunidade humoral tem a capacidade de produzir proteínas chamadas anticorpos, que tem a capacidade de recobrir e neutralizar o agente invasor. Já a imunidade celular é composta por células especializadas com capacidade de reconhecer, sequestrar e eliminar vários tipos de micro-organismos e substâncias prejudiciais, além de auxiliar o desenvolvimento da imunidade humoral, ou ainda diminuir e bloquear a resposta imune contra antígenos não prejudiciais, como no caso dos antígenos alimentares. (MALE, 2003).

Células do sistema imune

Entre as células do sistema imunológico, encontramos os glóbulos brancos, também chamados de leucócitos. Existem vários tipos de glóbulos brancos, com funções imunológicas específicas e diferenciadas, nomeadamente são: neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos, basófilos, mastócitos e linfócitos. Os linfócitos são as únicas células do corpo capazes de reconhecer e distinguir especificamente diferentes determinantes antigênicos e, portanto, são responsáveis pelas duas características que definem a resposta imune adquirida, ou seja, a especificidade e a memória (ABBAS et al., 2012a).

Os linfócitos podem ser de dois tipos: linfócitos T e linfócitos B. Linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos, em resposta a elementos estranhos e estes sintetizam anticorpos, também chamados de Imunoglobulinas (Igs), para combater os elementos invasores. Este tipo de resposta imunológica designa-se por imunidade humoral. Já os linfócitos T são responsáveis pela resposta imunológica designada como imunidade celular, são variados e possuem uma enorme rede de funções (PARSLOW & BAINTON, 2004).

Os linfócitos T são divididos em: TCD4, também conhecidos como células T *helper* (Th) e são o elemento vigilante que alerta o sistema imunológico para a necessidade de lutar contra o visitante indesejado através da síntese de substâncias químicas (as citocinas); e TCD8, também nomeadas como células citotóxicas, que são aqueles que destroem as células que estiverem infectadas (PARSLOW, 2004).

Os fagócitos consistem de células que tem uma linhagem cuja principal função é a fagocitose, que, além de neutralizar, internalizar e destruir partículas incluindo agentes infecciosos, são as células responsáveis pela resposta imune inata (MALE, 2003).

Os neutrófilos são células fagocíticas, sendo a primeira célula a chegar ao local de infecção. São numerosos e atuam na defesa do organismo contra processos infecciosos através de propriedades que lhe são próprias como: motilidade, quimiotaxia, fagocitose, ação bactericida e digestão de micro-organismos (AZEVEDO, 2008).

Os eosinófilos constituem um grupo especializado de leucócitos e possuem um papel importante no sistema imune liberando toxinas combatendo principalmente agentes que não podem ser fagocitados. As substâncias produzidas de sua ação também ajudam a diminuir a resposta inflamatória (AZEVEDO, 2008).

Os basófilos e os mastócitos são células que possuem grânulos no seu citoplasma contendo uma série de mediadores, como a histamina, as interleucinas (IL) e os leucotrienos, que produzem inflamação nos tecidos, estes mediadores são liberados quando as células são ativadas. Os mastócitos se situam próximos aos vasos sanguíneos em todos os tecidos, e alguns dos mediadores agem nas células das paredes dos vasos. Os basófilos são funcionalmente semelhantes aos mastócitos, mas são células circulantes. Essas células têm um papel fundamental no desenvolvimento das manifestações clínicas na alergia alimentar (ABBAS et al., 2012a).

Na prática há uma grande interação entre o sistema imune inato e o adaptativo, entre as células fagocíticas e os linfócitos. Nas fases iniciais da infecção há o predomínio de respostas inatas enquanto que nas fases mais tardias há o predomínio das respostas adquiridas, tudo isso faz com que a resposta imunológica se torne muito mais eficiente no combate a patógenos (ABBAS et al., 2012a).

Os mecanismos que desencadeiam a alergia

Reações alérgicas, em geral, são reações de hipersensibilidade do tipo I (imediate) e são definidas como reações imunológicas que se desenvolvem rapidamente logo após a ligação do antígeno com anticorpo presente na superfície de mastócitos ou basófilos de indivíduos previamente sensibilizados (MITCHELL et al., 2012).

A sensibilização se dá pelo primeiro contato do antígeno com o organismo, reconhecimento desses antígenos por células ou moléculas especializadas e indução da resposta contra o possível patógeno, além da produção de células de memória especializadas. Nas alergias alimentares, em específico, a sensibilização aos alérgenos alimentares desencadeia a proliferação de linfócitos B. Essa proliferação é altamente dependente de linfócitos Th2 e suas citocinas, como as interleucinas (IL), IL-4 e IL-5. Com a ativação dos linfócitos B há grande produção de anticorpos IgE, que se ligam a receptores específicos de alta afinidade presente na membrana dos mastócitos e basófilos (MITCHELL et al., 2012).

Em um segundo contato com o mesmo antígeno, os mastócitos e basófilos que apresentam IgE específica na sua superfície podem entrar em contato com o antígeno e provocar assim a liberação dos seus grânulos, ricos em mediadores da inflamação (HELBERT, 2007).

Devido a IgE estar ligada aos receptores dos mastócitos e a degranulação ter seus eventos desenvolvidos rapidamente, as consequências da reação de hipersensibilidade do tipo I surgem em questão de minutos. Esses efeitos consistem em edema do tecido, secreção de muco e contração da musculatura lisa. Quando ocorre exposição ao antígeno localizada, os efeitos causam sintomas locais, porém se o alérgeno cair na circulação os efeitos são disseminados (HELBERT, 2007).

CONTATO DOS ALÉRGENOS ALIMENTARES COM O ORGANISMO

Os seres humanos ao longo de suas vidas ingerem uma grande variedade de alimentos, maior que qualquer outra espécie viva. Devida essa diversificação de alimentos na dieta do ser humano, encontra-se uma enorme quantidade de diferentes proteínas, muitas das quais são potencialmente imunogênicas. À medida que o alimento entra em contato com o trato gastrointestinal as proteínas são degradadas em peptídeos cada vez menores tornando-se uma fonte potencial para

apresentação ao sistema imune. Apesar da grande variedade de alimentos que os seres humanos ingerem, a Imunoglobulina E (IgE) é produzida contra uma porção bem menor das proteínas consumidas (PEREIRA et al., 2008).

Em condições normais, a reação alérgica a alimentos é evitada, pois o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema imunológico formam uma barreira impedindo a absorção da maioria dos antígenos. Os mecanismos de defesa do TGI podem ser inespecíficos e específicos (PEREIRA et al., 2008).

Os mecanismos de defesa inespecíficos são formados pela barreira mecânica do próprio epitélio intestinal, pela firme junção entre as células epiteliais, a flora intestinal, que contribui atuando no processamento de antígenos alimentares, o ácido gástrico que desnatura proteínas diminuindo os possíveis sítios de ligação de anticorpos, as secreções biliares e pancreáticas ricas em enzimas digestivas e o próprio muco e motilidade intestinal, que facilita aderência e eliminação de patógenos e toxinas (SOLÉ et al., 2008).

Os mecanismos de defesa específicos são os mecanismos imunológicos propriamente ditos, que englobam: o tecido linfóide associado ao TGI (GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*) e seus componentes e a IgA (Imunoglobulina A) secretora (SOLÉ et al., 2008). O GALT é o local onde encontram-se o maior número de macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, linfócitos T e B, e é o local onde ocorre a maior produção de anticorpos do organismo (PEREIRA et al., 2008).

A apresentação antigênica na mucosa do TGI ocorre pela captação dos antígenos pelas células M, células epiteliais presentes no TGI que possuem a função específica de capturar e transportar os antígenos para serem reconhecidos e apresentados pelas células dendríticas (DC), ou também chamadas de células apresentadoras de antígeno (CAA), que apresentam os antígenos às células T *helper naive* (Th0) presentes no GALT. Dependendo da alergenicidade e das células que estarão presentes no momento da apresentação dos antígenos, as células Th0 podem se diferenciar em diferentes tipos de linfócito T auxiliares (Th) (STROBER & FUSS, 2004).

Preferencialmente os tipos de linfócito Th2 são os que promovem a ativação e diferenciação dos linfócitos B para a produção de IgE e é este mecanismo que está presente na maioria das pessoas com alergia alimentar, o tipo IgE mediado. Por outro lado a ativação de células T regulatórias (Treg) pelas células dendríticas resulta no desenvolvimento de tolerância oral (SOUZA et al., 2010).

Os mecanismos imunopatológicos da APLV IgE não mediada ainda são pouco compreendidos. Uma série de mecanismos parecem estar relacionados, incluindo: reações mediadas por células T helper 1 (Th1), com ativação de células inflamatórias; formação de complexos imunes levando à ativação do complemento; e interações entre células T, mastócitos e neurônios induzindo alterações funcionais na musculatura lisa e motilidade intestinal. (CRITTENDEN & BENNETT, 2005).

Estudos indicam que os mecanismos por células T atuam através da secreção de interferon-gama (INF- γ) que promove a ativação de eosinófilos, mastócitos, basófilos e principalmente macrófagos. Macrófagos ativados são capazes de secretar mediadores vasoativos (leucotrienos) e citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral alfa – TNF- α) que aumentam a fagocitose e estimulam as células epiteliais a liberarem mais citocinas, substâncias quimiotáticas e outros mediadores pró-inflamatórios. Este mecanismo resulta em inflamação celular crônica e, finalmente, em sintomas típicos da alergia alimentar. Quando o processo inflamatório é localizado a nível gastrointestinal, a fagocitose pode contribuir para um

aumento da permeabilidade epitelial levando, assim, a uma maior exposição aos antígenos proteicos do leite (FIOCCHI et al., 2010).

Indução da tolerância oral

O TGI está constantemente exposto a substâncias antigênicas, como as presentes nos alimentos e na microbiota intestinal, que podem levar a respostas imunológicas desnecessárias e prejudiciais. Entretanto, em indivíduo saudável, essas respostas são normalmente inibidas por um mecanismo conhecido como tolerância oral, que torna o sistema imunológico das mucosas incapaz de responder a antígenos orais (STROBER & FUSS, 2004).

O desenvolvimento de tolerância oral depende de alguns fatores, que podem estar relacionados ao indivíduo (idade, predisposição genética e função gastrointestinal), à substância alérgica (propriedades químicas, físicas e dose) e ao ambiente (hábitos alimentares, vias de exposição, flora microbiana) (ABBAS et al., 2012c).

A dose de exposição a antígenos de alimentos influencia a forma como se desenvolve tolerância oral. Altas doses de antígeno favorecem a anergia clonal, inativação funcional sem morte celular, enquanto baixas doses de antígeno promovem uma via supressora, por meio de células Treg. As células Treg são um subconjunto de linfócitos T, que possuem a capacidade de diminuir a atividade proliferativa dos outros linfócitos (ABBAS et al., 2012c).

Dentre alguns mecanismos que atuam no desenvolvimento da tolerância oral, o mais bem estabelecido parece ser a indução de células T regulatórias (Treg). Essas células produzem o fator de crescimento tecidual beta (TGF- β) e a Interleucina 10 (IL-10), que são os principais inibidores da resposta imunológica Th2 (SOLÉ et al., 2008).

O TGF- β também está relacionado com a indução de produção de anticorpos IgA na mucosa intestinal. A IgA possui propriedades antiinflamatórias devido a capacidade de impedir a absorção dos antígenos potencialmente alergênicos, diminuir a colonização do TGI por bactérias possivelmente patogênicas e por interferir na fixação dessas bactérias na mucosa intestinal. Além disso, a ligação da IgA a receptores de células fagocíticas resulta na inibição das funções líticas e fagocíticas dessas células, inibindo assim os processos inflamatórios (STROBER & FUSS, 2004).

No entanto, em indivíduos previamente sensibilizados, indivíduos com potencial de desenvolver a doença, quando o alérgeno passa pela parede epitelial do intestino e liga-se à IgE dos mastócitos mucosos associados ao TGI ocorre a degranulação e liberação dos mediadores inflamatórios, principalmente a histamina. Os vasos sanguíneos se tornam cada vez mais permeáveis fazendo assim com que o líquido extravase dos vasos e atravesse o epitélio intestinal chegando à luz do intestino. Enquanto isso ocorre a contração da musculatura lisa da parede do TGI produzindo os sintomas de cólicas, vômitos e diarreia. Além disso, há a liberação de citocinas pró-inflamatórias que recrutam células inflamatórias, como os eosinófilos (MITCHELL et al., 2012).

Além dessas reações alérgicas que acontecem no intestino, os alérgenos alimentares também podem produzir reações em outros tecidos, mais notavelmente na pele. Dependendo do tempo, e da captação da reação intestinal ao alérgeno, o mesmo pode entrar na circulação e ser transportado para qualquer parte do corpo,

ativando os mastócitos e sua degranulação produzindo urticária e até mesmo reação anafilática (MITCHELL et al., 2012).

ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA (APLV)

A maioria das pessoas com alergia a proteína do leite de vaca (APLV) desenvolve os sintomas logo nos primeiros anos de vida e tem sido detectado com maior frequência nos últimos anos, tanto na população pediátrica como em adultos, porém a mais comum é a faixa pediátrica, atingindo crianças menores de três anos. Tem tendência a aparecer nos três primeiros meses de vida e quase sempre desaparece conforme o indivíduo vai crescendo. Estima-se que a prevalência das alergias alimentares em geral seja de aproximadamente 6-8% em crianças menores de três anos e de 2-3% em adultos (ASBAI, 2012). Segundo ÁLVARO (2012) estima-se que 2,5% dos recém-nascidos terão APLV no primeiro ano de vida e que 50% das crianças deixam de ser alérgicas ao leite já no primeiro ano de vida; 70% por volta dos dois anos e 85% até os três anos de idade.

O leite de vaca contém aproximadamente 30 a 35 g/L de proteínas. As proteínas com maior potencial alergênico são a caseína, a α -lactoalbumina e a β -lactoalbumina, são glicoproteínas hidrossolúveis, algumas delas são termoestáveis e resistentes ao processamento digestivo e tem peso molecular entre 10 e 70 KDa. Essas propriedades físico-químicas preenchem as características necessárias para classificação de um alérgeno (SOUZA, 2011).

Estudos mostram que a maioria dos indivíduos alérgicos ao leite de vaca são sensibilizados a mais de uma proteína. A proteína β -lactoalbumina não é encontrada no leite materno, é muito resistente à hidrólise ácida e à ação de proteases, o que permite que essa proteína seja absorvida pelo TGI na forma intacta. A α -lactoalbumina bovina é semelhante a α -lactoalbumina humana. A caseína é o principal constituinte do coágulo do leite, caracteriza-se pela resistência ao processamento térmico, porém é sensível a ação de proteases, mesmo assim os fragmentos resultantes ainda podem conservar a alergenicidade da proteína nativa (SOUZA, 2011).

Fatores de risco

As doenças alérgicas são complexas e multifatoriais, o seu aparecimento e manifestações clínicas dependem da interação entre fatores genéticos e ambientais. Vários fatores parecem estar associados ao surgimento da APLV, dentre eles temos: a predisposição genética; a introdução de alimentos potencialmente alergênicos antes dos seis meses de vida; estado imunológico do hospedeiro; e microbiota intestinal (PEREIRA et al., 2008).

Embora não haja, atualmente, testes genéticos que possam identificar indivíduos com risco de alergia alimentar, a história familiar de atopia ainda é o melhor indicativo de risco para o aparecimento dessa doença (SOLÉ et al., 2008).

Ao nascer os bebês possuem um sistema imunológico imaturo e não está preparado para receber substâncias que não venham do leite materno. A introdução precoce do leite de vaca na alimentação de crianças menores de seis meses, que não mais se alimentam do leite materno, parece estar relacionada com o desenvolvimento de alergia, pois os processos de adaptação e maturação das barreiras da mucosa intestinal ainda não estão “aperfeiçoados” e podem entrar em desequilíbrio com maior facilidade (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

Estudos apontam que a microbiota intestinal tem um papel importante no desenvolvimento da alergia alimentar e da tolerância. A microbiota intestinal atua no processamento de antígenos alimentares reduzindo sua alergenicidade (SOLÉ et al., 2008).

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da APLV é muito variada e está relacionada com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido. As reações de hipersensibilidade aos alimentos são classificadas em três tipos: mediadas por IgE, característica pela formação de IgE e liberação de mediadores da inflamação presentes nos basófilos e mastócitos e os sintomas aparecem em questão de minutos; não mediadas por IgE, também conhecida como hipersensibilidade induzida por célula, nela a resposta clínica pode aparecer até dias depois da ingestão do antígeno alimentar, poucos estudos comprovam esse mecanismo; e reações mistas, também relacionado com o aparecimento tardio dos sinais e sintomas (SOLÉ et al., 2008). Apesar de muitos estudos, o mecanismo mais discutido e mais facilmente diagnosticado é o mediado por IgE (PEREIRA et al., 2008).

Manifestações clínicas mediadas por IgE

As manifestações cutâneas e gastrintestinais são as mais comuns na alergia às proteínas do leite de vaca. Já as manifestações respiratórias causadas pela APLV são menos frequentes e raramente ocorrem isoladas, porém estão geralmente presentes em reações alérgicas mais graves (CARVALHO JUNIOR, 2001).

Entre as manifestações cutâneas destacam-se: urticária e urticária de contato. A urticária tem como característica a presença de pápulas eritematosas na pele e está relacionada com a maioria das reações anafiláticas ao leite de vaca, ou seja, na presença sistêmica dos antígenos do leite, no entanto, a urticária também é relatada em diferentes contextos, como inalação e contato com a pele (SOLÉ et al., 2008).

As manifestações gastrintestinais incluem: síndrome da alergia oral e hipersensibilidade gastrointestinal imediata. No quadro de hipersensibilidade gastrointestinal imediata podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia decorrentes da vasodilatação e contração da musculatura lisa do TGI induzidos pela liberação dos mediadores inflamatórios presentes nos mastócitos e basófilos (FIOCCHI et al., 2010).

A síndrome da alergia oral é restrita a orofaringe, os sintomas normalmente são breves e incluem rápido edema, hiperemia e sensação de queimação nos lábios, língua, palato e garganta. Essa síndrome se manifesta mais comumente em adultos principalmente após a ingestão de frutas e legumes frescos, na faixa pediátrica o leite e o ovo são os alimentos desencadeantes (SOLÉ et al., 2008).

As manifestações respiratórias raramente ocorrem isoladas, os sintomas respiratórios são de particular importância para os pacientes com APLV, pois estão associados com manifestações clínicas graves, como a anafilaxia. Em geral as manifestações respiratórias são rinite e asma (CARVALHO JUNIOR, 2001).

Reações de asma e rinite pela inalação de partículas do leite são raras, geralmente são manifestações clínicas à distância, ou seja, o contato com o antígeno alimentar não é direto no órgão em que os sintomas aparecem, mas em um outro órgão à distância, como no TGI. Após testes de provocação oral em

crianças com APLV, 70% delas apresentaram manifestações de rinite e 8% de asma (SOUZA, 2011).

A manifestação mais grave da APLV IgE mediada é a anafilaxia e está associada à manifestações clínicas variadas, que incluem o sistema respiratório, gastrointestinal, cutâneo, nervoso e cardiovascular, a reação de anafilaxia acontece quase que imediatamente (dentro de minutos e até duas horas) após a ingestão de leite de vaca ou de produtos lácteos derivados (FIOCCHI et al., 2010). Os principais sinais e sintomas são:

- a. Cutâneos: prurido, eritema, angiodema e podem variar de rubor localizado até urticária generalizada. O comprometimento cutâneo está presente em 70-80% dos casos (SOUZA, 2011);
- b. Gastrointestinal: síndrome a alergia oral, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal (SOLÉ et al., 2008);
- c. Respiratório: prurido, edema de glote e laringe, tosse seca irritativa, sensação de aperto torácico, sibilos generalizados, broncoespasmos, crise de espirros, congestão nasal intensa e lacrimejamento. O sistema respiratório é o principal órgão associado ao choque anafilático, os sintomas respiratórios são descritos em mais de 79% dos casos de anafilaxia (FIOCCHI et al., 2010);
- d. Cardiovascular: redução da pressão arterial, síncope, dor torácica, arritmia e choque (SOLÉ et al., 2008);
- e. Nervoso: tremores, convulsão, sonolência, confusão mental, perda da consciência e coma (SOLÉ et al., 2008).

Manifestações clínicas não IgE mediadas

A maioria das manifestações envolvidas na APLV não mediada por IgE ocorrem no TGI, mas reações cutâneas e do trato respiratório também podem ocorrer, apesar de não serem comuns. Os sintomas são de início tardio e se desenvolvem de horas a dias após a ingestão do leite e outros derivados (FIOCCHI et al., 2010).

A enteropatia induzida por proteínas do leite de vaca é caracterizada por diarreia persistente ou crônica acompanhada de vômitos e anorexia, o que resulta em uma má absorção intestinal significativa levando a um baixo ganho ponderoestrutural e eventualmente anemia e edema em consequência da hipoproteinemia. Ocorre geralmente em lactentes e se trata de uma hipersensibilidade não IgE mediada (SOUZA, 2011).

A enterocolite induzida por proteínas do leite de vaca ocorre principalmente nos primeiros meses de vida e manifesta-se por irritabilidade intestinal, diarreia, vômitos e causa frequentemente desidratação, hipotensão e 20% dos casos podem evoluir com choque. Muitas das crianças com enterocolite induzida por proteínas do leite de vaca necessitam de hospitalização (SOUZA, 2011).

A proctocolite alérgica manifesta-se por volta dos dois meses de vida, sendo características fezes amolecidas com muco e sangue. Em geral as crianças encontram-se em bom estado e com aspecto saudável. A maioria das crianças com proctocolite alérgica já não recebem aleitamento materno e fazem uso de leite de vaca. As crianças que ainda se encontram em aleitamento materno exclusivo, os sintomas podem ser causados por proteínas transferidas através do leite materno (SOLÉ et al., 2008). O prognóstico de crianças com esse tipo de manifestação é geralmente bom, a remissão espontânea da alergia ao leite de vaca ocorre nos dois

primeiros anos de vida, provavelmente devido à maturação do sistema imune e/ou do sistema de digestão (FIOCCHI et al., 2010).

A síndrome de Heiner é uma síndrome respiratória específica à APLV. É incomum na infância e caracteriza-se por tosse crônica, sibilos, anemia, hemossiderose pulmonar (depósito de hemossiderina nos pulmões, decorrente do aumento de ferro sistêmico), febre e pneumonia recorrente. Anticorpos IgG precipitantes ao leite de vaca são detectados em pacientes com essa síndrome (SOLÉ et al., 2008).

Manifestações clínicas mistas

Nas reações mistas ocorre o envolvimento do mecanismo IgE mediado, com a participação de células T e eosinófilos. Vários órgãos podem ser acometidos, como, o esôfago, o estômago e partes do intestino delgado e grosso (SOUZA, 2011).

Esofagite eosinofílica é caracterizada por apresentar processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e serosa do esôfago. Acomete tanto crianças quanto adultos. Os sintomas são caracterizados por refluxo, vômito, recusa alimentar, dor abdominal, irritabilidade, distúrbios do sono e déficit de crescimento (SOLÉ et al., 2008). O diagnóstico é feito através de endoscopia com biópsia da porção superior e inferior do esôfago, sendo evidenciada a presença de eosinófilos, a dosagem de IgE total sérica encontra-se normal ou levemente aumentada (FIOCCHI et al., 2010).

Gastroenterite eosinofílica também é caracterizada por processo inflamatório eosinofílico nas camadas mucosa, muscular e serosa do estômago e intestino. É caracterizado por sintomas inespecíficos como vômito, diarreia, dor abdominal e perda de peso, em alguns casos podem ocorrer sangramento gástrico e intestinal, anemia e edema generalizado, causado pelo comprometimento da absorção intestinal e consequentemente hipoalbuminemia (SOLÉ et al., 2008).

A dermatite atópica (DA) e a asma também podem estar associadas ao tipo de reação mista. A DA ocorre mais em crianças e adolescentes, principalmente nas formas moderada e grave, aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos casos de DA apresentam alergia ao leite de vaca e quase $\frac{1}{2}$ dos lactentes alérgicos ao leite tem dermatite atópica. O Diagnóstico de DA relacionada à alergia alimentar é geralmente difícil, pois a identificação do alimento agressor é mascarada pela produção de IgE específica a vários alérgenos ambientais (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de APLV é de extrema importância devido a grande diversidade existente de sintomas e reações. Os pacientes tendem a suspeitar com mais frequência de uma alergia alimentar do que é na realidade encontrado no diagnóstico (COCCO et al., 2007a).

O diagnóstico da APLV é baseado inicialmente em uma história clínica detalhada, que tem papel fundamental, pois com base nas informações obtidas pela anamnese (relato dos sintomas, exposição dos alérgenos, histórico familiar, e outros dados) e exame físico, o médico poderá diferenciar as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar daquelas relacionadas a outras condições patológicas. A história clínica e o exame físico, por si só, não podem ser considerados uma forma de diagnóstico, necessitando de confirmação através de outros testes, tais como o

teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (ou teste alérgico cutâneo), dosagem de IgE sérica específica e o teste de provocação oral (CALDEIRA et al., 2011).

O teste alérgico cutâneo, também chamado *Prick Test*, é um método diagnóstico usual utilizado para investigar reações mediadas por IgE, que consiste, basicamente, em uma leve perfuração intradérmica realizado por meio de puntura colocando o alérgeno em contato com o organismo do paciente e verificar se ocorrerá alguma reação (GODINHO et al., 2003).

O *Prick Test* baseia-se na colocação de uma gota de solução que contém o alérgeno purificado sobre a pele, seguida de uma picada com uma ponta de uma lanceta, para que a solução entre em contato com a derme, com posterior análise das respostas nas várias picadas. Além da gota de solução que contém o alérgeno são também colocadas mais duas soluções, uma solução de soro fisiológico que funciona como controle negativo e uma solução de histamina que funciona como controle positivo, à qual todos os doentes devem reagir com formação de pápula (DAHER et al., 2009). É um teste de método rápido (obtendo resultados de 15 á 20 minutos) e com custo acessível para detectar a sensibilização às proteínas do leite de vaca mediada por IgE e pode ser feito até mesmo em recém-nascidos, uma vez que não tem idade mínima para ser realizado, mas deve ser realizado pelo médico especialista que, após a história clínica determinará quais substâncias podem ter importância no quadro clínico (GODINHO et al., 2003).

Quando o paciente reage ao controle negativo indica que, por alguma razão, a pele é extremamente sensível e é necessária uma precaução redobrada, por isso os resultados devem ser interpretados minuciosamente. Paralelamente, é necessário ter atenção caso o doente esteja fazendo terapia com anti-histamínicos, pois podem bloquear o efeito da histamina, levando a uma resposta falso negativa do controle positivo. É importante salientar que, este método de diagnóstico tem mais valor na exclusão do diagnóstico de alergia ao leite de vaca. Assim sendo, faz mais sentido utilizá-lo como método de rastreio e não tanto como método de diagnóstico, uma vez que o objetivo do diagnóstico é a confirmação da doença (WATANABE et al., 2010).

Outro teste muito utilizado é a pesquisa de IgE sérica específica, que consiste na dosagem de anticorpos IgE específicos no sangue do paciente. O primeiro método descrito para a detecção de IgE sérica específica é conhecido como *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST) e até hoje ainda é muito utilizado, porém o mais popular é o Sistema ImmunoCAP®, que é uma modernização da metodologia do RAST (COCCO et al., 2007a).

O RAST é um ensaio que utiliza marcadores para a detecção de reações sorológicas positivas entre anticorpos IgE e alérgenos. O soro do paciente a ser testado é adicionado e incubado com partículas alergênicas, como as proteínas do leite de vaca. Após a incubação inicial o complexo anticorpo IgE específico e antígeno se ligam a fase sólida, que é lavada extensivamente para a retirada de outros componentes séricos. Então são adicionados anticorpos anti-IgE marcado, após incubação ocorre outro processo de lavagem. O ensaio é revelado e a medida da reação reflete a quantidade de IgE específica ligada ao alérgeno (SOUZA, 2011). Na APLV os principais alérgenos investigados no teste de RAST são a α -lactoalbumina (F76), β -lactoglobulina (F77) e a caseína (F78) que são os mais comumente citados como agentes desencadeantes dos sintomas alérgicos na APLV (FLEURY, 2012).

Os testes que dosam IgE sérica específica são mais vantajosos que os testes cutâneos por não apresentarem nenhum risco para o paciente, oferecendo melhor

padronização em termos de qualidade dos antígenos usados, e alta sensibilidade além de utilizar uma única amostra de sangue. Este teste é particularmente útil em pacientes com eczema ou outras doenças de pele cujo diagnóstico se torna difícil com o teste cutâneo e para confirmação do diagnóstico em indivíduos com história de reação anafilática (WATANABE et al., 2010).

Considerado como o único método fidedigno para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar, o teste de provocação oral consiste na oferta de alimentos em doses crescentes em intervalos regulares, sob supervisão médica para evitar a ocorrência de possíveis reações adversas graves. De acordo com o conhecimento do paciente (ou da família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida, o teste é classificado em: aberto (paciente e médico cientes); simples cego (apenas o médico sabe o que será administrado); ou duplo cego placebo controlado, na qual nenhuma das partes tem conhecimento do que foi ingerido (MENDONÇA et al., 2011).

Contudo, apesar de estabelecido como modelo para o diagnóstico das alergias alimentares, este teste apresenta as suas limitações na prática clínica diária pelos custos envolvidos, tempo e pela possibilidade de reações graves, aconselhando-se por isso a realização do teste em ambiente hospitalar com condições que possibilitem socorro imediato (LINS et al., 2010).

Estes testes são úteis em diversas situações, entre as quais: existência da possibilidade de diversos alimentos serem considerados suspeitos; na presença de história clínica de anafilaxia quando o alimento suspeito não apresenta positividade quanto à presença de anticorpos IgE específicos, o que nos remete para a possibilidade de uma reação anafilática não medida por IgE clinicamente semelhante à anafilaxia; na reintrodução na dieta dos alimentos que não provocaram reação; e, por fim, nos casos em que os testes laboratoriais foram de pequeno auxílio no diagnóstico da alergia alimentar (MENDONÇA et al., 2011).

Os pacientes que apresentam sinais ou sintomas típicos de reações mistas ou mediadas por células, geralmente, realizam o diagnóstico pelo teste de provocação oral com regime alimentar de exclusão periódica do leite de vaca. Por fim, as provas específicas consistem na avaliação funcional e morfológica do TGI como um importante método para avaliar a sua integridade e a sua função (LINS et al., 2010).

As biópsias de esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e reto podem ser bastante representativas da extensão e gravidade das lesões, e são obtidas por endoscopias e colonoscopias. A presença de infiltrado eosinofílico em fragmentos de biópsia é considerada um dos achados mais característicos da alergia alimentar (SOLÉ et al., 2008).

Contudo, nenhum dos testes anteriormente descritos utilizados de forma isolada é definitivo para o diagnóstico ou exclusão de diagnóstico de alergia alimentar. A confirmação exata do diagnóstico de alergia alimentar, tanto em reações de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE como não mediada por IgE, requer a eliminação total dos sintomas após a exclusão na dieta do alimento suspeito. O primeiro passo é seguir a dieta habitual de 10 a 14 dias mantendo um registro do que se come e qual a reação ocorrida, sendo os alimentos suspeitos de causar a reação, excluídos da dieta. Neste contexto, o diagnóstico correto da alergia alimentar é crucial não só para direcionar o tratamento, mas também para evitar a restrição alimentar desnecessária, que, se prolongada, pode afetar negativamente o estado nutricional da criança comprometendo o seu crescimento. Fatores que poderão afetar o estado nutricional da criança envolvem a ingestão alimentar insuficiente do ponto de vista qualitativo e quantitativo; má absorção intestinal; perda

de substâncias que aumentem a necessidade de nutrientes (por exemplo, perda de sangue oculto nas fezes ou de proteínas na enteropatia) e o eventual estado inflamatório que aumenta as necessidades energéticas da criança (PEREIRA et al., 2008).

Tratamento

O único tratamento preconizado até o momento para a APLV é a exclusão do alimento da dieta do paciente. Porém é uma tarefa muito difícil, já que o leite de vaca está presente de modo constante na culinária habitual e exige uma educação intensa e contínua dos pais e dos pacientes com a alergia (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

Um estudo feito por WEBER et al. (2007), com pais de crianças sobre a identificação de alimentos industrializados que contém ou não proteínas do leite de vaca, demonstrou que os pais apresentam dificuldade no reconhecimento da presença de alérgenos nesses alimentos. Este estudo apontou a importância da orientação da população com relação aos alimentos que podem ou não ser consumidos, bem como a importância da rotulagem dos alimentos industrializados.

Alguns fatores devem ser considerados para o tratamento de exclusão: a dieta de eliminação deve ser eficaz e completa, levando em consideração que algumas crianças podem tolerar alguns produtos cozidos; inalação e contato com a pele também deve ser evitado; todas as dietas de substituição devem ser nutricionalmente adequadas, particularmente no primeiro e segundo semestre de vida; o cumprimento da dieta deve ser acompanhado de perto por toda parte, e revisões periódicas através de diagnóstico devem ser realizadas para evitar a eliminação desnecessariamente prolongada do alimento (PEREIRA & SILVA, 2008).

A utilização de fórmulas hipoalergênicas quando há a interrupção do aleitamento materno é a alternativa preconizada. As fórmulas hipoalergênicas são compostas por uma mistura de peptídeos e aminoácidos produzidos através de caseína ou proteínas do soro do leite de vaca extensamente hidrolisadas e são toleradas por 90% das crianças com APLV (FERREIRA & SEIDMAN, 2007). Porém algumas crianças (10%) ainda podem reagir às fórmulas extensamente hidrolisadas, nestes casos devem ser utilizados fórmulas à base de aminoácidos ou fórmulas hidrolisadas à base de proteínas de arroz, que são seguras e nutricionalmente adequadas na promoção do aumento de peso e no crescimento (KNEEPKENS & MEIJER, 2009).

O uso de fórmula à base de soja não é recomendado em crianças menores de seis meses de vida com manifestações clínicas gastrointestinais, principalmente não IgE mediadas, pelo risco do paciente desenvolver também alergia à proteína da soja (LINS et al., 2010). A Academia Americana de Pediatria (AAP), as Sociedades Europeias de Alergia e Imunologia (ESPACI) e de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) e também a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) recomendam o uso de fórmulas à base de soja em crianças acima de seis meses e com manifestações IgE mediadas, pelas vantagens oferecidas por essas fórmulas em relação às fórmulas hidrolisadas, que são: melhor sabor e palatabilidade, menor custo e a ausência das proteínas do leite de vaca (YONAMINE et al., 2011).

Dessensibilização

Recentemente muitos estudos publicados se dedicam a mostrar a importância da imunoterapia (dessensibilização) para as alergias alimentares, como um tratamento para quem não consegue adquirir a tolerância espontaneamente. É importante compreender que a dessensibilização é um estado em que as células efectoras envolvidas em uma resposta imune específica, desenvolvem reatividade reduzida ou se tornam não reativas com a introdução crescente de um alérgeno. Num estado dessensibilizado, um indivíduo pode ser não reativo enquanto recebe regularmente o alérgeno. No entanto, quando a administração regular termina, a reatividade pode voltar (LAND et al., 2011).

A imunoterapia tem como objetivo chegar a um estado de tolerância, onde o estado não reativo continua presente de forma permanente, mas nem sempre isso ocorre, mantendo o alérgico em um estado de dessensibilização transitória (UMETSU, 2004).

Existem várias abordagens para o tratamento de dessensibilização, como a imunoterapia subcutânea (ITSC), a imunoterapia sublingual (ITSL) e a imunoterapia oral (ITO). No entanto, para o leite é utilizada a ITO (KAMDAR & BRYCE, 2010).

Os protocolos da ITO normalmente consistem no aumento gradual da ingestão de leite que são realizados em duas fases. A primeira fase, chamada de fase de indução, consiste no aumento das doses de leite ingeridas semanalmente, em ambiente hospitalar, e continuar a ingestão diária da dose tolerada em casa. A segunda fase (fase de manutenção) consiste na ingestão diária mínima da dose tolerada, alcançada na fase de indução, durante um longo período (GARCÍA et al., 2012).

Instruções escritas e treinamentos são dados aos pais e parentes para tratar qualquer reação que possa ocorrer durante a imunoterapia. Também são aconselhados a entrar em contato com o alergista se qualquer reação ocorrer. No hospital, geralmente, são administrados anti-histamínicos em todos os pacientes durante a fase de indução e estão disponíveis kits de emergência em caso de reações graves (GARCÍA et al., 2012).

Contudo, diferentes protocolos são utilizados do descrito acima, utilizando doses e intervalos de tempo diferentes dependendo do paciente em particular, o que torna difícil a comparação entre os trabalhos realizados e os resultados obtidos (KAMDAR & BRYCE, 2010).

Um grande estudo com 60 crianças com APLV com reações severas e altos níveis de IgE específica, realizado, durante um ano, por LONGO et al. (2008) para avaliar a segurança e eficácia da ITO, verificou que a dessensibilização pode ser alcançada numa percentagem significativa destas crianças. As crianças foram divididas em dois grupos de 30 crianças, o grupo A participou do tratamento de dessensibilização e o grupo B serviu como grupo controle e participaram da dieta de exclusão. Ao final de um ano, 11 crianças (36%) do grupo A conseguiram adquirir tolerância total, estando capacitados para ingerir leite e produtos lácteos, sem qualquer tipo de restrição, 16 crianças (54%), apesar de não adquirirem tolerância total, conseguiam tolerar pequenas quantidades de leite (5-150mL) e apenas 3 crianças (10%) não estavam aptas a completar o protocolo, devido a sintomas respiratórios e gastrointestinais. No grupo controle 100% das crianças continuavam sensíveis ao leite de vaca.

MEGLIO et al. (2004), também num estudo sobre a dessensibilização de 21 crianças com alergia severa ao leite de vaca mediada por IgE, desenvolvido em seis

meses, conseguiram alcançar uma taxa de 71,4% (15 crianças) de tratamentos bem sucedidos, atingindo uma ingestão diária de 200mL de leite, cerca de 14,3% (3) toleravam a ingestão de pequenas quantidades de leite (40-80mL/dia) e outros 14,3% (3) das crianças descontinuaram o tratamento por apresentarem sintomas alérgicos após a ingestão de quantidades mínimas de leite de vaca diluídas. Um outro estudo realizado pelos mesmos autores, verificaram que o protocolo de dessensibilização tinha um sucesso total ou parcial, em 85% das crianças e que houve uma redução na IgE específica para as proteínas do leite de vaca, que pode ser considerado um indicador de tolerância ao leite de vaca (MEGLIO et al., 2008).

Um estudo mais recente, envolvendo a aplicação de um protocolo de dessensibilização em 105 crianças com APLV, apontou um resultado positivo, sendo que 81,9% das crianças alcançaram a dessensibilização e apenas 19,1% falharam no teste, a descontinuação do tratamento ocorreu devido à reações graves (em 12,44%) e razões pessoais (em 6,66%) (GARCÍA et al., 2012).

De forma geral, os estudos realizados apontam um resultado positivo no tratamento de dessensibilização em crianças com APLV, cerca de 80% das crianças tratadas conseguem adquirir tolerância parcial ou total ao leite de vaca (KAMDAR & BRYCE, 2010; LAND; KIM; BURKS, 2011; GARCÍA et al., 2012). Os benefícios clínicos da ITO se dão pelas alterações em vários aspectos do sistema imune que conduzem à diminuição da resposta alérgica. Estas alterações incluem não só a diminuição da IgE específica ao alérgeno, mas também um aumento das células Tregs, a indução de anergia clonal é citado como um possível mecanismo da ITO (COCCO et al., 2007b).

A introdução da imunoterapia oral em pacientes com APLV com sintomatologia grave é controversa e geralmente desencorajada, pois implica na exposição do paciente ao risco de uma reação grave e a possibilidade de uma reação anafilática (FIOCCHI et al., 2010).

Prevenção

Não há dúvida que a prevenção da alergia alimentar tem papel importante no contexto das doenças alérgicas. A prevenção pode ser dividida em: prevenção primária, quando a intervenção é realizada antes da exposição aos alérgenos (prevenção da sensibilização); prevenção secundária, entre a sensibilização e o desenvolvimento dos sintomas alérgicos; e prevenção terciária, que se refere ao tratamento das doenças alérgicas, visando reduzir a gravidade dos sintomas e a progressão da doença (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

As estratégias de prevenção primária devem levar em consideração a identificação de crianças em risco de desenvolver alergia alimentar, estabelecer medidas preventivas que tenham bom custo-benefício, sejam realistas e aceitáveis e que possam causar efeitos adversos mínimos (COCCO et al., 2009).

As crianças que estão no grupo de risco são aquelas que apresentam no mínimo um parente de primeiro grau (pais ou irmãos) com doença alérgica comprovada (asma, rinoconjuntivite, dermatite atópica ou alergia alimentar). A taxa de alergia alimentar em crianças nascidas em famílias com forte histórico de atopia em um ou ambos os pais é aproximadamente quatro vezes maior comparada com a população sem estes antecedentes (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência das reações alérgicas aos alimentos tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, tanto o aumento da frequência, quanto da gravidade dessa doença tem como consequência a redução da qualidade de vida dos pacientes. Dentre as alergias alimentares, a alergia ao leite de vaca é uma das mais importantes nos primeiros anos de vida e é considerado um distúrbio transitório.

O diagnóstico da APLV pode ser feito através de vários testes, porém estes ainda não estão muito bem padronizados e a confirmação do diagnóstico apenas pode ser alcançada através do teste de provocação oral. O diagnóstico correto na alergia alimentar é crucial não só para direcionar o tratamento, mas também para evitar a restrição alimentar desnecessária.

Uma vez que a APLV é diagnosticada, o tratamento preconizado atualmente é a eliminação completa do leite de vaca e seus derivados da alimentação. Esta abordagem é aparentemente simples, no entanto, se a alergia alimentar é persistente e a dieta de eliminação tem de ser prescrita para um longo período de tempo, problemas como a deficiência de nutrientes, transtornos alimentares e problemas psicológicos podem surgir. Além disso, a eliminação do leite de vaca da dieta não previne contra reações graves após ingestão acidental do alimento. Por estas razões, terapias alternativas para a dieta de exclusão estão sendo extensamente abordadas, como por exemplo, o tratamento de dessensibilização.

Uma grande quantidade de provas tem demonstrado a indução bem sucedida de dessensibilização por imunoterapia oral. Embora as questões relativas à segurança dos tratamentos e a falta de padronização nos protocolos ainda desencorajem muitos pacientes, pais e médicos, a imunoterapia oral oferece melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que diminui significativamente o risco de reações severas em situações de exposição acidental ao leite de vaca.

Conclui-se, então, que mais estudos são necessários para otimizar o melhor método de imunoterapia oral em termos de eficácia e segurança, bem como a criação de um protocolo para que a imunoterapia oral possa ser implementada na prática de rotina.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Células e tecidos do sistema imune. In: _____. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012a. cap. 2, p. 15-36.

_____. Distúrbios de hipersensibilidade. In: _____. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012b. cap. 18, p. 407-424.

_____. Propriedades gerais das respostas imunes. In: _____. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012c. cap. 1, p. 1-14.

ÁLVARO, M.; GINER, M. T.; VÁZQUEZ, M.; LOZANO, J.; DOMÍNGUEZ, O.; PIQUER, M.; DÍAS, M.; JIMÉNEZ, R.; MARTÍN, M. A.; ALSINA, L.; PLAZA, A. M. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy:

Evolution in one year. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 9, p. 1389-1395, May. 2012.

ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. **Alergia alimentar**. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/secao.asp?s=46&id=326>>. Acesso em: 10 ago. 2012.

AZEVEDO, M. R. A. Morfologia e função dos leucócitos. In: _____. **Hematologia básica: fisiopatologia e estudo laboratorial**. 4. ed. São Paulo: Livraria Luana, 2008. cap. 3, p. 65-79.

CALDEIRA, F.; CUNHA, J.; FERREIRA, M. G. Alergia a proteínas de leite de vaca: um desafio diagnóstico. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, n. 4, p. 505-510, mar. 2011.

CARVALHO JUNIOR, F. F. Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 17-24, fev. 2001.

COCCO, R. R.; NUNES, I. C. C.; PASTORINO, A. C.; SILVA, L.; SARNI, R. O. S.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; SOLÉ, D. Abordagem laboratorial no diagnóstico da alergia alimentar. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 258-265, jun. 2007a.

COCCO, R. R.; NUNES, I. C. C.; SARNI, R. O. S.; SILVA, L.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; SOLÉ, D. Perspectivas futuras no tratamento da alergia alimentar. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 9-12, fev. 2007b.

COCCO, R. R.; SOUZA, F. S.; SARNI, R. O. S.; MALLOZI, M. C.; SOLÉ, D. O papel da nutrição no primeiro ano de vida sobre a prevenção de doenças alérgicas. **Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 68-71, abr. 2009.

CRITTENDEN, R. G.; BENNETT, L. E. Cow's milk allergy: a complex disorder. **Journal of the American College of Nutrition**, Clearwater, v. 24, n. 6, p. 582-591, Dec. 2005.

DAHER, S.; GALVÃO, C.; ABE, A.; COCCO, R. Diagnóstico em doenças alérgicas mediadas por IgE. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 3-8, fev. 2009.

FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 7-20, 2007.

FIOCCHI, A. BROZEK, J.; NEMANN, H. S.; BAHNA, S. L.; BERG, A. V.; BEYER, K.; BOZZOLA, M.; BRADSHAW, J.; COMPALATI, E.; EBISAWA, M.; GUZMAN, M. A.; LI, H.; HEINE, R. G.; KEITH, P.; LACK, G.; LANDI, M.; MARTELLI, A.; RANCÉ, F.; SAMPSON, H.; STEIN, A.; TERRACCIANO, L.; VIETHS, S. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy

(DRACMA) guidelines. **World Allergy Organization Journal**, Milwaukee, p. 57-161, Apr. 2010.

FLEURY. **Medicina diagnóstica: imunologia e alergologia**. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/exames-e-servicos/exames/o-que-oferecemos/medicina-diagnostica/por-especialidade-medica/Pages/imunologia-e-alergologia.aspx>>. Acesso em: 14 set. 2012.

GARCÍA, S. S.; Del RÍO, P. R.; ESCUDERO, C.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, C.; RAMIREZ, A.; IBÁÑEZ, M. D. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy. **Israel Medical Association Journal**, Ramat Gan, v. 14, n. 1, p. 43-47, Jan. 2012.

GODINHO, R.; LANZA, M.; GODINHO, A.; RODRIQUES, A.; ASSIZ, T. M. L. Frequência de positividade em teste cutâneo para aeroalérgenos: 2003. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, Minas Gerais, v. 69, n. 6, p. 824-828, nov. 2003.

HELBERT, M. **Série carne e osso: imunologia**. São Paulo: Elsevier, 2007. 186 p.

KAMDAR, T.; BRYCE, P. J. Immunotherapy in food allergy. **Future Medicine Journals, London**, v. 2, n. 3, p. 329-338, May. 2010.

KNEEPKENS, C. M. F.; MEIJER, Y. Clinical practice: Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. **European Journal of Pediatrics**, Heidelberg, v. 168, n. 8, p. 891-896, Mar. 2009.

LAND, M. H.; KIM, E. H.; BURKS, A. W. Oral desensitization for food hypersensitivity. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 31, n. 2, p. 367-376, May. 2011.

LINS, M. G. M.; HOROWITZ, M.R.; SILVA, G. A. P.; MOTTA, M. E. F. A. Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 285-289, jan. 2010.

LONGO, G.; BARBI, E.; BERTI, I.; MENEGHETTI, R.; PITTALIS, A.; RONFANI, L.; VENTURA, A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 2, p. 343-347, Feb. 2008.

MALE, D. Introdução ao sistema imune. In: ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003. cap. 1, p. 1-14.

MEGLIO, P.; BARTONE, E.; PLANTAMURA, M.; ARABITO, E.; GIAMPIETRO, P. G. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. **Allergy**, Florence, v. 59, n. 9, p. 980-987, Sep. 2004.

MEGLIO, P.; GIAMPIETRO, P. G.; GIANNI, S.; GALLI, E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy: follow-up at 4 yr and 8 months. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 19, n. 5, p. 412-419, Aug. 2008.

MENDONÇA, R. B.; COCCO, R. R.; SARNI, R. O. S.; SOLÉ, D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica? **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 415-422, set. 2011.

MILLS, T. P. Hipersensibilidade: tipo I. In: ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003. cap. 21, p. 323-344.

MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. Doenças do sistema imune. In: _____. **Robbins & Cotran: fundamentos de patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. 6, p. 99-131.

PARSLOW, T. G. Linfócitos e tecidos linfóides. In: PARSLow, T. G. et al. **Imunologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 3, p. 34-51.

PARSLOW, T. G.; BAINTON, D. F. Imunidade inata. In: PARSLow, T. G. et al. **Imunologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 2, p. 16-33.

PEREIRA, A. C. S.; MOURA, S. M.; CONSTANT, P. B. L. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 29, n. 2, p. 189-200, jul. 2008.

PEREIRA, P. B.; SILVA, C. P. Alergia a proteína do leite de vaca em crianças: repercussão da dieta de exclusão e dieta substitutiva sobre o estado nutricional. **Revista de Pediatria**, São Paulo, vol. 30, n. 2, p. 100-106, mai. 2008.

SOLÉ, D. et al. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. **Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 64-89, 2008.

SOUZA, F. R. F. **Avaliação do teste de contato atópico na alergia ao leite de vaca IgE mediada e nas doenças eosinofílicas do trato digestivo**. 2011. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SOUZA, F. S.; COCCO, R. R.; SARNI, R. O. S.; MALLOZI, M. C.; SOLÉ, D. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 86-97, mar. 2010.

STROBER, W.; FUSS, I. J. O sistema imunológico das mucosas. In: PARSLow, T. G. et al. **Imunologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 14, p.176-184.

TERR, A. I. As doenças atópicas. In: PARSLow, T. G. et al. **Imunologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 26, p. 303-320.

UMETSU, D. T. Dessensibilização alérgica. In: PARSLow, T. G. et al. **Imunologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 51, p. 622-625.

WATANABE, L. A. BECK, C. M. I.; HIGA, M.; GUSHKEN, A. K. F.; YONAMINE, G. H.; FOMIN, A. B. F.; CASTRO, A. P. B. M.; PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A. Comparação entre ImmunoCAP® e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata na avaliação da alergia às proteínas do leite de vaca IgE mediada em crianças. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 224-228, dez. 2010.

WEBER, T. K.; SPERIDIÃO, P. D. A. G.; SDEPANIAN, V. L.; FAGUNDES NETO, U.; MORAIS, M. B. The performance of parents of children receiving cow's milk free diets at identification of commercial food products with and without cow's milk. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 459-464, 2007.

YONAMINE, G. H.; CASTRO, A. P. B. M.; PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A. Uso de fórmulas à base de soja na alergia à proteína do leite de vaca. **Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia**. São Paulo, v. 34, n. 5, p. 187-192, 2011.