



Hipersensibilidade

Alergia alimentar: estratégias de prevenção no primeiro ano de vida

Raquel Pitchon - Especialista em Pediatria
Especialista em Alergia e Imunologia Pediátrica
Presidente da Sociedade Mineira de Pediatria

INTRODUÇÃO

A alergia é uma reação de hipersensibilidade, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e se manifesta de acordo com suas interações com o ambiente. A prevalência das doenças alérgicas está aumentando em todo o mundo, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento.(1) As doenças alérgicas podem se apresentar de forma isolada ou associada e se manifestam como rinite, asma, alergia ocular, alimentar, a drogas, a insetos, anafilaxia, eczema, urticária e angioedema. Os hábitos de vida modernos são relacionados com o grande aumento da incidência não apenas das doenças alérgicas, mas também da obesidade, doenças inflamatórias, autoimunes e o câncer. Uma das explicações para a epidemia das doenças alérgicas e autoimunes é a hipótese da higiene. Ela se baseia nas publicações que demonstraram associação inversa entre alergia e exposição a infecções virais, bacterianas e helmínticas. De acordo com a hipótese da higiene, as políticas de vacinação e de saneamento básico implantadas nas últimas décadas em países desenvolvidos previnem doenças infecciosas na infância, o que impede o equilíbrio imunológico e determina a predominância da resposta imune do linfócito T auxiliar 2 (Th2), explicando o aumento da prevalência de doenças alérgicas. Os mecanismos regulatórios induzidos por agentes infecciosos também inibem a resposta imune Th1 (linfócito T auxiliar 1) exacerbada e, provavelmente, as infecções tenham capacidade de prevenir também o surgimento de doenças autoimunes.(2)

A nutrição na infância e adolescência tornou-se foco de atenção crescente nos últimos anos. Os benefícios do aleitamento materno são inúmeros. A presença da IGA secretória, oligossacarídeo, glicoconjugados, prebióticos e probióticos garantem uma proteção imunológica para os lactentes. A composição do leite materno sofre variações relacionadas com o estado de nutrição materno, seus hábitos alimentares e localização geográfica. No que se refere ao papel preventivo do leite materno na prevenção das diversas doenças alérgicas, existem controvérsias, e algumas delas serão abordadas a seguir.

Os sintomas alérgicos frequentemente se desenvolvem numa sequência padrão que vem sendo descrita como a marcha atópica. Essa progressão da doença alérgica se desenvolveria a partir da alergia alimentar, sendo seguida pela dermatite atópica, pela asma e, em seguida, pela rinoconjuntivite alérgica. Portanto, alguns estudos de prevenção também avaliam a possibilidade de as estratégias impedirem essa evolução.(3)

Crianças de alto risco para desenvolvimento de alergia

O risco para o desenvolvimento da alergia tem componentes genéticos e ambientais. A incidência geral da doença atópica varia entre 15% e 25% na população em geral. No entanto, para a criança com uma história familiar de um dos pais ou irmão ser atópico, o risco aumenta para 20-40%. Quando ambos os pais apresentam história de atopia, a chance oscila entre 40-50%; já se ambos os pais têm história de uma mesma doença atópica esse risco alcança 70-80% (4,5). Além disso, se uma criança tem uma alergia, o risco de alergia em irmãos subsequentes é 10 vezes maior do que na população em geral.(6) Todos os estudos sobre a prevenção alérgica têm sido realizados em crianças de alto risco para a alergia, ou seja, aquela que possui pai, mãe ou irmão alérgico e, por conseguinte, este é o único grupo de lactentes em que devem ser recomendadas as medidas preventivas para alergia.

O papel do leite materno na prevenção da alergia alimentar

O aleitamento materno é reconhecido como a melhor maneira de prover alimento ideal para o crescimento e desenvolvimento saudável das crianças. A Organização Mundial de Saúde recomenda que os bebês sejam exclusivamente amamentados nos primeiros 6 meses de vida e, depois disso, que recebam alimentos complementares nutricionalmente adequados e seguros durante a amamentação, até 2 anos de idade ou mais.

O aleitamento exclusivo tem sido o melhor método para prevenir a alergia. Os dados do estudo alemão Intervenção Nutrição do Lactente (GINI), (7) assim como outras meta-análises,(8) mostraram que o aleitamento materno exclusivo, por um período que variou entre quatro e seis meses de vida, teve um efeito protetor significativo contra o desenvolvimento da dermatite atópica, quando comparado com a fórmula de leite de vaca convencional (FLV).

As diretrizes recentes recomendam que a dieta materna não deva ser modificada durante a gravidez ou lactação como uma estratégia para prevenir o desenvolvimento ou evolução clínica da alergia alimentar.(9,10,11) Estudos não conseguiram demonstrar que a modificação da dieta materna diminui incidência de alergia.(12,13) Além disso, uma revisão sistemática dos estudos sobre restrição alimentar materna demonstrou que essa estratégia foi associada a um aumento de peso significativamente menor que a média gestacional, o que poderia afetar a nutrição fetal e materna.(14)

Uso de fórmulas infantis

Em crianças que, por algum motivo, não podem ser amamentadas exclusivamente ao seio materno, as diretrizes rotineiramente recomendam o uso de fórmulas hipoalérgicas para a prevenção.(9,10,11) O termo *hipoalérgica* se refere à fórmula que pode ser tolerada por pelo menos 90% das crianças com alergia à proteína do leite de vaca e que contenha menos de 1% das proteínas potencialmente alérgicas. Não há evidências que o uso de qualquer fórmula hidrolisada seja superior ao leite materno na prevenção de doenças atópicas.

As fórmulas hidrolisadas são aquelas em que as proteínas são hidrolisadas a fim de remover epítopos alérgicos. As fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF) têm sido desenvolvidas para minimizar os epítopos sensibilizantes, mantendo peptídeos de tamanho e imunogenicidade suficiente para estimular a indução de tolerância oral. As fórmulas extensamente hidrolisadas (eHF) são mais hipoalérgicas, mas apresentam como limitações na sua utilização o alto custo (15) e sua baixa palatabilidade.(16)

Fórmulas à base de aminoácidos (FAA) foram desenvolvidas para superar a hipersensibilidade que pode existir durante o uso das fórmulas eHF, devido à presença de proteínas residuais. No entanto, essas são ainda mais caras e menos palatáveis; não há evidência para apoiar a sua eficácia na prevenção da alergia alimentar. Portanto, não há recomendação para sua utilização como medida de prevenção.(17, 18)

Todos os estudos sobre a prevenção alérgica têm sido realizados em crianças de alto risco para a alergia, com base na história familiar de doença atópica; por conseguinte, este é o único grupo de lactentes em que deve ser recomendada a prevenção de rotina para alergia. A identificação de crianças de alto risco muitas vezes não é realizada no melhor momento, ou seja, antes de elas receberem uma fórmula normal à base do leite de vaca, o que comprometerá sua prevenção alérgica.

Fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF)

Alguns estudos demonstraram a eficácia da utilização das fórmulas parcialmente hidrolisadas e daquelas extensamente hidrolisadas (eHF) para a prevenção de alergia em crianças em risco elevado de alergia. Alguns dos dados mais interessantes vêm do estudo GINI. Um grupo de recém-nascidos de alto risco para o desenvolvimento de alergia foi aleatoriamente distribuído e utilizado uma fórmula normal de leite de vaca (FLV); outro grupo foi alimentado com uma fórmula pHF; outros dois com duas fórmulas extensamente hidrolisadas. A incidência da dermatite atópica foi significativamente reduzida nos pacientes que receberam a fórmula pHF ou uma das fórmulas eHF.(7)

É importante reconhecer que outros estudos não conseguiram demonstrar um efeito preventivo de fórmulas parcialmente hidrolisadas na prevenção de alergia, com algumas conclusões que afirmam não haver evidências de que a alimentação prolongada com fórmula parcialmente hidrolisada reduza a prevalência de alergia em comparação com a amamentação ao seio.(19,20,21) Nesse sentido, foi realizada uma revisão americana recomendada pelo Food and Drug Administration (FDA), que utilizou seu sistema de avaliação baseada em evidências para avaliar se as fórmulas pHF reduzem o risco de dermatite atópica (DA). O estudo concluiu que há pouca a muito pouca evidência, para apoiar que o uso dessas fórmulas reduzem o risco de DA em bebês parcialmente amamentados ao seio ou em crianças exclusivamente alimentadas, em todo o primeiro ano após o nascimento e até 3 anos de idade. Além disso, a FDA exigiu uma declaração de advertência a ser exibida nos rótulos indicando aos consumidores que as fórmulas infantis parcialmente hidrolisadas não são hipoalérgicas e não devem ser consumidas por crianças que são alérgicas à proteína do leite de vaca.(22)

Fórmulas extensamente hidrolisadas (eHF)

A maioria das diretrizes reconhece que há provas para o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas na prevenção da dermatite atópica e apoiam a sua recomendação em lactentes de risco para alergia.(9,10,11) No entanto, consideram que não há benefícios em se manter as fórmulas hidrolisadas por um período maior que seis meses de vida, para prevenção primária das alergias.

Um estudo recente demonstrou que as fórmulas eHF são capazes de induzir tolerância em lactentes sensibilizados sintomáticos, quando utilizadas para o tratamento da alergia à proteína do leite de vaca.(17)

Fórmulas à base de soja

Os estudos com as fórmulas à base de soja não demonstraram sua eficácia na prevenção do desenvolvimento da alergia. Houve preocupações relacionadas ao teor de isoflavonas (fitoestrógenos) de fórmulas de soja e seu potencial efeito adverso sobre o desenvolvimento sexual e a reprodução. No entanto, uma meta-análise recente mostrou que os padrões de crescimento, à saúde do osso, e metabólica, reprodutivo, sistema endócrino, imunológico, e funções neurológicas observadas em lactentes alimentados com fórmulas à base de soja são semelhantes aos observados em crianças alimentadas com FLV (leite de vaca) ou leite humano.(23) Porém, há consenso que a fórmula à base de soja não apresenta efeito protetor como fórmula alternativa, na impossibilidade do aleitamento materno, para as crianças de alto risco para alergia.

Outras fórmulas

Existem estudos com diversas fórmulas alternativas para a alimentação da criança de risco, entre elas, as fórmulas à base de arroz. Elas são bem toleradas, de sabor agradável, nutricionalmente adaptadas às necessidades dos lactentes, e são mais baratas do que as extensamente hidrolisadas.(16,24,25) No entanto, não há, ainda, evidências suficientes para concluir que as fórmulas de arroz sejam hipoalérgicas e também há preocupações sobre o seu conteúdo de arsênio.(26)

Introdução de alimentos sólidos no primeiro ano de vida

No que diz respeito à dieta infantil, há dados contraditórios sobre o efeito preventivo de atrasar a introdução de alimentos sólidos sobre a incidência de alergia. Enquanto alguns estudos sugerem que a restrição e o atraso na época de introdução de alimentos pode prevenir alergia,

outros estudos sugerem que a introdução precoce de alimentos potencialmente alergênicos não tem qualquer efeito adverso e pode até proteger contra a alergia.(27,28) Além disso, sugere-se que a restrição na variedade de alimentos sólidos adequadas ao desenvolvimento, acima de 6 meses de idade, pode levar à ingestão inadequada de nutrientes, déficit de crescimento e problemas de alimentação.(9) Provavelmente, existe uma janela e uma idade ideal para induzir a tolerância imunológica e essa deve variar de acordo com o tipo do alimento, fatores ambientais e genéticos. Em suma, as evidências sugerem que não há um forte benefício no retardo da introdução ou na imposição de restrição específica de alimentos potencialmente alergênicos após 4-6 meses de vida.(29)

Uso de prebióticos e probióticos

O uso de prebióticos e probióticos na prevenção de alergia são controversos.(30) Os prebióticos são complexos oligossacarídicos, não solúveis, que promovem a colonização de bifidobactérias e lactobacilos, com algumas propriedades imunomodulatórias. Os probióticos são formulações com bactérias vivas e que influenciam benéficamente a microbiota intestinal humana. Há estudos que sugerem que a suplementação das mães, com probióticos durante a gravidez e a lactação, pode prevenir a doença atópica precoce em crianças.(31) Há também evidências que sugerem que a suplementação das fórmulas eHF com prebióticos podem reduzir a incidência de manifestações alérgicas, inclusive da dermatite atópica, sibilância recorrente e urticária alérgica na infância. Mais evidências são necessárias antes que possam se tornar uma recomendação de rotina.(32)

CONCLUSÃO

Embora não existam atualmente evidências definitivas que comprovem o sucesso de intervenções para prevenção da alergia alimentar em crianças de alto risco, há algumas evidências para as condutas apresentadas. A amamentação exclusiva por, pelo menos, quatro a seis meses pode reduzir a incidência de alergia e eczema nessas crianças. Os bebês que não são amamentados, exclusivamente, e em risco de alergia devem receber uma dieta de prevenção. Esse grupo deve ser identificado com base em uma história familiar de um ou mais membros da família imediata (pai, mãe, irmão ou irmã) com história de doença atópica como rinite alérgica, alergia alimentar, dermatite atópica e/ou asma. Apesar das controvérsias em relação à fórmula ideal para a prevenção, na impossibilidade de amamentação exclusiva ao seio materno, indicamos as fórmulas extensamente hidrolisadas. Não há nenhuma evidência para sugerir o adiamento da introdução de alimentos sólidos, ou até mesmo alimentos potencialmente alergênicos, além da idade de 4-6 meses. Futuras pesquisas sobre a prevenção primária alérgica são necessárias para determinar as melhores abordagens em crianças de risco para desenvolver a doença alérgica.(33)

REFERÊNCIAS

- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:594-602. [PubMed]
- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO white book on allergy 2011-2012: executive summary. Milwaukee: World Allergy Organization; 2011.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:221-229. [PubMed]
- Aberg N, Engström I, Lindberg U. Allergic diseases in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:246-252. [PubMed]
- Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand*. 1977;66:465-471. [PubMed]
- American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 Suppl 2):S1-S68. [PubMed]
- Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al. GINIplus study group. 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;131:1565-1573. [PubMed]
- Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009;161:373-383. [PubMed]
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1105-1118. [PubMed]
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. 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*. 2008;121:183-191. [PubMed]
- Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:1-4. [PubMed]
- Fälth-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:709-713. [PubMed]
- Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:195-202. [PubMed]
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD000133. [PubMed]
- Su J, Prescott S, Sinn J, Tang M, Smith P, Heine RG, et al. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ*. 2012;15:1064-1077. [PubMed]
- Pedrosa M, Pascual CY, Larco JJ, Esteban MM. Palatability of hydrolysates and Other substitution formulas for cow's milk-allergic children: a comparative study of taste, smell, and texture evaluated by healthy volunteers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:351-356. [PubMed]
- Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163:771-777.e1. [PubMed]
- Berni Canani R, Nocerino R, Leone L, Di Costanzo M, Terrin G, Passariello A, et al. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr*. 2013;13:24. [PMC free article] [PubMed]
- Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:149-161. [PubMed]
- de Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Child*. 1994;16:251-254. [PubMed]
- Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003664. [PubMed]
- Chung CS1, Yamini S, Trumbo PR. FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Journal Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e408-14. doi: 10.1542/peds.2012-0333. Epub 2012 Jul 9.
- Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, Gutiérrez CJ, García LD, Jimenez JE, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr*. 2014;111:1340-1360. [PubMed]
- D'Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study. *J Int Med Res*. 2003;31:215-222. [PubMed]
- Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Paradise Study Group. Faltering weight gain normalizes with an extensively hydrolyzed rice protein formula in the treatment of cow's milk protein allergic infants. *Eur J Pediatr*. 2014 [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed]
- Jackson BP, Taylor VF, Punshon T, Cottingham KL. Purecenic concentration and speciation in infant formulas and first foods. *Pure Appl Chem*. 2012;84:215-223. [PMC free article] [PubMed]
- Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;122:e115-e122. [PubMed]
- Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg, meat, peanut, fish or soy? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:807-813. [PubMed]
- Greer FR, Margetts K, Maskell J, Oliver E, Diem M, Fois R, C.G. Foote K.D, Mills C.E.N, Sharkey B.C, M, Roberts G. Diet and food allergy development during infancy: Birth cohort study findings using prospective food diary data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Vol. 133, Issue 2, February 2014, pages 511-514
- Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD006474. [PubMed]
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869-1871. [PubMed]
- Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138:1091-1095. [PubMed]
- Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, † Sany Aly G, † Miqdady MS, Shaaban SY, Torbey PH. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Jun 2014; 17(2): 61-73. Published online Jun 30, 2014.