

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA

**Abiel Reyfe da Silva Canuto
Emanuel de Oliveira Colombo
Felipe Andrade de Lima Trindade
Felipe José Cavalcanti de Albuquerque Holanda
Renato Chaves Alves Santana**

Fórmulas infantis na alergia à proteína do leite de vaca: uma revisão integrativa

Infant formulas in cow's milk protein allergy: an integrative review

**CABEDELO- PB
2022**

**Abiel Reyfe da Silva Canuto
Emanuel de Oliveira Colombo
Felipe Andrade de Lima Trindade
Felipe José Cavalcanti de Albuquerque Holanda
Renato Chaves Alves Santana**

Fórmulas infantis na alergia à proteína do leite de vaca: uma revisão integrativa

Infant formulas in cow's milk protein allergy: an integrative review

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, como requisito
parcial à graduação no curso de Medicina

**CABEDELO- PB
2022**

Fórmulas infantis na alergia à proteína do leite de vaca: uma revisão integrativa

Infant formulas in cow's milk protein allergy: an integrative review

Abiel Reyfe da Silva Canuto¹, Emanuel de Oliveira Colombo¹, Felipe Andrade de Lima Trindade¹,
Felipe José Cavalcanti de Albuquerque Holanda¹, Renato Chaves Alves Santana¹,

¹ Graduando do curso de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba - Afya (FCMPB), Cabedelo-PB.
abelreyfe98@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Caracterizar as fórmulas infantis atualmente usadas na alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e determinar suas indicações clínicas, considerando as particularidades das fórmulas e a variedade clínica e imunológica da doença. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de abordagem qualitativa e exploratória. Os artigos foram buscados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em Agosto de 2022, utilizando o descritor —Hipersensibilidade a Leite, assunto principal —Fórmulas Infantis, idiomas —Inglês e —Português, com período de publicação entre 2017 e 2022. Ao final, foram selecionados 26 artigos. **Resultados:** As fórmulas extensamente hidrolisadas são a primeira opção nos casos de APLV IgE não-mediada, mas são pouco palatáveis; as fórmulas de soja, por sua vez, são prioridade no tratamento da APLV IgE mediada, sendo mais baratas e saborosas; as fórmulas de aminoácidos são reservadas para os casos graves. Não foram observadas diferenças relevantes entre as fórmulas, no que diz respeito ao crescimento e desenvolvimento da criança. **Conclusão:** Há atualmente um entendimento comum acerca das indicações clínicas das principais fórmulas infantis hipoalergênicas. Porém, existem lacunas relevantes que necessitam ser melhor estudadas, em especial sobre as recentes modalidades de fórmulas, como as adicionadas de simbióticos, para que possam se incorporar nas diretrizes e melhorar a qualidade de vida dos doentes com APLV.

Palavras-chave: Hipersensibilidade a Leite, Fórmulas Infantis, Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: To characterize the infant formulas currently used in cow's milk protein allergy (CMPA) and determine their clinical indications, considering the particularities of the formulas and the clinical and immunological variety of the disease. **Method:** This is an integrative literature review, with a qualitative and exploratory approach. The articles were searched in Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), in August 2022, using the descriptor —Milk Hypersensitivity, main subject —Infant Formulas, —English and —Portuguese languages, with publication period between 2017 and 2022. In the end, 25 articles were selected. **Results:** Extensively hydrolyzed formulas are the first option in cases of IgE-mediated CMPA, but they are unpalatable; soy formulas, in turn, are a priority in the treatment of non-mediated IgE CMPA, being cheaper and more palatable; amino acid formulas are reserved for severe cases. No relevant differences were observed between the formulas with regard to the child's growth and development. **Conclusion:** There is currently a common understanding about the clinical indications of the main hypoallergenic infant formulas. However, there are relevant gaps that need to be better studied, especially regarding the recent modalities of formulas, such as those added with probiotics, so that they can be incorporated into the guidelines and improve the quality of life of patients with CMPA.

Keywords: Milk Hypersensitivity, Infant Formula, Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum até os dois anos de idade, com prevalência estimada de 2-3% das crianças. Caracteriza-se pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente caseína e proteínas do soro. A APLV se

manifesta por distintas síndromes clínicas, com também diferentes aspectos imunológicos (BRASIL, 2018b).

A dieta de exclusão do leite de vaca é a principal conduta terapêutica na APLV. O aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade continua considerado a melhor estratégia nutricional. Em poucos casos, havendo um maior grau de sensibilidade, será necessária a dieta de exclusão pela mãe, para evitar a passagem de epítomos via leite materno. A importância das fórmulas infantis para essa faixa se dá quando a mãe não consegue manter a dieta de restrição do leite de vaca ou o próprio aleitamento materno, servindo de dieta substitutiva (BRASIL, 2018b; D'AURIA *et al.*, 2021).

As fórmulas infantis hipoalergênicas buscam não sensibilizar crianças com alergias alimentares. As mais utilizadas são as fórmulas extensamente hidrolisadas (FEH), fórmulas à base de soja (FS) e fórmulas de aminoácidos (FAA) (VERDUCI *et al.*, 2021). Atualmente, desenvolveram-se diversos tipos de fórmulas, que ainda estão sendo estudadas e cujos benefícios e malefícios são motivo de discordância entre as principais diretrizes sobre APLV (VANDENPLAS *et al.*, 2019).

O objetivo desta revisão foi caracterizar as fórmulas infantis atualmente usadas na APLV e determinar suas indicações clínicas, considerando as particularidades das fórmulas e a variedade clínica e imunológica da doença.

MÉTODO

Tipo de Estudo

Este estudo é uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e exploratória.

Pergunta da Pesquisa

De início, elaborou-se a pergunta de pesquisa com uso da estratégia PICO, em que —P‖ se refere à população, composta de crianças com APLV, —I‖ se refere ao tipo de intervenção, sendo o uso de fórmula infantil hipoalergênicas e —O‖ se refere a *outcomes* (desfecho), sendo a indicação clínica de cada uma das fórmulas infantis analisadas, de modo a obtermos a pergunta norteadora: —Quais as indicações clínicas das fórmulas infantis na alergia à proteína do leite de vaca?‖.

Critérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão, foram selecionados os artigos disponíveis em texto completo, com assunto principal —Fórmulas Infantis®, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas Inglês e Português. Excluíram-se os artigos duplicados e com fuga do tema. Considerou-se a fuga do tema como a abordagem das fórmulas infantis fora do contexto da alergia à proteína do leite de vaca, bem como a abordagem da doença sem o enfoque em fórmulas infantis hipoalergênicas como estratégia terapêutica.

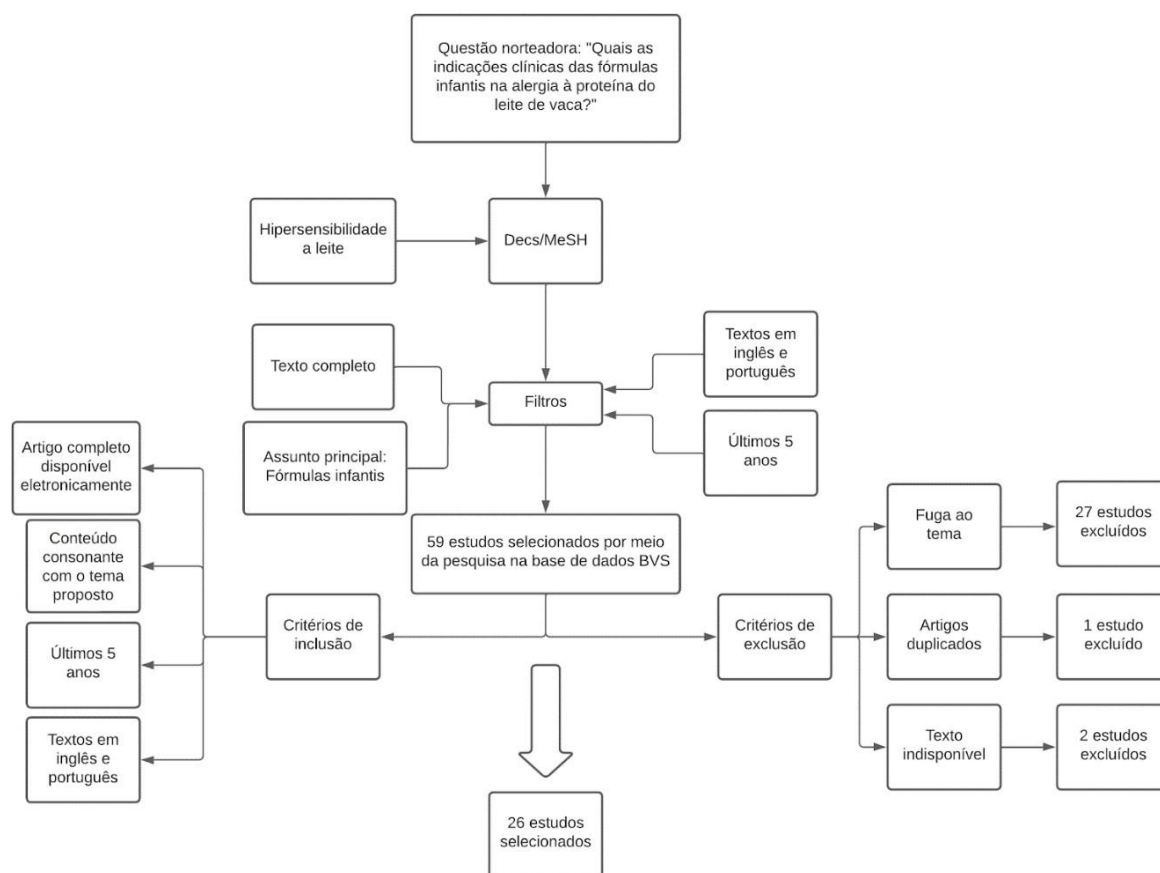
Estratégia de Busca

A busca de artigos foi realizada no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no mês de Agosto de 2022, utilizando o descritor —Hipersensibilidade a Leite®, assunto principal —Fórmulas Infantis®, idiomas —Inglês® e —Português®, período de publicação entre 2017 e 2022.

Filtragem da Bibliografia

Utilizando os filtros de idioma, período de publicação e de assunto principal, alcançou-se uma amostra de 59 artigos. Para garantir a reprodutibilidade, a metodologia foi minuciosamente repetida por três autores separadamente, resultando na mesma amostra. Então, realizou-se a busca por artigos duplicados, encontrando e excluindo 1. Foram excluídos 2 artigos que não estavam disponíveis como texto completo, chegando a uma amostra de 56 artigos. Assim, os autores realizaram a leitura de todos os artigos, a fim de reunir, daqueles previamente elencados, os que melhor se adequaram ao nosso estudo, chegando a uma amostra final de 26 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos artigos para o estudo



Fonte: autores.

RESULTADOS

A tabela 1 correlaciona, dos 26 artigos analisados, os autores, ano, delineamento e conclusões principais. Percebe-se a multiplicidade dos delineamentos alcançados e dos enfoques sobre as fórmulas infantis e suas indicações clínicas.

Houve um predomínio de artigos publicados em 2021, com 9 artigos, e em 2017, com 8 artigos. Além desses, foram selecionados 5 artigos de 2019 e 3 artigos de 2018. Quanto ao tipo de estudo, prevaleceram os ensaios clínicos randomizados, com 7 artigos, e as revisões, com 6 artigos, sendo 3 revisões sistemáticas, 2 revisões integrativas e 1 revisão narrativa.

Tabela 1. Enumeração dos artigos selecionados quanto aos autores, ano, delineamento e conclusões principais.

Autores	Ano	Tipo de Estudo	Conclusões principais
BOCQUET, A. <i>et al.</i>	2019	Revisão integrativa	FHA podem ser usadas de imediato ou como segunda opção, em casos de intolerância à fórmula extensamente hidrolisada da proteína do leite de vaca, por questões organolépticas ou ineficácia.
BRASIL	2018a	Relatório de recomendação	O uso de fórmulas à base de arroz não é recomendado para crianças com APLV, entre 0 e 24 meses.
BRASIL	2018b	Relatório de recomendação	No Brasil, para crianças de 0 a 24 meses, é recomendado o uso de FS, fórmulas extensamente hidrolisadas e fórmulas à base de aminoácidos.
CANANI, R. B. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado	Tratamento prolongado com FAA é seguro e permite crescimento corporal adequado em crianças com APLV.
CANDY, D. C. A. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado	FAA com simbióticos melhoram a microbiota fecal de crianças com APLV não-IgE mediada, através do aumento de bifidobactérias, <i>Eubacterium rectale</i> e <i>Clostridium coccoides</i> .
CHATCHATEE, P. <i>et al.</i>	2021	Ensaio clínico randomizado	A adição dos simbióticos às fórmulas hipoalergênicas traz menor taxa de hospitalização por infecções, porém não aceleraram o alcance da tolerância na APLV.
DE BANDT, J.	2022	Editorial	Há evidências duvidosas associando simbióticos a uma maior taxa de tolerância na APLV, e evidências mais fortes apontando somente uma menor taxa de infecções.
D'AURIA, E. <i>et al.</i>	2021	Revisão integrativa	Fórmulas à base de arroz podem ser consideradas uma alternativa válida em relação às FEH à base de leite de vaca nos casos de imunofenótipos caracterizados por sensibilização múltipla tanto ao soro quanto à caseína. Além disso, são escassas e conflitantes as evidências para recomendar fórmulas hipoalergênicas adicionadas de simbióticos na APLV.
GUEST, J. F. <i>et al.</i>	2017	Estudo comparativo	O manejo inicial de crianças APLV com FEH + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) se mostrou como uma estratégia com bom custo-benefício, quando comparada à FEH isoladas ou às FAA.
GUEST, J. F. <i>et al.</i>	2019	Estudo retrospectivo de coorte	O uso de FEH + LGG pode retardar o progresso alérgico em crianças com APLV.
HARVEY, B. M. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado e prospectivo	Após 16 semanas de uso de FAA, a quantidade de minerais se manteve dentro do adequado.

JANSEN, L. H. <i>et al.</i>	2019	Estudo experimental em animais	Um regime preventivo usando fórmulas parcialmente hidrolisadas induziu tolerância completa à betalactoglobulina, demonstrado pela ausência de IgE específico.
JIRAPINYO, P. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado	Os polímeros de glicose derivados do amido de milho, presentes em todas as fórmulas de aminoácidos comercializadas, relacionam-se à intolerância a tais fórmulas. Com a substituição pelo amido do arroz, reduziu-se a intolerância às FAA em 30%.
MASLIN, K. <i>et al.</i>	2018	Ensaio clínico randomizado	As fórmulas extensamente hidrolisadas se mostraram mais palatáveis entre crianças com APLV, acarretando em maior aceitação.
MEYER, R. <i>et al.</i>	2017	Revisão sistemática	Para a Esofagite eosinofílica, todas as recomendações corroboram com o uso de FAA como primeira opção.
NOCERINO, R. <i>et al.</i>	2021	Estudo prospectivo de coorte	O uso da FEH de caseína contendo o probiótico <i>L. rhamnosus</i> GG se mostrou associado a menor incidência de manifestações atópicas e com maior taxa de aquisição de tolerância imunológica.
OSBORN, D. A. <i>et al.</i>	2017	Revisão sistemática	Não há evidências que demonstrem a superioridade da fórmula hidrolisada (alimentação a curto prazo ou prolongada) sobre a amamentação exclusiva, no que tange à prevenção da APLV.
SCALABRIN, D. <i>et al.</i>	2017	Ensaio clínico randomizado	FEH ou FPH contendo LGG foram associadas com crescimento e desenvolvimento normais, além de segurança a longo prazo durante 5 anos de idade.
SINAI, T. <i>et al.</i>	2019	Estudo de caso-controle	O consumo de FS não está associado à puberdade precoce.
SORENSEN, K. <i>et al.</i>	2021a	Revisão sistemática	O uso de FAA com simbióticos proporcionou resolução dos sintomas e crescimento normal, além de reduzir infecções, uso de antibióticos e hospitalização.
SORENSEN, K. <i>et al.</i>	2021b	Estudo retrospectivo de coorte	O grupo submetido a fórmulas adicionadas com simbióticos teve menos sintomas, infecções, prescrições de medicamentos e procura por atendimento médico, comparativamente ao grupo controle.
SUN, Z. <i>et al.</i>	2021	Estudo	A adição de FS às fórmulas aumentou o metabolismo do <i>S. thermophilus</i> ,

		experimental <i>in vitro</i>	gerando maior quantidade de H ₂ O ₂ e ácidos orgânicos e exercendo atividade antibiótica contra <i>E. coli</i> .
VANDENPLAS, Y.	2019	Diretriz de prática	As FPH podem ser empregadas em pacientes com APLV como um meio-termo entre as fórmulas hipoalergênicas e as fórmulas lácteas não hidrolisadas, sendo úteis para o diagnóstico da doença.
VANDENPLAS, Y. <i>et al.</i>	2021a	Consenso de especialistas	As FHA podem ser opção de primeira linha na APLV leve a moderada, porém ainda não constam em diretrizes por sua escassa disponibilidade. Tais fórmulas têm o potencial de ser tão hipoalergênicas quanto as FEH extensamente hidrolisadas e a vantagem de ser mais palatáveis.
VANDENPLAS, Y. <i>et al.</i>	2021b	Consenso de especialistas	As FS são seguras, acessíveis e uma opção alternativa às FEH à base do leite de vaca para bebês a termo.
VERDUCI, E. <i>et al.</i>	2021	Revisão narrativa	As FAA, apesar de não serem passíveis de causar alergia e de serem adequadas para distúrbios gastrointestinais, têm como desvantagens a alta osmolaridade e maior chance de causar diarreia, a ausência de fibras e o custo elevado.

Fonte: autores.

DISCUSSÃO

1. Características das fórmulas

1.1 Fórmulas extensamente hidrolisadas

As fórmulas extensamente hidrolisadas são compostas em mais de 90% por peptídeos < 3 kDa (principalmente < 1,5 kDa) e aminoácidos livres. Para a Academia Americana de Pediatria, tais fórmulas deveriam conter apenas peptídeos com peso molecular < 3 kDa. No entanto, não há evidências conclusivas de que esse limiar seja suficiente para prevenir reações alérgicas. Por isso, a Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica aponta como preferíveis as FEH com a maior porcentagem de peptídeos < 1 kDa (D'AURIA *et al.*, 2021).

São as fórmulas mais prescritas, embora ainda haja risco de alergia em 5-10% dos pacientes. Um problema comum relacionado a tais fórmulas é a ausência da indicação da fonte de proteínas e de seu grau de hidrólise (VERDUCI *et al.*, 2021; D'AURIA *et al.*, 2021).

As FEH são muitas vezes amargas ou azedas, sendo pouco palatáveis, devido à sua composição. A primeira infância é caracterizada por ser um período sensível de aprendizagem sobre

as preferências alimentares. O sabor dos alimentos determina sua aceitabilidade e modula o consumo. Dessa forma, é um desafio introduzir as FEH em crianças que foram diagnosticadas mais tardiamente (MASLIN *et al.*, 2018; D'AURIA *et al.*, 2021). Verificou que as fórmulas com maiores concentrações de ácidos graxos poliinsaturados e maltodextrina foram as menos toleradas, enquanto a palatabilidade aumentou com maiores níveis de lactose e ácidos graxos saturados (MASLIN *et al.*, 2018).

Não há evidências que demonstrem a superioridade, a curto ou longo prazo, das FEH em relação à amamentação exclusiva, no que tange à prevenção da APLV (OSBORN *et al.*, 2017).

As fórmulas hidrolisadas de arroz (FHA) existem há mais de 20 anos e são comercializadas em países como Itália, Espanha e França. Mostram-se seguras e nutricionalmente adequadas, além de serem totalmente livres das proteínas do leite de vaca e consideradas mais palatáveis (D'AURIA *et al.*, 2021). Vandenplas *et al.* (2021a) aponta que tais fórmulas não são toleradas por 12% dos alérgicos IgE-mediados e 15-30% dos alérgicos IgE não-mediados, enquanto D'auria *et al.* (2021) indica uma tolerabilidade de 90%, ressaltando a pequena amostragem de pacientes IgE não-mediados. Não houve diferenças entre FHA, FEH a base de leite de vaca ou FS quanto aos z-scores de peso por idade, altura por idade e peso por altura, assim como não houve diferença em relação à duração da doença (BRASIL, 2018b). Embora a proteína hidrolisada do arroz seja mais rara nos países ocidentais, é considerada a menos alergênica, dentro dos cereais. Contudo, ela pode causar a enterocolite IgE não-mediada induzida por proteína alimentar (FPIES) (BOCQUET *et al.*, 2019).

Os leites de arroz, diferentemente, não são recomendados, devido ao alto teor de arsênio, que é corrigido nas fórmulas infantis. Cabe salientar que o perfil de aminoácidos das proteínas do arroz difere daquele encontrado no leite materno: embora seja rico em aminoácidos essenciais; treonina, lisina e triptofano estão contidos em menor quantidade. Assim, as fórmulas à base de arroz geralmente são suplementadas com esses três aminoácidos (VANDENPLAS *et al.*, 2019; VANDENPLAS *et al.*, 2021a; D'AURIA *et al.*, 2021).

Devido às seguranças nutricional e alergênica, as FHA são recomendadas como primeira opção no tratamento da APLV, nos locais onde estão disponíveis. Porém, a diretriz DRACMA as colocam como segunda opção, devido à escassez mundial (BRASIL, 2018a). D'auria *et al.* (2021) aponta que as fórmulas à base de arroz podem ser consideradas uma alternativa válida em pacientes com imunofenótipos caracterizados por sensibilização múltipla tanto ao soro quanto à caseína. A

revisão destaca ainda a falta de estudos que avaliem o potencial hipoalergênico das fórmulas à base de arroz, comparando-as com as demais fórmulas. Um consenso de especialistas de países do Oriente Médio sustentou que tais fórmulas podem ser opção de primeira linha na APLV leve a moderada, porém ainda não constam em muitas diretrizes por sua escassa disponibilidade (VANDENPLAS *et al.*, 2021a).

No contexto brasileiro, observou-se que a incorporação das FHA geraria economia para o sistema de saúde, pois seu custo seria menor que o de outras fórmulas, como as FEH à base de leite de vaca. Porém, a CONITEC, em sua determinação final, optou por não recomendar a incorporação da FHA para crianças de 0 a 24 meses, por considerar que o uso dessas fórmulas é recente para se determinar a eficácia e segurança a longo prazo (BRASIL, 2018a).

1.2 Fórmulas à base de soja

Foi visto por Vandenplas *et al.* (2021b) que crianças alimentadas com leite de vaca e FS têm saúde óssea e funções endócrina, reprodutiva, imunológica e neurológica semelhantes. As FS não são recomendadas para crianças com menos de 6 meses, nem para aquelas com sintomas gastrointestinais, devido a uma maior incidência de efeitos indesejáveis. As diretrizes internacionais as recomendam apenas após ter sido estabelecida a tolerância à soja (D'AURIA *et al.*, 2021).

As FS são mais baratas e saborosas, sendo promissoras substitutas aos componentes lácteos nas fórmulas infantis. São compostas de peptídeos com poucas moléculas, os quais são digeridos e absorvidos facilmente. Atualmente, as FS são todas suplementadas com os aminoácidos metionina, taurina e carnitina (SUN *et al.*, 2021; D'AURIA *et al.*, 2021).

Nas crianças com hipotireoidismo congênito, as FS não são recomendadas, pois a proteína de soja pode interferir na absorção da levotiroxina (VANDENPLAS *et al.*, 2021b). A preocupação com a presença de isoflavonóides também limitou seu uso e, por esse motivo, formulações mais recentes reduziram bastante seu conteúdo. Porém, SINAI *et al.* (2019) encontrou em coorte que o consumo de FS não está associado à puberdade precoce. Viu-se ainda que as FS podem trazer uma menor absorção de minerais e oligoelementos devido ao seu teor de fitato, embora contenha maiores níveis de ferro e zinco que as FEH (D'AURIA *et al.*, 2021).

As FS afetam o metabolismo do *Streptococcus thermophilus*, bactéria com atividade bacteriostática e habilidade de produzir ácidos, de forma a aumentar a produção de ácidos orgânicos

e de H₂O₂, substâncias que auxiliam no controle de eventuais patógenos, como a *Escherichia coli* (SUN *et al.*, 2021).

1.3 Fórmulas de aminoácidos

São fórmulas elementares, ausentes de proteínas ou peptídeos. Aproximadamente 10% das crianças com APLV não toleram fórmulas extensamente hidrolisadas e requerem FAA. Suas desvantagens são a maior osmolaridade e chance de diarreia, a ausência de fibras, o custo elevado, e a palatabilidade ruim (VERDUCI *et al.*, 2021). Viu-se que os polímeros de glicose derivados do amido de milho, presentes em todas as fórmulas de aminoácidos comercializadas, relacionam-se à intolerância a tais fórmulas. Com a substituição pelo amido do arroz, reduziu-se a intolerância às FAA em 30% (JIRAPINYO *et al.*, 2017).

Tanto as FAA quanto as FEH possuem resultados semelhantes quanto ao progresso dos parâmetros antropométricos, apesar de possuírem diferenças na forma dos componentes protéicos (CANANI *et al.*, 2017). Harvey *et al.* (2017) observou que as FAA são efetivas em prover quantidades adequadas de minerais, com exceção da ferritina, que se apresentou com níveis reduzidos em pacientes com APLV após 16 semanas de uso.

1.4 Fórmulas parcialmente hidrolisadas (FPH)

Em geral, as FPH contêm peptídeos com peso molecular < 5 kDa, variando de 3 a 10 kDa (D'AURIA *et al.*, 2021). Tais fórmulas não são consideradas hipoalergênicas, mas foi proposto que seriam um meio-termo útil para o diagnóstico da APLV em testes de provocação oral (VANDENPLAS *et al.*, 2019). Porém, Jensen *et al.* (2018), em estudo utilizando ratos, verificou que um regime preventivo usando fórmulas parcialmente hidrolisadas induziu tolerância completa à betalactoglobulina, demonstrado pela ausência de IgE específico.

Deve-se lembrar que a forma IgE não-mediada pode ser difícil de distinguir de distúrbios gastrointestinais funcionais, que são adequadamente abordados com fórmulas parcialmente hidrolisadas (VANDENPLAS *et al.*, 2019).

1.5 Fórmulas adicionadas de simbióticos (FAS)

Os probióticos, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, são microrganismos que regulam a microbiota intestinal, porém permanecem por si só por pouco tempo no intestino. Para que se

estabeleçam e multipliquem, são necessários os prebióticos, os seus substratos. Simbióticos são componentes alimentares que contêm probióticos e prebióticos (DE BANDT, 2022). Aponta-se que *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e *Lactobacillus casei* têm papel na regulação de genes envolvidos na resposta imune e inflamatória, alterando a presença de citocinas participantes das formas da doença IgE mediada e IgE não-mediada (D'AURIA *et al.*, 2021).

Crianças amamentadas possuem, em sua microbiota intestinal, maior quantidade de probióticos, além de outros microrganismos em menor número, como *Bacteroides*, *Clostridium* e enterobactérias. A APLV está associada à disbiose intestinal, com as crianças portadoras apresentando maior quantidade de patógenos como *Eubacterium rectale* e *Clostridium coccoides* (SORENSEN *et al.*, 2021a). Além disso, Scalabrin *et al.* (2017) afirma que as crianças com APLV, devido às manifestações alérgicas, manifestam estado nutricional pobre e prejuízo do crescimento. Dessa forma, as crianças saudáveis são expostas a menos episódios infecciosos, devido à bifidobactéria competir por substratos nutritivos e locais de adesão ao epitélio intestinal. Outro dado interessante é que essa bactéria induz a maturação das células epiteliais, o que protege contra as espécies patogênicas e induz processos antiinflamatórios (SORENSEN *et al.*, 2021a).

De Bandt (2022) afirma que os simbióticos poderiam curar a disbiose decorrente da ausência de fibras nas fórmulas e da agressão da enfermidade. Além disso, o autor mostra que, em uma metanálise, os simbióticos foram associados à maior taxa de tolerância e, em outra metanálise, a menor taxa de infecções. Sorensen *et al.* (2021b) realizou um estudo coorte e descobriu que a adição de simbióticos a fórmulas de aminoácidos se associa a menos sintomas (-37%), infecções (-35%) e prescrições de medicamentos (-19%). Houve também um tempo médio para se alcançar a tolerância mais curto e um custo médio do tratamento para o serviço de saúde menor. Chatchatee *et al.* (2022) mostrou que os simbióticos trouxeram menor taxa de hospitalização por infecções, porém não aceleraram a tolerância. D'auria *et al.* (2021) alerta que, embora haja resultados encorajadores com fórmulas adicionadas de simbióticos, as principais pesquisas existentes foram realizadas pelo mesmo grupo de pesquisadores, sendo necessária uma confirmação adicional.

O uso da FEH + LGG se mostrou associado a menor incidência de manifestações atópicas e com maior taxa de aquisição de tolerância imunológica, através da modulação positiva da microbiota intestinal e de sua função, aumentando o número de cepas bacterianas envolvidas na tolerância imune (NOCERINO *et al.*, 2021). Guest e Fuller (2019) corroboram com esse dado ao

demonstrarem que a FEH + LGG não só é mais efetiva que a FEH isolada no controle dos sintomas, mas também possui maior potencial de prevenção de outras manifestações alérgicas.

Um estudo americano concluiu que o manejo inicial de crianças APLV com FEH + LGG se mostrou como uma estratégia com bom custo-benefício, quando comparada à FEH isolada ou FAA. Estimou-se que a combinação reduziria os custos individuais com fórmulas em U\$500 – U\$4200, em crianças IgE-mediada, e em U\$880 – U\$4500, em crianças IgE não-mediada (GUEST *et al.*, 2017).

Um estudo de Candy *et al.* (2017) apontou que a combinação da FAA com simbióticos melhorou a microbiota fecal de crianças com APLV não-IgE mediada, através do aumento de probióticos, especialmente a *Bifidobacterium breve*, uma bactéria encontrada no leite materno e que compõe a microbiota intestinal de crianças saudáveis.

2. As fórmulas infantis apropriadas para cada condição clínica da APLV.

2.1 IgE não-mediado

Há amplo espectro de gravidade das manifestações, com carência de compreensão. Diante da suspeita clínica, os casos leves a moderados devem ser tratados com o uso das FEH. Caso não haja remissão dos sintomas, deve-se substituí-las pelas FAA. Faltam estudos avaliando as FS em populações IgE não-mediadas. (BRASIL, 2018b; D'AURIA *et al.*, 2021; MEYER *et al.* 2017).

Quanto à síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), as diretrizes europeias recomendam FAA em vez de FEH, especialmente em crianças com sintomas graves. A DRACMA e o Consenso Internacional para o diagnóstico e gerenciamento de FPIES recomendam que bebês com FPIES induzida por soja ou leite de vaca possam usar FEH à base de caseína como primeira escolha, enquanto apenas 10-20% devam exigir FAA (D'AURIA *et al.*, 2021).

Em relação à proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (FPIAP), a introdução de FEH geralmente permite a resolução dos sintomas, com apenas uma pequena porcentagem de pacientes necessitando da introdução de FAA, devido ao sangramento persistente nas fezes associado a outras complicações, como anemia. Ensaio mostraram que as FEH à base de caseína suplementadas com LGG induziram uma redução no sangue fecal e calprotectina fecal após um mês. No entanto, o impacto clínico desses achados ainda precisa ser mais bem avaliado (D'AURIA *et al.*, 2021).

2.2 IgE-mediado

Para crianças de 6 a 24 meses, o tratamento deve ser realizado com o uso das FS. Se não houver a remissão dos sintomas ou piora desses, as FEH devem ser instituídas, e, se houver falha novamente, utilizam-se as FAA (BRASIL, 2018b). Por outro lado, entre as diretrizes internacionais, há uma tendência geral em preferir as FEH às FS. Em casos de manifestações graves, como a anafilaxia, alergias múltiplas ou atraso no crescimento, deve-se recorrer primeiramente às FAA. Caso as manifestações sejam menos graves, como sintomas cutâneos isolados, angioedemas, urticárias ou vômitos em jato, orienta-se o uso de FEH (D'AURIA *et al.*, 2021).

Para ambos os tipos, IgE-mediada e IgE não-mediada, espera-se a melhora e remissão dos sintomas, que geralmente ocorre entre 1 e 3 semanas; um crescimento e desenvolvimento adequados e melhora da qualidade de vida, tanto da criança quanto da família. A suspensão do tratamento se dará nas seguintes situações: melhora completa dos sinais e sintomas relacionados à APLV; negatização do Teste de Provocação Oral (TPO) ao longo do processo terapêutico; não apresentação de TPO de monitoramento, conforme protocolado; ou quando a criança atingir os 24 meses de idade (BRASIL, 2018b).

2.3 Esofagite eosinofílica

Atualmente, não há dados sobre a possível eficácia da FEH na esofagite eosinofílica em lactentes. Recomenda-se o uso de FAA nesses casos, em que há 75-95% de eficácia (D'AURIA *et al.*, 2021; MEYER *et al.* 2017).

CONCLUSÃO

A APLV é uma doença prevalente na população infantil que requer uma conduta terapêutica apropriada. As fórmulas infantis hipoalergênicas surgem como alternativas terapêuticas relevantes. As suas indicações clínicas variam quanto às especificidades das fórmulas, seu custo-benefício, disponibilidade e eficácia e também de acordo com a idade da criança, a gravidade e a duração das manifestações.

Viu-se que as FAS se apresentam como uma nova tecnologia, promissora, mas que ainda necessita de maiores estudos para comprovação de sua segurança. Já as FHA, apesar de seus benefícios comprovados, ainda são escassas, dificultando seu emprego.

Dessa forma, as FS e FEH continuam sendo as primeiras opções nos casos de APLV IgE-mediada e IgE não-mediada, respectivamente, com as FAA ficando reservadas para os casos de falha terapêutica ou quadros graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOCQUET, A. *et al.* Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. **Archives de Pédiatrie**, v. 26, n. 4, p. 238-246, abr. 2019.
- BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Fórmula nutricional à base de arroz para crianças com alergia à proteína do leite de vaca, 2018a.
- BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca, 2018b.
- CANANI, R. B. *et al.* Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. **JPGN**, v. 64, n. 4, p. 632-638, abr. 2017.
- CANDY, D. C. A. *et al.* A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. **Pediatric Research**, v. 83, n. 3, p. 1-37, mar. 2017.
- CHATCHATEE, P. *et al.* Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, n. 2, p. 650-658, fev. 2022.
- D'AURIA, E. *et al.* Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2762, ago. 2021.
- DE BANDT, J. Chemically Defined Formulas, Symbiotics and Cow's Milk Protein Allergy. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 299, jan. 2022.
- GUEST, J. F. *et al.* Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in the US. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, p. 1539-1548, set. 2017.
- GUEST, J. F.; FULLER, G. W. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG compared with an extensively hydrolyzed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 8, n. 15, p. 1317-1326, nov. 2019.
- HARVEY, B. M. *et al.* Mineral intake and status of cow's milk allergic infants consuming an amino acid-based formula. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 65, n. 3, p. 346-349, set. 2017.
- JENSEN, L. H. *et al.* Preclinical Brown Norway Rat Models for the Assessment of Infant Formulas in the Prevention and Treatment of Cow's Milk Allergy. **Int Arch Allergy Immunol.**, v. 178, n. 4, p. 307-314, 2019.
- JIRAPINYO, P. *et al.* Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 26, n. 6, p. 1088-1091, 2017.
- MASLIN, K. *et al.* Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. **Pediatr Allergy Immunol.**, v. 29, n. 8, p. 857-862, dez. 2018.
- MEYER, R. *et al.* When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. **J Allergy Clin Immunol Pract.**, v. 6, n. 2, p. 383-399, mar-abr. 2018.

NOCERINO, R. *et al.* The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 232, p. 183-191, mai. 2021.

OSBORN, D. A. *et al.* Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3, p. 1-5, mar. 2017.

SCALABRIN, D. M. F. *et al.* Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a 5-year follow up. **Eur J Pediatr.**, v. 176, n. 2, p. 217-224, fev. 2017.

SINAI, T. *et al.* Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. **European journal of nutrition**, v. 58, n. 2, p. 681-687, mar. 2019.

SORENSEN, K. *et al.* Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 935, p. 1-20, mar. 2021a.

SORENSEN, K. *et al.* The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy—Effect on Clinical Outcomes. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2205, jun. 2021b.

SUN, Z. *et al.* The influence of soy protein hydrolysate (SPH) addition to infant formula powder on *Streptococcus thermophilus* proliferation and metabolism. **Food Research International**, v. 141, p. 1-7, mar. 2021.

VANDENPLAS, Y. *et al.* Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: The Middle-East step-down consensus. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1444, jun. 2019.

VANDENPLAS, Y. *et al.* Exploring the Advantages of a Hydrolyzed Rice Formula in the Dietary Management of Infants with Cow's Milk Allergy in the Middle East, North Africa, and Pakistan Region. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3429, set. 2021a.

VANDENPLAS, Y. *et al.* The role of soy plant-based formula supplemented with dietary fiber to support children's growth and development: An expert opinion. **Nutrition**, v. 90, p. 111278, out. 2021b.

VERDUCI, E. *et al.* Semi-Elemental and Elemental Formulas for Enteral Nutrition in Infants and Children with Medical Complexity—Thinking about Cow's Milk Allergy and Beyond. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4230, nov. 2021.