

Intolerância às Proteínas do Leite de Vaca

AUGUSTO RIBEIRO * - ALMEIDA SANTOS ** - HELENA FALCÃO *** - LUÍSA GUEDES VAZ ** - Porto - Portugal

RESUMO

Os autores fazem uma análise retrospectiva dos casos de intolerância às proteínas do leite de vaca (IPLV) observados no Serviço de Pediatria do Hospital S. João, durante um período de 8 anos (1982-1989).

Foi possível distinguir dois grupos de doentes: Um, em que a idade média de início da sintomatologia foi de 1 mês e em que predominaram as manifestações digestivas (79%), alterações analíticas como anemia, hipoalbuminemia e xilosemia diminuída, bem como o atraso ponderal. Outro, com uma idade média de início dos sintomas de 5 meses, no qual as manifestações cutâneas e respiratórias (21%), os índices biológicos de atopia e uma história alérgica familiar positiva foram as características mais frequentes.

A prova de provação, após 9 meses de evicção, foi negativa em 56% das crianças, possibilitando a reintrodução do leite de vaca em média pelos 12 meses de idade.

PALAVRAS-CHAVE: Reacções adversas aos alimentos. leite de vaca. Intolerância às proteínas do leite de vaca.

SUMMARY

The authors analyse retrospectively the cases of cow's milk protein intolerance that were observed in the Pediatric Department of S. João hospital, Porto, from January 1982 to December 1989.

We were able to separate two clinical groups: One, in which the mean age of clinical presentation was of one month, mainly with digestive symptoms (79%), laboratory changes such as anemia, hypoalbuminemia, hypoxyllosemia as well as growth failure.

In the other one, the mean age of clinical presentation was five months, and the respiratory and cutaneous signs, high values of total and specific IgE and atopic familiar history were the most frequently observed.

The challenge, after 9 months of cow's milk free diet, was negative in 56% of the children, allowing the reintroduction of cow's milk at a mean age of 12 months.

KEY-WOROS: Adverse reaction to foods. Cow's milk. Cow's milk protein intolerance.

INTRODUÇÃO

A importância dos alimentos como agentes etiológicos de reacções orgânicas adversas é de grande actualidade e em discussão desde há muitos anos (1-4).

Múltiplos conceitos, nem sempre consensuais e por vezes contraditórios, têm sido referidos na literatura para definir as reacções adversas aos alimentos, nomeadamente alergia, sensibilidade, hipersensibilidade, intolerância e toxicidade (3, 5, 6).

A incidência real da intolerância às proteínas do leite de vaca (IPLV) não é conhecida com precisão, apesar de ser o tipo de reacção alimentar adversa mais frequente em Pediatria. Estima-se, de acordo com a literatura, que oscila entre 0.3-7.5%, com cerca de 50% dos casos durante o 1.º mês de vida (1, 3-5, 7-13).

Na prática podem-se distinguir clinicamente três grupos (1, 4, 10; 13-16):

- 1 - Doentes com manifestações agudas, fundamentalmente digestivas.
- 2 - Doentes com manifestações extradigestivas, cutâneas e/ou respiratórias, agudas ou crónicas, acompanhadas ou não de sintomatologia digestiva.
- 3 - Doentes com enteropatia crónica, com ou sem malabsorção.

A sintomatologia inicia-se, habitualmente, nos primeiros meses de vida e manifesta-se por reacções do tipo imediato ou tardio, após introdução do alergéneo (1-4, 10, 13, 15). Surge, na maioria dos casos, com sintomas digestivos (diarreia, vômitos ou cólicas), embora manifestações

* Interno Complementar de Pediatria

** Assistente Hospitalar de Pediatria

*** Interna Complementar de Imunoalergologia

Unidade de Gastroenterologia (Prof. Dr. Alvaro Aguiar)

Unidade de Imunoalergologia (Prof. Dr. Mário Queirós)

Director do Serviço de Pediatria (Prof. Doutor Norberto Teixeira Santos)

respiratórias e cutâneas (dermatite e urticária) possam estar presentes desde início (3-5, 10, 11, 13, 14, 17).

O diagnóstico, baseado nos critérios clínicos descritos por Goldman e colaboradores, em 1963 (18) (Quadro I), têm sido posto em causa pela sua rigidez (3, 10, 19). Na prática, este é essencialmente clínico e apoia a existência de sintomatologia compatível com a doença, no desaparecimento dos sintomas após eliminação do alergénio da dieta e no reaparecimento dos mesmos após a sua reintrodução (2-4, 13, 17).

QUADRO I

Critérios de Goldman

- 1 - Desaparecimento dos sintomas após eliminação do antigénio.
- 2 - Recorrência dos sintomas em 48 horas após prova de provação.
- 3 - Reacção positiva a três provas de provação, todas com características clínicas idênticas.

A avaliação complementar (estudo imunológico, testes cutâneos e biópsia intestinal), embora não permitindo um diagnóstico de certeza, pode ser, no entanto, importante para o esclarecimento do processo etiopatogénico subjacente (1-3, 10, 20).

O tratamento, baseado fundamentalmente na eliminação do alergénio, coloca diversos problemas, uma vez que o leite de vaca é a base da alimentação no grupo etário em causa. Há sempre necessidade de recorrer a fórmulas específicas, por vezes dispendiosas e nem sempre bem toleradas (1-4, 10, 21, 22).

Apesar da rara possibilidade de sensibilização através do leite materno, a sua promoção em crianças com alto risco atópico continua a ser particularmente importante (1, 3, 9, 12, 13, 21-23).

Em virtude do carácter transitório da doença, geralmente com desaparecimento dos sintomas durante os dois primeiros anos de vida, o prognóstico pode considerar-se bom (4, 5, 10, 17, 24).

O presente trabalho tem como objectivos conhecer a casuística do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João e tentar a uniformização de critérios de diagnóstico e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados todos os processos clínicos de crianças com o diagnóstico de IPLV, seguidas na consulta externa de Pediatria e/ou hospitalizadas no Serviço de

Pediatria do HSJ, no período compreendido entre 1/1/1982 e 31/12/1989.

A recolha dos dados dos processos foi efectuada através da utilização de um protocolo préviamente elaborado, com registo dos seguintes parâmetros: identificação, idade de diagnóstico, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, história alimentar, idade da expressão clínica, quadro clínico, estudo complementar, terapêutica efectuada (tipo de dieta e duração da evicção) e provas de provação.

Foram eliminados todos os processos cujos dados não permitiam o preenchimento do referido protocolo.

RESULTADOS

A população estudada é de 104 crianças, sendo 55 do sexo masculino (53%) e 49 do sexo feminino (47%), residentes na área do Porto (61.5%) e concelhos limítrofes (38.5%). A idade média do diagnóstico foi de 5 meses e 23 dias (12 dias - 34 meses) (Quadro II).

QUADRO II

População: distribuição por sexo e idade

IDADES	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMININO	
0 - 3 M	26	20	46
4 - 6 M	10	17	27
7 - 12 M	12	9	21
13 - 24 M	7	2	9
> 24 M	0	1	1
TOTAL	55	49	104

Idade média de diagnóstico = 5 meses e 23 dias

A história familiar de atopia foi pesquisada em 96 crianças, tendo sido positiva em 20 (20.8%), com predomínio das manifestações respiratórias e apenas 1 caso de história familiar de IPLV. Neste grupo, verificámos a existência de predomínio da sintomatologia extradigestiva (65%) em relação à digestiva (35%).

Nos antecedentes pessoais verificámos que 7.6% das crianças (8/104) tiveram gastrite aguda bacteriana prévia, potencialmente indutora de IPLV. Nestes casos, a idade média de expressão clínica foi de 2 meses e 22 dias e a de diagnóstico de 3 meses e 2 dias.

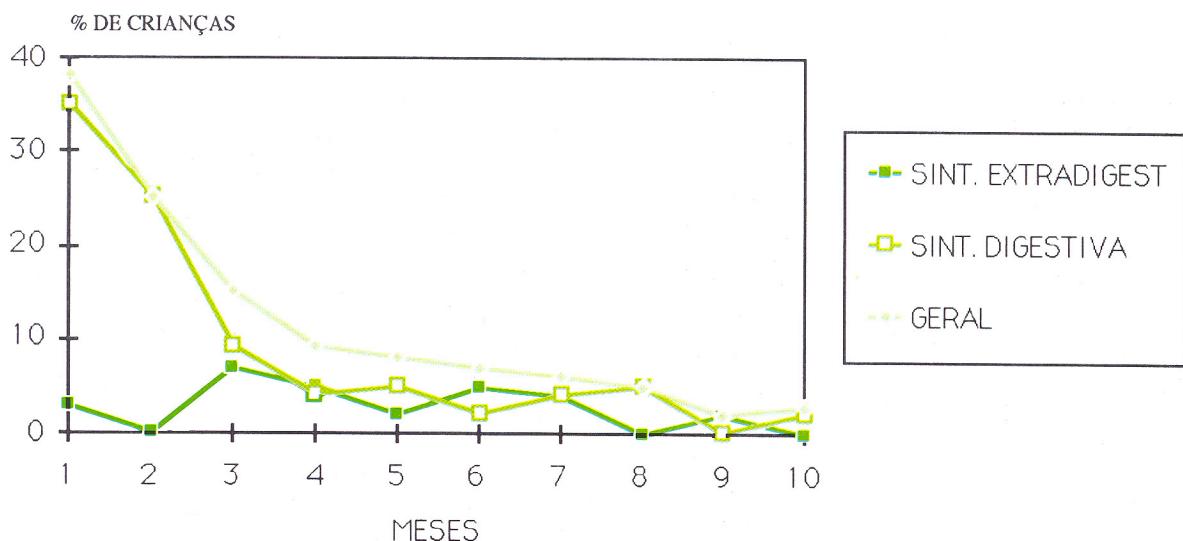


FIG. 1 - População: idade média do início dos sintomas

Não foi possível obter dados precisos referentes aos hábitos alimentares anteriores, verificando-se, no entanto, a existência de multiplas mudanças de leites industriais. A IPLV, em crianças cujas mães referiam serem alimentadas exclusivamente com leite materno, foi diagnosticada em 3 doentes.

A idade média do início dos sintomas foi de 3 meses e 11 dias, sendo as manifestações digestivas mais precoces (1 mês e 6 dias) que as extradigestivas (4 meses e 27 dias) (Fig. 1).

A sintomatologia foi exclusivamente digestiva em 52% dos casos, respiratória em 12.5% e cutânea em 8.5%. Em 28 crianças (27%) foi mista, com predomínio da associação digestiva/cutânea, sendo de salientar que em todos os casos estiveram presentes sintomas digestivos (Fig. 2).

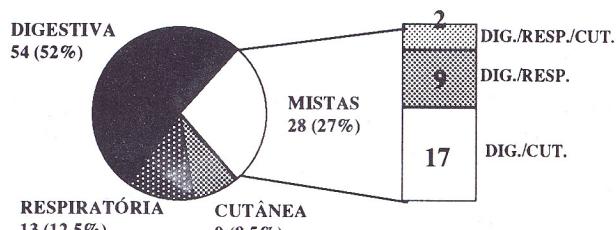


FIG. 2 - Expressão clínica

Globalmente, os sintomas digestivos foram os mais frequentes (79%), com predomínio de diarreia (84%) e vômitos persistentes (72%). De referir, ainda, a presença de hematoquésia em 17% das crianças com manifestações digestivas (14/82) (Fig. 3).

A sintomatologia extradigestiva ocorreu em 50 crianças, com predomínio da cutânea (27%), nomeadamente dermatite (43%), urticária (32%) e eczema (25%). A expressão clínica respiratória esteve presente em 23% das crianças (24/104), salientando-se, pela sua frequência, a tosse (87.5%) e pieira (87.5%) (Fig. 3).

Nas manifestações sistémicas estão incluídas o atraso ponderal (41.3%) e irritabilidade (5.8%), associadas, na maioria dos casos, às formas digestivas (Fig. 3).

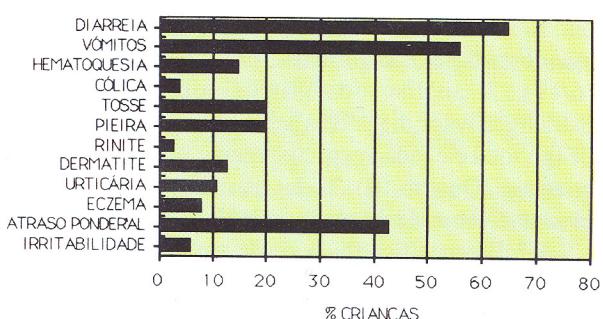


FIG. 3 - Manifestações clínicas

A análise dos percentis de peso, no momento do diagnóstico, permitiu verificar que 41.3% das crianças (43/104) estão abaixo do percentil 5. Neste grupo, 55% apresentavam manifestações exclusivamente digestivas e 33% mistas (digestivas e extradigestivas).

Verificámos a existência de anemia hipocrómica microcítica (Perc.<3) em 37% das crianças que efectuaram hemograma (30/80), hipoalbuminemia em 28% das que realizaram proteinograma (16/57) e sangue oculto nas fezes em 75% daquelas em que foi pesquisado (18/24).

A xilosemia foi determinada em 25 doentes, tendo sido baixa (<25 mg/dl) em 17 (68%), com uma média de 10.7 mg/dl, enquanto que nas crianças com valores normais de xilosemia o seu valor médio foi de 36 mg/dl (Fig. 4).

Nas crianças com anemia e hipoalbuminemia verificou-se haver predomínio das manifestações digestivas, respectivamente, em 86% e 94% dos casos. De igual modo, nos doentes com sangue oculto nas fezes e valores baixos de xilosemia predominaram as manifestações digestivas, respectivamente em 77% e 88% dos casos.

A biópsia jejunal, realizada em 16 crianças que apresentavam sinais clínicos e analíticos de enteropatia crónica, permitiu verificar alterações jejuna em 12 crianças (75%) (Fig. 4).

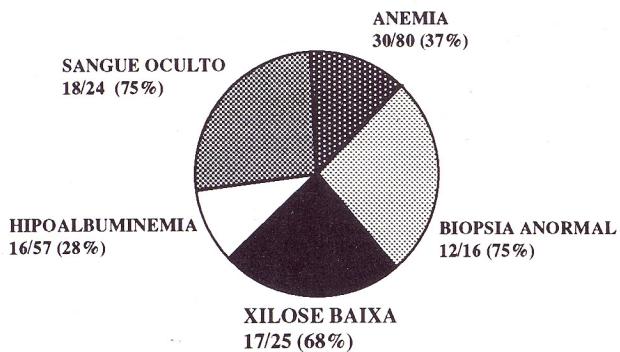


FIG. 4 - Estudo Complementar

A IgE total foi doseada em 38 crianças, estando elevada em 50% dos casos, das quais 52.7% (10/19) tiveram manifestações extradigestivas, 31.6% manifestações mistas (6/19). A análise dos grupos com manifestações extradigestivas e digestivas permitiu verificar a existência de IgE total elevada, respectivamente, em 67% e 37% das crianças. (Quadro III). Todas as crianças com IgE total elevada tiveram exame parasitológico de fezes negativos.

A IgE específica foi doseada em 38 crianças, tendo sido positiva ($RAST >2$) em 14 (37%), das quais 71.4% apresentavam manifestações extradigestivas (10/14) (Quadro III).

QUADRO III Indícios de atopia

INDÍCIE ATOPIA	SINTOMATOLOGIA			TOTAL
	EXTRADIGES.	MISTA	DIGESTIVA	
IgE TOTAL	10/15	6/15	3/8	19/38
POSITIVIDADE / N.º DE DOSEAMENTOS				
IgE ESPECÍFICA	10/16	3/15	1/7	14/38

Relativamente à dieta prescrita, 73% (76/104) foram alimentadas com um hidrolizado de caseína e 24% (25/104) com proteínas de soja. Verificámos que 3% (3/104) das crianças efectuaram outro tipo de dieta. Nas 25 crianças que foram alimentadas com proteínas de soja verificou-se o aparecimento de intolerância em 28%.

Foram efectuadas 120 provas de provocação, das quais 68 crianças realizaram apenas 1 prova, 20 realizaram 2 e 4 realizaram 3. Relativamente à primeira, verificámos a existência de positividade em 44% (30/68), com uma média de 9 meses de evicção. A segunda, foi positiva 35% das crianças (7/20), com 15 meses de evicção média. A terceira, realizada apenas em 4 crianças, foi positiva em 1 caso (Quadro IV).

QUADRO IV

Provas de provocação

MESSES DE EVICÇÃO (média)	N.º DE DOENTES		TOTAL	
	PROVA POSITIVA	PROVA NEGATIVA	DOENTES	PROVAS
1. ^a	9	30	38	68
2. ^a	15	7	13	20
3. ^a	26	1	3	4
TOTAL	38	54	92	120

DISCUSSÃO

Tal como referido na literatura, encontrámos essencialmente dois grupos de manifestações adversas ao leite de vaca: Um de crianças com sintomas digestivos (agudos ou crónicos) e um segundo com atingimento extradigestivo (cutâneo ou respiratório) (10,14).

No primeiro grupo, com 79% das crianças, a apresentação clínica foi mais precoce (idade média - 1 mês e 6 dias) e esteve frequentemente associada a malabsorção (68.2% de crianças com xilosemia baixa) e por vezes a atraso ponderal (46.3% de crianças com peso inferior ao percentil 5) (25). A diarréia e os vômitos persistentes foram os sintomas predominantes, tal como descrito na literatura (4, 5, 10, 14, 17). A hematoquésia, sem causa óbvia (ex: fissura, infecção), que foi encontrada em 17% das crianças com manifestações digestivas (14/82), alerta-nos para a importância da colonoscopia com biópsia do colon/recto no diagnóstico destes casos (3, 5, 14, 26-28).

Também as alterações analíticas, como anemia, hipoalbuminemia e sangue oculto nas fezes, estiveram associadas com maior frequência neste grupo de crianças (4).

A biópsia intestinal foi realizada em 16 crianças, com manifestações concomitantes de enteropatia crónica, as

quais constituíram indicação para a sua realização (1, 2, 29-35).

O segundo grupo é caracterizado por apresentação clínica mais tardia (idade média - 4 meses e 27 dias), maior frequência da positividade dos índices de atopía, nomeadamente IgE total (66.6% versus 37.5%), IgE específica (62.5% versus 14.2%) e história familiar de atopía (65% versus 35%) (16, 24).

A gastrorenterite aguda de etiologia comprovadamente infecciosa, referida como factor de risco para o desenvolvimento de IPLV (4, 25, 27, 36), foi encontrada em 7.6% das crianças, nas quais, a idade média de apresentação clínica da intolerância foi mais tardia que nas outras formas digestivas (2 meses e 22 dias versus 1 mês e 6 dias). Este grupo de doentes é pouco representativo, mas estes resultados sugerem-nos que as formas primárias de intolerância têm uma idade de início mais precoce.

De acordo com o descrito pela maioria dos autores, os alimentos utilizados como substitutos do leite de vaca foram hidrolizados de caseína e proteínas de soja (1, 5, 19, 22).

Na análise dos processos clínicos não foram encontradas provas de provocação realizadas com objectivo de diagnóstico (efectuadas por decisão e sob controlo médico). No entanto, foi considerado equivalente a prova de diagnóstico, a história de recidiva da sintomatologia após precoce tentativa materna de reintrodução do leite de vaca, o que se verificou em 30% das crianças hospitalizadas (31/104). Das provas realizadas, com objectivo de reintrodução definitiva do leite, 56% das crianças que efectuaram a primeira tiveram uma prova negativa após 6 meses de evicção médica, possibilitando uma reintrodução definitiva do leite de vaca cerca dos 12 meses de idade (5).

A utilização dos critérios de Goldman para o diagnóstico de IPLV revelou-se, no nosso estudo, pouco útil. O seu uso rigoroso leva ao diagnóstico de um menor número de casos, quer pela dificuldade na realização das três provas, quer pelo facto das crianças poderem ficar tolerantes antes da terceira prova (10, 25, 37). O diagnóstico de IPLV deve ser fundamentalmente apoiado na clínica e nas provas de provocação, cuja negatividade em mais de 50% das crianças, após 9 meses de evicção, permite tentar a reintrodução do leite de vaca a partir desta idade (14). Este estudo permitiu-nos confirmar a ausência dum actuação uniforme na abordagem diagnóstica e terapêutica, pelo que consideramos indispensável a sua discussão e uniformização.

Assim, propomos a seguinte metodologia de actuação:

1 - O diagnóstico deve ser apoiado, fundamentalmente, na clínica e em, pelo menos, uma prova de provocação, a evitar nos casos de apresentação grave.

2 - O estudo complementar pode ser útil no esclarecimento do processo etiopatogénico subjacente bem como no seu controlo. A biópsia intestinal deverá ser realizada perante a existência de enteropatia crónica.

3 - As proteínas do leite de vaca devem ser excluídas da dieta por um período nunca inferior a nove meses.

4 - As provas de provocação devem ser sempre realizadas em regime de internamento. Nas crianças com manifestações digestivas deve ser excluída a possibilidade de coexistência de intolerância à lactose.

BIBLIOGRAFIA

1. Kettellut BV, Metcalfe DD: Adverse reactions to foods. In *Allergy Principles and Practice*: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. 3.^a ed. II vol.. The C. V. Mosby Company; 1481-1502, 1988.
2. Patrick MK, Gall DG: Protein intolerance and immunocyte and enterocyte interaction. *Pediatric Clin North Am* 35 (1): 17-34, 1988.
3. Stern M, Walker WA: Food allergy and intolerance. *Pediatr Clin North Am* 32 (2): 471-492, 1985.
4. Navarro J, Schmitz J: Sensibilisation aux protéines alimentaires. In *Gastro-Entérologie Pédiatrique*: Navarro J, Schmitz J. Flammarion Médecine-Sciences, 175-188, 1986.
5. Lebenthal E: Cow's milk protein allergy. *Pediatr Clin North Am* 22 (4): 827-833, 1975.
6. Anderson JA: The establishment of common language concerning adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 140-143, 1986.
7. Gerrad JW, Mackenzie J, Goluboff N et al: Cow's milk allergy. Prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand* 234 (suppl): 1-21, 1973.
8. Stintzing G, Zetterstrom R: Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 68: 383-387, 1979.
9. Foucard T: Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. *Pediatrics* 75 (suppl): 177-181, 1985.
10. Fontaine JL, Baudon JJ: L'intolérance aux protéines du lait de vache. *Pédiatrie* 29(17): 1403-1410, 1979.
11. Fernandes RS: Alergia às proteínas do leite de vaca na criança. Revisão de 46 casos. *Mom Méd* 25 (401): 15-21, 1985.
12. Zeiger RS, Heller S, Mellon M et al: Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 224-237, 1986.
13. Fernandes RS: Alergia alimentar na criança. *C Imunoalergologia Pediátrica* 5 (1): 31-35, 1990.
14. Hermier M, Lachaux A, Descos B: Les intolérances aux protéines du lait de vache (IPLV). I - Manifestations cliniques et biologiques. *Pédiatrie* 41 (1): 71-81, 1986.
15. Bock SA: A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 165-174, 1986.
16. Hill DJ, Davidson GP, Cameron D et al: The spectrum of cow's milk allergy in childhood. Clinical, gastroenterological and immunological studies. *Acta Paediatr Scand* 68: 847-852, 1979.
17. Navarro J, Cézard JP: L'intolérance primaire aux protéines du lait de vache chez le nourrisson et le jeune enfant: A propos de 120 cas. *Med Digest et Nutr (QM)* 32: 24-26, 1984.
18. Goldman AS, Anderson DW, Jr Sellers WA et al: Milk allergy. I Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 32: 425, 1963.
19. Walker-Smith J: Cow's milk protein intolerance. Transient food intolerance of infancy. *Arch Dis Child* 50: 347-350, 1975.
20. Burks AW, Williams LW, Castell HB et al: Antibody response to milk proteins in patients with milk-protein intolerance documented by challenge. *J Allergy Clin Immunol* 85: 921-926, 1990.
21. Hermier M, Descos B, Lachaux A: Les intolérances aux protéines du lait de vache (IPLV). II - Diagnostic, étiopathogenie, traitement. *Pédiatrie* 41 (3): 251-261, 1986.
22. Businco L, Bellioni B, Cantani A et al: Dietary treatment and prevention of allergy. *C Imuno-Alergologia Pediátrica* 6 (3): 5-10, 1991.

23. Harris MC, Kolski GB, Campbell DE et al: Ontogeny of the antibody response to cow milk proteins. *Ann Allergy* 63: 439-443, 1989.
24. Israel EJ, Walker WA: Host defense development in gut and related disorders. *Pediatr Clin North Am* 35(1): 1-15, 1975.
25. Ventura A, Greco L, Balli F et al: Cow's milk allergy in the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 348 (suppl): 1-14, 1988.
26. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF et al: Food allergy: The major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 59: 326-329, 1984.
27. Gryboski JD: Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 40: 354-362, 1967.
28. Berezin S, Schwarz SM, Glassman M et al: Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *AJDC* 143: 361-362, 1989.
29. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E et al: Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 50: 351-356, 1975.
30. Fontaine JL, Navarro J: Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infante. *Arch Dis Child* 50: 357-362, 1975.
31. Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K et al: Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child* 53: 20-26, 1978.
32. Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A et al: Cow's milk-sensitive enteropathy. *Arch Dis Child* 53: 375-380, 1978.
33. Berg NO, Jakobsson I, Lindberg T: Do pre- and postchallenge small intestinal biopsies help to diagnose cow's milk protein intolerance? *Acta Paediatr Scand* 68: 657-661, 1979.
34. Salazar de Sousa J, Silva A, Pereira MV et al: Cow's milk protein-sensitive enteropathy: Number and timing of biopsies for diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 (2): 207-209, 1986.
35. Iyngkaran N, Yadav M, BOey CG et al: Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7 (5): 667-674, 1988.
36. Stintzing G, Johansen K, Magnusson KE et al: Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhoea assessed with different-size polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatr Scand* 75: 1005-1009, 1986.
37. Jakobsson I, Lindberg T: A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 68: 853-859, 1979.