

## ALERGIA AO LEITE DE VACA E POSSÍVEIS SUBSTITUTOS DIETÉTICOS

### Cow's milk allergy and possible dietetics substitutes

Deisy A. DRUNKLER<sup>1\*</sup>

Luciana O. de Fariña<sup>2</sup>

Georges KASKANTZIS NETO<sup>3</sup>

#### SUMÁRIO

A alergia ao leite de vaca acomete cerca de 2 a 3% da população infantil com idade inferior a três anos e, atualmente, é a mais comum dentre as alergias alimentares. O alimento substituto deve apresentar alta qualidade nutricional e adequada às necessidades do indivíduo, assim como, apresentar pouca ou nenhuma reatividade cruzada com as proteínas do leite de vaca. Os estudos já realizados investigaram o efeito de diferentes substitutos alimentícios. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão sobre as questões relacionadas com a alergia às proteínas do leite de vaca quanto principais alérgenos envolvidos e sintomatologia, efeito dos tratamentos tecnológicos tradicionais da indústria láctea sobre a alergenicidade ao leite de vaca e os substitutos dietéticos mais empregados nestes casos.

**Termos para indexação:** APVL, leite de vaca, alergia, produtos dietéticos.

#### 1. INTRODUÇÃO

Desde o princípio da civilização humana, o leite tem sido considerado um alimento básico para crianças e um complemento indispensável na dieta dos adultos, uma vez que apresenta uma composição equilibrada de nutrientes com ótima digestibilidade que resulta num produto com elevado valor biológico. No entanto, o consumo deste, em alguns casos, está associado com reações adversas conhecidas como intolerância ao leite de vaca ou alergia ao leite de vaca (APLV).

Esses termos, apesar de serem usados como sinônimos pela maioria da população e, inclusive, pelos profissionais da área de saú-

de e de alimentos, são diferentes (BAHNA, 2002).

A intolerância alimentar é um fenômeno adverso associado aos mecanismos não imunológicos. Alguns desses mecanismos estão relacionados com as propriedades farmacológicas das substâncias contidas nos alimentos e alterações enzimáticas do organismo humano (ORTOLANI; PASTORELLO, 2006).

Em relação à intolerância ao leite de vaca, muitas pessoas perdem totalmente ou parcialmente, de forma gradual, a capacidade de produzir a enzima lactase, responsável pela digestão da lactose, carboidrato predominante no leite. Para a maioria da popula-

1. Professora Doutora do Curso de Graduação em Engenharia de Alimentos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Medianeira, Av. Brasil, 4222, Parque Independência, CEP 85884-000, Medianeira/ PR; telefone: (45) 3240 8000, fax (45) 3240 8101, e-mail: deisydrunkler@utfpr.edu.br; à quem a correspondência deve ser enviada.
2. Professora Doutora do Curso de Farmácia, CCMF, UNIOESTE/ Campus de Cascavel, Rua Universitária, 2069, Jd. Universitário, CEP 85819-110, Cascavel/ PR; telefone: (45) 3220 3278, fax (45) 3220 3156, luleal32@yahoo.com.br
3. Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos, Setor de Tecnologia, Centro Politécnico, Universidade Federal do Paraná, Caixa Postal 19011, CEP 81531-990, Curitiba/ PR., kaska@ufpr.br

ção humana, em especial os asiáticos e os negros, a expressão genética da lactase é programada para reduzir, depois da infância, para 5-10% da concentração inicialmente produzida (FOX, 2007). A deficiência de lactase causa nos indivíduos sintomas clínicos, em especial os gástricos, geralmente confundidos com os sintomas da APLV (DUMOND et al., 2006). Por sua vez, a remoção e/ ou redução da lactose por processos tecnológicos torna o leite de vaca e os derivados lácteos aptos para o consumo por portadores de intolerância.

O termo alergia ou hipersensibilidade alimentar refere-se às respostas adversas do organismo a determinados alimentos, mediadas por mecanismos imunológicos, que ocorrem após o consumo de um alimento específico e causam alterações funcionais em órgãos alvo (SICHERER; SAMPSON, 2010). Representa 2 a 4% das hipersensibilidades alérgicas associadas com alteração do hábito alimentar, introdução de novos alimentos e ao desenvolvimento de novas tecnologias da indústria agro-alimentar (MOLKHO, 2004).

Dentre os alimentos que estão mais comumente envolvidos com a ocorrência de alergenicidade estão o leite de vaca (APLV), peixes e frutos do mar, ovos, soja, trigo, tomate, amendoins e as nozes (SICHERER; SAMPSON, 2006), que são responsáveis por mais de 90% das alergias alimentares documentadas no mundo (RING; BROCKOW; BEHRENDT, 2001).

A APLV tem sido diagnosticada em 2 a 3% da população infantil menor de três anos de idade e é considerada a mais comum entre as alergias alimentares (SAMPSON, 2004). No entanto, os sintomas correlacionados com a APLV podem ser encontrados em até 5-15% das crianças (FOX, 2007). Embora a maioria desenvolva tolerância às proteínas do leite de vaca até os quatro anos de idade, algumas permanecem alérgicas (DIAS; SANTOS; PINHEIROS, 2010; EL-AGAMY, 2007) e, ainda, mesmo que raro, pode acometer adultos (NAUTA et al. 2008). A APLV, ao contrário da intolerância ao leite de vaca, requer a eli-

minação da dieta deste alimento e a utilização de substitutos que se aproximem, ao máximo, da qualidade nutricional do leite de vaca.

A partir do exposto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar as informações e os aspectos relevantes sobre APLV, obtidos a partir de uma revisão da literatura, e apresentar os possíveis produtos alimentícios que podem ser utilizados como substitutos ao leite de vaca.

## **2 ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA**

### **2.1 Proteínas presentes no leite de vaca associadas a aplv**

APLV é uma reação principalmente mediada por IgE, mas algumas reações não mediadas por IgE (outras imunoglobulinas, complexos imunes e/ ou mecanismos mediados por células) também podem ocorrer (DE BOISSIEU; DUPONT, 2006). Logo, devido à variabilidade da resposta do sistema imunológico humano, não existe uma estrutura em particular, nem alérgenos simples, que possam ser diretamente responsabilizados pela alergenicidade do leite. O mais freqüente é a polisensibilização às várias proteínas o que é verificado em, aproximadamente, 75% dos pacientes com APLV (PAUPE et al., 2001).

Embora os principais compostos da APLV, supostamente, são encontrados nas frações caseína,  $\beta$ -lactoglobulina ( $\beta$ -lg) e  $\alpha$ -lactoalbumina ( $\alpha$ -la), todas as proteínas do leite são potencialmente alérgenos, inclusive aquelas presentes em pequenas concentrações no produto (EXL; FRITSCHÉ, 2001).

Wal et al. (1995), citado por Wal (2002), mostrou que a maioria dos 92 pacientes com APLV avaliados foram sensíveis a várias proteínas. Desse total, somente 26% foram monossensíveis; 17, 22, 20 e 15% dos pacientes foram sensíveis a duas, três, quatro e cinco alérgenos, respectivamente. As principais proteínas indicadas no estudo, como sendo de maior potencial alergênico, em massa, foram a caseína,  $\beta$ -lg e a  $\alpha$ -la, uma vez que, 65, 61 e 51% dos pacientes foram

especificamente sensibilizados pelas citadas proteínas, respectivamente. Algumas proteínas presentes em pequenas concentrações, como por exemplo, a soroalbumina bovina, imunoglobulinas e lactoferrina, também parecem ter grande importância no processo, pois 43, 36 e 35% dos pacientes foram sensíveis a estas proteínas, respectivamente.

Martorell et al. (2006) em um estudo clínico e epidemiológico, realizado nas unidades de alergia de 14 hospitais na Espanha, verificaram que 93% dos pacientes alérgicos ao leite de vaca foram sensíveis a mais de uma proteína, 26% foram alérgicos a duas e 67% a mais de duas proteínas. Nesse trabalho, 89%, 79% e 79% dos pacientes apresentaram reação à  $\beta$ -lg, caseína e  $\alpha$ -la, respectivamente.

A  $\beta$ -lg é a proteína que se apresenta em maior concentração no soro do leite. Devido a sua alta resistência à hidrólise intestinal e pelo fato de não ser encontrada no leite humano é considerada por muitos pesquisadores como responsável pela APLV (WAL, 2004). Pelo fato da sua estrutura ser amplamente conhecida a determinação dos principais epitopos correlacionados com as manifestações alérgicas foi possível. Sélo et al. (1999) verificaram que os principais epitopos, provavelmente, são os fragmentos (41-60), (102-124) e (149-162) reconhecidos por, respectivamente, 92, 97 e 89% dos soros procedentes 46 pacientes com APLV.

A caseína atua como um potente alérgeno na APLV, onde cada uma das diferentes frações ( $\alpha_{s1}$ -,  $\alpha_{s2}$ -,  $\beta$ - e K-caseína) pode induzir respostas específicas por IgE (BERNARD et al., 1998). Os sítios de maior fosforilação parecem ser um importante epitopo alergênico nas caseínas e a alteração nestas regiões poderia afetar a alergenidade destas (BERNARD et al., 2000).

Segundo o estudo realizado por Shek et al. (2005) as caseínas foram predominantemente alergênicas e imunogênicas em pacientes com APLV mediada por IgE quando comparada às proteínas do soro.

Catchatee et al. (2001a) verificaram que dos 9 decapeptídeos da  $\alpha_{s1}$ -caseína avaliados em relação à resposta a IgE do soro de

pacientes com 3 anos de idade e pacientes com mais de 9 anos de idade, 7 foram comuns a ambos pacientes (17-36, 39-48, 93-102, 109-120, 123-132, 139-154 e 159-174), porém, 2 epitopos foram exclusivos àqueles pacientes que apresentavam quadro de APLV persistente (69-78 e 173-194). Em relação aos principais decapeptídeos de  $\beta$ -caseína e K-caseína que se ligam a IgE, Catchatee et al. (2001b) destacaram 1-16, 83-92 e 135-144 e 9-26, 21-44 e 47-68, respectivamente; e para IgG foram 15-24, 55-80 e 105-116 e 135-144 e 182-200, respectivamente.

Entretanto, em estudo clínico com adultos e crianças com suspeita APLV, citado por Haenlein (2004), a  $\alpha$ -la causou a maioria das reações positivas.

## 2.2 Sintomas correlacionados com a aplv

A maioria das crianças com APLV desenvolve sintomas antes do primeiro mês de idade, freqüentemente, durante a primeira semana de introdução de alimentos à base de leite de vaca e pode afetar vários órgãos do organismo, portanto, podem causar mais do que um sintoma ou, ainda, sintomas em mais de um órgão (ISOLAURI, 1997). Aproximadamente, 50 a 70% dos indivíduos apresentam sintomas cutâneos, 50 a 60% sintomas gastrointestinais e 20 a 30% sintomas respiratórios (HOST, 2002), conforme apresentado na Tabela 1.

Baehler et al. (1996) classificaram crianças com ALPV em dois grupos de acordo com as características clínicas e imunológicas observadas. O primeiro grupo corresponde às reações clássicas mediadas por IgE, com predominância dos sintomas cutâneos, seguido pelo respiratório e reações sistêmicas. O segundo corresponde ao grupo que apresentou reação tardia, com sintomas primariamente gastrointestinais, após 2 horas a 6 dias de ingestão de leite. Os pesquisadores verificaram também que a idade influencia o tipo de hipersensibilidade ao leite. A idade média (17,3 meses) do grupo que apresentou reação tardia foi significativamente menor

**Tabela 1** Principais manifestações clínicas observadas em crianças com APLV.**Reações cutâneas***Mediadas por IgE:* dermatite atópica, urticária, aguda ou crônica (rara), angiodema*Não mediada por IgE:* Rash cutâneo, dermatite atópica**Reações gastrointestinais***Mediadas por IgE:* síndrome da alergia oral (reações locais), náusea/ vômito, cólica, diarreia*Não mediadas por IgE:* síndrome de enterocolite, colite, gastroenterite eosinofílica, enteropatia transitória (similar a doença celíaca), enteropatia de perda de proteínas, refluxo gastroesofágico, constipação**Reações respiratórias***Mediadas por IgE:* rinoconjuntivites, asma, edema laringueal, otite média com efusão*Não mediada por IgE:* hemossiderose pulmonar, doença pulmonar crônica**Outras reações***Anafilaxia sistêmica**Mecanismos desconhecidos:* anemia, artrite, irritabilidade.

Fonte: Adaptado de Bahna (2002) e Allen et al. (2010)

que a idade média (36,9 meses) do grupo que apresentou reação imediata.

Apesar da APLV ser rara em adultos e apresentar poucos estudos a respeito, a sintomatologia apresentada por estes é muito mais severa quando comparada com a apresentada pelas crianças, sendo representada por problemas respiratórios e cardiovasculares, inclusive choques anafiláticos (LAM et al., 2008).

### 2.3 Efeito dos tratamentos tecnológicos utilizados pela indústria alimentícia na alergenicidade ao leite de vaca

Os alimentos são frequentemente submetidos a uma ampla variedade de condições e processos. As alterações nos epitopos, decorrentes do processamento do produto, podem afetar as propriedades alergênicas das proteínas e, conseqüentemente, a alergenicidade pode permanecer inalterada, reduzida ou aumentada, dependendo do efeito do tratamento. Em alguns casos, os epitopos podem ser desativados ou destruídos, pode ocorrer também a formação de novos ou o acesso aos epitopos originais devido a desnaturação do alérgeno nativo (SATHE; TEUBER; ROUX, 2005).

Os tratamentos usualmente empregados na elaboração de leite para consumo e de derivados lácteos tem sido avaliados quanto ao efeito sobre a APLV.

Em relação à homogeneização os dados da literatura são contraditórios. Alguns trabalhos relatam o aumento da alergenicidade pela maior exposição às proteínas alergênicas, decorrente do acréscimo da área superficial das gorduras, enquanto, outros autores afirmam que não ocorrem alterações significativas (MICHALSKI; JANUEL, 2006; MOLKHOV, 2004).

Em relação ao tratamento térmico, a situação é semelhante, ou seja, ainda não existe um consenso entre os pesquisadores dessa área de conhecimento. Para Ehn et al. (2004) o aquecimento de  $\beta$ -Ig como proteína isolada e de leite integral a temperatura de 90°C reduziu a capacidade de ligação desta proteína à IgE.

Rytkönen et al. (2002) verificaram em ratos sensibilizados com  $\beta$ -Ig que o comportamento dessa proteína na sua forma nativa e desnaturada eram diferentes em relação a reação alérgica. Na forma nativa a proteína induzia um aumento no teor de IgE sérico, enquanto, que na forma desnaturada produzia uma resposta local sem evidência de resposta sistêmica mediada por IgE. Nesse trabalho, também foi verificada a maior sensibilização no trato gastrointestinal, principalmente, na mucosa antral.

Novak-Wegrzyn et al. (2008) verificaram que cerca de 75% das crianças alérgicas

ao leite de vaca toleraram produtos alimentícios que continham leite de vaca na sua formulação e que foram submetidos a altas temperaturas durante a produção (*waffle* e *myfins*).

Song et al. (2005) relata que o aumento da temperatura e do tempo de aquecimento do leite promoveram o aumento da alergenicidade da  $\beta$ -Ig, onde o epítipo reativo ao anticorpo monoclonal específico para esta proteína desnaturada localizava-se na região 66-76.

O processo de fermentação do leite por ação das bactérias ácido lácticas pode contribuir para a redução da alergenicidade do leite de vaca. Pescuma et al. (2008) verificaram que a aplicação de ambas as culturas *S. thermophilus* CRL 804 e *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* CRL 454 durante a elaboração de uma bebida láctea à base de soro de leite fermentado promoveram hidrólise parcial de  $\beta$ -Ig, sugerindo redução potencial da alergenicidade deste produto. Maier et al. (2006) verificaram que a alergenicidade da  $\beta$ -Ig foi menor nos produtos lácteos fermentados (leite cru naturalmente acidificado, *sour milk* e leite acidófilo) quando comparados aos não fermentados (leite cru, leite pasteurizado e homogeneizado e leite pasteurizado). Atribui o fato à maior digestibilidade da proteína pelas enzimas pépticas observado no primeiro conjunto de produtos. No entanto, os resíduos apresentaram certa alergenicidade, o que deve ser levado em consideração para aqueles pacientes extremamente sensíveis às proteínas do leite de vaca.

Tanabe et al. (2003) identificaram no queijo EDAM um polipeptídeo, de estrutura Asp-Lys-Ile-His-Pro-Phe, derivado da hidrólise da K-caseína com habilidade para inibir a absorção de  $\beta$ -Ig, e sugeriram que esse polipeptídeo pode ser utilizado na prevenção de reações alérgicas em crianças.

O efeito da pressão de processamento do produto sobre a APLV foi avaliado por Kleber et al. (2007). Eles verificaram o efeito da temperatura (30, 40, 50, 60 e 68°C) e da pressão (200, 400 e 600 MPa) sobre a alergenicidade da  $\beta$ -Ig presente em solução de concentrado protéico de soro, em soro doce e em leite desnatado. Os resultados do

trabalho indicaram que a resposta antigênica dos produtos aumentou com o acréscimo da pressão, provavelmente, devido ao rompimento das ligações não covalentes que conduzem ao desdobramento da estrutura da proteína, tornando os epítipos acessíveis aos anticorpos.

### 3 Produtos alimentícios empregados como substitutos ao leite de vaca nos casos de aplv

Apesar de alguns tratamentos corriqueiros empregados na indústria láctea contribuírem para a redução da alergenicidade às proteínas do leite de vaca, sugere-se que nos casos em que as manifestações clínicas são mediadas por IgE, seja realizada a substituição do leite de vaca na dieta (ALLEN et al., 2009), a qual deve estar baseada na seleção de uma fonte nutricional adequada que apresente pouca ou nenhuma reatividade cruzada com as proteínas do leite de vaca (SEIDMAN; SINGER, 2003).

Os produtos alimentícios empregados nos casos de APLV englobam fórmulas infantis à base de soja, hidrolisados de proteínas do soro de queijo e de caseína, leite de cabra e o emprego de probióticos. Estudos referentes a novos produtos alimentícios, bem como, tratamentos do leite de vaca que possam minimizar a alergenicidade deste vem sendo realizados. A segurança no uso destes produtos alimentícios deve seguir o critério adotado para a utilização de fórmulas alergênicas, ou seja, devem ser tolerados por 90% das crianças que são alérgicas ao leite de vaca, com um limite de 95% de confiança (MURARO, 2001).

#### 3.1 Fórmulas infantis à base de soja

As fórmulas à base de soja são utilizadas como substitutas ao leite de vaca nos casos de APLV (BUSINCO; BRUNO; GIAMPIETRO, 1998). Klemola et al. (2002) verificaram que, aproximadamente, 70% das crianças responderam bem à formulação de produtos a base de proteínas de soja e, portanto, essa seria uma boa opção para crian-

ças com mais de seis meses de idade que apresentassem APLV. Ainda, para que estas possam ser utilizadas é importante que sejam suplementadas com metionina, uma vez que, esse aminoácido é o fator limitante, assim como, submetidas ao tratamento térmico, para eliminar os inibidores de enzimas proteolíticas digestivas e as lectinas (FRIEDMAN; BRANDON, 2001).

No entanto, segundo Savage et al. (2010) as proteínas de soja são imunogênicas e alergênicas, apesar de Muraro (2001) afirmar que em menor extensão que o leite de vaca. Zeiger et al. (1999) verificaram que 14% das crianças com APLV apresentavam alergia a formulação à base de soja. Essa sensibilidade pode estar, provavelmente, associada com as crianças que apresentam alergias a múltiplas proteínas (HILL et al., 1999) ou APLV mediada por IgE (ZEIGER et al., 1999). Rozenfeld et al. (2002) detectaram *in vitro* um epitopo na globulina 11S, a subunidade A5B3 glicina, que apresentou reatividade cruzada com as  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\kappa$ -caseínas do leite de vaca, sugerindo maior cuidado ao indicar formulações à base de soja como substituto aos portadores de APLV.

Em relação à concentração de fitoestrógenos nas fórmulas infantis à base de soja e a ação destes componentes no metabolismo infantil a literatura ainda é controversa. Apesar de Merrit e Jenks (2004) afirmarem a segurança no uso destas a maioria dos autores enfatiza a necessidade de um maior número de estudos para obtenção de resultados fidedignos (CAO et al., 2009; TURCK, 2007; CHEN; ROGAN, 2004).

### **3.2 Hidrolisados de proteínas do soro e de caseína**

A APLV é causada pela presença de epitopos alergênicos nas proteínas nativas. Logo, qualquer modificação nestes epitopos resulta numa possível redução da alergenicidade, o que torna os hidrolisados de proteínas do soro e de caseína de leite de vaca substitutos dietéticos ao leite de vaca.

Caffarelli et al. (2002) realizaram um trabalho para avaliar o melhor substituto do leite de vaca em crianças com APLV. Eles utilizaram formulação à base de soro de leite de vaca hidrolisado extensivamente, à base de soro de leite de vaca parcialmente hidrolisado, à base de caseína extensivamente hidrolisada e à base de aminoácidos. Concluíram que apenas formulação à base de caseína hidrolisada extensivamente apresentou caráter hipoalergênico. Von Berg et al. (2008) enfatizaram o efeito preventivo da ingestão de fórmulas a base de hidrolisados de caseína de vaca extensivamente e parcialmente hidrolisados em manifestações alérgicas até os 06 anos de idade.

A redução da antigenicidade dos hidrolisados depende de ambos, especificidade da enzima proteolítica usada e as condições de hidrólise. Em cima disto, alguns trabalhos vêm sendo desenvolvidos. Zheng et al. (2008) avaliaram a ação da enzima alcalase na obtenção de concentrado protéico de soro hidrolisado com baixa/ ausência de alergenicidade e obtiveram resultados promissores. Chicón et al. (2009) e Javier Izquierdo et al. (2008) além de testarem várias enzimas para obtenção de hidrolisados com menor antigenicidade, avaliaram as condições em que se processava a hidrólise, utilizando alta pressão hidrostática e microondas, respectivamente. Em ambas as pesquisas, as condições empregadas reduziram a alergenicidade, mas esta redução estava associada ao tipo de enzima empregada.

No entanto, não são todos os pacientes com APLV que podem ingerir hidrolisados de proteína de soro e/ ou de caseína, já que existe àqueles que são extremamente sensíveis e podem apresentar manifestações clínicas (IBERO et al., 2010; DE BOISSIEU; DUPONT, 2000).

### **3.3 Fórmulas à base de aminoácidos**

As formulações à base de aminoácidos foram desenvolvidas com objetivo de suprir as fontes de nutrientes para crianças alérgicas. Apesar de literatura escassa, os autores

afirmam que estas formulações permitem manter o ganho de peso e altura dentro dos limites da normalidade para aquelas crianças com APLV (DE BOISSIEU; DUPONT, 2002; NIGGEMANN, 2001).

### 3.4 Leite de cabra

O leite de cabra tem sido utilizado com muita frequência como substituto ao leite de vaca nos casos de APLV (RIBEIRO; RIBEIRO, 2010), considerando que algumas variantes genéticas desse produto apresentam menor teor de  $\alpha_{s1}$ -caseína, o leite caprino, provavelmente, é uma boa alternativa hipoalérgica, uma vez que, supostamente, a  $\alpha_{s1}$ -caseína, é alérgeno potencial do leite bovino (BEVILACQUA et al., 2001).

Nogueira (1990) realizou um trabalho para avaliar a tolerância de um produto formulado à base de leite de cabra oferecida a crianças com APLV e constatou que esse produto foi uma boa alternativa alimentar para cerca de 50% dos pacientes investigados. No entanto, Pina et al. (2003) reportam que apenas 25% dos pacientes com APLV apresentaram boa tolerância oral e resposta negativa de reações imunológicas adversas.

Entre os pontos que indicam a utilização do leite de cabra como substituto do leite de vaca destaca-se o fato desse produto fornecer em torno de 750 kcal/L, o que contribui para manter crianças com APLV eutróficas de acordo com o padrão de normalidade NHCS (indicador por idade) (LUIZ et al., 1999). Ainda, a utilização do leite de cabra se justificaria pelo fato de que esse produto apresenta maior digestibilidade, provavelmente devido às características da fração lipídica e protéica (SILANIKOVE et al., 2010) e melhor biodisponibilidade de ferro (ALFÉREZ et al., 2006) e cobre (BARRINUEVO et al., 2002).

No entanto, alguns trabalhos da literatura têm correlacionado casos de pacientes com APLV que também apresentaram reação alérgica ao leite de cabra (BELLIONI-BUSINCO et al., 1999) e, alguns casos onde o paciente

apresentou somente reação alérgica ao leite de cabra, sem, contudo, apresentar APLV (ATTOU et al., 2005; TAVARES et al., 2007).

### 3.5 Probióticos

O termo probiótico compreende microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo (BRASIL, 2002). O conceito pode ser ampliado acrescentando que os microrganismos não devem ser patogênicos, assim como os efeitos benéficos para o hospedeiro pelo balanço da microbiologia intestinal estão diretamente correlacionados à quantidade ingerida (DRUNKLER, SENE; FARIÑA, 2005). Segundo a Lista de Alegações de Propriedade Funcional, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para que um alimento possa ser considerado probiótico e atuar no equilíbrio da microbiota intestinal este deve apresentar quantidade mínima viável para estes microrganismos na faixa de  $10^8$  a  $10^9$  UFC/g ou mL na recomendação diária do produto pronto para consumo, conforme indicação do fabricante (BRASIL, 2008).

Entre os microrganismos comumente citados que apresentam características probióticas, destacam-se os dos gêneros que são originários do trato gastrointestinal humano, como por exemplo, *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*), *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. bifidum*, *B. infantis*) e *Streptococcus*, ou *Enterococcus* (SCHEINBACH, 1998). Esses microrganismos têm sido correlacionados através dos processos que afetam benéficamente a saúde, em especial, àqueles correlacionados com o sistema imune como as reações alérgicas (DONKOR et al., 2010).

No estudo realizado por Pohjavuori et al. (2004) a utilização de *Lactobacillus* GG por crianças com APLV, veiculado na forma de cápsula, teve como resultado o aumento da produção de IFN- $\gamma$  e a redução do processo inflamatório por diminuir os re-

ceptores nos neutrófilos. BALDASSARRE et al. (2010) verificaram que a adição deste microrganismo concomitante a ingestão de uma fórmula obtida a partir da hidrólise extensiva de caseína promoveu melhoria do processo inflamatório intestinal, devido redução da hematoquezia (sangue nas fezes) e calprotectina fecal.

Prioult, Pecuquet e Fliss (2005) verificaram que a alergenicidade de peptídeos ácidos obtidos pela hidrólise da  $\beta$ -Ig pelas enzimas pancreáticas foi minimizado pela adição de um extrato livre de células de *Bifidobacterium lactis* NCC362. Esse comportamento foi atribuído à capacidade da enzima de hidrolisar os peptídeos alergênicos remanescentes e, ao fato dos produtos resultantes da hidrólise apresentar propriedades imunomodulatórias, como por exemplo, estímulo da produção de INF- $\gamma$  e IL-10.

Kleber, Maier e Hinrichs (2007) avaliaram a alergenicidade do soro de leite e do leite desnatado, submetidos à fermentação com diferentes bactérias ácido-láticas, e verificaram que houve uma redução de 70% da alergenicidade do soro de leite fermentado, principalmente, quando utilizados os microrganismos *L. acidophilus* 9126, *L. reuteri* 3569 e *L. paracasei* subsp. *paracasei* 5622, e de 90% do leite fermentado pelos microrganismos *L. acidophilus* 5622, 20243 e 20242, *L. kefir* 20587, ambos em combinação com *Streptococcus thermophilus* subsp. *salivarius* 1351, quando comparado aos produtos não fermentados.

Por sua vez, Hol et al. (2008) ao avaliarem a suplementação de uma fórmula a base de hidrolisado extensivo de soro com os probióticos *Lactobacillus casei* CRL431 e *Bifidobacterium* Bb-12 durante um ano verificaram que não houve aceleração do processo de tolerância ao leite de vaca.

### 3.6 Outras alternativas para pacientes com aplv

O emprego de uma formulação de hidrolisado de arroz foi eficaz como fonte de

proteína para crianças que apresentavam reação alérgica ao leite de vaca e às fórmulas a base de soja (FIOCCHI et al., 2003). No entanto, no estudo realizado por Hojsak et al. (2006) foi verificado que as proteínas do arroz podem estar associadas com a ocorrência da síndrome de enterocolite.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos trabalhos da literatura científica revisados pode-se constatar que, atualmente, não existem informações disponíveis sobre um substituto eficaz que possa ser utilizado com o objetivo de ou reduzir os efeitos alérgicos às proteínas do leite de vaca ou ser utilizado como um substituto ao leite de vaca, atendendo os mesmos padrões nutricionais.

Nesse sentido, cabe aos profissionais das áreas da saúde e de processamento de alimentos estudarem, através da metodologia científica, os potenciais produtos e as formulações que forneçam os resultados almejados. Finalmente, é importante observar que, acima de tudo, é necessário estimular o aleitamento materno, uma vez que, os benefícios dessa prática são amplamente reconhecidos, principalmente, os relacionados com APVL.

## SUMMARY

Cow's milk allergy was diagnosed in 2 a 3% of the general populations of infants in the first three years old and it is the most common food allergy. The substitute must be of high nutritional quality, destined to take care of to the nutritional necessities as well as that have no or little cross-reactivity with cow's milk proteins. Still, studies come being carried through in the direction to verify the effect of different treatments in the allergenicity of cow's milk. The work is characterized for a review about cow's milk protein allergy in what it says respects about principal allergens, possible substitutes and the effect of some treatments on the allergenicity of proteins of the cow milk.

**Index terms:** Cow's milk; allergy; dietetic substitutes.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, K. J.; DAVIDSON, G. P.; DAY, A. S.; HILL, D. J.; KEMP, A. S.; PEAKE, J. E.; PRESCOTT, S. L.; SHUGG, A.; SINN, J. K. H.; HEINE, R. G. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 45, p. 481-486, 2009.

ALFÉREZ, M. J. M.; LÓPEZ-ALIAGA, I.; NESTARES, T.; DÍAZ-CASTRO, J.; BARRINUEVO, M.; ROS, P. B.; CAMPOS, M. S. Dietary goat milk improves iron bioavailability in rats with induced ferropenic anemia in comparison with cow milk. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 7, p. 813 – 821, 2006.

ATTOU, D.; CAHEREC, A.; BENSAKHRIA, S.; DOOKNA, P.; FAVERGE, B. Allergie aux laits de chèvre et de brebis sans allergie associée au lait de vache: revue générale à propos d'une observation à rebondissements. **Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.**, v. 45, p. 601 – 607, 2005.

BAEHLER, P.; CHAD, Z.; GURBINDO, C.; BONIN, A. P.; BOUTHILLIER, L.; SEIDMAN, E. G. Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. **Clin. Exp. Allergy**, v. 26, p. 254 – 261, 1996.

BAHNA, S. L. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 89 (suppl), p. 56 – 60, 2002.

BALDASSARRE, M. E.; LAFORGIA, N.; FANELLI, M.; LANEVE, A.; GROSSO, R.; LISCHITZ, C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared

with extensively hydrolyzed formula alone. **J Pediatr**, v. 156, p. 397-401, 2010.

BARRIONUEVO, M.; ALFEREZ, M. J. M.; LOPEZ ALIAGA, I.; SANZ SAMPELAYO, M. R.; CAMPOS, M. S. Beneficial effect of goat milk on nutritive utilization of iron and copper in malabsorption syndrome. **J. Dairy Sci.**, v. 85, n. 3, p. 657 – 664, 2002.

BELLIONI-BUSINCO, B.; PAGANELLI, R.; LUCENTI, P.; GIAMPIETRO, P. G.; PERBORN, H.; BUSINCO, L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 103, p. 1191 – 1194, 1999.

BERNARD, H.; CREMINON, C.; YVON, M.; WAL, J. M. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 115, n. 3, p. 235 – 244, 1998.

BERNARD, H.; MEISEL, H.; CREMINON, C.; WAL, J. M. Post-translational phosphorylation affects the IgE binding capacity of caseins. **FEBS Letters**, v. 467, p. 239 – 244, 2000.

BEVILACQUA, C.; MARTIN, P.; CANDALH, C.; FAUQUANT, J.; PIOT, M.; ROUCAYROL, A-M; PILLA, F.; HEYMAN, M. Goat's milk of defective  $\alpha$ s1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to  $\beta$ -lactoglobulin in guinea pigs. **J. Dairy Res.**, v. 68, n. 2, p. 217 – 227, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Alimentos com Alegações de Propriedades Funcionais e ou de Saúde, Novos Alimentos/ Ingredientes, Substâncias Bioativas e Probióticos. IX - Lista de alegações de propriedade funcional aprovadas, 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno\\_lista\\_alega.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm). Acesso em 02 jan. 2009.**

- BRASIL. Ministério da Saúde/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002 (D.O.U. 17/07/2002). Dispõe sobre Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde.
- BUSINCO, L.; BRUNO, G.; GIAMPIETRO, P. G. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow -milk allergy. **Am J Clin Nutr**, v. 68, p. 1447S-1452S, 1998.
- CAFFARELLI, C. A.; PLEBANI, A.; POIESI, C.; PETROCCIONE, T.; SPATTINI, A.; CAVAGNI, G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and na amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. **Clin. Exp. Allergy**, v. 32, p. 74 – 79, 2002.
- CAO, Y. A.; CALAFAT, A. M.; DOERGE, D. R.; UMBACH, D. M.; BERNBAUM, J. C.; TWADDLE, N. C.; YE XI, ROGAN, W. J. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. **Journal of Expo Sci Environ Epidemiol**, v. 19, n. 2, p. 223-234, 2009.
- CHATCHATEE, P.; JÄRVINEN, K. M.; BARDINA, L.; BEYER, K.; SAMPSON, H. A. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on  $\alpha$ s1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 107, p. 379 – 383, 2001.
- CHATCHATEE, P.; JÄRVINEN, K. M.; BARDINA, L.; VILA, L.; BEYER, K.; SAMPSON, H. A. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on  $\beta$ - and  $\kappa$ -casein in cow's milk allergic patients. **Clin. Exp. Allergy**, v. 31, p. 1256-1262, 2001.
- CHEN, A.; ROGAN, W. J. Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 24, p. 33-54, 2004.
- CHICÓN, R.; BELLOQUE, J.; ALONSO, E.; LÓPEZ-FANDIÑO, R. Antibody binding and functional properties of whey protein hydrolysates obtained under high pressure. **Food hydrocolloids**, v. 23, p. 593-599, 2009.
- DE BOISSIEU, D.; DUPONT, C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. **J Pediatr.**, v. 156, p. 119 – 120, 2000.
- DE BOISSIEU, D.; DUPONT, C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. **J Pediatr.**, v. 141, p. 271 – 273, 2002
- DE BOISSIEU, D.; DUPONT, C. Allergie au lait de vache non IgE-médiée. **Archives de pédiatrie**, v. 13, n. 11, p. 1471 – 1473, 2006.
- DIAS, A.; SANTOS, A.; PINHEIRO, J. A. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. **Allergol Immunopathol**, v. 38, n. 1, p. 8-12, 2010.
- DONKOR, O. N.; SHAH, N. P.; APOSTOLOPOULOS, V.; VASILJEVIC, T. Development of allergic responses related to microorganisms exposure in early life. **International Dairy Journal**, v. 20, n. 6, p. 373-385, 2010.
- DRUNKLER, D. A.; SENE, L.; FARIÑA, L. O. Probióticos, prebióticos e simbióticos: alimentos funcionais em ascensão. **Rev. Instit. Lat. Cândido Tostes**, v. 60, n. 343, p. 29 – 46, 2005.
- DUMOND, P.; MORISSET, M.; SERGEANT, P.; KANNY, G. Allergie alimentaire au lait de vache ou intolerance au lactose? **Journal de pédiatrie et de puériculture**, v. 19, p. 256-260, 2006.
- EHN, B. M.; EKSTRAND, B.; BENGTTSSON, U.; AHLSTEDT, S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's

- milk allergen b-lactoglobulin. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, p. 1398-1403, 2004.
- EL-AGAMY, E.I. The challenge of cow milk protein allergy. **Small Rum. Res.**, v. 68, n. 1-2, p. 64 – 72, 2007.
- EXL, B-M.; FRITSCHÉ, R. Cow's milk protein allergy and possible means for its prevention. **Nutr. Res.**, v.17, n. 7/8, p. 642-651, 2001.
- FIOCCHI, A.; TRAVAINI, M.; D'AURIA, E.; BANDERALI, G.; BERNARDO, L.; RIVA, E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. **Clin Exp. Allergy**, v. 33, p. 1576-1580, 2003.
- FOX, A. T. Adverse reactions to cow's milk. **Pediatrics and child health**. 17:7, p. 288-294, 2007.
- FRIEDMAN, M.; BRANDON, D. L. Nutritional and health benefits of soy proteins. **J. Agric. Food Chem.**, v. 49, n. 3, p. 1069-1086, 2001.
- HAENLEIN, G. F. W. Goat milk in human nutrition. **Small Rum. Res.**, v. 51, n. 2, p. 155-163, 2004.
- HILL, D. J.; HEINE, R. G.; CAMERON, D. J. S.; FRANCIS, D. E. M.; BINES, J. E. The natural history of intolerance to soy and extensively hydrolyzed formula in infants with multiple food protein intolerance. **J. Pediatrics**, v. 135, n. 1, p. 118 – 121, 1999.
- HOJSAK, I.; KLJAIC-TURKALJ, M.; MISAK, Z.; KOLACEK, S. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. **Clin. Nutr.**, v. 25, p. 533 – 536, 2006.
- HOL, J.; VAN LEER, E. H. G.; SCHUURMAN, B. E. E.; DE RUITER, L. F.; SAMSOM, J. N.; HOP, W.; NEIJENS, H. J.; JONGSTE, J. C. DE; NIEUWENHUIS, E. E. S. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, p. 1448-1454, 2008.
- HOST, A. Frequence of cow's milk allergy in childhood. **Ann Allergy Astha Immunol.**, v. 89(suppl.), p. 33-37, 2002.
- IBERO, M.; BONÉ, J.; MARTÍN, B.; MARTÍNEZ, J. Evaluation of an extensively hydrolysed casein formula (Damira2000s) in children with allergy to cow's milk proteins. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v. 38, n. 2, p. 60-68, 2010.
- ISOLAURI, E. Cow-milk allergy. **Environ. Toxicol. Phar.**, v. 4, p. 137-141, 1997.
- JAVIER- IZQUIERDO, F.; PEÑAS, E.; BAEZA, M. L.; GOMEZ, R. Effects of combined microwave and enzymatic treatments on the hydrolysis and immunoreactivity of dairy whey proteins. **International Dairy Journal**, v. 18, p. 918-922, 2008.
- KLEBER, N.; MAIER, S.; HINRICH, J. Antigenic response of bovine  $\beta$ -lactoglobulin influenced by ultra-high pressure treatment and temperature. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 8, p. 39 – 45, 2007.
- KLEMOLA, T.; VANTO, T.; JUNTUNEN-BACKMAN, K.; KALIMO, K.; KORPELA, R.; VARJONEN, E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. **J. Pediatrics**, v. 140, p. 219-224, 2002.
- LAM, H-Y.; VAN HOFFEN, E.; MICHELSEN, A.; GUIKERS, K.; VAN DER TAS, C. H. W.; BRUIJNZEEL-KOONEN, C. A. F. M.; KNULST, A. C. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein

- and whey proteins are involved. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 38, p. 995–1002, 2008.
- LUIZ, M. T. B.; HENN, R.; DRUNKLER, D. A.; FETT, R.. Leite de cabra: hipoalergenicidade, composição química e aspectos nutricionais. **Rev. Inst. Lat. Cândido Tostes**, v. 54, n. 306, p. 23 – 31, 1999.
- MAIER, I.; OKUN, V. M.; PITTNER, F.; LINDNER, W. Changes in peptic digestibility of bovine  $\beta$ -lactoglobulin as a result of food processing studied by capillary electrophoresis and immunochemical methods. **J. Chromatogr. B**, v. 841, p. 160–167, 2006.
- MARTORELL, A.; PLAZA, A. M.; BONÉ, J.; NEVOT, S.; ARA, M. C. G.; ECHEVERRIA, L. *et al.* Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. **Allergologia et immunopathologia**, v. 34, n. 2, p. 46 – 53, 2006.
- MERRITT, R. J.; JENKS, B. H. Safety of Soy-Based Infant Formulas Containing Isoflavones: The Clinical Evidence. **J. Nutr.**, v. 134, p. 1220S–1224S, 2004.
- MICHALSKI, M. C.; JANUEL, C. Does homogenization affect the human health properties of cow's milk? **Trends Food Sci. Tech.**, v. 17, p. 423 – 437, 2006.
- MOLKHOUS, P. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, v. 17, p. 249 – 253, 2004.
- MURARO, M. A. Soy and other protein sources. **Pediatr. Allergy Immunol.**, v. 12, p. 85 – 90, 2001.
- NAUTA, A. J.; ENGELS, F.; KNIPPELS, L. M.; GARSSSEN, J.; NIJKAMP, F. P.; REDEGELD, F. A. Mechanisms of allergy and asthma. **European Journal of Pharmacology**, v. 585, p. 354-360, 2008.
- NIGGEMANN, B.; BINDER, C.; DUPONT, C.; HADJI, S.; ARVOLA, T.; ISOLAURI, E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 12, p. 78-82, 2001.
- NOGUEIRA, M. H. L. Caracterização e utilização do leite de cabra no desenvolvimento de alimentos hipoalergênicos (dissertação). Viçosa (MG): Universidade Federal de Viçosa; 1990.
- NOWAK-WĘGRZYN, A.; BLOOM, K.; SICHERER, S. H.; SHREFFLER, W. G.; NOONE, S.; WANICH, N.; SAMPSON, H. A. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. **J. Allergy Clin Immunol**, v. 122, n. 2., p. 342-347, 2008.
- ORTOLANI, C.; PASTORELLO, E. A. Food allergies and food intolerances. **Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 20, n. 3, p. 467 – 483, 2006.
- PAUPE, J.; PATY, E.; BLIC, J.; SCHEINMANN, P. L'allergie au lait de vache du nourrisson. **Rev Fr Allergol Immunol Clin.**, v. 41, p. 424-436, 2001.
- PESCUMA, M.; HÉBERT, E. M.; MOZZI, F.; VALDEZ, G. F. Whey fermentation by thermophilic lactic acid bacteria: evolution of carbohydrates and protein content. **Food microbiology**, v. 25, p. 442-451, 2008.
- PINA, D. I.; CARNICEB, R. T.; ZANDUETAB, M. C. Empleo de leche de cabra en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. **An Pediatr.**, v. 59, n. 2, p. 138 – 142, 2003.
- POHJAVUORI, E.; VILJANEM, M.; KORPELA, R.; KUITUNEN, M.; TIITTANEN, M.; VAARALA, O. *et al.* *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN- $\gamma$  production in infants with cow's milk allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, p. 131-136, 2004.

- PRIOULT, G.; PECUQUET, S.; FLISS, I. Allergenicity of acidic peptides from bovine  $\beta$ -lactoglobulin is reduced by hydrolysis with *Bifidobacterium lactis* NCC362 enzymes. **Int. Dairy J.**, v. 15, n. 5, p. 439 – 448, 2005.
- RIBEIRO, A. C.; RIBEIRO, S. D. A. Specialty products made from goat milk. **Small Ruminant Research**, v. 89, p. 225 – 233, 2010.
- RING, J.; BROCKOW, K.; BEHRENDT, H. Adverse reactions to foods. **J. Chromatogr. B**, v. 756, p.3-10, 2001.
- ROZENFELD, P.; DOCENA, G. H.; AÑÓN, M. C.; FOSSATI, C. A. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's Milk. **Clin Exp Immunol**, v. 130, p. 49-58, 2002.
- RYTKÖNEN, J.; KARTTUNEN, T. J.; KARTTUNEN, R.; VALKONEN, K. H.; JENMALM, M. C.; ALATOSSAVA, T. *et al.* Effect of heat denaturation on beta-lactoglobulin-induced gastrointestinal sensitization in rats: denatured BLG induces a more intensive local immunologic response than native BLG. **Pediatr Allergy Immunol.**, v. 13, p. 269 – 277, 2002.
- SAMPSON, H. A. Update on food allergy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 113, p. 805 – 819, 2004.
- SATHE, S.; TEUBER, S.; ROUX, K. H. Effects of food processing on the stability of food allergens. **Biotechnol. Adv.**, v. 23, p. 423 – 429, 2005.
- SAVAGE, J. H.; KAEDING, A. J.; MATSUI, E. C.; WOOD, R. A. The natural history of soy allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 125, p. 683-686, 2010.
- SCHEINBACH, S. Probiotics: functionality and commercial status. **Biotechnol. Adv.**, v. 16, n. 3, p. 581 – 608, 1998.
- SEIDMAN, E. G.; SINGER, S. Therapeutic modalities for cow's milk allergy. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 90, p. 104 – 111, 2003.
- SÉLO, I.; CLÉMENT, G.; BERNARD, H.; CHATEL, J.-M.; CRÉMINON, C.; PELTRE, G. *et al.* Allergy to bovine  $\beta$ -lactoglobulin: specificity of human IgE to tryptic peptides. **Clin. Exp. Allergy**, v. 29, p. 1055 – 1063, 1999.
- SHEK, L. P. C.; BARDINA, L.; CASTRO, R.; SAMPSON, H. A.; BEYER, K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non IgE-mediated disorders. **Allergy.**, v. 60, p.912-919, 2005.
- SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 117, p. S470-475, 2006.
- SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v. 125, p. S116-125, 2010.
- SILANIKOVE, N.; LEITNER, G.; MERIN, U.; PROSSER, C. G. Recent advances in exploiting goat's milk: Quality, safety and production aspects. **Small Ruminant Research**, v. 89, p. 110-124, 2010.
- SONG, C. Y.; CHEN, W. L.; YANG, M. C.; HUANG, J.P.; MAO, S. J. T. Epitope mapping of a monoclonal antibody specific to bovine dry milk. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 5, p. 3574-3582, 2005.
- TANABE, S.; TESAKI, S.; WATANABE, J.; FUKUSHI, E.; SONOYAMA, K.; KAWABATA, J. Isolation and structural elucidation of a peptide derived from Edam cheese that inhibits  $\beta$ -lactoglobulin transport. **J. Dairy Sci.**, v. 86, n. 2, p. 464 – 468, 2003.
- TAVARES, B.; PEREIRA, C.; RODRIGUES, F.; LOUREIRO, G.; CHIEIRA, C. Goat's milk allergy. **Allergol et Immunopathol**, v. 35, n. 3, p. 113-116, 2007.

- TURCK, D. Soy protein for infant feeding: what do we know? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 10, p. 360–365, 2007.
- VON BERG, A.; FILIPIAK-PITTRROFF, B.; KRÄMER, U.; LINK, E.; BOLLRATH, C.; BROCKOW, I.; KOLETZKO, S.; GRÜBL, A.; HEINRICH, J.; WICHMANN, H.-E.; BAUER, C.-P.; REINHARDT, D.; BERDEL, D. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 6, p. 1442-1447, 2008.
- WAL, J. M. Bovine milk allergenicity. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 93, p. S2-S11, 2004.
- WAL, J. M. Cow's milk proteins/allergens. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 89, p. 3 – 10, 2002
- ZEIGER, R. S.; SAMPSON, H. A.; BOCK, S. A.; BURKS, A. W. JR.; HARDEN, K.; NOONE, S. *et al.* Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. **J. Pediatrics**, v. 134, p. 614 – 622, 1999.
- ZHENG, H.; SHEN, X.; BU, G.; LUO, Y. Effects of pH, temperature and enzyme-to-substrate ratio on the antigenicity of whey protein hydrolysates prepared by Alcalase. **International Dairy Journal**, 18 (2008) 1028-1033.