



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CAMPUS DE CUITÉ
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

Intolerância à Lactose e Alergia à Proteína do Leite: uma Revisão

Rafaela Ribeiro Duarte

**CUITÉ - PB
2016**

Rafaela Ribeiro Duarte

Intolerância à Lactose e Alergia à Proteína do Leite: uma Revisão

- Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG-CES, como requisito para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

- **Orientadora:** Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes.

**CUITÉ - PB
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

D812i Duarte, Rafaela Ribeiro.

Intolerância à lactose e alergia à proteína do leite: uma revisão. / Rafaela Ribeiro Duarte. – Cuité: CES, 2016.

74 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Maria Emília da Silva Menezes.

1. Intolerância a lactose. 2. Leite – alergia. 3. Leite – proteína - alergia. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 613.22/.287-053.2

Rafaela Ribeiro Duarte

**INTOLERÂNCIA À LACTOSE E ALERGIA À PROTEÍNA DO
LEITE: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 02/05/16

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes
Universidade Federal de Campina Grande
(Orientadora)

Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira
Universidade Federal de Campina Grande
(Examinador)
Suplente: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

Prof^a. Dr^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza
Universidade Federal de Campina Grande
(Examinadora)
Suplente: Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

“Os sonhos não envelhecem... Vai em frente. Sorriso no rosto e firmeza nas decisões. Deus resolveu reformar o mundo, e escolheu o seu coração para iniciar a reforma. Isso prova que Ele ainda acredita em você. E se Ele ainda acredita, quem é você para duvidar.”

(Padre Fábio de Melo)

Este trabalho é dedicado primeiramente a Deus, por toda a força que me deu nessa jornada de estudos, dedico também a toda minha família, amigos e colegas, os quais foram de grande importância nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração.

Em especial a minha orientadora Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes, pela sua dedicação e paciência.

A meu pai, Vinícius, minha mãe, Cláudia, minhas irmãs, Marcela e Fernanda, que sempre estiveram presentes me apoiando e me dando forças para que eu continuasse na luta nessa etapa da minha vida.

A meu marido, Breno, e meu filho, Mateus, obrigada pela paciência e o amor do dia a dia.

Aos meus amigos, Michel, Rafaela, Nathália e Renatha, que sempre torceram por mim e me apoiaram no decorrer da graduação.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - A diferença entre APLV e IL..... | 20 |
| Figura 2 - Classificação das Reações Adversas aos Alimentos..... | 21 |
| Figura 3 - Reações Alérgicas Mediadas por IgE..... | 23 |
| Figura 4 - Reações Alérgicas Mistas..... | 24 |
| Figura 5 - Reações Alérgicas não Mediadas por IgE | 24 |
| Figura 6 - Hidrolise da Lactose..... | 25 |
| Figura 7 - A Diferença entre um Paciente Lactose Tolerante e um Lactose Intolerante..... | 26 |
| Figura 8 - Urticária..... | 28 |
| Figura 9 - Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata..... | 33 |
| Figura 10 - Exemplos de Fórmula a Base de Soja..... | 50 |
| Figura 11 - Exemplos de Fórmulas a Base de Aminoácidos..... | 54 |
| Figura 12- Exemplos de Fórmulas para Crianças Menores de um Ano... | 55 |
| Figura 13 - Exemplos de Fórmulas para Crianças e Adultos..... | 56 |
| Figura 14- Exemplos de Fórmulas sem Lactose..... | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Composição do Leite em Diferentes Espécies..... | 18 |
| Tabela 2 - | Concentração de Mineral e Vitamina no Leite..... | 19 |
| Tabela 3 - | Comparação do Leite Humano e Bovino..... | 19 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Sinais e Sintomas Comuns da APLV..... | 27 |
| Quadro 2 – Manifestações Clínicas da APLV e MI..... | 28 |
| Quadro 3 - Alimentos e Produtos Proibidos quando se faz Dieta de Exclusão..... | 31 |
| Quadro 4 - Indicações de Acordo com a História Clínica, Tipo de Teste e Local de Realização..... | 35 |
| Quadro 5– <i>Checklist</i> para o Teste de Provocação Oral..... | 36 |
| Quadro 6 - Principais Microorganismos Utilizados por suas Propriedades Probióticas, sob a Forma de Medicamentos ou Adicionados a Alimentos..... | 49 |
| Quadro 7 - Fórmulas à Base de Soja para Lactentes acima dos 6 Meses de Idade..... | 51 |
| Quadro 8 - Fórmulas Extensamente Hidrolisadas..... | 53 |
| Quadro 9 - Fórmulas e Dietas à Base de Aminoácidos..... | 54 |
| Quadro 10 - Fórmulas Parcialmente Hidrolisadas | 55 |
| Quadro 11- Produtos para a Substituição do Leite de Vaca..... | 57 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA - Alergia Alimentar
APLV - Alergia a Proteína do Leite de Vaca
CS - Caseína
DA - Doenças Alérgicas
DEX - Dieta de Exclusão
DC - Deficiência Congênita
DE - Deficiência Enzimática
DP - Deficiência Primária
DS - Deficiência Secundária
ELC - Lactase
HL - Hipolactasia
HP - Herança Poligênica
IA - Intolerância Alimentar
IL - Intolerância à Lactose
LV - Leite de Vaca
LC – Lactose
TGI - Trato Gastrointestinal
MI - Mecanismos Imunológicos
PLV - Proteínas do Leite de Vaca
RAA - Reação Adversa ao Alimento
SI - Sistema Imunológico
TPO - Teste de Provocação Oral
SPT – Skin Prick Tests
GI – Gastrointestinal
Anti – H1 - Anti-histamínicos
DCPC - Duplo Cego Placebo Controlado

RESUMO

Alergia e intolerância alimentar são representadas por reações adversas à ingestão de qualquer alimento ou aditivo alimentar. A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas e a alergia alimentar é um importante fator responsável por esse aumento. A diferença básica entre estas patologias são que, a alergia ao leite envolve mecanismos imunológicos contra as proteínas do leite (caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina), já a intolerância se deve à deficiência da enzima responsável pela digestão do principal açúcar do leite, a lactose. O diagnóstico destas patologias devem ser realizados com cautela, uma vez que o tratamento se baseia na exclusão do leite, que é uma importante fonte de nutrientes. Este trabalho teve o objetivo relatar por meio de uma pesquisa bibliográfica as diferenças entre Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) e Intolerância à Lactose (IL), bem como as suas principais causas e consequências a fim de poder entender melhor os distúrbios, diagnósticos e tratamentos. Para isto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, onde foi feito um levantamento de trabalhos anteriores incluindo artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, publicados nos últimos dez anos, que abordam o tema IL e APLV de maneira mais clara e atual. Foram encontrados 56 artigos sobre o tema, dos quais 48 artigos, 3 teses e 4 dissertações foram utilizados para a realização do presente trabalho. Concluiu-se, então, que APLV está totalmente ligada às reações imunológicas e a IL é uma alteração metabólica por falta de uma enzima a lactase. Existem vários métodos para o diagnóstico da APLV, sendo o principal o TPO, já para a IL pode ser feito uma curva glicêmica ou o teste de hidrogênio expirado. O tratamento da APLV se dá basicamente com a exclusão do alimento, na IL essa exclusão não precisa ser total. Independentemente de qual for a patologia, caso ocorra o erro ao diagnosticar, haverá consequências no estado nutricional, físico e psicológico do paciente.

Palavras-chave: Leite. Alergias. Intolerância. Lactose.

ABSTRACT

Allergy and food intolerance are represented by adverse reactions to any food or food additive. The prevalence of allergic diseases has increased in recent decades and the food allergy is a major factor responsible for this increase. The main difference between allergy and intolerance is milk allergy involves immune mechanisms against milk proteins (casein, alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin) while milk intolerance is caused by enzymatic deficiency that not allowed lactose digestion. Diagnosis of these both pathologies must be cautiously performed; the treatment is based on milk elimination diet, although it is an important nutrient source. This study aimed to report differences between Cow Milk Protein Allergy (CMPA) and Lactose Intolerance (LI), their main causes and consequences in order to better understand their disorders, diagnoses and treatments. A systematic literature review of the last 10 years was performed, included surveys of original and review articles, editorials and guidelines in *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs* and *Scielo* data bases; also national and international health committees that discussed CMPA and LI. All information in English and Portuguese was considered. 56 articles found on the topic, which 48 articles, 3 theses and dissertations 4 were used to carry out this work. It was concluded that CMPA is completely related to immune responses while LI is a metabolic disorder caused by an enzyme deficiency. There are several methods for CMPA diagnosis and TPO the most usual. On the other hand, The LI is detected by glycemic index or expired hydrogen test. The CMPA treatment is basically and elimination diet, while in the LI this exclusion is partial. Despite of the pathology, a diagnostic error will have consequences on nutritional, physical and psychological status of the patient.

Key-words: Milk. Allergies. Intolerance. Lactose.

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|--|-----------|
| | LISTA DE FIGURAS | |
| | LISTA DE TABELAS | |
| | LISTA DE QUADROS | |
| | LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES | |
| | RESUMO | |
| | ABSTRACT | |
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 15 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 15 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 15 |
| 3 | METODOLOGIA..... | 16 |
| 3.1 | Tipo de Pesquisa..... | 16 |
| 3.2 | Local da Pesquisa..... | 16 |
| 3.3 | Procedimentos da Pesquisa..... | 16 |
| 4 | REVISÃO BIBLIOGRAFICA..... | 18 |
| 4.1 | Leite e sua Composição Química | 18 |
| 4.2 | Conceitos de Alergia e Intolerância..... | 20 |
| 4.3 | Sinais e Sintomas da Alergia e Intolerância ao Leite..... | 27 |
| 4.4 | Diagnósticos da Alergia e Intolerância ao Leite..... | 29 |
| 4.5 | Tratamentos da Alergia e Intolerância ao Leite..... | 41 |
| 4.5.1 | Imunoterapia com Alérgeno Específico – Leite de Vaca..... | 46 |
| 4.5.2 | Papel dos Probióticos, Prebióticos e Simbióticos no Tratamento e prevenção da APLV..... | 47 |
| 4.5.2.1 | Mecanismo de Ação dos Probióticos e Prébióticos..... | 49 |
| 4.5.3 | Alternativas para Substituição do Leite de Vaca..... | 50 |
| 5 | CONCLUSÃO..... | 59 |
| 6 | REFERÊNCIA | 61 |

INTRODUÇÃO

O setor lácteo exerce um importante papel para a economia brasileira. A ampliação do consumo de leite e derivados, no Brasil, enfrenta ainda diversos obstáculos, sendo o maior deles a necessidade de convencer a população de que o leite é um produto essencial à saúde e deve ser mais consumido (WILKINSON, 2009).

Alergia e intolerância são representadas por reações adversas à ingestão de qualquer alimento ou aditivo alimentar. Estas reações adversas podem ser classificadas em tóxicas e não tóxicas. As reações tóxicas são aquelas que independem da sensibilidade individual e ocorrem a partir da ingestão de determinadas substâncias, como: toxina bacteriana (proveniente de alimento contaminado), alimentos com propriedades farmacológicas, e por fim doenças metabólicas (PASTORINO et al., 2008).

As reações não-tóxicas são aquelas que dependem de uma susceptibilidade individual e podem ser classificadas em: imunomediadas (alergia alimentar) e não-imunomediadas (intolerância alimentar) (SILVA; ZAMBERLAM, 2006).

A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas e a alergia alimentar (AA) é um importante fator responsável por esse aumento (FERREIRA; SEIDMAN, 2007). A AA é definida como uma resposta imunológica adversa aos alimentos protéicos. As reações alérgicas induzidas pelo alimento são responsáveis por uma variedade de sintomas que envolvem a pele, trato gastrointestinal e respiratório (CIANFERONI; SPERGEL, 2009; EIGENMANN; OH; BEYER, 2011).

A proteína do leite de vaca (PLV) apresenta potencial alergênico alto e é considerado o mais frequente componente dietético causador de AA. Os resultados são conflitantes e de difícil comparação, devido aos diversos critérios diagnósticos e desenhos de estudo utilizados, sendo maiores as prevalências baseadas exclusivamente nas manifestações clínicas (em geral, percepção dos pais) do que quando se utilizam instrumentos diagnósticos mais objetivos, como o teste de desencadeamento alimentar oral (RONA et al., 2007).

A lactose (LC), conhecida como açúcar do leite, é um dissacarídeo formado por glicose e galactose. Este dissacarídeo é hidrolisado pela enzima intestinal galactosidase ou lactase, liberando seus componentes monossacarídeos para absorção na corrente sanguínea. A galactose é enzimaticamente convertida em glicose, que é o principal combustível metabólico de muitos tecidos (VOET, 2008). A intolerância à lactose (IL) ocorre quando existe algum problema relacionado a essa enzima (DIETRICH, 2011).

A quantidade de LC que irá causar sintomas varia de indivíduo para indivíduo, dependendo da dose de lactose ingerida, o grau de deficiência de lactase e a forma de alimento consumido (HEYMAN, 2006).

Alternativas alimentares são importantes, pois para pessoas com má absorção de lactose, normalmente, a única alternativa é abster-se dela para evitar os sintomas. Para a maioria dos indivíduos intolerantes, um copo de leite é suficiente para desencadear os sintomas, embora os que possuem alta sensibilidade possam desencadear os sintomas com baixíssimas doses de lactose, como as presentes em medicamentos (DIETRICH, 2011).

O diagnóstico de APLV e da IL devem ser realizados com cautela, uma vez que o tratamento se baseia na exclusão do leite, que é uma importante fonte de nutrientes (MATTANNA, 2011).

Estudos realizados no Brasil comprovam a falta de conhecimento dos profissionais da área de saúde sobre o conceito, diagnóstico, sintomas e tratamento da APLV e IL (CORTEZ et al., 2007; SOLE et al., 2012).

O avanço da internet, o aumento de práticas de automedicação, o preconceito quanto ao leite e o desconhecimento de profissionais da saúde sobre a APLV e IL são fatores cruciais para o aumento do diagnóstico incorreto e o uso inadequado da dieta de exclusão. Considerando que mais de 50% dos adultos no mundo são intolerantes a lactose, pretende-se com esta revisão levantar as principais causas e consequências da IL e da APLV, a fim de poder entender melhor os distúrbios causados e divulgar de forma mais aprofundada e atual este assunto (CAFFARELLI et al., 2010).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Relatar através de revisão sistemática da literatura as diferenças entre Alergia à Proteína do Leite de Vaca e Intolerância à Lactose e os eventos associados a essas condições.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever através do referencial teórico a diferença entre Alergia à Proteína do Leite de Vaca e Intolerância à Lactose.

- Descrever as suas principais causas e consequências a fim de poder entender melhor os distúrbios, diagnósticos e tratamentos relacionados a estas patologias.

-Entender quais produtos lácteos alternativos são prescritos quando a restrição da lactose e da proteína láctea se fazem necessárias, levando em consideração a importância do leite, para o adequado aporte de macro e micro nutrientes, impactando diretamente no desenvolvimento e crescimento de crianças e manutenção da saúde na vida adulta.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Considerando a natureza e os objetivos deste estudo, trata-se de uma pesquisa bibliográfica, que, é aquela que se efetiva tentando-se resolver um problema ou adquirir conhecimentos a partir do emprego de informações derivado de material gráfico, sonoro ou informatizado, ou seja, a partir principalmente de livros e artigos científicos, nesse tipo de pesquisa são desenvolvidos objetivos que proporcionam uma visão geral a cerca de determinado fato (PRESTES, 2003).

Conforme Gil (2002), a pesquisa bibliográfica visa a um levantamento dos trabalhos realizados anteriormente sobre o mesmo tema estudado no momento, podendo identificar e selecionar os métodos e técnicas a serem utilizadas, ou seja, este trabalho tem por objetivo, o enriquecimento científico que trará a muitos.

3.2 Local da Pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

3.3 Procedimentos da Pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos dez anos, abordando o tema intolerância a lactose e alergia a proteína do leite. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) serão utilizados em várias combinações: leite, alergias, intolerância, lactose. Foram encontrados 56 artigos sobre o tema, onde 48 artigos, 3 teses e 4 dissertações foram utilizados para a realização do presente trabalho. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos

originais e artigos de revisão, escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Leite e sua Composição Química

O leite é uma combinação de diversos elementos sólidos em água. Os elementos sólidos representam aproximadamente 12 a 13% do leite e a água, aproximadamente 87%. Os principais elementos sólidos do leite são lipídios (gordura), carboidratos, proteínas, sais minerais e vitaminas, que estão representados na **Tabela 1**. O principal carboidrato no leite é a lactose, sua concentração é relativamente constante e em média é 5% (4.8–5.2%), existem outros como a sacarose, glicose, galactose, etc. Ao contrário da concentração de gordura no leite, 3.5 a 6.0%, variando entre raças de gado e práticas de alimentação. A concentração de lactose é similar em todas as raças leiteiras e não pode ser alterado facilmente por práticas na dieta alimentar, diferentemente da concentração de gordura no leite (MICHEL; WATTIAUX, 2014).

Tabela 1: Composição do leite em diferentes espécies (quantidade por 100g).

| NUTRIENTE | VACA | BÚFALA | HUMANO |
|----------------|------|--------|--------|
| ÁGUA (g) | 88.0 | 84.0 | 87.5 |
| ENERGIA (Kcal) | 61.0 | 97.0 | 70.0 |
| PROTEÍNA (g) | 3.2 | 3.7 | 1.0 |
| GORDURA (g) | 3.4 | 6.9 | 4.4 |
| LACTOSE (g) | 4.7 | 5.2 | 6.9 |
| MINERAL (g) | 0.72 | 0.79 | 0.20 |

Fonte: MICHEL; WATTIAUX, 2014.

O leite de vaca tem aproximadamente 3,5% de proteínas, sendo 2,9% caseína e 0,6% proteínas de soro. Caseína pode ser definida como a proteína precipitada por acidificação do leite desnatado à pH 4,6/20°C. O líquido remanescente é o soro, que contém cerca de 20% das proteínas do leite. A α -lactoglobulina, β -lactoalbumina perfazem 70-80% das proteínas totais do soro. As subfrações presentes em pequenas concentrações no soro do leite são compostas por: lactoferrina, lactoperoxidase, lisozima, lactolina, lactofano,

fatores de crescimento IGF-1 e IGF-2, proteoses-peptonas e aminoácidos livres (HARAGUCHI; ABREU; DE PAULA, 2006).

O leite é uma excelente fonte da maioria dos minerais necessários para o crescimento. A digestibilidade do cálcio e do fósforo são altas, em parte porque são encontrados em associação com a caseína do leite. Como resultado, leite é a melhor fonte de cálcio para o crescimento do esqueleto nos indivíduos mais novos e manutenção da integridade do osso nos adultos (MICHEL; WATTIAUX, 2014). A concentração dos minerais e das vitaminas do leite estão representadas na **Tabela 2**.

Tabela 2: Concentração de mineral e vitamina no leite (mg/100ml).

| Minerais | mg/100ml | Vitaminas | ug/100ml |
|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Potássio | 138 | Vit. A | 30.0 |
| Cálcio | 125 | Vit. D | 0.06 |
| Cloro | 103 | Vit. E | 88.0 |
| Fosforo | 96 | Vit. K | 17.0 |
| Sódio | 58 | Vit. B1 | 37.0 |
| Sulfato | 30 | Vit. B2 | 108.0 |
| Magnésio | 12 | Vit. B6 | 46.0 |
| Microminerais* | ≤0.1 | Vit. C | 1.7 |

*Inclui cobalto, ferro, cobre, manganês, selênio, iodo, outros.

Fonte: MICHEL; WATTIAUX, 2014.

O leite é o principal alimento do recém-nascido e sua composição varia de acordo com a espécie animal. O leite não só fornece nutrientes necessários para o crescimento, como também funciona como meio de transferência de anticorpos de defesa do organismo. A **Tabela 3** mostra a composição centesimal das proteínas do leite bovino em comparação ao leite humano (VILLAS BOAS et al., 2014).

Tabela 3: Comparação do leite humano e bovino.

| Parâmetros determinados (%) | Leite | |
|-----------------------------|--------|--------|
| | Humano | Bovino |
| Proteína | 1,85 | 3,70 |
| Lipídio | 1,84 | 3,68 |
| Carboidrato | 7,80 | 4,90 |
| Cinza | 0,30 | 0,70 |
| Umidade | 87,82 | 87,02 |

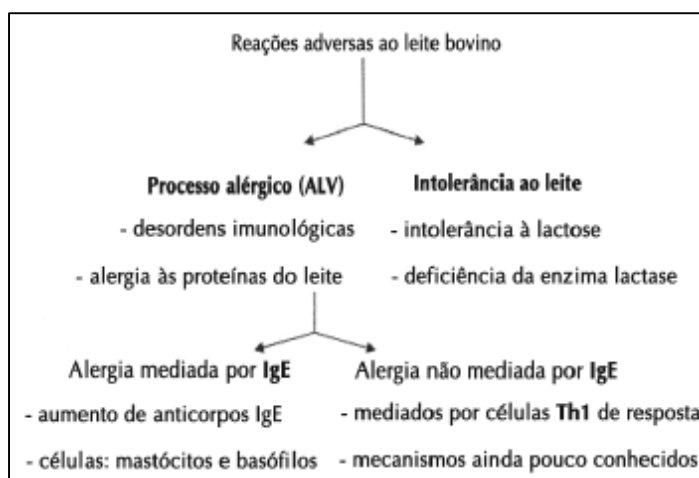
Fonte: VILLAS BOAS et al., 2014.

Comparado ao leite humano, o leite bovino apresenta maior teor de compostos nitrogenados, em grande parte devido ao maior conteúdo de caseína e também de β -lactoglobulina e albumina sérica bovina, proteínas ausentes no leite humano. No leite bovino, as quatro frações da caseína α S1-, α S2-, β - e K- caseína e as proteínas do soro β -lactoglobulina, α -lactalbumina são considerados os principais responsáveis por desencadear a resposta alérgica (MONACI et al., 2006).

4.2 Conceitos de Alergia e Intolerância

A alergia ao leite envolve mecanismos imunológicos contra as proteínas do leite (caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina), enquanto a intolerância é um processo secundário à deficiência da enzima responsável pela digestão do principal açúcar do leite, a lactose. Sendo assim, o termo "alergia à lactose" é erroneamente utilizado. Muitas vezes os sintomas das duas doenças podem se confundir, nos casos de diarreia, distensão abdominal, gases e fezes explosivas (BRASIL, 2009). A diferença básica entre estas patologias está representada na **Figura 1**.

Figura 1: A diferença entre APLV e IL.



Fonte: VILLAS BOAS et al., 2014.

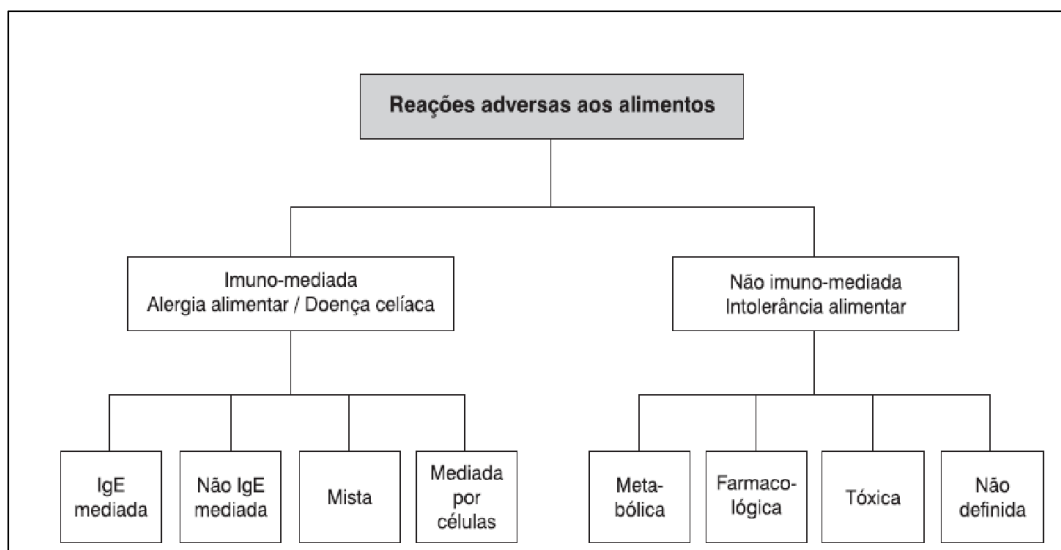
As doenças alérgicas (DA) vêm sendo apresentadas como uma característica da herança poligênica (HP), a qual é transmitida pelos genes dos

país, sendo assim responsável por 50-80% em crianças que apresentam histórico familiar positivo e cerca de 20% para aquelas que não possuem quadro clínico favorável em seus antecedentes (FERREIRA; COELHO; TRINDADE, 2007).

A alergia alimentar (AA) é definida como uma hipersensibilidade do organismo a algo ingerido, inalado ou tocado, gerando uma resposta do sistema imunológico, que vê como ameaça uma dada substância, no caso, um alimento (ou mais). Em virtude de diversos fatores, como genética, hábitos de vida, consumo de alimentos ultraprocessados e excesso de higiene, o número de casos de alergia alimentar vem aumentando consideravelmente ao redor do mundo (GIRASSOL, 2006).

De acordo com a definição contida no documento elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria em conjunto com a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, denominado “Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar”, de 2007, a ingestão de um alimento pode resultar em reações a depender da susceptibilidade individual de cada pessoa, podendo ser classificadas em: não imuno-mediadas (intolerância alimentar) ou imuno-mediadas (hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar), como mostra na **Figura 2** (PASTORINO et al., 2008).

Figura 2: Classificação das reações adversas aos alimentos.



Fonte: BOYCE et al., 2010.

A AA, portanto, é uma reação adversa a alimento (RAA), dependente de intervenção imunológica, podendo ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico subjacente em: IgE mediada, reações mistas e não IgE mediadas. Os sintomas possuem amplo espectro e inclui manifestações gastrointestinais, cutâneos e sistêmicos (BRASIL, 2012).

Dentre as alergias, oito alimentos são responsáveis por 90% das reações alérgicas alimentares: leite, ovo, amendoim, frutos do mar, peixe, castanhas, soja e trigo. Dos quais, APLV é a mais frequente (DELGADO; CARDOSO; ZAMBERLAN, 2010).

O agente responsável por toda essa reação são proteínas do LV, tais como a caseína (CS), α -lactoglobulina, β -lactoalbumina, soroalbumina, imunoglobulinas. Embora sejam alimentos construtores e o organismo tenha capacidade de digeri-las, as proteínas do leite por vezes não são reconhecidas pelo sistema imune, provocando assim o desenvolvimento de alergias. Tal situação passa, então, a ser diagnosticada como APLV, acarretando necessidade de terapia nutricional (LUIZ; SPERIDIÃO; FAGUNDES NETO, 2005).

A APLV ocorre quase sempre em crianças geneticamente predispostas, afetando de forma significativa o bem-estar da criança e da família. Sua gênese está associada à introdução precoce do leite de vaca na alimentação de lactentes e desmame do leite materno também precoce (BRASIL, 2012).

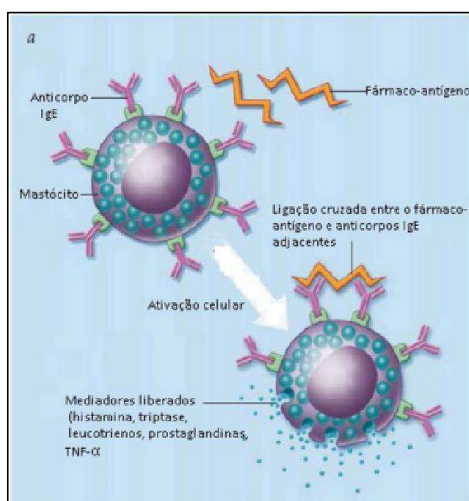
O aleitamento materno promove crescimento e nutrição adequada, proteção contra doenças e infecções, além de fortalecer o vínculo entre mãe e filho. A amamentação no seio deve ser exclusiva nos primeiros quatro a seis meses de vida e complementada até os dois anos de idade sendo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Verifica-se que o número de crianças amamentadas (com leite materno) ainda é pequeno e que a introdução precoce de outros tipos de leite é comum. O leite de vaca é frequentemente usado em substituição ao leite materno; logo, as suas proteínas são os primeiros antígenos alimentares com os quais o lactente tem contato (BRASIL, 2012).

As reações fisiológicas normalmente ocasionadas pelo sistema imunológico (SI) são ostentadas por um conjunto de células, órgãos e estruturas especializadas e não especializadas, cuja função é identificar e

destruir invasores antes que qualquer mal seja feito ao organismo. Essas reações, quando de forma organizadas, são classificadas como Mecanismos de Hipersensibilidade mediados por IgE, reações mistas e reações não mediadas por IgE (COCCO et al., 2007).

As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com AA podem ser variáveis e dependentes do mecanismo imunológico envolvido. Nos quadros mediados por IgE (**Figura 3**), os sintomas iniciam em geral nas duas primeiras horas após a ingestão do alimento. Na pele as manifestações mais comuns são urticaria e o angioedema; no trato gastrointestinal, pode ocorrer a síndrome da alergia oral ou vômitos e diarreias imediatos e as manifestações respiratórias incluem o broncoespasmo e sintomas de rinite imediatamente após a ingestão do alimento (NOWAK-WEGRZYN; SAMPSON, 2006; SHAKER; WOODMANSEE, 2009).

Figura 3: Reações alérgicas mediadas por IgE.

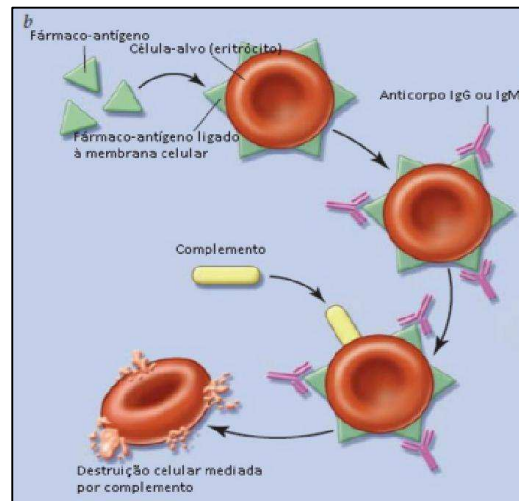


Fonte: <http://www.google.com.br>, 2013.

Na reação mista estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias, resultando em destruição celular ou sequestro mediado por uma interação entre anticorpos IgG e/ou IgM, complemento e um antígeno associado a membranas celulares (**Figura 4**). São exemplos clínicos deste grupo a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastroenterite

eosinofílica, a dermatite atópica, a asma e a hemossiderose (PASTORINO et al., 2008).

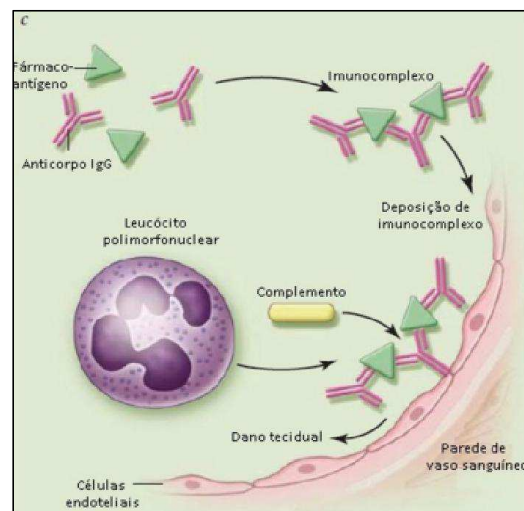
Figura 4: Reações alérgicas mistas.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2013.

As manifestações não mediadas por IgE, e conseqüentemente não tão imediatas, compreendem as reações citotóxicas, reações por imunocomplexos que são aquelas envolvendo a hipersensibilidade mediada por células (**Figura 5**). Neste grupo estão representados os quadros de proctite, enteropatia induzida pela proteína alimentar e enterocolite induzida por proteína alimentar (PASTORINO et al., 2008).

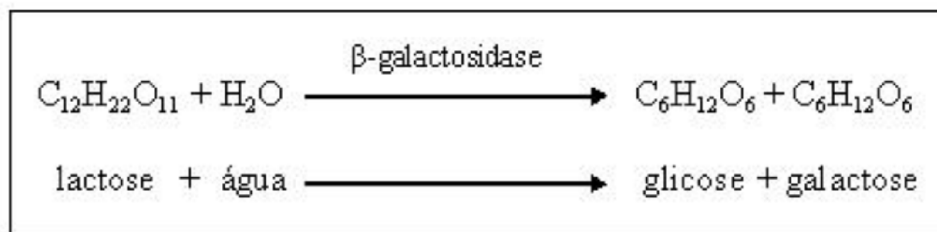
Figura 5: Reações alérgicas não mediadas por IgE.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2013.

São descritas como intolerâncias alimentares (IA) qualquer resposta diferente a um aditivo ou alimento, sem que haja as intervenções imunológicas. Estas podem ser ativadas por ação de toxinas produzidas por bactérias e fungos, agentes farmacológicos ou erros metabólicos por deficiência enzimática (DE). Dentre as intolerâncias alimentares se destaca a IL, por ser frequentemente encontrada na prática pediátrica. De forma geral distinguimos IL como a incapacidade de absorver a lactose devido à baixa atividade ou baixa produção da enzima β -D-galactosidase popularmente conhecida como lactase (ELC)(LUIZ; SPERIDIÃO; FAGUNDES NETO, 2005). Na **Figura 6** está representada a reação de hidrólise da lactose.

Figura 6: Hidrólise da lactose.



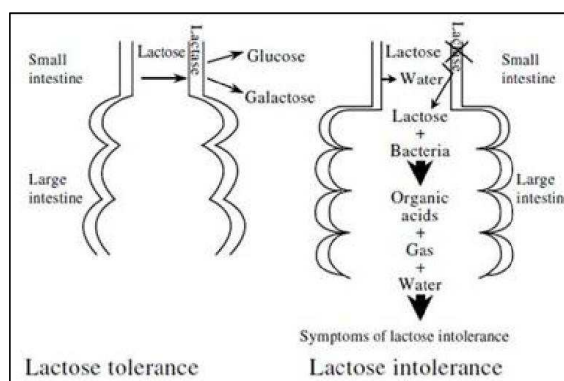
Fonte: LONGO, 2006.

Pessoas com intolerância à lactose não conseguem digerir lactose, por conta da quantidade inadequada da enzima lactase. Possíveis fontes de obtenção de lactase são: plantas, como pêsego, amêndoa e algumas espécies de rosas selvagens; organismos animais, como intestino, cérebro e tecido da pele; leveduras como *Kluyveromyces lactis*, *K. fragilise*, *Candida pseudo-tropicalis*; bactérias como *Escherichia coli*, *Lacto-bacillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis*; e fungos, como *Aspergillus foetidus*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A.phoenecis* (LONGO, 2006).

Em condições ideais a LC seria absorvida pelos enterócitos. A ELC está presente na superfície apical dos enterócitos na borda em escova intestinal com maior expressão no jejuno (LOMERet al., 2008). Na luz intestinal, a lactose que não foi digerida aumenta a osmolaridade local, atraindo água e eletrólitos para a mucosa, o que ocasiona diarreia. A dilatação intestinal causada pela pressão osmótica acelera o trânsito, aumentando a má absorção

(ANTUNES; PACHECO, 2009). Quando a capacidade de absorção do intestino delgado é ultrapassada, a LC chega ao cólon, onde será fermentada por bactérias da microbiota resultando em gases, como gás carbônico, hidrogênio e ácidos graxos de cadeia curta. Com isto, as fezes ficam mais acidificadas, líquidas ocasionando a distensão abdominal e hiperemia perianal, sintomas comuns na IL (LIBERAL et al., 2012). A diminuição na atividade da enzima lactase recebe o nome de hipolactasia (HL) ou lactase não persistente (MATTAR; MAZO, 2010). A **Figura 7** mostra a diferença entre um paciente lactose tolerante e um lactose intolerante.

Figura 7: A diferença entre um paciente lactose tolerante e um lactose intolerante.



Fonte: LONGO, 2006.

A intolerância à lactose pode ser classificada em: Deficiência Primária (DP), Deficiência Secundária (DS) e Deficiência Congênita (DC) (MATTAR; MAZO, 2010).

A DP é de transmissão autossômica e recessiva, ocorre a partir dos três anos de idade. Com o passar dos anos, a diminuição na produção de ELC em humanos é geneticamente programada e irreversível, porém ocorre de forma muito lenta e gradual (LIBERAL et al., 2012). DS da lactase, que é causada por alteração na borda de escova do intestino, oriundas de doenças, como gastroenterite, desnutrição, doença celíaca, colite ulcerativa, Doença de Crohn, etc. Esta pode ocorrer ainda após cirurgias no aparelho digestivo como gastrostomias, ileostomias, colostomias, ressecções intestinais e anastomoses de intestino delgado (GONZÁLEZ, 2007). Para este tipo de deficiência o prognóstico é muito bom, e ao tratar a doença que deu origem à lesão,

desaparecem os sintomas da intolerância e o paciente poderá voltar a ingerir alimentos que contenham lactose (ANTUNES; PACHECO, 2009).

A DC é terceira classificação da IL é muito rara e é nomeada como intolerância congênita à lactose. Essa se manifesta no recém-nascido logo após a primeira ou segunda ingestão de leite de vaca ou materno, na qual ocorre a ausência total ou parcial da atividade da ELC (LONGO, 2006). A diferença entre a HL primária do adulto e a intolerância à lactose congênita é molecular, ou seja, na primeira a enzima lactase é normal, mas diminui a expressão ao longo da vida; na segunda a enzima lactase está ausente (MATTAR; MAZO, 2010).

4.3 Sinais e sintomas da alergia e intolerância ao leite

Os sinais e sintomas da APLV (**Quadro 1**) característicos partem da hipersensibilidade gastrointestinal imediata após a ingestão do alérgeno, podendo gerar náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia, ocorrendo déficit no ganho de peso e desnutrição, decorrente também da má absorção intestinal ou perda da energia dos alimentos eliminados nos vômitos e regurgitações. Em alguns pacientes ocorre urticária (**Figura 8**), prurido, angiodema, broncoespasmo, alergia oral, esofagite eosinofílica, refluxo-gastroesofágico, cólicas, gastroenteropatia eosinofílica, enteropatia, enterocolite, colite alérgica, constipação intestinal crônica, manifestações cutâneas e respiratórias (CORTEZ et al., 2007). O **Quadro 2** mostra as manifestações clínicas da APLV relacionada com os mecanismos imunológicos (MI) envolvidos.

Quadro1: Sinais e sintomas comuns da APLV.

| GASTROINTESTINAIS | CUTÂNEOS |
|---|--|
| Regurgitação freqüente | Urticária |
| Vômitos | Inchaço nos lábios e nos olhos |
| Dificuldade para engolir | Coceira nos olhos e na pele |
| Sensação de alimento parado na garganta | Dermatite atópica (Pele grossa, com descamação e/ou feridas) |
| Cólicas intensas | Olhos vermelhos e lacrimejantes |
| Recusa alimentar e falta de apetite | |
| Diarreia | |
| Intestino preso | |

| | |
|--|-----------------------------------|
| Assadura perianal | |
| RESPIRATÓRIOS | GERAIS |
| Coriza | Baixo ganho de peso e crescimento |
| Obstrução nasal | Anafilaxia |
| Chiado e tosse | |
| Respiração difícil (quando não associada a infecções ou outras alergias) | |

Fonte: OLIVEIRA, 2014.

Figura 8: Urticária.



Fonte: alergiaaleite.com.br, 2011.

Quadro 2: Manifestações Clínicas da APLV e MI envolvidos.

| Manifestações | Mediada por IgE | Mecanismo misto | Não mediada por IgE |
|------------------------|--|--|---------------------------|
| Generalizada | Anafilaxia | | |
| Cutânea | Urticária e angioedema Urticária de contato | Dermatite atópica | Dermatite de contato |
| Gastrintestinal | Alergia gastrintestinal imediata | Esofagite e gastroenterite eusinofílica | Enterocolite |
| Respiratória | Broncoespasmos agudos | Asma | Hemossiderose pulmonar |

Fonte: GRUMACH, 2009; SAMPSON; BURKS, 2009.

A IL exibe sintomas tipicamente abdominais como: flatulência, desconforto abdominal, diarreia, náusea, borborismo, vômito e constipação. Os sintomas da intolerância se manifestam de 30 minutos a 2 horas após o consumo, e normalmente é necessária a ingestão de 12g de lactose (240mL de leite) por vez, para iniciar o desconforto dos sintomas na maioria dos pacientes com intolerância. Alguns pacientes, porém, conseguem ingerir pequenas porções de LC e não apresentar os sintomas (ANTUNES; PACHECO, 2009).

De acordo com Uggioni e Fagundes (2006), quando não há digestão da LC no organismo, a mesma não poderá ser absorvida ou utilizada, acumulando-se no cólon, onde os microorganismos constituintes da flora intestinal a fermentarão. A LC presente no intestino grosso aumenta a sua pressão osmótica, pois retém certa quantidade de água e dá origem a sintomas, como diarreia ácida e excesso de gases.

4.4 Diagnósticos da alergia e intolerância ao leite

A suspeita inicial de AA acontece quando o paciente apresenta sintomas compatíveis com alergia por ocasião da ingestão/contato de um determinado alimento. Os sintomas devem ocorrer sempre que houver a ingestão/contato com aquele alimento. O espectro de sintomas é muito variável como, manchas na pele, inchaço de olhos/boca, diarreia, vômitos, entre outros. Estes sintomas também são comuns em outras doenças como intolerâncias e reações a alimentos deteriorados, o que dificulta o diagnóstico (BRASIL, 2009).

Assim, é preciso considerar a baixa especificidade dos sintomas no diagnóstico de APLV, pois também podem indicar outras doenças, como doença do refluxo gastroesofágico, diarreia infecciosa, alterações anatômicas, constipação orgânica (BOYCE et al., 2009).

Os principais recursos diagnósticos incluem a história clínica (incluindo história de introdução de alimentos) exame físicos, dieta de eliminação (exclusão) e teste de desencadeamento com a proteína suspeita. Nos pacientes com alergia mediada por IgE, podem ser usados os testes cutâneos e testes sorológicos para IgE específica (TOPOROVSKI et al., 2007; MELLO et al., 2008).

O diagnóstico da APLV se inicia com a suspeita e termina com o teste de provocação oral (TPO). Frente ao relato de reações adversas relacionadas ao leite, uma detalhada história clínica pode facilitar muito o diagnóstico. Neste sentido, o médico deve estar ciente que existe grande chance de distorção dos sintomas por parte do paciente e seus cuidadores. Há evidências de que 50% a 90% das presumidas alergias alimentares não são realmente alergias quando corretamente investigadas por TPO. Sintomas subjetivos devem ser ainda maior foco de suspeitas, uma vez que, as manifestações clássicas são objetivas e de origem cutânea, respiratória e/ou do trato gastrointestinal (BOYCE et al., 2010). Alguns dados da anamnese são de particular importância (FIOCCHI et al., 2010):

- Idade de início;
- Natureza, frequência e reprodutibilidade dos sintomas;
- Tempo entre ingestão e aparecimento das reações;
- Quantidade de leite necessária para deflagrar sintomas;
- Forma de preparação do leite/alimento contendo leite;
- Época da última reação;
- Influência de fatores externos (exercícios, uso de medicamentos);
- Dados antropométricos;
- Histórico da alimentação (duração do aleitamento materno, fórmulas infantis recebidas, idade de introdução de alimentos sólidos);
- Efeito de dietas de restrição (soja, fórmulas hidrolisadas, dieta materna durante o período de lactação);
- Intervenções terapêuticas.

A investigação clínica detalhada e exame físico são excelentes fontes de informação sobre a natureza das reações adversas a alimentos. No entanto, a anamnese isolada não estabelece o diagnóstico de APLV (BOYCE et al., 2010).

Caso a história não exclua a possibilidade de APLV, prossegue-se com a eliminação completa das proteínas do leite da dieta. Quando a eliminação coincide com a melhora dos sintomas, a reintrodução deve ser orientada para avaliação de possível re-exacerbação. Na verdade, nos casos de APLV

mediada por IgE, esta reintrodução acaba sendo programada como um teste de provocação oral (TPO) em ambiente apropriado, uma vez que a chance de reações clínicas é alta (CASTRO et al., 2012).

A dieta de exclusão (DEX) da proteína suspeita, observando a resposta em relação à sintomatologia, é o método recomendado em lactentes. Alguns fatores podem confundir a interpretação dos resultados, por exemplo, não exclusão completa dos alimentos contendo a proteína suspeita, selecionar o alimento errado a ser removido e tempo insuficiente para resolver a inflamação crônica. DEX pode variar, desde remoção de apenas um alimento suspeito até vários alimentos, incluindo a substituição por fórmula de aminoácidos, garantindo completa exclusão de proteínas alergênicas (TOPOROVSKI et al., 2007; MELLO et al., 2008). O **Quadro 3** mostra alimentos e produtos proibidos quando se faz dieta de exclusão.

Quadro 3 – Alimentos e produtos proibidos quando se faz dieta de exclusão.

| Leite | Alimentos com leite | Rótulos suspeitos | Soja | Alimentos processados |
|--|---|---|---------|---|
| Iogurte Leite condensado Leite evaporado Leite em pó Leite maltado Leite integral Leite desnatado Leite sem lactose Leite semidesnatado Creme de leite, nata, coalhada, queijo, manteiga, laticínios. | Bolachas Chocolates Pudins Doces Biscoitos Margarina | Soro de leite Caseína Caseinato Lactoalbumina Proteína do leite Empanada Fórmula láctea Lactose-traços | Vegetal | Hambúrguer Salame Kibe Almôndega Carne Empanada Nuggets Salsicha Sopas Bolos Tortas Sonhos |

Fonte: CARDOSO, 2012.

A presença de sensibilização (IgE específica positiva para proteínas do leite), *in vitro* ou *in vivo*, não deve ser avaliada como parâmetro único para conclusão do diagnóstico de alergia. É importante ressaltar que a ausência de IgE específica pode ocasionalmente ocorrer em reações mediadas por IgE, sendo recomendado o TPO para confirmação diagnóstica em casos de história muito sugestiva (BOYCE et al., 2010; MEHL et al., 2012).

Atualmente, é possível mensurar também a IgE específica a diferentes frações proteicas do leite (componentes ou CRD), destacando-se a caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e soroalbumina bovina. A sensibilização a um componente traz informações adicionais: IgE para caseína em altos níveis associa-se a maior persistência do quadro clínico enquanto que as proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina) estão mais relacionadas a história clínica mais efêmera e com sintomas mais leves. (FIOCCHI et al., 2010).

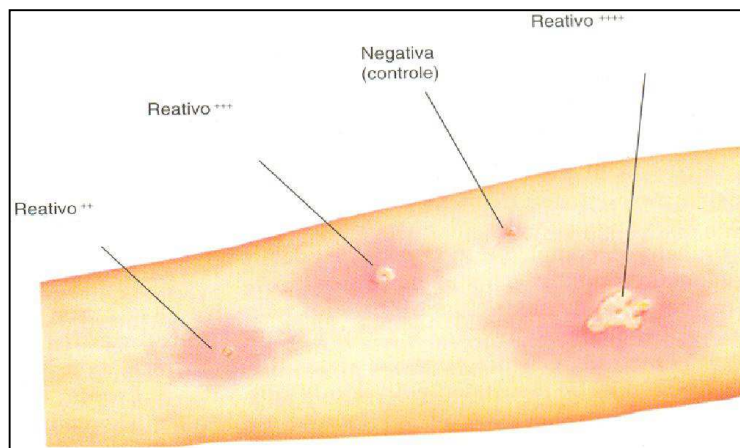
O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (ou teste de puntura) é bastante prático para a pesquisa de sensibilização alérgica no consultório, por profissional capacitado. Não há restrição de idade para a realização do teste, mas admite-se que crianças menores de dois anos de idade podem apresentar diâmetros de pápulas menores quando comparadas a crianças maiores e adultos. Embora seguros, os testes cutâneos devem ser atribuídos ao especialista, pois eventualmente podem desencadear reações sistêmicas (BOUSQUET et al., 2012).

A utilização do LV *in natura* parece conferir maior sensibilidade ao teste (96,4%) quando comparado aos extratos comerciais, com alto valor preditivo negativo (98%), enquanto a caseína se mostra o componente proteico com maior especificidade (96%) e valor preditivo positivo (95%). Quanto maior o diâmetro da pápula formada, maior é a probabilidade de o indivíduo apresentar sintomas quando exposto ao alérgeno (CALVANI et al., 2008).

O teste é realizado na região do antebraço (**Figura 9**) onde é gotejada uma gota de controle negativo (em que há ausência de pápula, elevação circunscrita da pele, de consistência sólida com menos de um centímetro de diâmetro e que não desenvolve cicatriz), uma gota de controle positivo (histamina) e uma gota do extrato suspeito. É feita uma pequena puntura na pele no local da gota que representa o extrato suspeito, e aguarda-se 15 minutos para a leitura do diâmetro da elevação da pápula. Essa puntura é realizada em todos os alérgenos suspeitos ao mesmo tempo. O surgimento da pápula representa uma reação em que há presença do anticorpo IgE específico contra o alérgeno testado. Consideram-se positivos resultados cujo diâmetro da pápula é maior ou igual a três milímetros em relação ao controle negativo. A histamina sempre formará uma pápula maior ou igual a três milímetros. O

significado do teste positivo relaciona-se a uma sensibilização e não necessariamente à alergia. Para comprovar a alergia deve haver uma correlação clínica (BERGWERK, 2014).

Figura 9: Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2013.

A determinação da IgE específica *in vitro* é muito útil, especialmente quando o teste cutâneo está contra-indicado, nos casos de comprometimento extenso da pele (ex: dermatite atópica) e/ou uso contínuo de anti-histamínicos. Entre os componentes proteicos do leite, a caseína é a fração mais associada a manifestações clínicas e parece funcionar como um marcador para distinguir pacientes que toleram ou não o leite processado (CAUBET et al., 2012).

O teste de provocação oral (TPO) é o método mais confiável para estabelecer ou excluir o diagnóstico de alergia alimentar ou para verificar a aquisição de tolerância ao alimento (JARVINEN; FLEISCHER, 2012; SICHERER; SAMPSON, 2010). Durante o TPO o indivíduo deve ingerir o alimento envolvido, em doses crescentes, sob observação médica, para que se possa verificar a ocorrência ou não de reações adversas, documentar a natureza dos sinais e sintomas observados e a quantidade de alimento necessária para deflagrá-los (KOLETZKO et al., 2012).

Há três tipos de TPO: a) aberto, quando o alimento é oferecido em sua forma natural, com o conhecimento do paciente, familiares e do médico; b) simples cego, quando o alimento é mascarado, de forma que o paciente não reconheça se está ingerindo o alimento suspeito ou placebo, e apenas o

médico conhece o que está sendo administrado; c) duplo cego placebo controlado por (DCPC), no qual o alimento testado e placebo são preparados e codificados por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação do paciente, reduzindo a influência de ambos, paciente e observador (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009; BERNSTEIN et al., 2008).

O método DCPC é o mais fidedigno dos testes empregados no diagnóstico de AA. Por esse motivo, é o teste mais indicado para protocolos científicos e quando apenas sintomas subjetivos são esperados. Porém, na prática clínica diária, sua utilização é limitada pelos custos e recursos humanos envolvidos e pelo tempo necessário para sua realização (MELLO et al., 2008).

O TPO aberto deve ser o teste de escolha em pacientes com grande chance de apresentar resultado negativo, como aqueles em dieta de exclusão do alimento suspeito, com relatos de ausência de sintomas às transgressões dietéticas, ou ainda em pessoas com suspeita clínica de APLV mediada por IgE sem confirmação laboratorial da presença de IgE específica. Em outras palavras, o TPO aberto é especialmente indicado nos casos em que se pretende afastar o diagnóstico de AA (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009). Este teste deve ser realizado quando apenas sinais e sintomas clínicos objetivos são esperados (VENTER et al., 2007). Entende-se por sintomas objetivos aqueles facilmente observados e/ou graves, insistentes ou reprodutíveis (NIGGEMANN, 2010). É importante considerar que, enquanto um resultado claramente negativo afasta a hipótese de alergia alimentar, um resultado positivo apenas com sintomas subjetivos pode necessitar de confirmação posterior por provocação oral cega (NIGGEMANN; BEYER, 2007).

O TPO deve ser considerado para as seguintes situações (MELLO et al., 2008):

- Confirmação da suspeita de APLV após reações agudas;
- Avaliação periódica da aquisição de tolerância clínica dos casos de APLV;
- Avaliação da tolerância a alimentos responsáveis por reações cruzadas em APLV;
- Avaliação da reatividade clínica em pacientes com dieta restritiva a múltiplos alimentos;
- Exclusão da possibilidade de reações imediatas ao LV em condições crônicas como dermatite atópica e esofagite eosinofílica;

– Avaliação da reatividade clínica ao LV em alimentos processados (assado ou cozidos a altas temperaturas).

O **Quadro 4** apresenta as principais indicações do TPO e o local para a sua realização.

Quadro 4: Indicações de acordo com a história clínica, tipo de teste e local de realização.

| SITUAÇÃO CLÍNICA | INDICAÇÃO | TIPO DE TESTE | LOCAL |
|--|--|---------------|----------|
| Anafilaxia | Não indicado para diagnóstico. Avaliação de tolerância clínica a cada 12 meses. | Aberto | Hospital |
| Reação alérgica generalizada importante em um único órgão (ex: urticária, angioedema, vômito, sintomas respiratórios) ocorrida imediatamente (em até duas horas após a ingestão) com pesquisa. imunoglobulina E (IgE) específica ao LV positiva. | Não indicado para diagnóstico. Verificar a cada 9-12 meses, dependendo da idade, para avaliar a aquisição de tolerância clínica. | Aberto | Hospital |
| História clínica de enterocolite desencadeada pelo LV, com pelo menos um episódio anterior | Não indicado para diagnóstico. Avaliar a aquisição de tolerância clínica a cada 18-24 meses. | Aberto | Hospital |
| Dermatite atópica moderada a grave resistente à terapia tópica por período razoável, na presença de IgE específica ao LV | Indicado | DCPC | Hospital |
| Primeira introdução de LV em crianças sensibilizadas. | Indicado | DCPC | Hospital |
| Reintrodução do LV em pacientes com dieta de exclusão por vários meses após detecção de IgE específica ao LV e na ausência de uma história clínica sugestiva. | Indicado | Aberto | Hospital |
| Sintomas subjetivos (náuseas, dor abdominal, prurido oral, etc.) após a ingestão. | Indicado | Aberto | Hospital |
| Situação clínica não sugestiva e/ou sem resposta imediata (ex: dermatite atópica) quando o paciente ou sua família são convencidos da existência da APLV e, portanto, inclinados a interpretar qualquer sinal clínico como relacionado com a ingestão de LV. | Indicado | DCPC | Hospital |

Fonte: FIOCCHI et al., 2010.

É essencial que o paciente esteja em boas condições antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados inicialmente através de um *checklist* (**Quadro 5**). No caso de resposta negativa a qualquer item, o exame deverá ser cancelado e reagendado (CASTRO et al., 2012).

Quadro 5: Checklist para o teste de provocação oral.

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. O alimento a ser testado foi rigorosamente evitado durante as duas semanas anteriores? 2. Anti-histamínicos foram evitados nos últimos 10 dias? 3. O paciente encontra-se em boas condições de saúde*? 4. O termo de consentimento (TCLE) em duas vias foi assinado? 5. Acompanhante maior que 18 anos presente? 6. Equipamentos e drogas para o tratamento de reações graves disponíveis? 7. Paciente em jejum por pelo menos 6 horas? 8. Acesso venoso obtido? |
| <p>* O exame deverá ser cancelado se o pacientes apresentar sinais e sintomas que comprometam a interpretação do exame: febre, dor, vômitos, diarreia, sintomas respiratórios agudos, alterações cutâneas, asma não controlada, anafilaxia recente (< 1 ano). A utilização de droga antagonista beta-adrenérgico contraindica o exame.</p> |

Fonte: CASTRO et al., 2012.

O local para a realização do TPO deve possuir todos os equipamentos para tratamento de emergência. Em pacientes sem história de reações graves, não há necessidade de internação em unidade hospitalar. Nesses casos, o TPO pode ser realizado em ambulatório ou consultório, desde que o ambiente seja seguro (disponibilidade de materiais e equipamentos para atendimento de emergência), livre do contato com pacientes portadores de doenças infecciosas, limpo, confortável e apropriado para permanência do paciente por longo período. Médicos e enfermeiros bem treinados devem acompanhar o paciente durante todo o teste (NIGGEMANN; BEYER, 2007; ITO; URISU, 2009).

Os TPO necessitam condições mínimas para que possam ser realizados (BERNSTEIN et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; PASTORINO et al., 2008):

- O local envolvido na preparação das porções do teste deve ser próximo ao local do exame, limpo, sem risco de contaminação cruzada com o alimento a ser testado;
- Local do teste com condições físicas adequadas ao paciente e acompanhante, com atividades lúdicas ao paciente pediátrico e próximo à unidade de terapia intensiva;
- Equipe multidisciplinar (nutricionista, médico, equipe de enfermagem) capacitada para a execução do mesmo, incluindo equipe médica em tempo integral e habilitada para o atendimento de reações graves;
- Materiais para o preparo, identificação, conservação e administração do teste: seringas, recipientes, veículo, placebo, leite de vaca, etiquetas autoadesivas, geladeira, forno micro-ondas. Os alimentos mais utilizados como placebos são: fórmulas elementares, extensamente hidrolisadas e à base de soja;
- Equipamentos e drogas para o atendimento de reações graves;
- Materiais para a manutenção do acesso venoso.

Antes do TPO, a criança com suspeita de APLV mediada por IgE deve passar por um período de uma a duas semanas de exclusão de proteínas do LV e derivados (NIGGEMANN; BEYER, 2007; NOWAK-WEGRZYN et al., 2009). O paciente deve descontinuar o uso de medicamentos que possam interferir no resultado do teste. Como regra geral, os anti-histamínicos devem ser suspensos, mas não há consenso de quanto tempo antes do TPO o paciente deve evitar esse medicamento, o ideal seria analisar o tempo de meia vida do fármaco. Entre os trabalhos publicados, a recomendação varia de três a dez dias. Corticosteroides inalatórios podem ser mantidos em doses mínimas suficientes para controlar a asma, e os corticosteroides tópicos podem ser aplicados em pequenas áreas da pele. Nessa fase, a orientação da família quanto à dieta de exclusão, inclusive leitura e interpretação de rotulagem de alimentos e bula de medicamentos, é essencial (NIGGEMANN; BEYER, 2007; NOWAK-WEGRZYN et al., 2009; ITO; URISU, 2009; KNEEPKENS; MEIJER,2009).

Mesmo que sigam todas as orientações pré-teste, apenas devem ser submetidos ao TPO pacientes em boas condições clínicas e com suas doenças alérgicas (asma, rinite e dermatite atópica) controladas ou em fase de remissão (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

Na escolha do veículo, deve-se levar em conta a preferência alimentar da criança. Atenção especial deve ser dada no preparo, conservação e randomização das fases cegas. Quando houver disponibilidade de nutricionista, todos estes cuidados devem ser atribuídos a este profissional (CASTRO et al., 2012).

No TPO aberto, sugere-se oferecer o alimento na forma e quantidade habitualmente consumida, de acordo com a idade (NIGGEMANN; BEYER, 2007; CASTRO et al., 2012). Outros alimentos, como derivados de LV, também podem ser utilizados para o teste. Para o TPO com LV, habitualmente utiliza-se 8-10g de leite em pó ou 100 mL de leite fluido (ITO; URISU, 2009; CASTRO et al., 2012). Os alimentos usados em TPO aberto podem ser trazidos de casa pelo familiar do paciente, após orientação, ou preparados no local. O local envolvido na preparação deve ser limpo e livre de risco de contaminação com leite ou outros alimentos que possam causar reações no paciente (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

No TPO para lactentes com história de APLV são utilizadas fórmulas infantis à base de LV e para indivíduos com mais de um ano, utiliza-se LV pasteurizado fluido (100 a 200 mL) ou em pó (10 g). Produtos com baixo teor de lactose reduzem a chance de confusão com o diagnóstico de intolerância à lactose. No teste DCPC, o resultado negativo pode ser confirmado com a complementação com 200 mL de LV oferecidos de forma aberta. Este cuidado é importante para se evitar resultados falsos negativos (GUSHKEN et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012).

Alguns estudos sugerem que a dose inicial seja menor do que a necessária para deflagrar sintomas na criança, de acordo com o referido pelos responsáveis. Outros especificam que o volume inicial deve ser de 0,1 ou 1 mL. As doses são aumentadas progressivamente, sendo dobradas ou seguindo uma escala logarítmica (1, 3, 10, 30, 100 mL). O tempo de intervalo entre as doses varia de dez a 60 minutos (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009; ITO; URISU, 2009; CASTRO et al., 2012).

Durante a realização do teste, os sinais vitais precisam ser monitorados, e um exame físico minucioso deve ser realizado, verificando-se ruídos pulmonares e a pele da criança, antes de administrar nova dose de alimento. O TPO é interrompido imediatamente caso se observe algum sinal ou sintoma objetivo característico de AA mediada por IgE (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

O paciente deve permanecer sob observação médica após a administração da última dose de alimento. Esse período costuma variar de 1 a 2 horas (NIGGEMANN; BEYER, 2007). Durante a semana seguinte, o paciente deve ser observado para verificar o aparecimento de manifestações clínicas tardias (principalmente nas primeiras 24-48 horas). Nestes casos, o médico responsável deverá ser notificado e se necessário, o paciente encaminhado ao hospital para tratamento. O resultado do TPO apenas será definido após 3 a 7 dias, na consulta de retorno pós-teste (CASTRO et al., 2012).

Em relação à interpretação dos testes, são considerados positivos aqueles cujos sintomas reproduzem, de forma parcial ou integral, a história clínica do paciente. Alguns sintomas são considerados objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, palidez, angioedema, tosse, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, alteração do comportamento, diminuição da pressão arterial em 20%, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso, anafilaxia. O aparecimento e persistência destes sintomas justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos, se necessário. Outros sintomas são considerados subjetivos ou não observáveis (relatos dos pacientes) como, por exemplo: prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alterações do comportamento, prostração, cefaleia ou recusa em ingerir o leite. A presença de sintomas subjetivos e de pápulas periorais isoladas não justificam a interrupção dos testes (FIOCCHI et al., 2010; CASTRO et al., 2012). Além da TPO, nenhum dos testes diagnósticos, atualmente disponíveis, comprova ou exclui a APLV. As IgE específicas e os testes cutâneos / *skin prick tests* (SPT) indicam sensibilização, mas não diagnosticam APLV isoladamente, principalmente no que diz respeito as manifestações

gastrointestinal (GI), em que a maioria das crianças tem IgE específicas negativas ($<0,35\text{IU/L}$) e SPT negativos (diâmetro $<3\text{mm}$). Tem sim, valor prognóstico, verificando-se que níveis superiores de IgE específicas e maior diâmetro nos SPT indicam maior probabilidade de reações graves e persistência da alergia. O doseamento seriado de IgE específicas pode ter valor preditivo na aquisição de tolerância (BOYCE et al., 2010; FIOCCHI et al., 2010; KOLETZKO et al., 2012).

O diagnóstico da intolerância baseia-se no exame físico e na anamnese completa do paciente, buscando sempre histórico gestacional, história familiar, histórico alimentar, pesquisa de fatores desencadeantes e exames complementares (LIBERAL et al., 2012).

Os testes de tolerância à lactose são realizados com desafio, o paciente ingere de 25g a 50g de lactose e se avalia os sintomas por duas a três horas. A técnica mais difundida nos laboratórios de análises clínicas é a por curva glicêmica. Nesta técnica, é coletada a glicemia em jejum e depois é feita uma curva. Se o paciente absorver lactose, a glicemia deve se elevar de 1,4 mmol/l ou mais (BODLAJ et al., 2006).

O teste respiratório do hidrogênio expirado é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de intolerância à lactose. O paciente tem que fazer o preparo na véspera, só podendo ingerir dieta não fermentativa com restrição total de lactose, sem fumar (o cigarro aumenta o hidrogênio expirado). Deve também evitar antibióticos por um mês antes do exame (a presença da flora bacteriana é essencial para a produção do hidrogênio), não pode fazer exercícios físicos (aumentam o hidrogênio expirado) e tem que se apresentar para o exame com jejum de 10 a 12 horas, podendo ingerir água. A sensibilidade do exame é de 80% a 92,3% e a especificidade 100% com 25 g de lactose, desde que o preparo esteja correto. O exame se baseia na produção de hidrogênio pela fermentação da lactose não absorvida: o hidrogênio entra na corrente sanguínea e é expirado pelo pulmão. O paciente sopra o basal, ingere a lactose, e depois sopra novamente após 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, sendo considerado o exame positivo quando ocorre aumento de hidrogênio expirado em 20ppm (partes por milhão) em relação ao valor basal. O paciente intolerante relata sintomas durante o exame, geralmente coincidindo com aumento do hidrogênio expirado. A leitura é feita

em cromatógrafo gasoso específico para o hidrogênio (MATTAR et al., 2008; MATTAR, 2009).

Além disso, pode ser feito a dosagem de lactase na mucosa duodenal, onde será coletado um fragmento por endoscopia, tem sensibilidade de 95% e especificidade de 100%, porém é um exame invasivo (CAVICHIO, 2013).

Baseado nos problemas causados pela superestimação e subestimação do diagnóstico, a patogênese da APLV e IL devem ser estudadas exaustivamente. Embora tenha havido grandes avanços na compreensão do sistema imunológico, a patogênese e a maioria das suas reações de hipersensibilidade alimentar continuam desconhecidas. Vários fatores estão relacionados, entre eles a genética, a microbiota intestinal do hospedeiro, a dosagem e a frequência de exposição a vários alérgenos alimentares, bem como a alergenicidade de várias proteínas alimentares (FERREIRA; SEIDMAN, 2007).

4.5 Tratamentos da alergia e intolerância ao leite

Nesta fase é muito importante que a conduta nutricional não vise apenas a curar a patologia, mas, sim, levar o conhecimento ao paciente para que ele entenda e saiba distinguir os alimentos alergênicos que desenvolvem os sintomas (CARREIRO, 2008).

A terapêutica nutricional da APLV é um grande desafio aos profissionais da área da saúde por ser diretamente ligada à retirada de um alimento e seus derivados do cardápio diário. Medicamentos no tratamento da APLV são empregados em duas situações: na crise alérgica aguda ou em manifestações crônicas de alergia mediada por IgE. A escolha da substituição do LV pode ser feita por alimentos à base de soja e os hidrolisados protéicos, desde que o paciente/lactente apresente apenas APLV. A adequação alimentar deve ser avaliada cuidadosamente, considerando as necessidades nutricionais para a faixa etária e a aceitação pelo paciente e seus familiares; a ingestão de cálcio, quando não é obtida pela dieta, deve ser efetuada por suplementação com o devido acompanhamento, para que assim o fator de crescimento não seja atingido (CASTRO et al., 2005).

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios do preconizado para crianças saudáveis, salientando-se que não há restrição na introdução de alimentos contendo proteínas potencialmente alergênicas (p.ex. ovo, peixe, carne bovina, de frango ou porco) a partir do sexto mês em crianças amamentadas ao seio até essa fase ou que recebem fórmulas infantis. Deve-se evitar apenas a introdução simultânea de dois ou mais alimentos fontes de proteínas. A possibilidade de reação cruzada entre LV e carne bovina é inferior a 10% e, relaciona-se à presença da albumina sérica bovina, por isso a carne de vaca não deve ser excluída da alimentação da criança a não ser que haja certeza que o seu consumo relaciona-se com piora dos sintomas (JARVINEN; FLEISCHER, 2012).

O leite de outros mamíferos (p.ex.: cabra e ovelha), fórmulas parcialmente hidrolisadas, fórmulas poliméricas isentas de lactose não devem ser indicados para crianças com APLV. A homologia entre as proteínas do LV e cabra é importante, podendo ocorrer reatividade clínica cruzada em 92% dos casos (FIOCCHI et al., 2010).

Para crianças com alto risco de desenvolverem APLV o aleitamento materno exclusivo é recomendado durante pelo menos 4 a 6 meses. Quando não é possível ou é necessário um suplemento, nos primeiros 4 a 6 meses deve ser usada uma fórmula láctea hidrolisada, sendo as fórmulas extensamente hidrolisadas mais eficazes do que as fórmulas parcialmente hidrolisadas (GREER; SICHERER; BURKS, 2008; GRIMSHAW et al., 2009).

Crianças em aleitamento materno com AA, submete-se a mãe a dieta de exclusão de LV e derivados com orientação nutricional apropriada avaliando-se a necessidade de suplementação medicamentos para viabilizar o atendimento às necessidades nutricionais, especialmente do cálcio (1.200 mg fracionado duas vezes ao dia) (CASTRO et al., 2012). O melhor tratamento dietoterápico para os lactentes é sempre o leite materno, porém caso não seja possível, deve-se usar as fórmulas infantis (DELGADO; CARDOSO; ZAMBERLAN, 2010).

As fórmulas infantis mais frequentemente prescritas em lactentes alérgicos consistem de fórmulas à base de proteína isolada de soja; fórmulas à base de proteínas extensamente hidrolisadas (hidrolisados proteicos),

compostas predominantemente por peptídeos (com peso molecular inferior a 3.000 Daltons) e aminoácidos obtidos por hidrólise enzimática e/ou térmica e ultrafiltração; e fórmulas ou dietas à base de aminoácidos. As fórmulas devem ser mantidas, preferencialmente, até os dois anos de idade, sendo o mínimo recomendado até 12 meses. Os consensos recentes consideram na escolha da fórmula aspectos como a idade da criança, segurança, eficiência, comprometimento do estado nutricional e manifestações clínicas, incluindo a gravidade (CASTRO et al., 2012).

Fórmulas à base de proteína de leite de vaca totalmente ou extensamente hidrolisada são quase sempre eficazes (97%) em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca de início imediato ou tardio (FERREIRA; SEIDMAN, 2007). Entretanto, nenhuma das fórmulas hidrolisadas está completamente livre de alérgenos e reações graves raras às fórmulas extensamente hidrolisadas já foram descritas. Em casos graves resistentes ao tratamento com fórmula totalmente hidrolisada ou em pacientes com alergias alimentares múltiplas, são necessárias fórmulas à base de aminoácidos livres (BRASIL, 2012).

Foi demonstrado que a exposição a pequenas quantidades de fórmulas contendo leite de vaca durante os primeiros dias após o nascimento pode aumentar a probabilidade de alergia ao leite de vaca. Tanto a fórmula hidrolisada como o leite materno protegem contra a alergia ao leite de vaca, comparativamente ao uso rotineiro de uma fórmula infantil à base de leite de vaca (FERREIRA; SEIDMAN, 2007).

Embora as fórmulas totalmente hidrolisadas pareçam auxiliar na prevenção da alergia ao leite, problemas relacionados ao seu custo e palatabilidade levaram à criação de fórmulas parcialmente hidrolisadas ou HA (hipoalergênico). O objetivo de desenvolver esse tipo de produto foi tentar prevenir a sensibilização primária de lactentes e ao mesmo tempo estimular a tolerância oral aos antígenos do leite. Outras possíveis vantagens das fórmulas parcialmente hidrolisadas em relação às extensamente hidrolisadas, no tocante à prevenção, são suas propriedades organolépticas melhores, bem como seu custo mais baixo. No entanto, os peptídeos nas hipoalergênicas retêm a antigenicidade e são portanto contra indicados para tratamento da alergia ao leite. Evidências obtidas de vários estudos defendem o uso das parcialmente

hidrolisada para a prevenção de alergia em lactentes de alto risco (FERRERA; SEIDMAN, 2007).

Nas urgências, a reação alérgica anafilática ou imediata que ocorre após a ingestão de alimentos contendo proteínas do LV, o tratamento é dirigido para as manifestações clínicas sistêmicas envolvendo diferentes órgãos como a pele, trato digestório, respiratório e cardiovascular (SIMONS et al., 2012). Em pacientes com manifestações cutâneas (urticária e angioedema) a administração de anti-histamínicos (anti-H1) por via oral pode ser suficiente para o controle dos sintomas. Raramente é necessária a administração de adrenalina (solução milesimal) intramuscular, mas pode auxiliar na resolução da urticária. Anti-H1 devem ser mantidos por sete dias. Em casos mais intensos, corticosteroide oral pode complementar a ação dos anti-histamínicos (SIMONS, 2009).

Em reações anafiláticas a droga salvadora da vida é a adrenalina, os anti-histamínicos aliviam o prurido, a urticária/ angioedema, mas não a substituem. A adrenalina é o fármaco de primeira escolha, pois funciona rapidamente ao contrário dos anti-H1, restaurando a tensão arterial, a permeabilidade das vias aéreas e revertendo o choque. A adrenalina deve ser aplicada por via intramuscular, na coxa (vasto lateral) onde a absorção é mais rápida, na dose de 0,01 mg/kg, máximo 0,3 mg, e repetida após 15 minutos em caso de não haver resposta. Corticosteroides também não substituem a adrenalina como primeira escolha no tratamento da reação anafilática. Seu início de ação pode levar 3-4 horas e, portanto não têm ação de recuperação inicial do episódio de anafilaxia (MELLO et al., 2008; NURMATOV; WORTH; SHEIKH, 2008; SIMONS, 2009).

O tratamento da APLV é complexo e o envolvimento de diversos profissionais da área de saúde como, por exemplo, alergistas, assistentes sociais, gastroenterologistas, nutricionistas, em conjunto com o pediatra geral, beneficia os pacientes e os familiares permitindo que se sintam mais seguros e capazes de controlar a APLV (PEREIRA; SILVA, 2008).

No caso da IL, a exclusão dos produtos lácteos não precisa ser total. Cada paciente reage ao consumo de lácteos de forma diferente, ou seja, cabe ao profissional a sensibilidade de compreender como e em qual situação cada paciente reage à LC para, então, montar uma dieta adequada garantindo o

aporte ideal de macro e micronutrientes sem prejuízos nutricionais. Os fatores responsáveis por esta variabilidade incluem a osmolalidade, conteúdo de gordura do alimento, tempo de esvaziamento gástrico, sensibilidade à distensão abdominal produzida pela carga osmótica da lactose não hidrolizada, trânsito intestinal e a resposta do cólon à carga de carboidrato (MATTAR; MAZO, 2010).

A indústria brasileira colocou no mercado leites que apresentam LC hidrolisada em até 80%, sendo indicado para pacientes com IL, pois torna a ingestão tolerável. A substituição por produtos à base de soja também é de grande valia, podendo ser utilizados como fonte de carboidratos, desde que o paciente se adapte ao sabor. Outra alternativa é a utilização de alimentos lácteos fermentados, como os iogurtes, pois estes apresentam a LC parcialmente hidrolisada (LUIZ; SPERIDIÃO; FAGUNDES NETO, 2005).

Para as crianças maiores, os adultos e idosos, o leite deslactosado possui redução de 80% a 90% de lactose. Os queijos com exceção dos frescos também são excelentes opções por conterem apenas traço de lactose, como por exemplo: Brie, Camembert, Cheddar, Reino, Emental, Gorgonzola, Parmesão, Prato, Provolone, Roquefort e Suíço. Os iogurtes também são tolerados pelos pacientes lactase não persistentes. A lactose contida no iogurte é fermentada em ácido láctico durante o processo de fabricação. Entretanto na maioria das fábricas, é adicionado ao produto, leite em pó ou soro de leite a fim de aumentar o teor de sólidos, melhora da textura e diminuição na perda durante a dessoragem. Desta forma, alguns iogurtes possuem praticamente o mesmo valor de lactose do leite comum, porém as culturas lácticas fermentadoras presentes nos iogurtes apresentam a enzima β -D-galactosidase que continua ativa facilitando a quebra da lactose no trato digestivo humano (ANTUNES; PACHECO, 2009).

Batista et al. (2008), avaliaram cem marcas de iogurtes e oitenta de leites fermentados comercializados. O estudo analisou características físico-químicas como pH, acidez titulável e percentual de lactose. Com relação à lactose, os autores concluíram que há uma redução entre 1,2% e 39,8% de lactose em iogurtes, e entre 19,8% e 23,0% para os leites fermentados, quando comparados ao leite. Os resultados indicam que pacientes com hipolactasia

podem tolerar quantidades diferenciadas de alguns produtos e até mesmo, tolerar marcas diferentes de uma mesma categoria.

4.5.1- Imunoterapia com alérgeno específico – leite de vaca

A imunoterapia específica para alergia alimentar consiste na administração de quantidades muito pequenas de alérgeno, por via oral, sublingual ou epicutânea, de forma controlada. Esta nova abordagem tem sido estudada em ensaios clínicos randomizados e tem demonstrado efeito imunomodulatório, bem como de dessensibilização, um estado onde a exposição diária ao alérgeno alimentar eleva a dose capaz de induzir reação. Este é um grande avanço no tratamento de alergias alimentares, pois a dessensibilização diminui a probabilidade de reações fatais em exposições acidentais, porém é importante ressaltar que, até o momento, este é um efeito transitório e que depende inteiramente da exposição diária ao alérgeno (JONES et al., 2009; LONGO et al., 2008).

O número crescente de estudos controlados tem mostrado a imunoterapia oral como abordagem promissora especialmente em pacientes com alergia alimentar grave e persistente, e que efeitos colaterais, embora frequentes parecem ser controláveis. Todavia, enfatiza-se que os protocolos de imunoterapia oral devem ser necessariamente conduzidos em ambiente altamente supervisionado e que, apesar dos bons resultados das pesquisas, ainda são necessários estudos adicionais para determinar a dose de manutenção ideal, duração do tratamento, grau de proteção, eficácia em diferentes faixas etárias e gravidade clínica, além da resposta em diferentes tipos de alergias alimentares. Antes que se obtenham respostas a estas questões não se recomenda a imunoterapia oral como primeira opção terapêutica no contexto da prática clínica (NOWAK-WĘGRZYN; SAMPSON, 2011).

Existem poucos ensaios clínicos com imunoterapia sublingual para alergia alimentar, os quais se assemelham ao tipo de progressão e manutenção de doses da imunoterapia oral, tendo como diferença importante a quantidade muito menor de alimento colocado na via sublingual. Enquanto as

doses de manutenção em imunoterapia oral chegam a gramas de proteína por dia, doses de manutenção pela via sublingual chegam a 2-4 miligramas por dia (DE BOISSIEU; DUPONT, 2006).

A imunoterapia epicutânea envolve a aplicação de adesivo que contem o alérgeno específico sobre a pele. Em um pequeno estudo piloto, duplo-cego, placebo-controlado, 18 crianças com APLV foram randomizadas para receber um adesivo contendo as proteínas do leite, ou um adesivo de placebo durante três meses. No final do período de estudo, os pacientes do grupo de tratamento ativo foram capazes de ingerir em média 23,6mL de leite, em comparação com 1,8 mL pré-tratamento. A quantidade de LV tolerada no grupo placebo não se alterou. Efeitos colaterais locais foram comuns, mas nenhuma reação sistêmica grave ocorreu. Da mesma forma que os demais tipos de imunoterapia para LV, essa forma epicutânea de administração ainda necessita de outros estudos para ser considerada adequada no tratamento da APLV (DUPONT et al., 2010).

4.5.2 – Papel dos probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento e prevenção da APLV.

Várias espécies colonizam o trato gastrointestinal (TGI) humano e é fácil inferir que existe importante correlação entre flora e desenvolvimento do TGI, incluindo a maturação do sistema imunológico desta região. A microbiota intestinal, entre outras ações, auxilia na manutenção do equilíbrio entre tolerância e inflamação em um conceito definido como eubiose. A disbiose, ou seja, o desbalanço da interação entre flora e indivíduo pode ser a base ou o adjuvante a uma série de doenças do mundo moderno destacando-se: doença inflamatória intestinal, obesidade, hipertensão e maior risco de doenças alérgicas. A presença de um microbioma adequado resulta em proteção imunológica, sem gerar um intenso processo inflamatório (VYAS; RANGANATHAN, 2012).

Sabe-se hoje que pacientes alérgicos apresentam diferenças na composição do microbioma em número e diversidade de espécies e, diante de

todos estes novos conhecimentos, a possibilidade de modulação desta flora parece interessante no controle das doenças alérgicas (CASTRO et al., 2012).

Prebióticos são definidos como carboidratos não-digeríveis que estimulam o crescimento e/ou a atividade de um grupo de bactérias no colo, trazendo benefícios à saúde do indivíduo. Para exercer essas funções, algumas características são importantes: resistir à acidez gástrica, à hidrólise por enzimas intestinais e não serem absorvidos pelo trato gastrintestinal (carboidratos não-digeríveis). Desta forma, podem ser utilizados como substrato para a microbiota intestinal, estimulando seletivamente a proliferação de bactérias que colaboram para o bem-estar e saúde do hospedeiro (ROBERFROID, 2007).

Oligossacarídeos presentes no leite humano, oligofrutose e glactooligossacarídeos apresentam ação prebiótica. Há variação de doses recomendadas, mas o ideal seria avaliar a quantidade de unidades formadoras de colônias de bactérias nas fezes antes e após administração dos prebióticos. São preparações seguras, com baixo índice de efeitos adversos, devendo-se observar a presença de cólicas ou aumento da fermentação no TGI (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION GLOBAL GUIDELINES, 2011; ROBERFROID, 2007).

Os probióticos (**Quadro 6**), por sua vez, são micro-organismos vivos capazes de alcançar o trato gastrintestinal e alterar a composição da microbiota, produzindo efeitos benéficos à saúde quando consumidos em quantidades adequadas. Esses efeitos estão direta e exclusivamente relacionados ao tipo da cepa utilizada. Para ser aplicada como probiótico, a bactéria precisa ter identificação internacionalmente conhecida (espécie e subespécie da cepa); resistir à acidez gástrica e à ação dos sais biliares; possuir efeitos benéficos ao hospedeiro demonstrados *in vivo* e *in vitro* por meio de uma dose conhecida; ter capacidade de adesão ao muco ou epitélio intestinal; apresentar segurança comprovada (baixo risco de infecção sistêmica e de produção de toxinas deletérias, não oferecer estímulo excessivo à resposta imunológica e não possibilitar a transferência de genes entre micro organismos) e possuir a garantia da manutenção da viabilidade até o momento do consumo na forma de cápsula, pó ou quando adicionada a produtos lácteos (PINEIRO; STANTON, 2007; ZUCCOTTI et al., 2008).

Quadro 6– Principais microorganismos utilizados por suas propriedades probióticas, sob a forma de medicamentos ou adicionados a alimentos.

| |
|--|
| <p>Lactobacilli <i>Lactobacillus acidophilus</i> sp.; <i>L. acidophilus</i> LA-1* <i>L. casei</i> sp.*; <i>L. rhamnosus</i> GG* <i>L. reuteri</i>* <i>L. delbrueckii</i> subs.*; <i>bulgaricus</i> <i>L. plantarum</i> sp.; <i>L. plantarum</i> 299V <i>L. fermentum</i> KLD <i>L. johnsonii</i></p> |
| <p>Bifidobacteria <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>B. lactis</i> Bb-12 <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i></p> |
| <p>Outras bactérias <i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>Termophilus</i></p> |
| <p>Fungo <i>Saccharomyces boulardii</i></p> |

*Cepas que têm sido utilizadas na prevenção e tratamento das doenças alérgicas.

Fonte: ZUCCOTTI et al., 2008.

Os simbióticos, por sua vez, são compostos pela mistura de prebióticos e probióticos em quantidades variadas, seguindo as mesmas características propostas para esses componentes utilizados de forma separada (CASTRO et al., 2012).

4. 5. 2. 1 - Mecanismo de ação dos probióticos e prébióticos

Os mecanismos exatos pelos quais os probióticos agem não estão completamente estabelecidos, mas presume-se que sua ação esteja relacionada à modulação da microbiota intestinal, além da melhora da barreira

da mucosa intestinal, impedindo a passagem dos antígenos para a corrente sanguínea. A modulação direta do sistema imunológico pode ser secundária à indução de citocinas anti-inflamatórias ou pelo aumento da produção de IgA secretora (PRESCOTT; BJORKSTÉN, 2007).

Da mesma forma que os probióticos, os prebióticos supostamente agem modulando a resposta imunológica, mas as evidências a respeito são bem mais modestas. Pelo fato de serem substâncias não-digeríveis, a ação dos prebióticos se dá por meio da estimulação do crescimento ou atividade das bactérias intestinais. A promoção do “efeito bifidogênico” relacionado à ação das bifidobactérias levaria a efeito semelhante ao descrito para os probióticos (VAN HOFFEN et al., 2009).

4.5.3- Alternativas para substituição do leite de vaca.

Fórmulas à base de soja (**Figura 10**) são elaboradas com proteína isolada da soja, isentas de lactose e sacarose (açúcar comum). O **Quadro 7** mostra a composição de fórmulas à base de soja para lactentes acima dos 6 meses de idade.

Figura 10: Exemplos de fórmula a base de soja.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2012.

Quadro 7 - Fórmulas à base de soja para lactentes acima dos 6 meses de idade.

| Nome comercial | Aptamil soja 2 | EnfamilProSobee | IsomilAdvance2 | Nansoy | Nursoy |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Fabricante | Danone Baby Nutrition | Mead Johnson | Abbott | Nestlé | Wyeth/Pfizer |
| Diluição padrão | 14,3%1 medida (4,8g)p/ 30 mL de água | 12,9%1 medida (4,3g)p/ 30 mL de água | 13,8%1 medida (9,6g)p/ 60 mL de água | 13,2%1 medida (4,4g)p/ 30 mL de água | 13%1 medida (8,7g) p/ 60 mL de água |
| Rendimento | 2.797 mL | 3.100 mL | 2.898 mL | 3.030 mL 6.060 mL | 3.077 mL |
| kcal/100 mL | 72 | 70 | 69 | 67 | 67,1 |
| Proteínas (g/100 mL) | 2,2 | 2 | 2,3 | 1,8 | 1,8 |
| Fonte proteica | PIS + metionina | PIS + metionina | PIS + metionina | PIS + metionina | PIS + metionina |
| Carboidratos (g/100 mL) | 7,6 | 7 | 8 | 7,4 | 6,9 |
| Fonte de carboidratos | 100% maltodextrina | 100% polímeros de glicose | 80% xarope de milho 20% sacarose | 100% maltodextrina | 75% xarope de milho 20% sacarose |
| Lipídios (g/100 mL) | 3,6 | 3,5 | 3,1 | 3,4 | 3,6 |
| Cálcio (mg/100 mL) | 93 | 64 | 95 | 69 | 67 |
| Fósforo (mg/100 mL) | 63 | 51 | 66 | 42 | 49 |
| Sódio (mg/100 mL) | 34 | 24 | 35 | 24 | 19 |
| Potássio (mg/100 mL) | 100 | 81 | 100 | 77 | 71,6 |
| Ferro (mg/100 mL) | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 0,67 | 0,69 |

PIS = proteína isolada de soja.

Fonte: CASTRO et al., 2012.

Este tipo de fórmula é indicado para crianças que apresentem IL, ou que apresentem APLV mediadas por IgE, mas não por outras reações alérgicas. Além disso, elas promovem crescimento adequado e mineralização óssea de forma semelhante às fórmulas à base de leite de vaca comuns. Uma desvantagem é que essas fórmulas normalmente contêm fitatos (compostos com fósforo), os quais se ligam ao ferro e reduzem sua biodisponibilidade em crianças. Isso faz com que os fabricantes de fórmulas hipoalergênicas à base

de soja incluam dosagens generosas de ferro em seus produtos (PASSOS, 2012).

As fórmulas à base de proteína de soja apresentam algumas diferenças quando comparadas com fórmulas poliméricas à base do LV: maior conteúdo proteico, presença de fitatos, conteúdo mais elevado de alumínio e manganês, glicopeptídeos que podem interferir no metabolismo do iodo e de isoflavonas, como a daidzeína e genisteína (AGOSTONI et al., 2006; JEFFERSON; PATISAUL; WILLIAMS, 2012).

O uso de fórmulas à base de proteína de soja para a alergia ao leite de vaca é controverso. Em geral, não se aconselha introduzir um novo alimento, como a soja, em pacientes com barreira da mucosa intestinal ativamente inflamada e lesada por pelos menos um mês, pois o alérgeno promove uma reação inflamatória na mucosa. Em consequência dessa inflamação, ocorre aumento adicional da permeabilidade da mucosa, que já é mais permeável pela própria imaturidade gastrointestinal dos lactentes, com maior penetração de macromoléculas, perpetuação do processo inflamatório e, na maioria das vezes, com aparecimento de sensibilidade também para a proteína da soja (PEREIRA; SILVA, 2008).

Além disso, as alergias concomitantes podem estar presentes em um indivíduo apesar de não ser mais utilizada a nomenclatura "reação cruzada". A prevalência de concomitante alergia à soja em lactentes com alergia ao leite de vaca varia consideravelmente de 0% a 60% em diferentes estudos, dependendo dos critérios usados (se estudos controlados por placebo foram realizados ou não) (KOLETZKO, 2012).

Fórmulas infantis à base de proteínas extensamente hidrolisadas (**Quadro 8**) são preconizadas pelos consensos internacionais como a primeira opção para a maioria dos casos de APLV (FIOCCHI et al., 2010; KOLETZKO et al., 2012). São bem toleradas por 90% a 95% das crianças com APLV. As proteínas utilizadas como base para a hidrólise são provenientes do LV como as proteínas do soro e caseína ou da soja e colágeno. Há ainda fórmulas come sem a presença de lactose purificada, correspondendo, as disponíveis no mercado brasileiro, a 40% ou 56% do total de carboidratos (CASTRO et al., 2012).

Quadro 8 - Fórmulas extensamente hidrolisadas.

| Fórmulas sem Lactose | | | Fórmulas com Lactose | | | |
|-------------------------|---|--|--|--|--|---|
| Nome comercial | Alergomed | Alfaré | Pregestimil | Pregominpepti | Althéra | Aptamilpepti |
| Fabricante | ComidaMed | Nestlé | Mead Johnson | Danone Baby Nutrition | Nestlé | Danone Baby Nutrition |
| Diluição padrão | 15%1 medida (5g)p/ 30mL de água | 14,2%1 medida (4,8g)p/ 30mL de água | 13,5%1 medida (8,9g)p/ 60mL de água | 12,9%1 medida (4,3g)p/ 30mL de água | 13,2%1 medida (4,4g)p/ 30mL de água | 13,5%1 medida (4,5g) p/ 30mL de água |
| Rendimento | 2.666 mL | 2.817 mL | 3.315 mL | 3.100 mL | 3.409 mL | 2.941 mL |
| kcal/100 mL | 74 | 70 | 68 | 66 | 67 | 66 |
| Proteínas (g/100 mL) | 2 | 2,1 | 1,9 | 1,8 | 1,7 | 1,6 |
| Fonte proteica | 40% proteína da soja extensamente hidrolisada 40% colágeno extensamente hidrolisada 20% aminoácido livres | 100% proteína do soro extensamente hidrolisada | 100% caseína extensamente hidrolisada 50% aminoácidos livres 50% di e tripeptídeos | 100% proteína do soro extensamente hidrolisada | 100% proteína do soro extensamente hidrolisada | 100% proteína do soro extensamente hidrolisada 85% peptídeos e 15% aminoácidos livres |
| Carboidratos (g/100 mL) | 8,1 | 7,7 | 6,9 | 6,8 | 7,3 | 7,1 |
| Lípidios (g/100 mL) | 3,7 | 3,6 | 3,8 | 3,5 | 3,4 | 3,5 |
| Cálcio (mg/100 mL) | 73 | 54 | 64 | 50 | 41 | 47 |
| Fósforo (mg/100 mL) | 40 | 36 | 35 | 28 | 22 | 26 |
| Sódio (mg/100 mL) | 20 | 35 | 32 | 18 | 18 | 20 |
| Ferro (mg/100 mL) | 0,87 | 0,84 | 1,2 | 0,77 | 0,73 | 0,53 |

Fonte: CASTRO et al., 2012

Em nosso meio, recomenda-se o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas como primeira opção para lactentes com idade inferior a seis meses com formas IgE mediadas ou em situações de má evolução com fórmulas à base de proteínas isoladas da soja em maiores de seis meses. A preferência por fórmulas extensamente hidrolisadas contendo lactose purificada deve ser considerada (KOLETZKO et al., 2012), na ausência de intolerância a lactose, tendo em vista o menor custo, melhor palatabilidade e absorção do cálcio (UENISHI; NAKAMURA, 2010) e microbiota intestinal mais favorável com predomínio de bifidobactérias e lactobacilos comparativamente a

crianças recebendo fórmulas extensamente hidrolisadas sem lactose (NIGGEMANN et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; JEFFERSON; PATISAUL; WILLIAMS, 2012).

Em crianças consumindo volume da fórmula extensamente hidrolisada inferior a 500 mL deve-se verificar a necessidade de suplementação medicamentosa de micronutrientes, como o cálcio e a vitamina D. Por vezes quando há comprometimento do estado nutricional em lactentes com APLV podem ser adotadas algumas condutas: acréscimo de módulos de carboidratos na concentração máxima de 3% e o aumento na concentração da fórmula não superior a 16g/100mL, tendo em vista, a elevação na osmolalidade, da carga renal de soluto e a piora da palatabilidade (MEYER et al., 2012).

Fórmulas infantis à base de aminoácidos (**Figura 11**) são fórmulas onde a proteína encontra-se sob a forma de aminoácidos livres. A recomendação que sejam utilizadas como primeira opção em lactentes com alto risco de reações anafiláticas (história prévia de anafilaxia e que não estejam em uso regular de fórmulas extensamente hidrolisadas) e em situações nas quais não houve resolução dos sintomas como uso de fórmulas extensamente hidrolisadas (FIOCCHI et al., 2010; AGOSTONI et al., 2006). No **Quadro 9** estão as composições das fórmulas à base de aminoácidos.

Figura 11: Exemplos de fórmulas a base de aminoácidos.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2012.

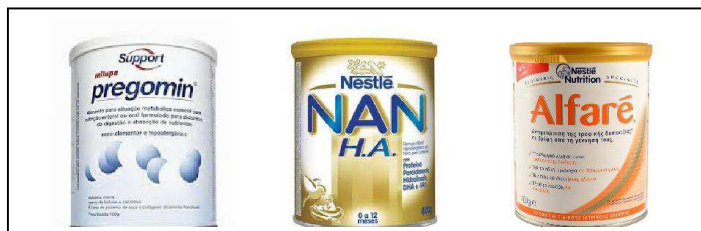
Quadro 9 - Fórmulas e dietas à base de aminoácidos.

| Nome comercial | AminoMed | Neocate | NeocateAdvance(p/ maiores de 1 ano) |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Fabricante | ComidaMed | Support | Support |
| Apresentação | 400g | 400g | 400g |
| Diluição padrão | 15% 1 medida (5 g) p/ 30 mL de água | 15% 1 medida (5 g) p/ 30mL de água | 25% 1 medida (25 g) p/ 85 mL de água |
| Rendimento | 2.666 mL | 2.666 mL | 1.600 mL |
| Proteínas (g/100 mL) | 2,03 | 1,95 | 2,5 |
| Fonte proteica | 100% aminoácidos livres | 100% aminoácidos livres | 100% aminoácidos livres |
| Carboidratos (g/100 mL) | 7,9 | 8,1 | 15 |
| Fonte de carboidratos | 100% maltodextrina | 100% maltodextrina | 100% maltodextrina |
| Lipídios (g/100 mL) | 3,7 | 3,45 | 3,5 |
| Cálcio (mg/100 mL) | 74 | 49 | 50 |
| Fósforo (mg/100 mL) | 40 | 35 | 39 |
| Sódio (mg/100 mL) | 18 | 18 | 60 |
| Potássio (mg/100 mL) | 77 | 63 | 117 |
| Ferro (mg/100 mL) | 0,87 | 1,05 | 0,62 |

Fonte: CASTRO et al., 2012.

Para crianças menores de um ano de idade, as possibilidades são, Alfaré (Nestlé®) (**Figura 12**) com 80% das proteínas do soro do leite, formando peptídeos. Somente 20% são aminoácidos livres. Pregomin (Support®) com 40% de proteína hidrolisada da soja, 40% colágeno e 20% de aminoácidos livres. NAN H.A. (Nestlé®) com 100% do soro do leite parcialmente hidrolisado (**Quadro 10**), sendo considerada 60 vezes menos alergênica que o leite de vaca. Porém, como há em sua composição proteínas intactas, deve-se ter maior atenção: a criança pode ou não apresentar melhora do quadro de alergia ao leite de vaca. Pode ser indicada como prevenção primária (PASSOS, 2012).

Figura 12: Exemplos de fórmulas para crianças menores de um ano.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2012.

Quadro 10 - Fórmulas parcialmente hidrolisadas.

| Nome comercial | Aptamil H. A. | Nan H. A. |
|-------------------------|--|--|
| Fabricante | Danone Baby | Nutrition Nestlé |
| Apresentação | 400 g | 400 g |
| Diluição padrão | 13,7% 1 medida (4,6 g) p/ 30 mL de água | 13,1% 1 medida (4,37 g) para 30 mL de água |
| Rendimento | 2.920 mL | 3.053 mL |
| kcal/100 mL | 65 | 67 |
| Proteínas (g/100 mL) | 1,5 | 1,6 |
| Fonte proteica | 100% proteína do soro parcialmente hidrolisado | 100% proteína do soro parcialmente hidrolisado |
| Carboidratos (g/100 mL) | 7,2 | 7,6 |
| Lípidios (g/100 mL) | 3,4 | 3,4 |
| Cálcio (mg/100 mL) | 46 | 38 |
| Fósforo (mg/100 mL) | 26 | 20 |
| Sódio (mg/100 mL) | 25 | 17 |
| Potássio (mg/100 mL) | 73 | 67 |
| Ferro (mg/100 mL) | 0,53 | 0,87 |

Fonte: CASTRO et al., 2012.

Crianças de um a dez anos podem utilizar o Peptamen Júnior (Nestlé®) que contém 100% do soro do leite hidrolisado, elaborada à base de peptídeos e isenta de lactose. Não contém aminoácidos livres. E crianças a partir de dez anos (e adultos) podem utilizar o Peptamen (Figura 13) (Nestlé®) composto com 100% do soro do leite hidrolisado, à base de peptídeos, isenta de lactose e de glúten. Não contém aminoácidos livres. Estes dois produtos são indicados

aos portadores de alergia à soja e ao leite de vaca por IgE não mediada, intolerantes à lactose, retardo no crescimento, casos de desnutrição, má absorção, diarreia, síndrome do intestino curto, entre outros (PASSOS, 2012).

Figura 13: Exemplos de fórmulas para crianças e adultos.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2012.

Fórmulas isentas de lactose (**Figura 14**) são indicadas para crianças que apresentem intolerância à lactose e doença celíaca (intolerância ao glúten). Apresentam basicamente a mesma composição das fórmulas modificadas à base de leite de vaca, contudo, isentas de lactose (PASSOS, 2012). O **Quadro 11** mostra os diferentes tipos de produtos para a substituição do leite de vaca, relacionando a indicação, faixa etária e composição dos mesmos.

Figura 14 – Exemplos de fórmulas sem lactose.



Fonte: <http://www.google.com.br>, 2012.

Quadro 11 – Produtos para a substituição do leite de vaca.

| Produto | Indicação | Faixa Etária | Composição |
|---|--|--------------------------------|--|
| Aptamil (Danone®) Enfamil (Mead Johnson®) Isomil (Abbott®) Nansoy (Nestlé®) Nursoy (Pfizer®) | IL ou APLV –IgE. | Acima dos seis meses de idade. | Proteína isolada da soja, isentas de lactose e sacarose. |
| Alergomed (ComidaMed®) Alfaré (Nestlé®) Pregestimil (Mead Johnson®) Pregominpepti (Danone®) Althéra (Nestlé®) Aptamilpepti (Danone®) | IL ou APLV –IgE. | Menor de um ano. | Fórmulas extensamente hidrolisadas. |
| AminoMed (ComidaMed®) Neocate (Support®) | APLV. | Lactentes. | Lactose encontra-se sob a forma de aminoácidos livres. |
| Peptamen Júnior (Nestlé®) | Portadores de alergia à soja e APLV-IgE não mediada, IL, retardo no crescimento, casos de desnutrição, má absorção, diarreia, síndrome do intestino curto. | De um a dez anos. | Contém 100% do soro do leite hidrolisado, elaborada à base de peptídeos e isenta de lactose. |
| Nan- sem lactose (Nestlé®) Pediasure (Mead Johnson®) | IL e doença celíaca. | Acima de seis meses. | Fórmulas isentas de lactose. |

Fonte: PASSOS, 2012.

Ainda é necessário o esclarecimento das famílias e dos pacientes com IL, a lerem e interpretarem rótulos dos alimentos e medicamentos. Devido suas fortes características tecnológicas, a LC pode ser adicionada a alimentos para modificar textura, cor e capacidade de retenção de água, já nos medicamentos atuam como veículo ou excipiente. Portanto é grande a variedade de produtos não lácteos que contenha lactose (ANTUNES; PACHECO, 2009).

Para evitar os prejuízos nutricionais decorrentes da exclusão total e definitiva da lactose da dieta, após exclusão inicial de LC, geralmente é recomendada a sua reintrodução gradual de acordo com o limiar sintomático de cada indivíduo. Nesta fase, algumas medidas não farmacológicas podem

auxiliar na elevação deste limiar e contribuir para adaptação à lactose, como por exemplo, a sua ingestão junto com outros alimentos, o seu fracionamento ao longo do dia e o consumo de produtos lácteos fermentados e maturados (MONTALTO et al., 2006).

5. CONCLUSÃO

A falta de conhecimento dos profissionais da área de saúde, não acontece somente no conceito e distinção da alergia à proteína do leite de vaca e intolerância à lactose, passa também pelo diagnóstico e tratamento que muitas vezes é feito de maneira equivocada, podendo afetar de forma direta a saúde do paciente.

Concluiu-se, então, que alergia à proteína do leite de vaca está totalmente ligada às reações imunológicas, pois se trata da defesa a uma proteína não reconhecida pelo organismo, diferentemente, da intolerância à lactose, que, por sua vez, é uma alteração metabólica por falta de uma enzima (lactase), tendo como característica a não absorção do açúcar presente no leite de vaca. É importante salientar que ambas as patologias são semelhantes na origem, sendo como sua principal característica o agente causador o leite de vaca.

O diagnóstico da APLV é composto por vários métodos como, a análise da história clínica do paciente, TPO, dieta de exclusão, testes cutâneos e mensuração de IgE específica para a proteína de LV. Para diagnosticar a IL deve ser feita anamnese do paciente, buscando sempre histórico gestacional, história familiar, histórico alimentar, pesquisa de fatores desencadeantes e exames complementares como, curva glicêmica e o teste respiratório de hidrogênio, que é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de IL.

O tratamento da APLV se dá basicamente com a exclusão do alimento conhecido ou suspeito de estar causando os sintomas, já na IL essa exclusão não precisa ser total, cada paciente reage ao consumo de lácteos de forma diferente.

A terapêutica nutricional para pacientes com APLV e IL tem sido um grande desafio, mais existem alternativas para a substituição do leite de vaca, como, leite à base de soja, fórmulas parcialmente e extensamente hidrolisadas, fórmulas à base de aminoácidos e fórmulas sem lactose.

Independentemente de qual for a patologia, caso ocorra o erro ao diagnosticar, haverá consequências no estado nutricional, físico e psicológico.

Devido a isto, é imprescindível que profissionais da área da saúde saibam reconhecer como proceder da forma mais adequada possível.

6. REFERÊNCIAS

ANTUNES, A.E.C.; PACHECO, M.T.B. **Leite para adultos: mitos e fatos frente à ciência**. 1. ed. São Paulo: Varela.2009.

AGOSTONI, C.; AXELSSON, I.; GOULET, O.; KOLETZKO, B.; MICHAELSEN, K.F.; et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**.;42:352-61. 2006.

BATISTA, A. et al. Lactose intolerance: possibility of ingesting fermented dairy products. **Milchwissenschaft**, v. 63, n. 4, p. 364-367.2008.

BERGWERK, B. R.Pricktest: o teste cutâneo de alergia identifica sensibilidade a alérgenos alimentares e inalantes. Disponível em: <<http://www.minhavidade.com.br/saude/materias/17853-prick-test-o-teste-cutaneo-de-alergia-identifica-sensibilidade-a-alergenos-alimentares-e-inalantes>> Acesso em: 04 de Abril de 2016.

BERNSTEIN, I.L.; LI, J.T.; BERNSTEIN, D.I.; HAMILTON, R.; SPECTOR, S.L.; TAN R.;*et al.* Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**.100 (3 Suppl 3):S1-148.2008.

BODLAJ, G.; STOCHER, M.; HUFNAGL, P.; HUBMANN, R.; BIESENBACH, G.; STEKEL, H.Genotyping of the Lactase-Phlorizin Hydrolase -13910 Polymorphism by LightCycler PCR and Implications for the Diagnosis of Lactose Intolerance.**Clinical Chemistry**. 52:148-51.2006.

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

BOYCE, J.A.; ARSHAD, S.H.; ASSA'AD, A.; BAHNA, S.L.; BECK, L.A.; BURKS, A.W.; Guidelines for the diagnosis and management of food allergy.

2009.p. 119.
<http://www3.niaid.nih.gov/topics/foodAllergy/clinical/Who/comments.htm>.
Acesso: 20 jan. 2015.

BOYCE, J.A.; ASSA'AD, A.; BURKS, A.W.; JONES, S.M.; SAMPSON, H.A.; WOOD, R.A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**.126:S1-58. 2010.

BRASIL.Sociedade Brasileira de Pediatria. **Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola**. 3. ed. Rio de Janeiro, 148 p. 2012.

BRASIL. Associação brasileira de alergia e imunologia: Alergia ao leite de vaca. 2009.

CAFFARELLI, C. et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. **ItalianJournal of Pediatrics**, v. 36, n. 5, p. 1-7, 2010.

CALVANI, M.; ALESSANDRI, C.; FREDIANI, T.; LUCARELLI, S.; MICELI SOPO, S.; PANETTA, V.; et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. **Pediatr Allergy Immunol**.2007. 18:583-8. Erratum in: **Pediatric Allergy and Immunology**. 19:97. 2008.

CARDOSO, L.A. Manejo nutricional na alergia à proteína do leite de vaca.**Modern Pediatrics**.V 48 N 11. 2012.

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

CASTRO, M.P.A.et al. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E

NUTRIÇÃO. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**. Vol. 35.Nº 6. 2012.

CASTRO, A.P.B.M. et al. Evolução clínica e laboratorial de crianças com alergia a leite de vaca e ingestão de bebida à base de soja. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo.v.1, n. 23, p. 27–34. 2005.

CAUBET, J.C.; NOWAK-WEGRZYN, A.; MOSHIER, E.; GODBOLD, J.; WANG, J.; SAMPSON, H.A. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**.2012.

CAVICHIO, E.W.M. Investigação e diagnóstico de intolerância à lactose. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/investigacao-e-diagnostico-de-intolerancia-a-lactose.aspx>>.2013.Acesso em: 21 mar. 2016.

CIANFERONI, A.; SPERGEL, J.M. Food allergy: review, classification and diagnosis. **Allergology International**.58(4):457-66.2009.

COCCO, R.R. et al. Abordagem Laboratorial no Diagnóstico da Alergia Alimentar. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo. v. 3, n. 25, p. 258-265. 2007.

CORTEZ, A.P.B.; MEDEIROS, L.C.S.; SPERIDIÃO, P.G.L.; MATTAR, R.H.G.; NETO, U.F.; MORAIS, M.B. Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo. v. 25, n. 2, p. 106-113. 2007.

CORTEZ, A.P.B. et al. Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo.v. 25, n. 2, p. 106-113. 2007.

DE BOISSIEU, D.; DUPONT, C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. **Allergy**. 61:1238-9. 2006.

DELGADO, A.F.; CARDOSO, A.L.; ZAMBERLAN, P. **Nutrologia básica e avançada**. 1. ed. São Paulo: Manole. 2010.

DIETRICH, J. M. Intolerância a lactose, um nicho de mercado a ser explorado. **Revista Leite**, 2011. Disponível em: <<http://www.globalfood.com.br/site/site/arquivos/Intolerancia%20a%20lactose%20por%20Jaime%20Marcos%20Dietrich.pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2015.

DUPONT, C.; KALACH, N.; SOULAINES, P.; LEGOUE-MORILLON, S.; PILOQUET, H.; BENHAMOU, P. H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 125:1165-7. 2010.

EIGENMANN, P.A.; OH, J.W.; BEYER, K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. **Pediatric Clinics of North America**. 58(2):351-62. 2011.

FERREIRA, M.; COELHO, R.; TRINDADE, J.C. Prevenção primária da doença alérgica. **Acta Médica Portuguesa**. Lisboa. v. 20, n. 3, p. 215-219. 2007.

FERREIRA, C.T.; SEIDMAN, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre, v. 83, n. 1, p. 7-20, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000100004&script=sci_arttext>. Acesso em: 22 jan. 2015.

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

FIOCCHI, A.; BROZEK, J.; SCHÜNEMANN, H.; BAHNA, S.L.; VON BERG, A.; BEYER, K. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for

Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. **Pediatric Allergy and Immunology**. 21: 1-125. 2010

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas. 2002.

GIRASSOL. Grupo de Apoio aos Portadores de Necessidades Nutricionais Especiais. Guia prático para o diagnóstico e tratamento das alergias alimentares. São Paulo: Instituto Girassol. Grupo de Apoio aos Portadores de Necessidades Nutricionais Especiais. 2006.

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

GREER, F.R.; SICHERER, S.H.; BURKS, A.W. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. **Pediatrics**. 121:183-91. 2008.

GRIMSHAW, K.E.; ALLEN, K.; EDWARDS, C.A.; BEYER, K.; BOULAY, A.; VAN DER, A.A. et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A Euro Preval state of the art paper. **Pediatric Allergy and Immunology**. 64:1407 -16. 2009.

GRUMACH, A.S. **Alergia e Imunologia na infância e adolescência**. 2ª Edição. Editora Ateneu. pág: 325-350. 19. 2009.

GUSHKEN, A.K.; CASTRO, A.P.; YONAMINE, G.H.; CORRADI, G.A.; PASTORINO, A.C.; JACOB, C.M. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. **Allergologia et Immunopathologia**. 2012.

HARAGUCHI, F. K.; ABREU, W. C.; DE PAULA, H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. **Revista de Nutrição**. 19(4): 479-88. 2006.

HEYMAN, M.B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. v. 118, n. 3, p. 1279-1286. 2006. Joneja JM. Infant food allergy: where are we now? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**.36 (1 Suppl):49S-55S.2012.

ITO, K.; URISU, A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. **Allergology International**.58:467-74. 2009.

JARVINEN, K.M.; SICHERER, S.H. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. **Journal of Immunological Methods**.383:30-8. 2012.

JARVINEN, K.M.; FLEISCHER, D.M. Can we prevent food allergy by manipulating the timing of food exposure? **Pediatric Clinics of North America**. 32:51-65. 2012.

JEFFERSON, W.N.; PATISAUL, H.B.; WILLIAMS, C.J. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. **Reproduction**.143:247-60.2012.

JONES, S. M.; PONS, L.; ROBERTS, J. L.; SCURLOCK, A. M.; PERRY, T. T.; KULIS, M. et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 124(2):292-300. 2009.

KNEEPKENS, C.M.; MEIJER, Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. **Jornal de Pediatria**.168:891-6.2009.

KOLETZKO, S. et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee

practicalguidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. v. 55, p. 221-229. 2012.

KOLETZKO, S.; NIGGEMANN, B.; ARATO, A.; DIAS, J.A.; HEUSCHKEL, R.; HUSBY, S.; et al. Diagnostic Approach and Management of Cow`s-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. **JPGN. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**.55:221-9.2012.

LIBERAL, E.F. et al. **Gastroenterologia Pediátrica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012.

LOMER, M.C.E. et al. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**.v. 27, n. 2, p. 93-103. 2008.

LONGO, G. Influência da adição de lactase na produção de iogurtes. 2006. 89f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2006.

LONGO, G.; BARBI, E.; BERTI, I.; MENEGHETTI, R.; PITTALIS, A.; RONFANI, L. et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**.121:343-7. 2008.

LUIZ, V.F.C.; SPERIDIÃO, P.G.L.; FAGUNDES NETO,U. F. Terapia nutricional nas intolerâncias e alergias alimentares. *The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases*, São Paulo, v. 9, n. 3, 2005. Disponível em: <http://www.egastroped.com.br/jun05/terapia_nutricional.htm>. Acesso em: 17 jan. 2015.

MATTAR, R.; MAZO, D.F.C. Intolerância à lactose: mudanças de paradigmas com a biologia molecular. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 56, n. 2, p. 230-236.2010.

MATTAR, R.; MONTEIRO, M.S.; VILLARES, C.A.; SANTOS, A.F.; CARRILHO, F.J. Single nucleotide polymorphism C/T-13910, located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. **Clinical Biochemistry**. 41:628-30. 2008.

MATTAR, R. Investigação laboratorial em gastroenterologia. In: MARTINS, M.A.; CARRILHO, F.J.; ALVES, V.A.F.; CASTILHO, E.A.; CERRI, G.G.; WEN, C.L. Clínica médica. Barueri: Manole; Vol. 4, p.28-39: Doenças do aparelho digestivo e doenças nutricionais. **Revista Associação médica Brasileira**. 2009.

MATANNA, P. **Desenvolvimento de requeijão cremoso com baixo teor de lactose produzido por acidificação direta e coagulação enzimática**. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2011. Disponível em: <http://jararaca.ufsm.br/websites/ppgcta/download/Dissertaco/PMattanna.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2015.

MEHL, A.; NIGGEMANN, B.; KEIL, T.; WAHN, U.; BEYER, K. Skin prick test serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? **Clinical & Experimental Allergy**. 42: 1266-72. 2012.

MELLO, D. E. et al. Sociedade brasileira de pediatria e Associação brasileira de alergia e imunopatologia. Alergia alimentar. **Revista de Medicina de Minas Gerais**. 18(1Supl):S1-S44. 2008.

MEYER, R.; VENTER, C.; FOX, A.T.; SHAH, N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**. 23:307-14. 2012.

MICHEL, A.; WATTIAUX. Instituto Babcock para Pesquisa e Desenvolvimento da Pecuária Leiteira Internacional University of Wisconsin-Madison.

2014. Disponível em: <<http://www.universidadedoleite.com.br/artigo-composicao-do-leite-e-seu-valor-nutricional>> Acesso em: 10 de Fevereiro de 2016.

MONACI, L.; TREGOAT, V.; VAN HENGEL, A. J.; ANKLAM, E. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: **European Food Research and Technology**. 223(2):149-79. 2006.

MONTALTO, M.; CURIGLIANO, V.; SANTORO, L.; VASTOLA, M.; CAMMAROTA, G. MANNA, R. et al. Management and treatment of lactose malabsorption. **World Journal of Gastroenterology**. 12:187-91. 2006.

NIGGEMANN, B. When is an oral food challenge positive? **Pediatric Allergy and Immunology**. 65:26. 2010.

NIGGEMANN, B.; BEYER, K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. 45:399-404. 2007.

NIGGEMANN, B.; VON BERG, A.; BOLLRATH, C.; BERDEL, D.; SCHAUER, U.; RIEGER C.; et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**. 19:348-54. 2008.

NOWAK-WĘGRZYN, A.; SAMPSON, H.A. Adverse reactions to foods. **Pediatric Clinics of North America**. 90:97-127. 2006.

NOWAK-WĘGRZYN, A.; SAMPSON, H.A. Future therapies for food allergies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 127:558-73. 2011.

NOWAK-WĘGRZYN, A.; ASSA'AD, A.H.; BAHNA, S.L.; BOCK, S.A.; SICHERER, S.H.; TEUBER, S.S. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 123 (6 Suppl):S365-83. 2009.

NURMATOV, U.; WORTH, A.; SHEIKH, A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 122:353-61.2008.

OLIVEIRA, M.K. Alergia a proteína do leite de vaca versus intolerância a lactose: Entenda as diferenças. 2014. Disponível em: <http://pediatriadescomplicada.com/2014/12/18/alergia-a-proteina-do-leite-de-vaca-x-intolerancia-a-lactose-entenda-as-diferencas/> Acesso em 29 de março de 2016.

PASSOS, C.D.B. Fórmulas lácteas: saiba diferenciá-las. 2012. Disponível em: <http://semilactose.com/index.php/2012/07/15/formulas-lacteeas-saiba-diferencia-las/>. Acesso em: 28 jan. 2016.

PASTORINO, C.A. et al. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. **Revista Brasileira de Alergia e Imunologia** Brasília, v. 31, n. 2, p. 64-89. 2008.

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

PINEIRO, M.; STANTON, C. Probiotic bacteria: legislative framework - requirements to evidence basis. **Jornal de Nutrição**. 137:850S-3S. 2007.

PRESCOTT, S. L.; BJORKSTÉN, B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 120:255-62. 2007.

PRESTES, M. L. M. A pesquisa e a construção do conhecimento: do planejamento aos textos, da escola à academia. **Versão Atual e Ampla**. São Paulo. Respel. 2003.

ROBERFROID, M. Prebiotics: the concept revisited. **Jornal de Nutrição**.137:S830-7. 2007.

RONA, R.J.; KEIL, T.; SUMMERS, C.; GISLASON, D.; ZUIDMEER, L.; SODERGREN, E.; SIGURDARDOTTIR, S.T.; LINDNER, T.; GOLDHAHN, K.; DAHLSTROM, J.; MCBRIDE, D.; MADSEN, C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 120:638-46. 2007.

SAMPSON, H.A.; BURKS, W. **Middleton's Allergy: Principles & Practice**. 7ª Edição. Editora Elsevier., pág: 1139-68. 2009.

SHAKER, M.; WOODMANSEE, D. Na update on food allergy. **Current Opinion in Pediatrics**. 21:667-74.2009.

SICHERER, S.H.; SAMPSON, H.A. Food Allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 125:S116-25. 2010.

SILVA, A. PA.; ZAMBERLAN, P. **Manual de dietas hospitalares em pediatria: guia de conduta nutricional**. 1. ed. São Paulo: Athene. 2006.

SIMONS, F.E.; ARDUSSO, L.R.; BILÒ, M.B.; DIMOV, V.; EBISAWA, M.; EL-GAMAL, Y.M.; et al. 2012. Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**.12:389-99.2012.

SIMONS, F.E.R. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 124:625-36. 2009.

SOLE, D. et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. **Versão Brasileira de Alergia e Imunologia**, v. 35, n. 6, p. 203–233, 2012. Disponível em: <<http://www.scai.cl/sites/default/files/Bibliografia%20Sugerida%20Guia%20prati>

ca%20de%20diagnostico%20y%20tratamiento%20APLV.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2015.

TOPOROVSKI, M.S.; VIEIRA, M.C.; SPOLIDORO, J.V.N.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES-NETO U. Alergia ao leite de vaca. In: LOPEZ, F. A.; CAMPOS, J. R. Tratado de Pediatria Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri: Manole; p.863-71. 2007. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_no_paciente_com_alergia_ao_leite_de_vaca.pdf> Acesso em: 10 de Dezembro de 2015.

UENISHI, K.; NAKAMURA, K. Intake of dairy products and bone ultrasound measurement in late adolescents: a nationwide cross-sectional study in Japan. *AsiaPac. Journal Clinical Nutrition*. 19:432-9. 2010.

UGGIONI, P.L; FAGUNDES, R.L.M. Tratamento dietético da intolerância à lactose: teor de lactose em alimentos. *Higiene Alimentar*. São Paulo. v. 140, n. 21, p. 24-29, 192 p. 2006.

VAN HOFFEN, E.; RUITER, B.; FABER, J.; M'RABET, L.; KNOL, E. F.; STAHL, B.; *et al.* A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*. 64:484-7. 2009.

VENTER, C.; PEREIRA, B.; VOIGT, K.; GRUNDY, J.; CLAYTON, C.B.; GANT, C.; *et al.* Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 20:565-79. 2007.

VILLAS BOAS, B.M.; COELHO, S.D.H.; BUENO, B.M.; OLIVEIRA, A.R.C.; NETTO, M.F. Alergia alimentar: uma abordagem sobre as proteínas lácteas e os principais tratamentos físico-químicos e enzimáticos aplicados para reduzir a antigenicidade: revisão da literatura. *Journal of the Health Sciences Institute*. 32(3):308-13. 2014.

VOET, D. **Fundamentos de bioquímica: a vida em nível molecular**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed. 215 p. 2008.

VYAS, U.; RANGANATHAN, N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. **Gastroenterology Research and Practice**. 2012.

WILKINSON, J. (Coord.). Perspectivas do investimento no agronegócio. Rio de Janeiro: UFRJ, Instituto de Economia, 2008/2009. Relatório integrante da pesquisa "Perspectivas do Investimento no Brasil", em parceria com o Instituto de Economia da UNICAMP, financiada pelo BNDES. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/empresa/pesquisa/pib/pib_agronegocio.pdf> Acesso em: 23 dez. 2015.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION GLOBAL GUIDELINES. Probiotics and prebiotics— 2011. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics>> Acesso em: 20 de Março de 2016.

ZUCCOTTI, G. V.; MENEGHIN, F.; RAIMONDI, C.; DILILLO, D.; AGOSTONI, C.; RIVA, E. et al.; Probiotics in clinical practice: an overview. **Journal of International Medical Research**. 36:1A-53. 2008.