



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



EDITORIAL

Em tempo: uso indevido e excessivo de fórmulas de aminoácidos na alergia ao leite de vaca



In time: misuse and overuse of amino acid formulas in cow milk allergy

Jon A. Vanderhoof

Boston Children's Hospital, Boston, EUA

Recebido em 11 de agosto de 2015

Proctocolite alérgica e enterocolite têm sido tratadas por vários anos com sucesso com fórmulas extensamente hidrolisadas.¹ Em 1997, o nosso grupo e o grupo de Boissieu et al.² de Paris relataram independentemente duas séries de pacientes com alergia induzida à proteína do leite de vaca que não responderam às fórmulas extensamente hidrolisadas, mas responderam terapêuticamente a uma formulação infantil à base de aminoácidos.³ Esses pacientes foram subsequentemente expostos a uma fórmula extensamente hidrolisada e, de fato, os seus sintomas retornaram, confirmando a intolerância ao produto extensamente hidrolisado. Epítomos de ligação com IgE foram demonstrados no soro de leite e na caseína extensamente hidrolisados e são considerados os responsáveis por essas reações.^{4,5} Uma fórmula à base de aminoácidos foi usada com sucesso para tratar a esofagite eosinofílica e confirmou que essa doença é na verdade um processo alérgico passível de terapia dietética.⁶

A porcentagem de crianças com alergia à proteína do leite de vaca que não toleram uma fórmula extensamente hidrolisada parece ser baixa. Tradicionalmente, a porcentagem parece ser de aproximadamente 5%, mas alguns têm postulado que esse percentual pode estar aumentando.⁷ Apesar da baixa incidência de intolerância à proteína extensamente hidrolisada, o uso de fórmulas de aminoácidos excedeu consideravelmente o previsto em muitos países, a despeito de um aumento significativo do custo da terapia. Promoções comerciais e políticas de

reembolso do governo em algumas áreas podem ter sido parcialmente responsáveis por esse fenômeno. É também bastante evidente, no entanto, que muitos médicos não têm conhecimento da literatura que apoia o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas e de aminoácidos.

Fórmulas de aminoácidos são às vezes usadas por médicos porque eles acreditam que a resposta clínica será mais rápida ou a taxa de recaída será significativamente menor, o que resultará em um maior grau de satisfação do paciente. Isso é especialmente verdadeiro quando o custo para o paciente não é um impedimento significativo. Não há estudos randomizados feitos para determinar a taxa de resposta a uma fórmula de aminoácidos *versus* uma fórmula de proteína extensamente hidrolisada em crianças alérgicas. A enterocolite grave é muitas vezes considerada uma indicação para o uso inicial de uma fórmula de aminoácidos e até mesmo recomendada em algumas diretrizes para o tratamento de bebês alérgicos.⁸ No entanto, nenhum estudo jamais demonstrou maior eficácia de uma fórmula à base de aminoácidos nessa situação.

Produtos à base de aminoácidos são frequentemente usados em esofagite alérgica com base em um relato original que demonstra a eficácia nesses pacientes. Um estudo, no entanto, com o uso de um produto extensamente hidrolisado em adultos demonstrou uma resposta sintomática positiva e forneceu uma opção econômica de terapia.⁹ Nenhum desses estudos foi feito em crianças.

Existe outra razão para não usar fórmulas de aminoácidos em todos os bebês alérgicos que não seja o custo? Recentemente, dados sugerem que alguns dos peptídeos presentes em fórmulas extensamente hidrolisadas, especialmente

E-mail: Jon.Vanderhoof@mjn.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.08.003>

0103-0582/© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

aqueles à base de caseína, podem facilitar a indução de tolerância.^{10,11} Fragmentos específicos de peptídeos já identificados podem desempenhar um papel nesse processo e essa hipótese foi preliminarmente verificada em estudos com animais.¹¹ O desenvolvimento precoce da tolerância à proteína do leite de vaca é, obviamente, um desfecho muito desejado no tratamento da doença alérgica. Parece também que o *Lactobacillus* GG (LGG), um organismo probiótico bastante estudado (*Lactobacillus rhamnosus* ATC 51033), pode aumentar significativamente esse processo.¹² É possível que outros organismos também possam ter a mesma ação, mas é necessário maior investigação antes que tais afirmações possam ser feitas com confiança. No entanto, a indução de tolerância é um objetivo-chave no tratamento da alergia e tudo o que puder ser feito para facilitar esse processo é certamente importante. A indução de tolerância oral também pode ser possível por meio de dessensibilização, como demonstrado por dados preliminares.¹³

Outra questão que deve ser abordada é o uso de estratégias para prevenir ou reduzir a probabilidade de desenvolvimento de alergia à proteína em populações de risco. Fórmulas à base de caseína extensamente hidrolisadas desempenham essa função e, embora não sejam igualmente eficazes, fórmulas à base de soro de leite parcialmente hidrolisado podem ter o mesmo papel. No entanto, existem dados conflitantes a respeito de hidrolisados parciais.¹⁴ Curiosamente, fórmulas à base de soro de leite extensivamente hidrolisado não parecem ser efetivas.¹⁵ Finalmente, a amamentação é uma forma excelente e com ótimo custo-benefício para reduzir o risco de alergia à proteína do leite de vaca em populações de alto risco e deve ser a primeira opção, caso disponível. O probiótico LGG também parece ser útil nessa situação.¹⁶ São necessários mais estudos para determinar a idade ideal para a introdução de proteínas na dieta para evitar alergia, uma vez que alguns estudos populacionais têm sugerido que a introdução precoce pode ser o ideal.¹⁷

Alergias alimentares e, especialmente alergia à proteína do leite de vaca, juntamente com outras alergias e doenças autoimunes, estão se tornando os problemas de saúde mais comuns e mais significativos.¹⁸ As intervenções discutidas aqui e outras modalidades para tratar de forma efetiva e prevenir alergias alimentares se tornarão cada vez mais importantes com o passar do tempo.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Vandenplas Y, Deneyer M, Sacre L, Loeb H. Preliminary data on a field study with a new hypo-allergic formula. *Eur J Pediatr*. 1988;148:274–7.
2. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131:744–7.
3. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*. 1997;131:741–4.
4. Hoffman KM, Sampson HA. Serum specific-IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:185–9.
5. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*. 2002;140:219–24.
6. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503–12.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291–307.
8. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquini P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 2010;36:5.
9. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, Mota-Huertas T, Yague-Compadre JL. Tolerance of a cow's milk-based hydrolyzed formula in patients with eosinophilic esophagitis triggered by milk. *Allergy*. 2013;68:1065–72.
10. Heine RG. Preventing atopy and allergic disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014;78:141–53.
11. Visser JT, Bos NA, Harthoorn LF, Stellaard F, Beijer-Liefers S, Rozing J, et al. Potential mechanisms explaining why hydrolyzed casein-based diets outclass single amino acid-based diets in the prevention of autoimmune diabetes in diabetes-prone BB rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:505–13.
12. Berni CR, Di CM, Pezzella V, Cosenza L, Granata V, Terrin G, et al. The potential therapeutic efficacy of lactobacillus GG in children with food allergies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012;5:655–64.
13. Luyt D, Bravin K, Luyt J. Implementing specific oral tolerance induction to milk into routine clinical practice: experience from first 50 patients. *J Asthma Allergy*. 2014;1–9.
14. Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. 2014;6:581–9.
15. von BA, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1565–73.
16. Cosenza L, Nocerino R, di Scala C, di Costanzo M, Amoroso A, Leone L, et al. Bugs for atopy: the *Lactobacillus rhamnosus* GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes*. 2015;6:225–32.
17. Paparo L, di Costanzo M, di Scala C, Cosenza L, Leone L, Nocerino R, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system. *Nutrients*. 2014;6:4706–19.
18. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:647–53.