

## Uso de fórmulas à base de soja na alergia à proteína do leite de vaca

*Use of soy protein-based formulas in cow's milk protein allergy*

**Glauce Hiromi Yonamine<sup>1</sup>, Ana Paula Beltran Moschione Castro<sup>2</sup>,  
Antonio Carlos Pastorino<sup>2</sup>, Cristina Miuki Abe Jacob<sup>3</sup>**

### Resumo

**Objetivo:** Revisar a utilização de fórmulas à base de soja na alergia à proteína do leite de vaca. Na prática clínica, em casos específicos, as fórmulas à base de soja podem ser utilizadas como substitutas do leite de vaca. Entretanto, nos últimos anos, alguns questionamentos têm surgido com relação aos efeitos adversos da soja em longo prazo.

**Fonte de dados:** Levantamento bibliográfico nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e SciELO, de artigos publicados nos últimos 15 anos, sendo incluídos artigos da lista de referências dos selecionados ou outros artigos importantes para a prática clínica.

**Sínteses dos dados:** Nessa revisão são destacadas as principais características da soja e das fórmulas de soja, o risco de desenvolvimento de alergia à soja e a outros alimentos, possíveis efeitos sobre o estado nutricional e potenciais riscos à saúde e as indicações para o uso das fórmulas de soja.

**Conclusão:** A presente revisão ressalta a recente preocupação com o uso das fórmulas soja. Apesar de sua indicação em casos de alergia à proteína do leite de vaca IgE-mediada, para crianças acima de seis meses, devido ao custo e palatabilidade, ainda se desconhecem os possíveis efeitos adversos em longo prazo, especialmente o efeito do alto conteúdo de fitoestrógenos.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(5):187-192:* Hipersensibilidade a leite, hipersensibilidade alimentar, leite de soja, fitoestrógenos, proteínas de soja, fórmulas infantis.

### Introdução

As reações adversas a alimentos têm aumentado nos últimos anos. Dados de uma pesquisa nacional dos Estados Unidos revelam que 3,9% das crianças menores de 18 anos relataram apresentar alergia alimentar em 2007, o que representa um aumento de 18% de 1997 a 2007<sup>1</sup>. O leite de vaca (LV) corresponde ao principal alimento causador das alergias alimentares em pediatria. Outros alimentos responsáveis pela maioria das reações incluem ovo, amendoim, frutas oleaginosas, frutos do mar, peixes, trigo e soja<sup>2</sup>.

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma reação adversa a esse alimento, com envolvimento de sistema imune,

### Abstract

**Objective:** To review the use of soy protein-based formulas in cow's milk protein allergy. In clinical practice, in specific cases, soy-based formulas may be used as substitutes for cow's milk. However, in recent years, some questions have arisen regarding adverse effects of soy in the long term.

**Sources:** Searches in PubMed, MEDLINE, LILACS and SciELO database, for articles published in the last 15 years. Articles in the reference list of the selected studies or other relevant papers to clinical practice we also included.

**Data synthesis:** This review highlights the key characteristics of soybeans and soy formula, the risk of developing allergy to soy and other foods, possible effects on nutritional status and potential health risks and indications for the use of soy formula.

**Conclusion:** This review emphasizes the recent concern about the use of soy formulas. Despite its applicability in IgE-mediated cow's milk protein allergy, for children over 6 months, due to cost and palatability, the possible adverse effects in the long term are still unknown, especially the effect of high content of phytoestrogens.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(5):187-192:* Milk hypersensitivity, food hypersensitivity, soy milk, phytoestrogens, soybean proteins, infant formulas.

tanto por mecanismos mediados pela imunoglobulina E (IgE) como por mecanismos imunológicos não IgE-mediados. Essas reações ocorrem em crianças geneticamente predispostas, com o aparecimento de sintomas cutâneos, gastrintestinais, respiratórios e/ou sistêmicos após a ingestão deste alimento ou de seus derivados<sup>3</sup>.

O tratamento consiste na exclusão total do LV e seus derivados e na utilização de substitutos adequados. A escolha do substituto depende da idade da criança, do tipo de manifestação clínica (IgE ou não-IgE mediada), palatabilidade, características nutricionais, segurança e custo<sup>4</sup>.

1. Mestre em Ciências pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Nutricionista das Unidades de Alergia e Imunologia e Gastroenterologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.
2. Doutor em Ciências pela FMUSP. Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP.
3. Professora associada do Departamento da Faculdade de Medicina da USP. Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP.

Em casos específicos, está indicado o uso de fórmulas à base de soja (FS), entretanto, nos últimos anos, têm surgido alguns questionamentos com relação aos efeitos adversos da soja em longo prazo, que merecem uma revisão da literatura<sup>5,6</sup>.

Diante do exposto, esta revisão tem como objetivo discutir o uso das FS em pacientes com APLV.

### Método

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Medline, SciELO e LILACS, utilizando-se os descritores: "soy foods" ou "soy milk" e "food hypersensitivity"; "isoflavones" e "infant"; "phytoestrogens" e "infant"; e "soy formula". Selecionaram-se artigos publicados nos últimos 15 anos, em português ou inglês, de acordo com sua importância e pertinência ao assunto. Também foram incluídas fontes da lista de referências dos artigos selecionados ou consideradas importantes pelos autores, devido ao seu uso na prática clínica.

### Composição nutricional

A soja contém até 48% de proteínas, entretanto o baixo conteúdo de metionina limita o seu valor nutricional, o qual é inferior ao da proteína do LV. Com o processamento da soja em farinha ocorre uma melhora da sua digestibilidade e destruição de parte dos fatores anti-nutricionais (por exemplo, inibidores de enzimas digestivas e lecitinas)<sup>7</sup>.

As FS atuais utilizam como fonte proteica a proteína isolada de soja e são acrescidas de L-metionina, L-carnitina e taurina, fornecendo um conteúdo proteico superior ao das fórmulas à base de LV, para compensar o menor valor biológico<sup>8,9</sup>. Os lipídios são derivados de uma mistura de óleos vegetais e os carboidratos são compostos de maltodextrina, sólidos de xarope de milho e, em alguns casos, de sacarose<sup>10</sup>. O conteúdo de cálcio e fósforo é maior do que àquele presente nas fórmulas à base de LV para garantir a mineralização óssea adequada. Além disso, as fórmulas são acrescidas de ferro e zinco, devido à sua baixa biodisponibilidade, já que os fitatos presentes na fórmula interferem na sua absorção<sup>6,10</sup>. É importante ressaltar que estas características das FS as diferenciam de bebidas à base de soja usualmente comercializadas como "leite de soja", pois estes últimos não atendem as necessidades nutricionais de lactentes.

### Desenvolvimento de alergia à soja e a outros alimentos

A soja está na lista dos 8 alimentos mais alergênicos, entretanto, em geral, os estudos demonstram que a reatividade alérgica é menor em comparação aos outros alimentos mais alergênicos. Além disso, a dose mínima necessária para provocar reações parece ser aproximadamente 100 vezes maior, sendo extremamente raro o aparecimento de reações graves<sup>11</sup>.

A prevalência de alergia à soja é baixa. Uma revisão sistemática realizada por Zuidmeer et al.<sup>12</sup> constatou as mais

altas estimativas de prevalência de alergia à soja em adultos e adolescentes suecos, atingindo quase 3% desta população quando avaliada pela presença de IgE específica e 1,3% pela auto percepção. Em todos os estudos de outros países revistos pelo mesmo autor, a prevalência foi bem inferior a 1%, independente do método utilizado ou da idade<sup>12</sup>.

Os estudos sobre o risco de desenvolvimento de alergia à soja em pacientes com APLV demonstraram que a FS era bem tolerada em pacientes com APLV IgE mediada, com prevalência de alergia concomitante à soja variando de 11% a 14%. Evidências de maior risco de reações adversas em menores de seis meses contra-indicaram a fórmula para crianças desta faixa etária<sup>13,14</sup>.

Klemola et al.<sup>15</sup> constataram que o uso de fórmula de soja nos dois primeiros anos de vida em crianças com APLV não aumentou o risco de sensibilização ou alergia a amendoim até os quatro anos de idade. Outro estudo também demonstrou que o consumo de soja não aumenta o risco de sensibilização a amendoim, mas que a história pessoal ou familiar de APLV tem associação com o risco de sensibilização a amendoim, podendo ser considerado um fator de confusão<sup>16</sup>.

### Efeitos sobre o estado nutricional

A FS foi desenvolvida para atender todas as necessidades nutricionais do recém nascido a termo e diversos estudos demonstram que esta promove ganho de peso, crescimento e mineralização óssea semelhante à de crianças alimentadas com fórmula à base de LV, mas não apresentam qualquer vantagem nutricional<sup>5,6,17</sup>.

Seppo et al.<sup>18</sup> realizaram um estudo com 168 lactentes com APLV, divididos aleatoriamente entre dois grupos: um grupo recebeu FS (n = 84) e outro grupo recebeu fórmula extensamente hidrolisada à base de soro (n = 84). A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio de exames laboratoriais (ao início, com 1 ano e 2 anos de idade) e dados de peso e estatura (com 0, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36 e 48 meses). Os autores verificaram que os exames laboratoriais e o crescimento apresentaram-se de acordo com a curva de referência finlandesa nos dois grupos e, portanto, concluíram que a escolha da fórmula pode ser realizada conforme a tolerância do paciente e custo. Contudo, o estudo não avaliou índices relacionados ao metabolismo de proteínas, como concentração de proteínas séricas totais, albumina, pré-albumina e concentração de nitrogênio ureico, os quais são importantes para avaliar o aproveitamento do conteúdo proteico da fórmula, bem como a possibilidade de oferta excessiva de proteínas<sup>19</sup>.

Outro estudo, espanhol, observacional, longitudinal e retrospectivo com 141 lactentes com APLV, avaliou o escore z de peso e estatura ao nascimento, na primeira consulta, com um ano e dois anos de idade. Como substituto do LV, foram utilizadas fórmulas extensamente hidrolisadas ou FS. Os resultados demonstraram que as crianças ganharam peso e cresceram de acordo com a população espanhola de referência, mas que a presença de outras alergias alimentares, dermatite atópica ou chiado parecem ser fatores que interferem negativamente sobre o estado nutricional<sup>20</sup>.

Portanto, em relação ao efeito sobre o estado nutricional, as FS são consideradas seguras para uso em recém nascido de termo. Entretanto, não estão indicadas para uso em recém-nascidos prematuros, pois existem evidências de baixo ganho de peso e de níveis séricos de proteínas totais e albumina diminuídos<sup>5,9</sup>, além do risco de mineralização óssea inadequada<sup>6</sup>.

**Efeitos adversos à saúde**

Nos últimos anos foram publicadas diversas revisões que discutem os potenciais efeitos adversos do uso das FS, especialmente quanto ao conteúdo de fitatos, alumínio, manganês e fitoestrógenos (Tabela 1)<sup>5,6,9,21,22-24</sup>. Dados para outras variáveis de desfecho são limitados, mas sugerem que não há alteração na acuidade visual, desenvolvimento cognitivo, resposta a vacinas e número de células do sistema imune<sup>25</sup>.

De todos os possíveis efeitos adversos, destaca-se a preocupação em relação aos fitoestrógenos. As FS contêm fitoestrógenos da classe das isoflavonas, em maior quantidade a genisteína (63%) e a daidzeína (27%)<sup>26</sup>. A genisteína tem uma estrutura semelhante à do 17 beta-estradiol, liga-se aos receptores de estrogênio alfa e beta e às globulinas ligadoras de hormônios sexuais, apresentando atividade estrogênica e antiestrogênica, esta última por competir pelo receptor do estradiol<sup>27</sup>.

Existem dois aspectos potencialmente problemáticos e bem documentados pela literatura relacionados aos lactentes alimentados com FS, os quais correspondem ao nível de isoflavona circulante e ao padrão de exposição à isoflavonas durante a vida<sup>22</sup>.

Em primeiro lugar, sabe-se que o nível de ingestão de isoflavonas é bastante elevado. Setchell et al.<sup>28</sup> verificaram que o conteúdo de isoflavonas em fórmulas de soja está entre 32 e 47 mcg/mL e que um lactente de quatro meses consumiria 6 a 9,0 mg/kg/dia de isoflavonas totais, quantidade 6 a 11 vezes superior à dose que afeta a regulação hormonal do ciclo menstrual de mulheres consumidoras de soja.

Genovese e Lajolo<sup>29</sup> analisaram as FS disponíveis no mercado brasileiro quanto ao conteúdo de isoflavonas (Tabela 2). Ao calcular a ingestão diária de isoflavonas, baseando-se na recomendação do fabricante, estes autores verificaram que o consumo pode variar de 5,9 a 35 mg por dia de acordo com o produto e a idade. Considerando-se o peso médio para cada idade, obtiveram um valor aproximado de ingestão diária (Tabela 3). Mesmo comparando-se com a população japonesa adulta, que consome grandes quantidades de isoflavonas (0,4 mg/kg/dia para o adulto de 70 kg), observa-se que a ingestão pode ser considerada elevada.

Em segundo lugar, está comprovado que os lactentes são capazes de digerir, absorver e excretar genisteína e daidzeína com a mesma eficiência de adultos consumindo produtos de soja<sup>30</sup>. Os níveis de isoflavonas circulantes são

**Tabela 1 -** Componentes da fórmula de soja e possíveis efeitos adversos

Componentes das fórmulas de soja	Quantidade presente na fórmula	Possíveis efeitos adversos
Fitatos	1-2%	- Diminuição da absorção de ferro, zinco e cobre - Interferência no metabolismo do iodo - Lactentes com hipotireoidismo congênito podem necessitar de aumento da dose de levotiroxina para normalização da função tireoideana
Manganês	200-300 mcg (leite materno: 3-8 mcg e leite de vaca: 50-100 mcg)	- Toxicidade? - Comprometimento do sistema nervoso central?
Alumínio (proveniente do equipamento usado para a produção da fórmula e dos sais minerais acrescidos)	500-2.400 mcg/L (leite materno: 4-65 mcg/L e fórmula à base de leite de vaca: 15-400 mcg/L)	- A ingestão não ultrapassa o limite máximo tolerável de 1 mg/kg, entretanto o consumo é alto e não se sabe quais as consequências em longo prazo
Fitoestrógenos	17,5-47 mcg/mL (leite materno: 1,6-13,6 mcg/L e leite de vaca: 0,1-5 mcg/L)	- Desenvolvimento puberal precoce? - Infertilidade em carneiros - Susceptibilidade a cânceres sensíveis a hormônios (por exemplo: mama, uterino e endometrial) - Comprometimento do sistema imunológico (diminuição do peso do timo em até 80% em ratas adultas ovariectomizadas após genisteína subcutânea)

Fonte: Bennetts et al. (1946)<sup>23</sup>, Muraro (2001)<sup>21</sup>, Yellayi et al. (2002)<sup>24</sup>, Agostoni et al. (2006)<sup>5</sup>, Turck (2007)<sup>9</sup>, Bhatia et al. (2008)<sup>6</sup>, Badger et al. (2009)<sup>22</sup>.

**Tabela 2** - Conteúdo total de isoflavonas (mg/100 g pó) em fórmulas de soja, expresso como agliconas (não conjugadas à glicose)\*

Fórmula	Proteína (%)	Total de isoflavona (mg/100g)
Alsoy (atual Nansoy)	14,0	7,4±0,3 <sup>a</sup>
Aptamil soja 1	14,2	14,3±0,4 <sup>b</sup>
Aptamil soja 2	15,4	13,7±0,5 <sup>b</sup>
Nursoy	14,0	11,8±0,4 <sup>c</sup>
Pregomin	13,3	7,4±0,1 <sup>a</sup>
Prosobee	15,6	20,3±0,5 <sup>d</sup>

\* Resultados são expressos como média±desvio padrão (n=3). Médias com letras iguais (a ou b) não são significativamente diferentes. Médias com letras diferentes mostram significância (p < 0,05). Fonte: Genovese e Lajolo (2002)<sup>29</sup>.

**Tabela 3** - Estimativa de ingestão de isoflavonas de acordo com a idade em crianças em uso de FS, de acordo com instruções de consumo do fabricante

Idade	Ingestão de isoflavonas por dia (mg/kg)
0-2 semanas	2,0-6,1
2-8 semanas	1,7-6,6
2-3 meses	1,6-5,2
3-6 meses	1,4-5,4

Fonte: Adaptado de Genovese e Lajolo (2002)<sup>29</sup>.

mantidos altos e estáveis, pela alta capacidade de absorção e exposição regular aos fitoestrógenos, podendo ser 13.000 a 22.000 vezes superior às concentrações plasmáticas de estradiol ao início da vida e muito superiores ao de adultos japoneses consumidores de soja (552-1.775 ng/mL *versus* 40-240 ng/mL)<sup>28,31</sup>.

Em relação ao padrão de exposição, Knight et al.<sup>32</sup> verificaram que a exposição às isoflavonas é bem superior para lactentes consumindo FS do que fórmula à base de LV ou LV, contudo o consumo não ultrapassa o de adultos consumidores de soja, bem como o de gestantes consumidoras de soja e seus fetos, sugerindo que estes níveis de consumo estão dentro da faixa de normalidade fisiológica. Os autores exemplificam que a população japonesa, chinesa e adventista do sétimo dia, têm como hábitos introduzir alimentos complementares ricos em isoflavonas (por ex. tofu, missô, tempeh) entre seis e 12 meses de idade e que não há qualquer evidência de efeito deletério para o sistema reprodutivo ou endócrino, em comparação com a população ocidental. Na verdade, é possível que haja até um efeito benéfico, como por exemplo, o controle no metabolismo de lipoproteínas. As evidências dos benefícios à saúde para pessoas que adotam o padrão de consumo típico de populações consumidoras de grande quantidade de soja durante toda a vida (por exemplo, asiáticos) estão mais bem estabelecidas, entretanto faltam informações sobre as consequências do alto consumo pontual de soja, como ocorre com os lactentes alimentados com FS<sup>22</sup>.

Apesar destas evidências bem estabelecidas pelos estudos, ainda faltam comprovações de que os altos níveis circulantes de isoflavonas exercem efeitos deletérios em humanos. Sabe-se que a estrogenicidade da genisteína é de apenas 1/1.000 a 1/10.000 em relação à do 17 beta-estradiol<sup>9</sup>. Se for comparada a ingestão de genisteína (5 mg/kg/dia) com o que seria equivalente à ingestão de pílulas anticoncepcionais modernas (0,4 – 1 mcg/kg/dia de ingestão de estrógenos para mulheres de 50 kg), isto poderia equivaler até a cinco pílulas anticoncepcionais por dia, o que seria uma exposição relevante para possíveis efeitos adversos<sup>33</sup>. Entretanto, Knight et al.<sup>32</sup> afirmam que a exposição de lactentes a leite de vaca obtido de vacas grávidas ou a leite de mães que tomam anticoncepcional com altas doses de esteroides pode ter efeito estrogênico superior à exposição à isoflavonas. Contudo, não existe qualquer evidência de efeitos adversos nestes casos até o momento.

Até o presente levantamento bibliográfico, a maioria dos estudos que observaram efeitos adversos foram realizados *in vitro* ou com animais que receberam fitoquímicos da soja por via oral ou injetável, o que não permite extrapolações<sup>22</sup>. Primeiramente, porque não é possível comparar o uso de isoflavonas puras utilizadas em experimentos em animais com a ingestão de uma mistura de compostos complexos, incluindo lignanas e fitatos, que podem alterar a absorção ou metabolismo das isoflavonas. Em segundo lugar, porque a distribuição dos receptores de estrógeno nos tecidos pode ser diferente em animais e em humanos<sup>33</sup>. E em terceiro lugar, porque a maturação dos roedores é aproximadamente 70 vezes mais rápida do que em humanos, o que sugere uma maior susceptibilidade do sistema reprodutivo imaturo aos efeitos da exposição aos fitoestrógenos<sup>32</sup>.

Existem poucos estudos em humanos, os quais não foram realizados prospectivamente, por um longo período de tempo e apresentam resultados ainda divergentes, não permitindo estabelecer quaisquer conclusões sobre os possíveis efeitos adversos.

Um estudo caso-controle pareado de meninas em Porto Rico (n=120 pares) com telarca precoce (desenvolvimento da mama antes dos 8 anos de idade), investigou os fatores possivelmente envolvidos e verificou uma associação significativa entre aquelas apresentaram telarca antes dos dois anos e consumo de FS, história materna de cisto ovariano e consumo de vários tipos de carnes. Entretanto, os autores afirmam que outros fatores não avaliados no estudo também podem estar envolvidos, já que em mais de 50% dos casos de telarca precoce, não houve exposição a nenhum dos fatores de risco avaliados<sup>34</sup>.

Um estudo transversal com 694 meninas, entre três e 24 meses, acompanhadas em clínicas de pediatria geral, demonstrou que a presença de broto mamário aos dois anos foi mais prevalente nas meninas que receberam FS do que entre as amamentadas ou que receberam fórmula à base de LV (22% *versus* 10,3%; p = 0,02)<sup>35</sup>.

O estudo de Gilchrist et al.<sup>36</sup> avaliou os órgãos reprodutivos, por ultrassonografia, de crianças de quatro meses, recebendo FS (n=39), leite materno (n=40) ou fórmula à base de LV (n=41). Os resultados não demonstram que a FS

exerceu efeito estrogênico sobre o tecido mamário, útero, ovário, próstata ou testículo.

O único estudo que analisou os efeitos em longo prazo em humanos foi o estudo de Strom et al.<sup>37</sup>, o qual avaliou retrospectivamente os adultos que receberam FS ou fórmula à base de LV enquanto lactentes. Os resultados demonstraram um pequeno aumento da duração da menstruação (8h a mais, sem aumento do fluxo) e maior desconforto menstrual entre as mulheres que receberam FS, mas os autores concluíram que não houve comprometimento para a saúde em geral ou para o sistema reprodutivo.

Este estudo recebeu críticas e apresenta como limitações a idade (em torno dos 30 anos) e o número de participantes (120 homens e 128 mulheres), impedindo a conclusão sobre possíveis efeitos adversos mais tardios ou a detecção de diferenças significantes entre os grupos devido ao número insuficiente de participantes. Além disso, a aplicação de entrevistas pode não ser o método mais sensível para avaliar a função endócrina e as alterações menstruais poderiam possivelmente corresponder a um sinal de endometriose ou fibrose uterina. Portanto, não é possível concluir apenas por este estudo sobre a segurança da FS<sup>22,33,38</sup>.

Por outro lado, existem evidências de benefícios do uso de FS e redução do risco de câncer de mama<sup>39</sup>. Entretanto, ainda se desconhece a dose, o tempo de administração e o tipo de fitoestrógeno necessário para se obter um efeito benéfico ou adverso. É possível que exista um período do desenvolvimento em que os fitoestrógenos possam atuar preventivamente em relação ao câncer, mas que a exposição fora desta "janela de oportunidade" ou em diferentes doses possa ser prejudicial em longo prazo<sup>40</sup>.

### Indicações para o uso das fórmulas de soja

As FS começaram a ser utilizadas como substitutas do LV em 1929, e apresentavam-se como única alternativa de tratamento da APLV até o desenvolvimento das fórmulas extensamente hidrolisadas na década de 90. As vantagens da FS em relação às fórmulas hidrolisadas são o sabor, o custo e a ausência de PLV<sup>41</sup>.

Em um primeiro posicionamento sobre o uso de fórmulas infantis na APLV, a Academia Americana de Pediatria (AAP) considerava o uso de FS para crianças com alergia IgE-mediada e maiores de seis meses. Já as Sociedades Europeias de Alergia e Imunologia (ESPACI) e de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) não diferenciavam o tratamento para as formas IgE-mediadas e não IgE-mediadas, recomendando apenas o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas como primeira opção de tratamento<sup>42</sup>.

Em 2006, o ESPGHAN publicou um comentário sobre o uso das FS, recomendando que a fórmula seja utilizada apenas em situações específicas, devido às possíveis desvantagens nutricionais e pelo alto conteúdo de fitatos, alumínio e fitoestrógenos e seus possíveis efeitos adversos. O comitê recomenda que o tratamento seja instituído com fórmulas extensamente hidrolisadas. Entretanto, nos casos de APLV em crianças acima de seis meses, em que a fórmula de soja seja utilizada devido ao menor custo e melhor aceitação, deve-se avaliar a tolerância à soja<sup>5</sup>.

Outro artigo de revisão semelhante foi publicado em 2007 por um dos membros do comitê de nutrição do ESPGHAN. Neste artigo, o autor coloca que a Agência de Segurança Alimentar da França desencoraja o uso de qualquer produto à base de soja para crianças abaixo de três anos e recomenda um limite máximo diário de ingestão de 1 mg de isoflavona por quilo de peso para crianças maiores e adultos<sup>9</sup>.

A AAP modificou o seu posicionamento em relação à recomendação do uso de fórmulas de soja em 2008 e adotou a mesma recomendação das Sociedades Europeias, em vista dos possíveis efeitos adversos da FS<sup>6</sup>.

Apesar disso, o consenso Australiano ainda sugere que as FS podem ser utilizadas como primeira opção de tratamento para lactentes maiores de seis meses de idade com reações imediatas ou para aqueles com sintomas gastrointestinais ou dermatite atópica sem déficit de crescimento<sup>43</sup>.

O Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar<sup>4</sup>, documento elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia recomenda o uso de fórmulas de soja para crianças com APLV IgE mediada e maiores de seis meses de idade. Em São Paulo, existe um programa de dispensação de fórmulas infantis especiais pelo governo do Estado, o qual segue esta mesma recomendação<sup>44</sup>.

No último ano, a Organização Mundial de Alergia publicou diretrizes para o diagnóstico e tratamento da APLV, as quais foram estratificadas em graus de recomendação de acordo com as evidências da literatura, demonstrando a relevância da publicação. Neste documento, para as APLV IgE mediadas, o grupo de especialistas não recomenda o uso da FS nos primeiros seis meses de vida, devido aos riscos de eventos adversos. Preferencialmente, devem ser utilizadas fórmulas extensamente hidrolisadas, para evitar reações adversas à soja. Contudo, essas fórmulas apresentam menor aceitação e maior custo, sendo que este último fator pode ser relevante em algumas regiões<sup>45</sup>.

Em relação à prevenção de alergias, é consenso de que as FS não estão indicadas para esta finalidade<sup>5,6,46</sup>.

### Considerações finais

As FS são seguras nutricionalmente, garantindo o crescimento e desenvolvimento das crianças, podem ser utilizadas em casos de APLV IgE-mediada, para crianças acima de seis meses, devido ao custo e palatabilidade, entretanto ainda se desconhecem os possíveis efeitos adversos em longo prazo, especialmente o efeito do alto conteúdo de fitoestrógenos.

### Referências

1. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124(6):1549-55.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
3. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
4. Solé D, Silva LR, Filho NAR, Sarni ROS. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2008;31(2):64-89.

5. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy Protein Infant Formulae and Follow-On Formulae: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
6. Bhatia J, Greer F, and the Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121(5):1062-8.
7. Friedman M, Brandon DL. Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem* 2001;49(3):1069-86.
8. Moro GE, Warm A, Arslanoglu S, Miniello V. Management of bovine protein allergy: new perspectives and nutritional aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1): 91-6.
9. Turk D. Soy protein for infant feeding: what do we know? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:360-5.
10. Maldonado J, Gil A, Narbona E, Molina JA. Special formulas in infant nutrition: a review. *Early Hum Dev* 1998;53 Suppl:S23-32.
11. Cordle CT. Soy protein allergy: incidence and relative severity. *J Nutr* 2004;134:S1213-9.
12. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1210-8.e4.
13. Zeiger RS, Sampson HA, Bock A, Burks W, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
14. 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 Pediatr* 2002;140:219-24.
15. Klemola T, Kalimo K, Poussa T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Valovirta E, et al. Feeding a soy formula to children with cow's milk allergy: the development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:641-6.
16. Koplin J, Dharmage SC, Gurrin L, Osborne N, Tang ML, Lowe AJ, et al. Soy consumption is not a risk factor for peanut sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1455-9.
17. Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr* 2004;134:S1220-4.
18. Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, Metsäniitty L, Juntunen-Backman K, Klemola T, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005;82:140-5.
19. D'Auria E. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:594-5.
20. Villares JMM, Leal LO, Peral RT, Paredes CL, Gimeno AM, García-Hernández G. Como crecen los lactantes diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca? *An Pediatr (Barc)* 2006;64(3):244-7.
21. Muraro MA. Soy and other protein sources. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12 (Suppl 14):85-90.
22. Badger TM, Gilchrist JM, Pivik RT, Andres A, Shankar K, Chen JR, et al. The health implications of soy infant formula. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):S1668-72.
23. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust J Agric Res* 1946;22:131-8.
24. Yellayi S, Naaz A, Szczykowski MA, Sato T, Woods JA, Chang J, et al. The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: a human health concern? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7616-21.
25. Mendez MA, Anthony MS, Arab L. Soy-based formulae and infant growth and development: a review. *J Nutr* 2002;132(8):2127-30.
26. Hoey L, Rowland IR, Lloyd AS, Clarke DB, Wiseman H. Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children. *Br J Nutr* 2004;91(4):607-16.
27. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry* 2002; 60:205-11.
28. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997;350:23-7.
29. Genovese MI, Lajolo FM. Isoflavones in soy-based foods consumed in Brazil: levels, distribution, and Estimated Intake. *J Agric Food Chem* 2002;50:5987-93.
30. Irvine CHG, Shand N, Fitzpatrick MG, Alexander SL. Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy- or dairy-based infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (Suppl): S1462-5.
31. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): S1452-61.
32. Knight DC, Eden JA, Huang JL, Waring MA. Isoflavone content of infant foods and formulas. *J Paediatr Child Health* 1998; 34(2):135-8.
33. Chen A, Rogan WJ. Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. *Ann Rev Nutr* 2004;24:33-54.
34. Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am J Dis Child* 1986;140:1263-7.
35. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:191-5.
36. Gilchrist JM, Moore MB, Andres A, Estroff JA, Badger TM. Ultrasonographic Patterns of Reproductive Organs in Infants Fed Soy Formula: Comparisons to Infants Fed Breast Milk and Milk Formula. *J Pediatr* 2010;156(2):215-20.
37. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* 2001;286(7):807-14.
38. Goldman LR, Newbold R, Swan SH. Exposure to soy-based formula in infancy. *JAMA* 2001; 286(19):2402.
39. Boucher BA, Cotterchio M, Kreiger N, Thompson LU. Soy formula and breast cancer risk. *Epidemiology* 2008;19(1):165-6.
40. Tuohy PG. Soy infant formula and phytoestrogens. *J Paediatr Child Health* 2003;39(6):401-5.
41. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. *Am J Clin Nutr* 1998;68 (Suppl):S1447-52.
42. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111(6):1662-71.
43. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA* 2008;188:109-12.
44. São Paulo (Estado). Resolução SS – 336 de 27-11-2007. Aprova Protocolo Clínico para Normatização da Dispensação de Fórmulas Infantis Especiais a pacientes com Alergia à proteína do leite de vaca, atendidos pelo Sistema Único de Saúde - SUS, do Estado de São Paulo.
45. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 (Suppl 21):1-125.
46. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4):CD003741.

## Correspondência:

Glauce Hiroimi Yonamine

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 – Cerqueira César

05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: glaucehy@uol.com.br