

O papel do teste cutâneo na escolha do substituto do leite de vaca em quadros alérgicos

The role of skin tests in cow's milk allergy: choosing an alternative formula

Flávio Pierette Ferrari¹, Nelson A. Rosário Filho²

1. Mestre em Pediatria Especialista em Alergia e Imunopatologia; 2. Professor Titular, Doutor Depto. Pediatria – UFPR.

Resumo

Objetivos: Demonstrar o valor do teste cutâneo na escolha da fórmula láctea a ser utilizada como substituta ao leite de vaca em crianças com reação alérgica mediada por IgE.

Métodos: Foram estudadas 16 crianças com idade entre cinco meses e seis anos, por testes cutâneos de puntura e provas de provocação oral aberta com fórmulas cujo teste fosse negativo.

Resultados: Todos os pacientes apresentavam sintomas cutâneos, como urticária perioral ou de contato, angiodema ou outras erupções. Apenas dois pacientes tiveram sintomas respiratórios associados.

Os testes cutâneos por puntura, com leite de vaca in natura, foram positivos em todos os casos e com extrato comercial em 12/13 (92%). A fórmula provocou reação em 3/16 (19%) dos casos, a fórmula hipo-alérgica (Nan HA – hidrolisado por tripsina) causou reação cutânea em 5/13 (38%), e o hidrolisado protéico por pancreatina (Alfaré) foi positivo em apenas um caso. A provocação oral foi realizada em 15 pacientes, com teste negativo, e foi negativa em todos os casos, sendo nove com fórmula de soja, cinco com hidrolisado pela tripsina e um com hidrolisado pela pancreatina.

Conclusão: Os testes cutâneos são úteis na seleção do substituto para o leite de vaca, podem ser realizados em crianças de qualquer idade e com as diversas fórmulas lácteas disponíveis, para a escolha mais adequada em cada caso.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(3):70-76 leite de vaca, anafilaxia, teste cutâneo.

Abstract

Objective: This study set up to show the role of skin tests in helping to choose a formula for children with mediated cow's milk allergy.

Methods: Sixteen children aged five months to six years, were assessed by immediate skin tests. In addition, an open food challenge was conducted when skin tests were negative.

Anticorpos IgE podem ser identificados por testes cutâneos de leitura imediata (puntura) com extratos alergênicos dos alimentos ou *in vitro* pelo RAST. O RAST é uma alternativa de maior custo, necessita amostra de sangue e é menos sensível do que o teste cutâneo no diagnóstico de alergia alimentar⁴.

A introdução do CAP System FEIA (fluoroenzima-ensaio, Pharmacia Diagnostics, Suécia) permitiu a avaliação quantitativa de IgE específica aos alérgenos. Em um grupo de 109 crianças submetidas à provocação duplo-cega com LV, a mediana de concentração sérica de IgE específica ao leite foi 33,0 KU/L, nas que reagiram à provocação, valor significativamente superior à dos com reação negativa (1,7 KU/L).

Além disso, a medida dos níveis de IgE específica mostrou-se útil para a história natural da alergia. No caso do LV, níveis séricos de IgE específica maiores que 3 KU/L têm 95% de probabilidade de prever a reatividade clínica ao teste de provocação^{3, 7}.

Um teste por puntura com extrato do alimento que produza pápula com diâmetro igual ou superior a 3 mm, indica que o alimento está provavelmente relacionado à reação de hipersensibilidade, sem necessariamente causar os sintomas. Basear o diagnóstico unicamente em teste cutâneo positivo resultaria incorrer em falsa positividade⁴. Por outro lado, um teste negativo para igual IgE é útil para excluir alérgenos potenciais e tem uma acurácia preditiva negativa superior a 95%^{5,8}.

O emprego de alimentos naturais como substitutos de extratos alergênicos comerciais para testes cutâneos foi discutido inicialmente em indivíduos com Síndrome de Alergia Oral⁹.

Um estudo comparativo entre teste cutâneo com extratos comerciais e alimentos naturais, mostrou para 22 crianças alérgicas ao LV, não haver diferença entre as duas técnicas, enquanto para outros alimentos a positividade foi maior com alimentos *in natura*¹⁰.

Em uma série de 22 pacientes com alergia alimentar, havia oito (36%) com síndrome de alergia oral e um com urticária

Results: All patients had cutaneous manifestations, such as perioral urticaria, angioedema or rashes only two patients had respiratory symptoms. Prick tests with natural cow's milk were positive in all cases, and in 12/13 (92%) who were tested with a commercial allergenic extract. Soy milk evoked positive prick tests in 3/16 (19%) patients, with a hypo-allergenic formula (Nan HA), the tests were positive in 5/13 (38%) of patients. Another protein hydrolysate preparation was positive only in one case. A food challenge was performed in 15 patients, nine with soy formula, five trypsin hydrolysate and one with pan-creatin hydrolysate. No adverse reaction to challenge was observed when the skin tests was negative.

Conclusion: Skin prick tests with different formulas are helpful in selecting a safe substitute for cow's milk in allergic children of any age.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(3):70-76 cow milk; anaphylaxis; skin tests.

Introdução

O leite de vaca (LV) é uma excelente fonte de proteínas de alta qualidade. Caseínas constituem 80% do conteúdo protéico do leite, enquanto que as proteínas do soro correspondem aos 20% restantes¹. Destas, a beta lactoglobulina é a principal proteína, seguida da alfa lactoalbumina e em menor quantidade a albumina bovina e gamaglobulinas. A maioria das proteínas é termo-resistente, portanto, desnaturação pelo calor não as tornam menos alergênicas. A maioria dos estudos aponta para a beta lactoglobulina como o principal componente alergênico das proteínas lácteas², embora alfa lactoalbumina e a caseína também possam desencadear reações alérgicas.

A alergia ao LV é a mais comum das alergias alimentares em crianças. Em geral, as reações alérgicas ao leite têm características clínicas de envolvimento de anticorpos IgE específicos, como urticária, dermatite atópica, reação anafilática, entre outras. O intervalo de tempo entre a ingestão de leite e o aparecimento de sintomas varia de alguns minutos a duas horas^{1,3}. Além da reação clássica mediada por IgE, a ingestão de LV pode causar reações imunológicas de todos os tipos.

O diagnóstico de alergia ao LV é feito pela associação dos sintomas típicos de reação anafilática com a detecção do anticorpo IgE específico à alguma das frações do LV. Os métodos mais utilizados para a detecção de anticorpos IgE específicos são o RAST e o teste cutâneo de leitura imediata. Quando positivos, sugerem a participação do alimento como alérgeno na reação^{4,5}.

Na busca de um substituto para o LV, estabelecemos um protocolo baseado em testes cutâneos e provocação oral aberta, com diferentes fórmulas lácteas. Apresentamos uma série de casos de alergia ao LV e a aplicação prática do protocolo, com o objetivo de facilitar ao clínico a escolha da fórmula alternativa mais apropriada.

generalizada à ingestão de LV. Todos eles não respondiam ao teste por puntura com extratos comerciais de alimentos, mas reagiam com testes cutâneos positivos ao alimento *in natura*¹¹. Isto amplia a utilidade do alimento natural, não só para o diagnóstico de síndrome de alergia oral, não limitando-se às frutas e vegetais, e chamando a atenção para a necessidade do emprego do alimento natural quando a história é convincente e o teste com extrato comercial é negativo. É possível que no preparo do extrato alergênico do leite, algum determinante anti-gênico sofra desnaturação e com isto perca a utilidade diagnóstica para aquela fração protéica específica.

Em nossa casuística de alergia ao LV, todos demonstraram reação positiva à puntura com leite natural, no entanto, um caso (LOR) não mostrou reação ao extrato comercial e o diagnóstico não teria sido confirmado se não tivesse sido testado com leite natural.

As dietas de eliminação geralmente são insuficientes para o diagnóstico definitivo de alergia alimentar, mas devem ser instituídas por um breve período de tempo antes da provocação oral com alimento². O "padrão ouro" para o diagnóstico é a provocação oral com alimento, duplo-cega e controlada com placebo^{4,5,7}, no entanto, a provocação aberta, do ponto de vista clínico, pode ser utilizada como método de triagem. Se ocorre uma resposta positiva é necessária confirmação com a provocação duplo-cega, exceto em casos com reações anafiláticas e com risco de vida ou nos menores de um ano de idade².

A decisão de submeter nossos pacientes à provocação aberta para avaliar a tolerância aos substitutos do LV, foi baseada na faixa etária, pelas manifestações clínicas serem típicas de alergia mediada por IgE, confirmada pela reatividade cutânea ao leite e na praticidade do procedimento. Este foi executado em ambiente hospitalar, com facilidades para atendimento de emergência. Embora seja o padrão ouro para diagnóstico de alergia alimentar, a prova de provocação duplo-cega controlada com placebo é um procedimento de alto risco, pois a ingestão de apenas 0,5 ml de LV pode desencadear reações mediadas por IgE¹².

Os dois casos que tiveram reação à ingestão de um outro leite, apresentaram urticária e angioedema com o hidrolisado protéico pela tripsina (Nan HA[®]), ao qual tinham teste cutâneo positivo e receberam esta fórmula em casa, antes da provocação. Um desses pacientes (LD) tinha teste negativo com a fórmula de hidrolisado protéico pela pancreatina, e essa foi bem tolerada na prova de provocação. O segundo paciente (GLC) recebeu leite de soja, conforme teste negativo, com boa tolerância.

Sintomas respiratórios isolados na ausência de outras manifestações clínicas de alergia alimentar são raros^{2,6,13}. Todos os nossos pacientes que apresentavam sintomas respiratórios tinham também urticária ou angioedema.

O princípio do tratamento da alergia ao LV é a sua exclusão

Casuística e métodos

Foram recrutadas para esse estudo crianças de ambos os sexos, com história de reações alérgicas mediadas por IgE à ingestão de LV e testes cutâneos de leitura imediata positivos com LV *in na-tura* ou com alergênico comercial.

O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética. Os pais foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram consentimento pós informado.

Os testes cutâneos foram realizados no dorso e pela técnica de puntura com agulha descartável BD 13x4,5. A leitura das reações foi feita após 15 minutos e graduadas em cruzes (+ a + + + +)¹⁶. Paralelamente aos alérgenos, foi usada histamina como controle positivo e soro fisiológico com glicerina a 50% como controle negativo.

O teste cutâneo de leitura imediata pela técnica de puntura, foi considerado positivo quando a pá-pula induzida teve diâmetro médio igual ou maior que 3mm, sem levar em consideração a resposta à puntura com histamina¹⁶.

Utilizamos extrato alergênico glicerinado de LV 1:20 peso/volume (Greer Laboratórios, Le-noir NC, USA), além de LV integral, leite de soja (Alsoy[®]), hidrolisado protéico do leite de vaca (Alfaré[®]) e hidrolisado do soro de leite tratado com tripsina (Nan HA[®]), reconstituídos, seguindo recomendação do fabricante.

Para avaliar a tolerância aos substitutos do LV, os pacientes foram submetidos a um teste de pro-vocação oral em volumes crescentes. Iniciou-se com 5 ml do substituto do LV reconstituído e o volume dobrado a cada 20 minutos até 80 ml, sendo ofertado em recipiente apropriado (mama-deira ou copo, dependendo da idade do paciente).

A provocação era iniciada com o paciente em jejum, no hospital, e o volume acumulado máxi-mo, ofertado era 155 ml. Após atingir este volu-me e desde que tolerado, o paciente era encami-nhado a domicílio com a recomendação de conti-nuar o leite substituto e comunicar qualquer rea-ção nas primeiras 24 horas. No 10º dia todos os pacientes foram reexaminados para se certificar da aceitação e tolerância à fórmula.

A escolha da fórmula substituta a ser utilizada, era feita de acordo com a melhor aceitação da criança, entre aquelas com teste cutâneo negativo.

Resultados

Foram avaliados 16 pacientes com idades entre cinco meses e seis anos, mediana de um ano e três meses, oito do sexo masculino e oito do sexo fe-minino. As características clínicas dos casos são apresentadas na [tabela 1](#). Todos eles foram ali-mentados com leite materno por um período de cinco meses a um ano, com aleitamento misto em alguns casos, um deles a partir de dois meses. So-mente dois casos (TJF e PCS) eram atópicos, tendo asma e rinite alérgica e teste cutâneo por puntura positivo ao *D. pteronyssinus*. A história

da dieta e manutenção do leite ma-terno exclusivo, desde que a mãe também deixe de ingerir o leite de vaca. Caso o leite materno não seja disponível, pode ser mudado para leite de soja ou hidrolisado de proteínas do leite.

O leite de soja é adequado para a nutrição do lactente. Por conter proteínas imunogênicas, pode causar alergia, mas não com frequência¹⁴. Do mesmo modo, os hidrolisados protéicos, embora menos imunogênicos, não são isentos do poten-cial sensibilizador^{15,16}.

A hidrólise de proteínas do soro pela pancreati-na produz vários peptídeos menores, tendo por-tanto menor potencial antigênico. A hidrólise pela tripsina é menos intensa e o resultado é a formu-lação de melhor gosto e custo mais baixo, porém embora menos antigênica que o LV ou fórmulas não hidrolisadas, não é isenta de reações. A op-ção do substituto para o LV deve levar em consi-deração não somente a ausência de capacidade de sensibilização, mas o custo e o sabor da fórmula.

Embora em alguns locais seja bastante difundi-do o uso de leite de cabra como alternativa ao LV, não existe respaldo científico para tal condu-ta. A semelhança antigênica entre as proteínas do LV e as da cabra, os resultados pouco animadores nas várias pesquisas realizadas e o fato de termos observado reações positivas ao teste com leite de cabra nos seis pacientes testados, nos levou a não incluir essa alternativa em todos os nossos ca-sos¹⁷.

A única terapêutica comprovada para alergia ao LV é a exclusão total do alimento da dieta. Falha na eliminação do alimento pode resultar em rea-ção anafilática. Anafilaxia é um evento raro, po-rém tratável. Em estudo prospectivo de crianças alérgicas ao LV, a alergia cedeu em 87% das cri-anças até a idade de três anos¹⁸. O teste por pun-tura e o RAST, geralmente permanecem positi-vos, mesmo com resolução clínica e portanto, tem utilidade limitada para o prognóstico, exceto se negativo².

Nossa experiência com esta série de casos de manter o LV permite algumas conclusões:

1. os testes cutâneos são úteis mesmo em crianças com idade inferior aos dois anos, quando a história é sugestiva de reação mediada por IgE;
2. os testes cutâneos com LV podem ser fei-tos com o alimento natural, não havendo necessidade de extratos alergênicos co-merciais;
3. houve concordância entre o teste cutâneo e o teste de provocação oral aberta;
4. o leite de soja e hidrolisados protéicos po-dem ser ofertados com cuidado como al-ternativas para pacientes alérgicos ao LV, quando os testes com os mesmos forem negativos. Quando positivos, sugerem a presença de alergia à fórmula e para con-firmar esta sensibilização, seriam reco-mendáveis outros testes diagnósticos, co-mo a provocação oral.

Portanto, esses testes simples e práticos permi-tem a

familiar de doenças alérgicas era positiva em on-ze casos, em três casos era negativa e em dois outros a informação não foi obtida.

Embora não seja um sintoma comum nos rela-tos de alergia ao LV, 7/16 (44%) pacientes apre-sentavam urticária de contato, ou seja, surgimento de placas urticarianas após contato com LV, por beijos ou chupetas, sem ingestão, em crianças que utilizavam chupeta normalmente, sem reações. Esclarecer o mecanismo exato dessa reação re-quer mais investigação, porém todos esses paci-entes tinham outros sintomas alérgicos após in-gestão do LV.

Os resultados dos testes cutâneos por puntura são apresentados na [tabela 2](#). Todos os casos apresentavam reações cutâneas imediatas ao leite de vaca *in natura*, 13 dos quais fortemente positi-vos. O extrato alergênico comercial foi positivo em 12/13 casos, mas em um caso, negativo. Nes-se, o teste com LV natural foi positivo. Com a fórmula de soja três casos tiveram reações cutâ-neas positivas, embora de fraca intensidade. Ape-nas um paciente teve reação positiva com o hidro-lisado protéico por pancreatina. No entanto, com o hidrolisado de soro por tripsina a reação foi po-sitiva em 5/13 (38%) dos casos testados. Para controle, foram realizados testes com excipiente das soluções (negativo), além de histamina (po-sitivo).

Buscando uma alternativa para o LV, cinco pa-cientes receberam quantidades crescentes do leite Nan HA[®] e nenhum deles desenvolveu reação com esse leite. Provocação com fórmula de soja foi realizada em nove crianças, com boa tole-rância ([tabela 3](#)). Apenas um caso não foi subme-tido à provocação, por se tratar de uma criança de seis anos já adaptada à dieta sem leite ou derivados e com bom estado nutricional.

Discussão

A avaliação de pacientes com suspeita de ter alergia alimentar, inclui uma história detalhada, exame físico, detecção de anticorpos IgE específi-cos para o alérgeno em questão, provocação com o alimento, se indicado, e a instrução do paciente sob a prevenção de reações. No caso de reações anafiláticas é crucial a identificação do alimento responsável para a prevenção de reações futuras, com risco de vida⁶.



Tabela 1 – Características clínicas dos casos estudados.

Caso	Sexo	Idade	Início	Manifestações clínicas
F.C.F.	F	1a1m	5m	Urticárias/angioedema
L.O.R.	M	6a	6m	Vômito/diarréia/rash perioral
M.A.V.	F	1a4m	6m	Edema labial, cianose perioral, tosse seca, urticária de contato

escolha com segurança da fórmula mais apropriada para a alimentação do lactente alérgi-co ao leite de vaca.

Referências bibliográficas

1. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA* 1992; 268:2840-4
2. Hoffman KM, Sampson HA. Evaluation and ma-nagement of patients with adverse food reactions. In: Bierman C.W. et al. *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1996;665-86.
3. Sampson HA. Differential diagnosis in adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:212-9.
4. Sampson HA, Alberto R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with der-matits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984;74:26-33.
5. Consensus on food hypersensitivity – Dutch In-formation Centre For Food Hypersensitivity, Ne-therlands, 1990p. 1-30.
6. Sampson HA, Medelson LM, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to foods in chil-dren and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327: 380-4.
7. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adoles-cents. *J. Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-1.
8. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersen-sitivity during sixteen years of double-blind place-bo-controlled food challenges. *J. Pediatr.* 1990; 117:561-7.
9. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansalomi R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food ex-tracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J. Allergy Clin Immunol.* 1989;83:683-90.
10. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correla-tions between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-1035.
11. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Factor J.M, Sampson H. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J. Allergy Clin Immu-nol.* 1994;93:1068-70.
12. Hill DJ. Some limitations of double-blind, place-bo-controlled food challenges in young children. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:136.
13. Practice parameters for the diagnosis and treat-ment of asthma – Food hypersensitivity and asth-ma. *J. Allergy Clin Immunol.* 1995;96:768-9.
14. Businco L, Bruno G, Giampetro PG, Cantani A. Allergenicity and nutritional adequacy of soy pro-teín formulas. *J. Pediatr.* 1992;121:521-8.
15. Businco L, Cantani A, Longhi MA, Giampetro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolisate in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy.* 1989;62:333-5.
16. Plebani A, Albertini A, Scotta S, Ugazio AG. IgE antibodies to hydrolysates of cow milk proteins in children with cow milk allergy. *Ann Allergy.* 1990;64:279-80.
17. Borges WG. Utilização do leite de cabra em crian-ças com alergia ao leite de vaca. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1995;18:46-9.
18. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first three years of life. *Allergy* 1990;45:587-596.

Agradecimento: À Nestlé Brasil Ltda. pelo provimento das fórmulas para os testes.

Endereço para correspondência:

Nelson A. Rosário Filho
Rua Augusto Severo, 381
80030-240 - Curitiba - PR

V.M.	M	1a2m	2m	Vômito, urticária de contato perioral e angioedema
R.A.L.	M	1a10m	5m	Urticária perioral e angioedema
L.D.	M	1a7m	3m	Angioedema labial, urticária generalizada
A.D.P.	F	6m	4m	Urticária de contato, urticária/angioedema
G.L.C.	M	6m	4m	Urticária perioral e de contato, angioedema com dificuldade respiratória
G.M.T.	M	1a1m	5m	Urticária/angioedema
G.R.R.G.	F	10m	3m	Urticária generalizada e de contato, angioedema de pálpebras, prurido e espirros
T.J.F.	F	3a	6m	Urticária generalizada e de contato, angioedema com dificuldade respiratória, sibilância
V.M.A.M.	M	2a	5m	Urticária perioral e de contato, angioedema, tosse seca e prurido nasal
M.M.F.	F	5m	5m	Urticária perioral
B.R.S.	M	1a3m	5m	Urticária perioral e angioedema
P.C.S.	F	4a	6m	Sibilância e rinite, urticária generalizada
A.C.S.	F	9m	3m	Urticária perioral

Tabela 2 – Resultado dos testes cutâneos por puntura em cruzes com as diferentes fórmulas empregadas.

Paciente	Leite de vaca	Extrato	Alsoy [®]	Alfaré [®]	Nan HA [®]	Leite de cabra
F.C.F.	++++	++++	++	NEG	NEG	+++
L.O.R.	++	NEG	NEG	NEG	NEG	NR
M.A.V.	+++	++	+	NEG	NEG	NR
V.M.	++	++	+	NEG	NEG	NR
R.A.L.	+++	++	NEG	NEG	NEG	NR
L.D.	++++	++++	NEG	NEG	+	NR
A.D.P.	++++	+++	NEG	NEG	NR	NR
G.L.C.	++++	NR	NEG	NEG	++++	++++
G.M.T.	++++	NR	NEG	NEG	NEG	NR
G.R.R.G.	++++	++++	NEG	++	+++	++++
T.J.F.	++++	++++	NEG	NEG	++	++++
V.M.A.M.	+++	++++	NEG	NEG	++	++++

M.M.F.	++++	NR	NEG	NR	NR	NR
B.R.S.	++++	++++	NEG	NEG	NEG	NR
P.C.S.	++++	+++	NEG	NEG	NR	NR
A.C.S.	++++	++++	NEG	NEG	NEG	++

NEG = negativo; NR = não realizado.

Tabela 3 – Resultados das provas de provação oral aberta.

Leite	Casos	Reação
Nan HA [®]	5	Nenhuma
Alsoy [®]	8	Nenhuma
Alfaré [®]	1	Nenhuma

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000