



ALERGIA AO LEITE DA VACA IgE-MEDIADA

RAFAELA SOUSA MENDES; ANA KAROLINY MARTINS PONCEANO; THAIS GOMES DE MATOS AZEVEDO; REBEKA DUARTE MARTINS; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

O presente artigo retrata uma revisão da literatura a respeito do tema alergia ao leite da vaca (APLV) IgE-mediada, que é uma reação de hipersensibilidade tipo I às proteínas presentes no leite da vaca, com definição, mecanismo imunológico, epidemiologia, fisiopatologia, sintomas e tratamento. **Material e métodos:** realizou-se uma reavaliação bibliográfica de 16 artigos publicados na plataforma PubMed, objetivando trazer estudos mais relevantes sobre o assunto. **Resultados e discussão:** Há dois principais tipos de APLV, sendo a IgE-mediada uma alergia alimentar prevalente em crianças até dois anos. O alérgeno em questão é a proteína do leite de vaca, que é identificada como prejudicial pelo sistema imunológico da criança, que, como consequência, produz uma resposta imune inadequada com participação de linfócitos Th2 e anticorpos IgE. Essa reação leva a desagradáveis sinais e sintomas associados com alergia que podem ser fatais. Como reação imunológica observada na APLV é imediata é também chamada de reação de hipersensibilidade tipo I.

Palavras-chave: Linfócito Th2; Hipersensibilidade alimentar; Reação alérgica; Epidemiologia; Sintomas

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nos últimos tempos, com prevalência maior nas alergias alimentares. Entre essas alergias, destaca-se a APLV (Alergia às Proteínas de Leite de Vaca), que é uma reação de hipersensibilidade às proteínas presentes no leite de vaca imunologicamente mediada, que ocorre, predominantemente, nos primeiros três anos de vida, com prevalência estimada em 2 a 3% das crianças. Os mecanismos imunológicos envolvidos na APLV podem ser mediados pela imunoglobulina E (IgE) ou não, como também podem ser de natureza mista. Porém, a grande maioria das APLVs são IgE-mediada.

As APLVs IgE-mediadas, ou seja, aquelas que a resposta imunológica está associada à produção de IgE específica para as proteínas do leite (alérgeno), caracterizam-se por possuírem uma reação de hipersensibilidade tipo I, cujas reações são imediatas ou ocorrem em média dentro de duas horas após o contato com o alérgeno. Sabe-se que o leite de vaca inclui cerca de 25 proteínas diferentes, e todas elas podem atuar como antígenos, sendo a caseína, responsável por 80% da composição proteica do leite e a α -lactoalbumina e a β -lactoglobulina, proteínas do soro, correspondem aos 20% restantes.

Após o primeiro contato com o alérgeno ou fase de sensibilização, às IgE alérgeno-específicas se ligam a receptores de IgE de alta afinidade expressos na membrana dos mastócitos, sensibilizando-os. Em contatos posteriores, o alérgeno liga-se às IgE alérgeno-específicas presentes nos mastócitos sensibilizados, com consequente degranulação seus

mediadores vasoativos, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos.

A APLV IgE-mediada apresenta sinais e sintomas clínicos característicos das reações de hipersensibilidade tipo I, com reações cutâneas, tais quais a dermatite atópica, urticária, angioedema, gastrintestinais, como edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômito e disenteria; respiratórias, como asma e rinite, podendo até apresentar-se de forma sistêmicas, como anafilaxia com hipotensão e choque. Ademais, faz-se necessário uma história clínica detalhada para se obter o diagnóstico definitivo da APLV. Porém, no caso de suspeita de um mecanismo IgE-mediada, é importante a realização de testes imunológicos, como teste cutâneo (TCP) e a dosagem de IgE específica sérica (sIgE), seguidos de prova de provocação oral (PPO).

Na maioria das vezes, o tratamento adotado é a exclusão total do leite de vaca da dieta. Porém, esse procedimento não impede o aparecimento de reações graves quando há contato, ainda que acidental, com o alimento. Por outro lado, existem vertentes que utilizam imunoterapias, como a dessensibilização oral. Porém, como a APLV IgE-mediada, o tratamento deve ser individual e acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Assim, faz-se necessário salientar a importância de se estabelecer um diagnóstico precoce de APLV, para que se possa dar início ao tratamento. Vale ressaltar, que o diagnóstico possui inúmeros fatores limitantes, tais como a dosagem das IgE específicas para as principais proteínas do leite da vaca. Esse teste possui alta sensibilidade, mas baixa especificidade, de modo a permitir apenas detectar a sensibilização nas alergias IgE-mediadas, dificultando o estudo epidemiológico da doença. Diante dos fatos descritos, a presente revisão bibliográfica objetiva conhecer alguns conceitos inerentes a APLV IgE-mediada, o seu mecanismo imunológico, como também a epidemiologia e os testes diagnósticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória de caráter descritiva que foi realizada a partir da busca ativa de artigos na base de dados da plataforma PubMed, utilizando os termos: “Cow’s Milk Protein Allergy”, “Cow’s Milk Protein e Health”, “Cow’s Milk Protein Allergy and IgE”, “IgE-mediated reaction” sem restrição de idiomas. Foram obtidos cerca de 7,174 resultados. Porém, após a inclusão de critérios de exclusão, como ano da publicação, APLC IgE-não mediada, APLC mista, pode-se chegar a 18 artigos. Nesses artigos buscou-se obter as seguintes informações: a) definição de APLC e alérgenos envolvidos; b) APLC IgE-mediada; c) mecanismo imunológico envolvido; d) epidemiologia; e e) diagnóstico e tratamento. Após uma leitura individual dos artigos inicialmente selecionados, a literatura foi analisada e compartilhada entre os integrantes do presente estudo via plataforma “Google Docs”, buscando compilar informações sobre as informações citadas acima.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alergia à proteína do leite de vaca-APLV (do inglês, Cow’s Milk Protein Allergy-CMPA) divide-se em dois tipos: IgE-mediada e IgE não mediada, sendo o primeiro mais prevalente na população. A IgE-mediada consiste em uma reação de hipersensibilidade tipo I, sendo chamada também de hipersensibilidade imediata porque começa rapidamente, em poucos minutos do contato do indivíduo sensibilizado com o alérgeno específico, e tem grandes consequências patológicas. Na medicina clínica, essas reações são chamadas de alergias ou atopias, e as doenças associadas a ela são chamadas de hipersensibilidade imediata.

Todas as reações de hipersensibilidade tipo I têm características comuns, envolvendo a participação de linfócitos Th2 e a produção de IgE. Porém, o antígeno ou alérgeno

envolvido é diferente. A APLC é mais comum nas crianças de até dois anos e trata-se de uma alergia alimentar, no qual o sistema imunológico da criança desenvolve uma reação anormal contra as proteínas presente no leite de vaca. A APLV tem início quando o alérgeno penetra no epitélio e é capturado pelas células dendríticas, que processa e o apresenta os seus peptídeos ao linfócito T CD4⁺ virgem. Em seguida, esses linfócitos T diferenciam-se em células Th2 ou em linfócitos T foliculares (Thf), que secretam citocinas Th2. Os principais fatores que estimulam o desenvolvimento do subtipo Th2 são as citocinas, em particular a IL-4 secretada, principalmente, por mastócitos. Os linfócitos Th2 efetores migram para os locais de exposição aos alérgenos e contribuem para a fase efetora inflamatória da alergia, enquanto os linfócitos Thf, permanecem nos órgãos linfoides, e auxiliam os linfócitos B alérgeno-específicas a se ativarem e se diferenciarem em plasmócitos secretores de IgE alérgeno-específico.

Em resposta a interação do CD40L do linfócito Thf com o CD40 do linfócito B, como também sob a influência de citocinas, principalmente IL-4 e possivelmente IL-13, os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos responsáveis por produzir a IgE alérgeno-específico. Logo após a sua secreção, a IgE alérgeno-específica entra na circulação se liga aos receptores FcεRI dos mastócitos do tecido, de modo que estas células se tornam sensibilizadas e preparadas para reagir a um encontro subsequente com o alérgeno. Quando o paciente entra em contato em um segundo momento com o alérgeno, ocorre a ligação do alérgeno às IgEs que encontram-se no mastócito sensibilizado. O alérgeno, que é um antígeno multivalente, liga-se a várias IgEs, gerando uma ligação cruzada de moléculas FcεRI em mastócitos e basófilos, o que induz a liberação dos mediadores que causam a reação de hipersensibilidade. Essa ativação de mastócitos e basófilos induz à liberação de mediadores ou aminas biogênicas, como a histamina; mediadores lipídicos, tais como as prostaglandinas, os leucotrienos e PAF (fator ativador de plaqueta) e as citocinas, tais como TNF-alfa, IL-4, IL-13 e IL-5.

As aminas biogênicas e os mediadores lipídicos provocam reações vasculares rápidas e as reações de músculo liso de hipersensibilidade imediata, tais como vasodilatação, o derrame vascular e edema, broncoconstrição e hipermobilidade intestinal. Por fim, as citocinas liberadas pelos mastócitos e os linfócitos Th2 medeiam a reação de fase tardia, que é uma reação inflamatória envolvendo, principalmente, a infiltração de eosinófilos.

As reações não IgE-mediadas são mediadas por outros processos celulares que podem envolver eosinófilos e linfócitos T. Apresentam uma resposta sintomática de início tardio, ocorrendo de 30-48 horas após a ingestão do alimento suspeito e podem ocasionar uma variedade de sintomas gastrintestinais e manifestações sistêmicas.

Os sintomas da reação alérgica IgE-mediada aparecem instantaneamente, entre um intervalo de minutos até duas horas após a ingestão do leite de vaca. Em geral, os sintomas apresentados são urticária, angioedema, eczema atópico, sintomas respiratórios, incluindo dificuldade para respirar, asma, rinite, tosse e chiado no peito. Podem apresentar sintomas gastrointestinais como náuseas, cólicas, dor abdominal e diarreia. Já os sintomas cardiovasculares incluem tontura, confusão, hipotensão e, no extremo grave do espectro, anafilaxia. Importante ressaltar que leite de vaca é uma das causas mais comuns de anafilaxia induzida por comida, junto com amendoim e outras oleaginosas.

É notória a necessidade de se estabelecer um diagnóstico precoce da APLV para que se possa iniciar uma dieta especial ou para se evitar restrições desnecessárias quando não é APLV. Contudo, os métodos disponíveis para diagnóstico possuem fatores limitantes, como a falta de uniformização de procedimentos, o que afeta a capacidade de esclarecer tanto o diagnóstico quanto a epidemiologia. Assim, diagnosticar uma reação IgE-mediada é mais simples devido à clara relação temporal entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas. Ademais, existem testes mais específicos, como testes cutâneos, dosagem de IgE

específica e o teste de provocação oral com o alimento suspeito em casos nos quais o diagnóstico não seja claro com a história clínica, contudo é necessário que os fatores favoráveis de indicação deste último teste superem o risco da sua realização, visto que pode ocasionar uma reação anafilática.

Rona e colaboradores (2007), após analisaram publicações entre 1990 a 2005, relataram que a prevalência de alergias alimentares autorreferida era mais alta em comparação com a obtida por meio de medidas objetivas. A prevalência autorreferida de APLV variou de 1,2% a 17%. A prevalência de APLV, usando TCP sozinho e sIgE sozinho, em vez disso, foi de 0,2% a 2,5% e de 2% a 9%, respectivamente. Estudos usando sintomas e sensibilização (TCP > 0,35 kU/L), variaram de 0% a 2% de prevalência, e aqueles que dependem do PPO de 0% a 3%. Essa meta-análise mostrou que as estimativas de prevalência podem ser influenciadas por muitos fatores, como região geográfica, população de origem (alto risco de viés de encaminhamento *versus* população em geral), idade e taxas de participação e limitações de diagnóstico. Em outro estudo, foram incluídas 12.049 crianças de nove países diferentes e 9.336 (77,5%) foram acompanhadas até os 2 anos de idade. Os autores calcularam uma incidência geral de APLV comprovada por desafio de 0,54% (95% CI 0,41–0,70) e mostraram diferenças nas incidências nacionais variando de 1% (Holanda e Reino Unido) a <0,3% (Lituânia, Alemanha e Grécia). Neste estudo de coorte único, os autores também mostraram que bebês afetados, sem anticorpos específicos detectáveis para leite da vaca, eram muito propensos a tolerar o leite 1 ano após o diagnóstico, enquanto apenas metade daqueles com anticorpos específicos no soro superaram sua doença no mesmo período de tempo.

Há vários fatores de riscos associados ao desenvolvimento de APLV, tais como crianças do sexo masculino, crianças asiáticas e negras, apresentam uma predominância quando comparadas com crianças brancas, e histórico de familiares que apresentam reações alérgicas. Por outro lado, Sardecka e colaboradores (2018) mostraram que a incidência de APLV era três vezes maior em crianças com história familiar de alergia.

Existem diversos relatos acerca do melhor tratamento para essa alergia alimentar, no passado era preconizada somente a dieta restritiva, porém, atualmente, observam-se bons resultados com a imunoterapia oral. A exclusão do leite é um método, comprovadamente, seguro, contudo a retirada do leite pode acarretar problemas nutricionais, principalmente em crianças na fase de desenvolvimento, além da convivência com essa restrição impactar na qualidade de vida. Embora a alergia ao leite de vaca seja superada pela maioria das crianças até os 5 anos, uma proporção significativa permanecerá alérgica. Com base nisso, uma opção é a imunoterapia oral, que é realizada mediante administração de doses crescentes do alérgeno alimentar até atingir a dose certa, visando a uma proteção contra o quadro clínico. Uma vez atingida, o paciente deve manter uma ingestão regular do alérgeno para preservar o estado de dessensibilização. Contudo, esse tratamento ainda está sendo estudado visto que possui uma relação de benefícios e malefícios, uma vez que a tolerância é desenvolvida mais rápida, porém, podendo desencadear sintomas alérgicos sistêmicos.

4. CONCLUSÃO

A hipersensibilidade ao leite da vaca é dividida em IgE-mediada e não mediada, sendo predominantemente IgE-mediada, diferindo em sintomatologia e tempo para o aparecimento dos sintomas. O tratamento é individual e é necessário um diagnóstico precoce, que pode ser realizado por meio de testes cutâneos, dosagem de IgE e teste de provocamento com o leite de vaca. Ademais, devido ao aumento da prevalência de casos faz-se necessário maior atenção aos sintomas de forma prévia a fim de estabelecer medidas terapêuticas eficientes para se evitar reações patológicas, como o choque anafilático.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Elsevier, 2015.

BRANUM, Amy M; LUKACS, Susan L. Food allergy among children in the United States. **Food allergy among children in the United States**, Estados Unidos, v. 1246, 16 nov. 2009. DOI: 10.1542/peds.2009-1210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917585/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

BRILL, H. **Approach to milk protein allergy in infants**. Canadian Family Physician. v. 54, n. 9, p. 1258-1264, 2008.

BURRIS, Amy D. *et al.* **Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies**. Neoreviews. v. 21, n. 12, 2020.

GIANNETTI, Arianna; VESPASIANI, Gaia; RICCI, Giampaolo; MINIACI, Angela; PALMO, Emanuela; PESSION, Andrea. **Cow 's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies**, [s. l.], v. 13,5, 30/04/2021. DOI 10.3390/nu13051525. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946553/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

JULIE, Flom; SICHERER, Scott. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. **Epidemiology of Cow 's Milk Allergy**, [s. l.], v. 11,5, 10 maio 2019. DOI 10.3390/nu11051051. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083388/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

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

MANUYAKORN, Wiparat; TANPOWPONG, Pornthep. **Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances**. Paediatrics and International Child Health , [s. l.], ano 2019, v. 39, ed. 1, p. :1243-1256, 17 jul. 2018. DOI 10.1080/20469047.2018.1490099 .Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014782/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

PENSABENE, Licia. *et al.* **Cow's Milk Protein Allergy in Infancy: A Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children?**. Nutrients. v. 10, n. 11, p. 1716, 2018.

RONA, Roberto J. *et al.* **The prevalence of food allergy: A meta-analysis**. The Journal of allergy and clinical immunology. v. 120, n. 3, p. 638–646, 2007

SALVATORE, Silvia. *et al.* **Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants?** Nutrients. v. 13, n. 2, p. 297, 2021

SARDECKA, Izabela; RYCHARSKA , Ewa; LUDWIG, Hanna; GAWRYJOLEK, Julia; KROGULSKA, Aneta. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. **Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life**, [s. l.], v. 39,6, 14 fev. 2023. DOI 10.2500/aap.2018.39.4159. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401328/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

SCHOEMAKER , A. A. *et al.* **Incidence and Natural History of Challenge-proven Cow's Milk Allergy in European Children--EuroPrevall Birth Cohort**, [s. l.], maio 2015. DOI 10.1111/all.12630. Disponível em: PubMed. Acesso em: 15 fev. 2023.

SHEK, L. P. C.; BARDINA, L.; CASTRO, R.; SAMPSON, H. A.; BEYER, K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. **Humoral and Cellular Responses to Cow Milk Proteins in Patients with Milk-induced IgE-mediated and Non-IgE-mediated Disorders**, [s. l.], julho 2005. DOI 10.1111/j.1398-9995.2005.00705.x. Disponível em: PubMed. Acesso em: 15 fev. 2023.

SICHERE, Scott H; SAMPSON, Hugh A. **Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management**. Journal of Allergy and Clinical Immunology, New York, NY, ano 2018, v. 141, ed. 1, p. 41-58, 21 nov. 2017. DOI 10.1016/j.jaci.2017.11.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157945/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

VANDENPLAS, Yvan *et al.* **Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy**. Journal of Asthma and Allergy, [s. l.], ano 2021, v. 14, p. 1243-1256, 21 out. 2021. DOI 10.2147/JAA.S276992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712052/>. Acesso em: 14 fev. 2023.