

# Relatório de **recomendação**

Abril/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Alergia à Proteína do Leite de Vaca

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Alergia à Proteína do Leite de Vaca

Brasília – DF  
2022



2022. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE)

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS)

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT)

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

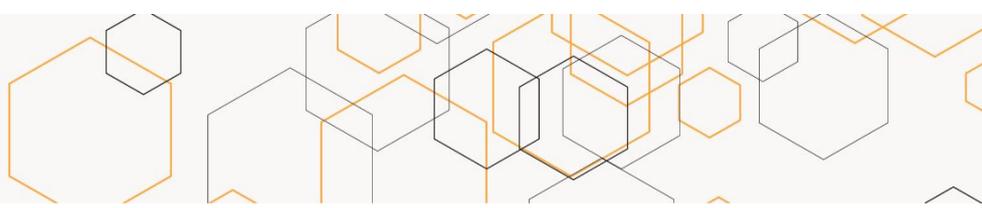
*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –  
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Comitê Gestor*

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS)

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT)



## CONTEXTO

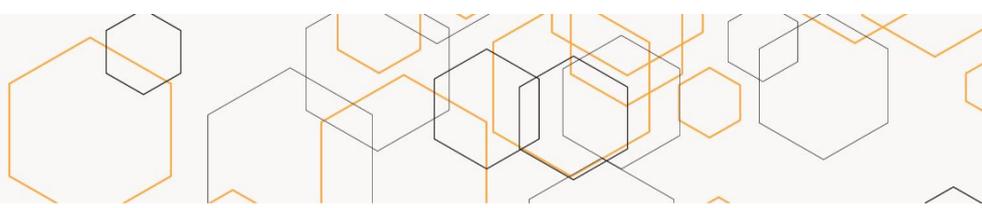
Em 28 de abril de 2011 foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080/1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Esses protocolos visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS e podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDTs são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para: diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Além disso, os PCDTs devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se referem, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDTs, a Portaria GM nº 2.009/2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, cujas competências são definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de realizar a revisão periódica dos PCDTs vigentes, em



até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDTs é composta por representantes das seguintes secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização desse documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). É composto por treze membros, um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde –o membro indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) é o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à apreciação e manifestação do titular da secretaria responsável pelo programa ou ação ao qual o documento está relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Alergia à Proteína do Leite de Vaca é uma demanda proveniente das Áreas Técnicas do Ministério da Saúde, em conformidade à Portaria SCTIE/MS nº 27, de 12 de junho de 2015. Este PCDT apresenta informações sobre diagnóstico, tratamento e monitoramento de pessoas com Alergia à Proteína do Leite de Vaca.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário presentes na 107ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

### ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

#### 1. INTRODUÇÃO

Alergia alimentar é o termo usado para reações adversas reprodutíveis mediadas por mecanismos imunológicos específicos que ocorrem em indivíduos sensíveis após o consumo ou contato de determinado alimento<sup>1-3</sup>. Na alergia alimentar estão envolvidas as imunoglobulinas E (IgE) ou as células T e, em alguns casos, os dois mecanismos<sup>2</sup>.

Dentre as alergias alimentares, a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) é a mais comum entre as crianças e ocorre especialmente naquelas até os 12 meses de idade e as não amamentadas exclusivamente até os seis meses de idade<sup>4,5</sup>. Em países desenvolvidos, estima-se que a APLV acomete de 0,5 a 3% das crianças no primeiro ano de vida<sup>6</sup>. Um estudo que avaliou os sinais e sintomas clínicos da APLV em crianças das cinco regiões brasileiras encontrou uma prevalência de 5,4% e uma incidência de 2,2% de APLV entre crianças com idade menor ou igual a 24 meses<sup>7</sup>. Outro estudo nacional utilizou o teste de provocação oral (TPO) como método diagnóstico e encontrou uma prevalência de 1% em crianças de 4 a 23 meses e 0,09% em crianças de 24 a 59 meses<sup>8</sup>. Além disso, o Ministério da Saúde (MS) estimou que 0,4% (0,2% a 0,7%) e 1,2% de crianças até 2 anos eram atendidas em serviços ou programas de atenção nutricional estruturados para acompanhamento de APLV nos anos de 2012 e 2019, respectivamente<sup>9</sup>.

A APLV é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína (proteína do coalho) e às proteínas do soro do leite (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina)<sup>2,10-12</sup>. Os sintomas, em geral, se desenvolvem após a introdução do leite de vaca (LV), de fórmulas infantis para lactentes, ou de seguimento, a base de LV, ou alimentos à base de LV (por exemplo, mingau de aveia ou leite com outros tipos de engrossantes ou farinhas)<sup>4,13</sup>. Embora crianças em amamentação exclusiva possam entrar em contato com a proteína do LV por meio do leite materno, uma vez que a mulher que amamenta consuma LV e seus derivados, um pequeno número destas crianças reagem à essa proteína<sup>10</sup> e desenvolvem APLV.

Os sintomas de APLV podem ocorrer de imediato ou demorar até 2 semanas para se manifestarem. Além disso, os sintomas dependem dos mecanismos imunológicos envolvidos na

APLV (mediados por IgE, não-mediados por IgE ou mistos) <sup>4,13</sup>. Os casos de APLV mediada por IgE apresentam manifestações clínicas **imediatas** e ocorrem até duas horas após o contato com o alérgeno <sup>10,12,14</sup>, como uma expressão fenotípica da atopia, que pode estar associada à eczema atópico, rinite alérgica ou asma. Os casos de APLV não mediada por IgE, em geral, relacionam-se com sintomas gastrointestinais e manifestam-se tardiamente, ou seja, entre duas horas a alguns dias<sup>10</sup>. As reações mistas são decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias, sendo exemplificadas pela esofagite, gastrite e gastrenterite eosinofílicas, dermatite atópica e asma.

Apesar de 65 a 75% dos casos de APLV mediada por IgE ser solucionada até a criança completar 3 ou 4 anos de idade, não há definição sobre por quanto tempo a criança ou a mãe que amamenta precisam excluir proteínas do LV da sua dieta <sup>6, 13,15,16</sup>. Uma revisão sistemática e metanálise de estudos europeus publicados entre 2000 e 2012 observou variações na prevalência de APLV, de acordo com o método diagnóstico utilizado, encontrando 4,7% quando utilizada apenas medida de IgE, 2,3% baseada em auto-relato, 0,6% naqueles confirmados por testes de provocação oral (TPO) abertos ou fechados, e 0,3% quando utilizado o Teste Cutâneo <sup>17,18</sup>. A falta de reconhecimento da resolução da APLV e o diagnóstico inadequado podem levar à exclusão desnecessária do LV e seus derivados da dieta, com subsequentes implicações nutricionais e de crescimento infantil negativas<sup>6,16</sup>.

Este Protocolo tem como objetivo estabelecer critérios para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da APLV em crianças de até 2 anos para profissionais de saúde e gestores da atenção primária à saúde e especializada à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. O Protocolo visa, sobretudo, contribuir com a melhora e remissão dos sintomas, crescimento e desenvolvimento infantil adequados, além de proporcionar mais qualidade de vida para as crianças e seus familiares. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no apêndice metodológico

## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

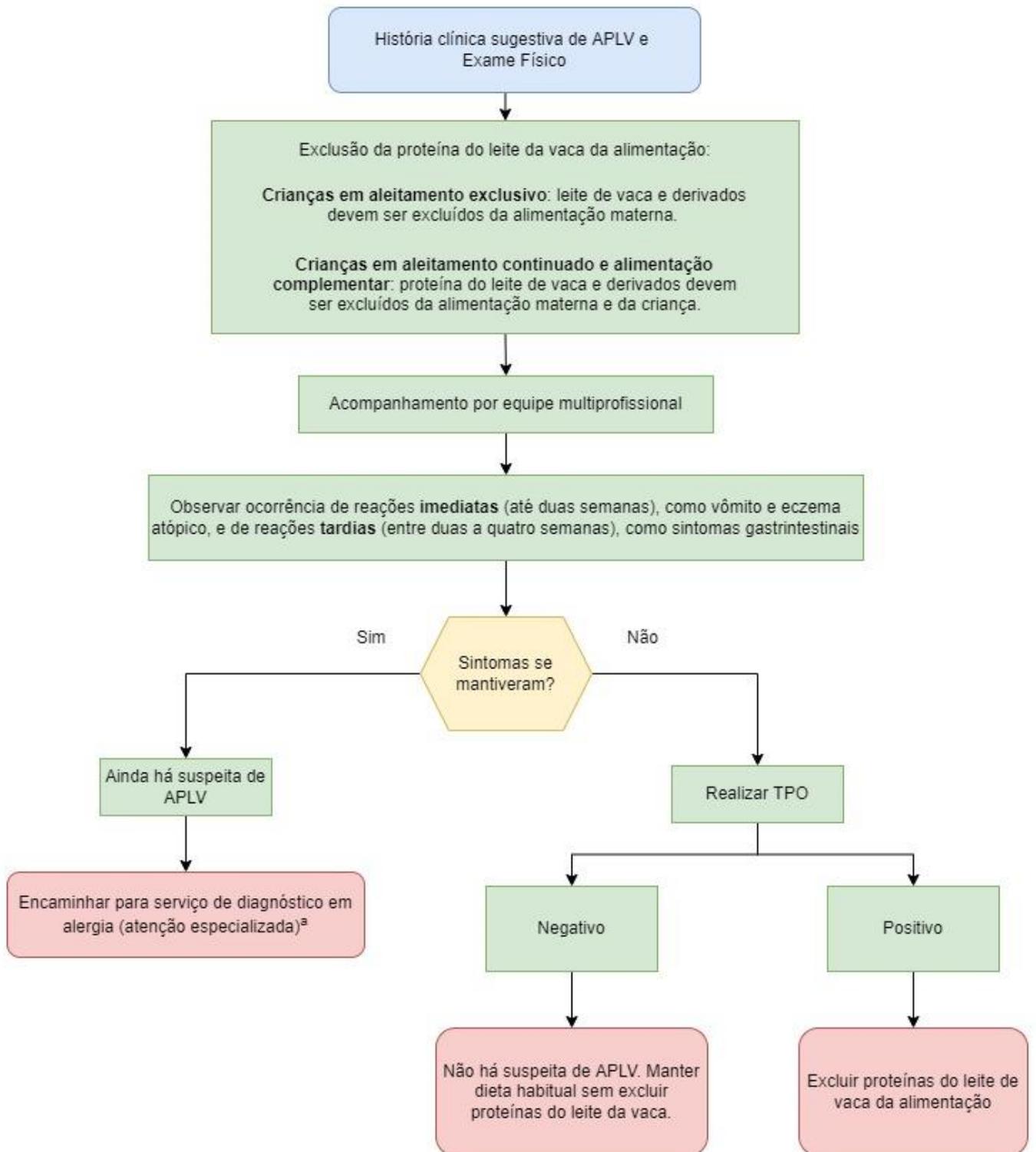
R63.8 - Outros sintomas e sinais relativos à ingestão de alimentos e de líquidos<sup>19</sup>.

### 3. DIAGNÓSTICO

A confirmação diagnóstica é realizada quando o paciente apresentar os critérios a seguir, na ordem apresentada: <sup>2,15,20</sup>

- 1) Presença de história clínica sugestiva da APLV;
- 2) Caso a dieta do paciente consista em aleitamento materno exclusivo ou em aleitamento continuado e alimentação complementar incluindo alimentos contendo proteína do LV, deve-se excluir a proteína do LV da alimentação materna e da alimentação complementar;
- 3) Observar se há desaparecimento dos sintomas em até 30 dias após exclusão da proteína do leite de vaca (fase de exclusão) da dieta. Deve-se considerar que alguns sintomas apresentam desaparecimento rápido (urticária, vômitos) enquanto outros desaparecem lentamente (sangramento intestinal, sintomas de má absorção intestinal na enteropatia alérgica, dermatite atópica);
- 4) Realizar Teste de Provocação Oral (TPO) e observar se houve reaparecimento dos sintomas. Os sintomas reaparecem imediatamente nos casos de APLV mediada por IgE (em até duas horas) e entre duas horas e 7 dias, nos casos de APLV não mediada por IgE.

Além destes critérios, durante a investigação da história clínica do paciente, as principais condutas possíveis para subsidiar o diagnóstico de APLV estão descritas na Figura 1



**Figura 1** - Fluxograma para diagnóstico de APLV e condutas iniciais em bebês e crianças com sintomas sugestivos da doença.

Legenda: A exclusão de outros alimentos da dieta materna só deverá ser realizada por meio de aconselhamento de especialistas

Fonte: CGAN/DEPROS/SAPS/MS. Brasília, 2020. Adaptado de Koletzko et al, ESPGAN, JPGN 2012.

### 3.1. Avaliação da história clínica, estado nutricional e orientações gerais para a saúde da criança

#### 3.1.1. Avaliação da história clínica

A avaliação da criança com suspeita de APLV deve iniciar com análise ampla do desenvolvimento infantil e contexto em que esta se insere, o que requer a necessidade de exame físico completo, avaliação do estado nutricional e condições socioeconômicas<sup>21</sup>.

A **investigação da história clínica** de crianças com suspeita de APLV deve ser minuciosa, e o profissional de saúde deverá verificar os seguintes critérios, também descritos no Apêndice 1<sup>2</sup>:

- Histórico familiar de alergia alimentar, do tempo de amamentação exclusiva e continuada, ingestão de fórmula infantil à base de leite de vaca na maternidade, época de introdução de fórmulas infantis pela família ou cuidador (se for o caso), outros alimentos consumidos e tratamentos dietéticos anteriores (dietas já realizadas);
- Avaliação do desaparecimento de sintomas após exclusão da proteína do leite de vaca da alimentação da criança ou da alimentação materna, no caso de crianças até 6 meses de idade em amamentação exclusiva;
- Descrição detalhada dos tipos de sintomas, descritos no Quadro 1;
- Frequência, reprodutibilidade e tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento dos sintomas, conforme descrito no Quadro 2;
- Informações sobre o alimento ou preparação culinária que supostamente causaram os sintomas;
- Quantidade necessária do(s) alimento(s) contendo leite de vaca ou derivados para provocar os sintomas;
- Diário alimentar associado aos sinais e sintomas (o que, quando e quanto ingeriu e o que manifestou);
- Influência de fatores externos no aparecimento dos sintomas.

Quadro 1 - Principais sinais e sintomas relacionados à Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV)

Sistema envolvido / localização	Manifestação clínica
Cutâneo	Eritema localizado ou difuso Prurido Urticária Angioedema Exantema morbiliforme Dermatite atópica
Gastrointestinal	Síndrome da alergia oral (Prurido e/ou edema dos lábios/língua, palato e garganta) Náuseas Vômitos Diarreia Sangue nas fezes Refluxo gastrointestinal Dor abdominal Distensão abdominal Muco nas fezes (acompanhado de outros sintomas)
Respiratório	Prurido e sensação de garganta fechando Edema de glote e laringe Tosse seca irritativa Disfonia Dispneia Sensação de aperto torácico
	Sibilos generalizados Estridor Hipóxia Crises de espirro Intensa congestão nasal
Cardiovascular	Dor torácica Arritmia Hipotensão Choque
Neurológico	Convulsão Sonolência Perda de consciência

Fonte: CGAN/DEPROS/SAPS/MS. Brasília, 2020. Adaptado de Koletzko et al, ESPGAN, JPGN 2012

Crianças com APLV podem apresentar ampla variedade de sintomas comuns a outras doenças e condições fisiológicas naturalmente presentes (ex.: cólicas e refluxo fisiológicos). Nesse contexto, é necessário relacionar o sintoma com a ingestão do alimento e avaliar o tempo e sua reprodutibilidade.



Quadro 2 - Período de manifestação dos sintomas após exposição ao alérgeno

<b>Tipo de APLV</b>	<b>Características</b>
APLV mediada por IgE	Manifestações imediatas, em até 2 horas após contato com alérgeno
APLV não mediada por IgE	Manifestações tardias, entre duas horas a 7 dias

Fonte: CGAN/DEPROS/SAPS/MS. Brasília, 2020.

A anafilaxia é uma reação grave de alergia alimentar mediada por IgE, comumente definida como uma reação séria, de hipersensibilidade generalizada ou sistêmica grave, com início rápido e que pode causar a morte do indivíduo<sup>12,51</sup>. A síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) é uma manifestação potencialmente grave da alergia alimentar não-IgE mediada caracterizada, por náuseas, vômitos intratáveis, hipotonia, palidez, apatia e diarreia com muco ou sangue ou não, iniciadas uma a 3 horas após a ingestão da proteína desencadeante (podendo ser mais tardia, após 5 a 10 horas). Manifestações respiratórias e cutâneas estão ausentes na FPIES<sup>1,38</sup>.

### 3.1.2. Avaliação nutricional

A APLV persiste como um fator de risco para a desnutrição, apesar dos avanços em relação à melhora do estado nutricional da criança. Um maior número de crianças com alergia alimentar apresenta deficiência de crescimento quando comparado às que não apresentam a condição<sup>10,12,22</sup>, havendo uma correlação positiva com o número de alimentos excluídos e a duração da dieta de restrição<sup>11,23</sup>. Uma concentração de cálcio inadequada foi observada em lactentes seguindo uma dieta sem proteína de leite de vaca, mesmo aqueles que receberam fórmula infantil<sup>13</sup>. Menores níveis de vitamina D foram observados em lactentes com APLV, especialmente naqueles em aleitamento materno exclusivo/predominante<sup>12</sup>.

O estado inflamatório que caracteriza a APLV pode resultar na redução da biodisponibilidade de nutrientes<sup>23</sup> ou na sua perda excessiva devido ao aumento da permeabilidade intestinal causada por uma alimentação pouco variada ou pela coexistência de outras formas de alergia<sup>14</sup>.

Nos primeiros seis meses de vida, a ingestão alimentar diária da criança deve ser monitorada frequentemente, esteja ela em amamentação exclusiva ou não. Crianças entre 06 e 24 meses são mais vulneráveis por estarem em período de transição alimentar, ou seja, passarem a receber novos alimentos à medida que ganham peso e altura, além de estarem desenvolvendo novas habilidades, o que requer energia e micronutrientes<sup>24</sup>. Além disso, neste período, o consumo de leite materno ou fórmula infantil decresce progressivamente.

O leite de vaca é uma importante fonte de cálcio, fósforo, vitamina B2 (riboflavina), B5 (ácido pantotênico), B12 (cobalamina), vitamina D, proteínas e lipídios. Uma alimentação livre de proteína de leite de vaca pode ocasionar uma ingestão diminuída desses nutrientes, exigindo uma oferta diversificada e bem orientada de alimentos a partir dos seis meses de idade<sup>24,25</sup>.

A avaliação nutricional de crianças com APLV deve incluir a aferição dos parâmetros antropométricos, seguida pela estimativa do gasto energético total da criança e uma coleta precisado histórico da dieta do paciente<sup>25</sup>. A antropometria representa o passo mais importante da assistência nutricional porque o crescimento é um indicador sensível da adequada ingestão de energia e proteínas<sup>25</sup>. Durante a consulta, peso, comprimento e perímetro cefálico e, exclusivamente para crianças menores de dois anos, o Índice de Massa Corporal (IMC) devem ser aferidos e relatados nas curvas de crescimento apropriadas da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>4</sup>.

Para investigar os hábitos alimentares e a ingestão de nutrientes da criança, deve-se registrar o número de refeições diárias, bem como os alimentos e preparações culinárias que as compõem e como elas são distribuídas ao longo do dia<sup>26</sup>. Além disso, a criança ou sua família devem ser questionados sobre suas preferências alimentares e composição de uma refeição típica.

### **3.1.3. Orientações anteriores à realização do teste diagnóstico: aleitamento materno e exclusão da proteína do leite de vaca da alimentação**

A depender da avaliação do estado nutricional e da histórica clínica, é importante considerar possibilidades de condutas a serem adotadas anteriormente à realização do teste diagnóstico.

Como exemplo, prioritariamente, deve-se verificar se a criança está em aleitamento materno exclusivo e a possibilidade de exclusão da proteína de leite de vaca da dieta da criança ou da mãe. Cabe reforçar que a OMS e o Ministério da Saúde recomendam o aleitamento materno por dois anos ou mais, sendo de forma exclusiva nos seis primeiros meses de vida da criança.

Antes da realização do TPO, é fundamental a exclusão das proteínas do leite de vaca da alimentação, posto que reduz o risco de confundimento provocado pela ingestão contínua do alérgeno suspeito e melhora o resultado de testes complementares ao diagnóstico, como o teste cutâneo de leitura imediata (*Skin Prick test*) pela redução do efeito inflamatório<sup>10,12,27</sup>.

### 3.1.4. Dieta materna

O leite materno é a melhor opção para a nutrição dos bebês, incluindo aqueles com APLV. Sua composição é ideal, já que fornece todos e metade dos nutrientes e água necessários durante os primeiros seis meses de vida e até 24 meses, respectivamente. Além disso, o leite materno possui propriedades imunológicas que protegem a criança de doenças respiratórias, assim como cria uma microbiota saudável e bifidogênica<sup>11,28</sup>, que auxilia na prevenção de infecções intestinais, reduzindo a morbimortalidade infantil por causas evitáveis em crianças menores de 5 anos.

A APLV em crianças amamentadas exclusivamente é rara e não é um motivo para interromper a amamentação. O leite de vaca e seus derivados só devem ser excluídos da alimentação materna se houver um histórico que sugira APLV e quando indicado por um médico<sup>29,30</sup>.

Quando indicado, todas as proteínas de leite de vaca devem ser excluídas da alimentação materna. Se, mesmo após essa exclusão, não houver melhora dos sintomas na criança, provavelmente os sintomas são causados por outros diagnósticos e a criança deva ser avaliada num serviço especializado. Caso a criança apresente melhora dos sintomas, o leite de vaca deverá ser reintroduzido na alimentação da lactante para a confirmação do diagnóstico. Se essa etapa não for concluída, existe o risco de um diagnóstico incorreto, pois qualquer melhora nos sintomas pode não estar relacionada à exclusão do leite<sup>29</sup>. Se a APLV for confirmada após a reintrodução do leite de vaca na dieta materna, a mãe pode continuar amamentando enquanto mantém uma dieta livre de leite de vaca e derivados, com aconselhamento dietético para

garantir suas necessidades nutricionais<sup>29,31</sup>. Ressalta-se que é necessário um acompanhamento nutricional adequado, já que a suplementação de cálcio e vitamina D pela mãe é recomendada enquanto ela estiver com a dieta alterada e enquanto estiver amamentando, seja de forma exclusiva ou continuada (após início da introdução de alimentos aos 6 meses de idade), conforme ingestão dietética recomendada (RDA).

De acordo com as orientações do Guia Alimentar para a População Brasileira, recomenda-se que alimentação materna seja baseada em alimentos *in natura* ou minimamente processados, devendo limitar o consumo de alimentos processados e evitar o consumo de alimentos ultraprocessados<sup>32</sup>. É importante que a mãe leia os ingredientes presentes no rótulo dos produtos alimentícios, tanto para identificar se o alimento é processado ou ultraprocessado, quanto para identificar a informação de que o alimento “pode conter leite de vaca”<sup>32</sup>.

### 3.1.5. Alimentação da criança

Além da restrição do leite de vaca e derivados da alimentação materna, deve-se **excluir a(s) proteína(s) alergênica(s) da alimentação da criança, se esta não estiver em amamentação exclusiva ou caso tenha iniciado alimentação complementar**. Caso a exclusão desses alimentos resulte na melhora dos sintomas, estes devem ser reintroduzidos gradualmente ao longo do tempo<sup>2,11,15,33</sup>.

A reintrodução deve ser programada com TPO<sup>31</sup>, sendo que, nos casos inicialmente diagnosticados como APLV **mediada por IgE**, essa reintrodução deve ocorrer sob supervisão médica em condições técnicas e estruturais para o atendimento de episódios agudos e reações graves, conforme orientações deste Protocolo - seção 3.4 Desencadeamento oral - teste de provocação oral<sup>2,11,13</sup>.

Para crianças menores de 6 meses que não possam ser amamentadas por sua mãe e que não tenham mais possibilidade de retomar à amamentação exclusiva e para crianças entre 6 e 24 meses que estejam em alimentação complementar, recomenda-se que, caso o exame diagnóstico para APLV seja positivo (conforme descrito a seguir), seja indicada fórmula infantil para fins específicos (substituir ou complementar a alimentação).

Caso seja prescrita umas das fórmulas infantis para lactentes, ou de seguimento, para fins específicos utilizadas na APLV em crianças não amamentadas ou que não estão sendo amamentadas exclusivamente, é recomendável que estas atendam às necessidades nutricionais da criança e que sejam apropriadas para o consumo de lactentes com APLV <sup>11,29,34</sup>. As tabelas com recomendações nutricionais para a faixa etária de 0 a 24 meses são apresentadas nos Apêndices 2 e 3.

Nos seis primeiros meses de vida, recomenda-se a amamentação exclusiva, sem oferecer água, chás ou qualquer outro alimento à criança. Após os seis meses, a amamentação deve continuar, no entanto, como a criança precisa de outros nutrientes, estes devem ser ofertados por meio da alimentação complementar saudável (alimentos *in natura*), conforme recomendações do Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios preconizados para crianças saudáveis. Não há restrição na introdução de alimentos contendo proteínas potencialmente alergênicas, tais como ovo, peixe e carne bovina, a partir do sexto mês de idade. A carne de vaca não deve ser excluída da alimentação da criança, a não ser que haja certeza da relação entre o consumo da carne de vaca e a piora dos sintomas em crianças com APLV <sup>23,31</sup>.

Com relação às orientações gerais de **alimentação adequada e saudável para as crianças da faixa etária deste Protocolo**, evidencia-se que, nos dois primeiros anos de vida, a criança passa por um crescimento acelerado, e também avanços em relação ao desenvolvimento: capacidades psicomotoras e neurológicas são aprimoradas, incluindo habilidades para receber, mastigar e digerir outros alimentos além do leite materno <sup>35</sup>.

Cabe reforçar a importância da hidratação, pois a água deve ser dada a partir do momento em que novos alimentos, além do leite materno, são incluídos na rotina da criança. Não se recomenda a oferta de sucos naturais de frutas ou industrializados, bebidas à base de frutas, xaropes com sabor como groselha, guaraná, uva, etc., chás gelados, refrigerantes ou bebidas gaseificadas, pois além de conter alto teor de açúcar, sódio e aditivos químicos, pode habituar a criança a matar a sede apenas com bebidas açucaradas ou saborizadas, aumentando a chance de a criança apresentar excesso de peso, cárie e diabetes <sup>35</sup>. Além disso, vários dos aditivos

químicos podem desencadear reações alérgicas em crianças, com manifestações semelhantes às reações da APLV.

As informações nutricionais de um alimento devem ser observadas antes de apresentá-lo à criança, a fim de ofertar alimentos com melhor qualidade nutricional. A base do padrão alimentar da criança deve ser a comida de verdade, ou seja, alimentos *in natura* e minimamente processados. É obrigatório que o rótulo dos produtos informe a presença dos principais alimentos (ou seus traços) que causam alergias alimentares, levando em conta também o contato cruzado<sup>36</sup>.

O preparo do alimento por terceiros também deve ser considerado, visto que pode ocorrer o contato cruzado por parte do manipulador e demais etapas envolvidas até que o alimento seja consumido. É recomendado que o ambiente em que se prepara ou sirva o alimento siga as regras de Boas Práticas de Fabricação (<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/alimentos/empresas/boas-praticas-de-fabricacao>), assegurando um alimento sem riscos de insegurança alimentar também para alérgicos. Caso não seja possível, é recomendado que a criança coma apenas os alimentos que já está acostumada, por ser seguro em todos sentidos.

### 3.1.6. Teste diagnóstico: teste de provocação oral - desencadeamento oral

As orientações necessárias para realização do teste de provação oral estão descritas no Apêndice 4.

## 3.2. Diagnóstico complementar

**Ressalta-se que não há exames complementares definitivos para o diagnóstico de APLV.** No entanto, a realização de exames complementares (Dosagem de Imunoglobulina E e Teste Cutâneo de Leitura Imediata) pode ser útil como apoio na avaliação de gravidade ou no diagnóstico diferencial da APLV **não mediada por IgE**, apesar de raramente indicados<sup>2,31,67</sup>.

Os exames endoscópicos e a biópsia no trato gastrointestinal raramente são necessários e devem ser indicados apenas por especialista (alergologista ou gastroenterologista).

Embora nenhum exame comprove isoladamente o diagnóstico de APLV **mediada por IgE**, quanto mais elevados forem os resultados da pesquisa de IgE específica, maior é a correlação com as manifestações clínicas durante a realização do TPO <sup>69</sup>.

### 3.3. Desencadeamento oral – teste de tolerância

O teste de tolerância é utilizado nos casos de crianças já diagnosticadas, visto que pode ocorrer tolerância oral progressiva à proteína do leite de vaca <sup>13,15</sup>. Assim, o tipo de fórmula infantil ofertada para fins específicos pode mudar. O teste de tolerância também deve ser realizado via TPO, com leite de vaca em pó ou fórmula infantil a base de leite de vaca sem lactose. Sugere-se respeitar o intervalo de 6 meses a 1 ano para repeti-lo. A reavaliação médica especializada deve ser realizada semestralmente, ocasião em que o médico avaliará qual o melhor momento de repetir o TPO, conforme Apêndice 5 <sup>2,38,70-72</sup>.

Além da tolerância oral progressiva para proteína do leite de vaca, existem evidências a respeito da tolerância do consumo de alimentos contendo a proteína do leite na forma assada (*baked*), que são alimentos submetidos a uma temperatura de 180°C por 30 minutos, pelo menos. Quando indicados, estes alimentos têm como finalidade a melhoria da qualidade de vida da criança e da família, pois, quando constatada a tolerância, outras opções de alimentos podem ser incluídas na alimentação.

Recomenda-se, no entanto, que o teste de tolerância para o leite de vaca em alimentos assados (*baked*) seja realizado durante o TPO, supervisionado em um serviço especializado, com os mesmos requisitos do teste com a finalidade de diagnóstico, de acordo com a capacidade de organização de cada localidade e indicação clínica.

A abordagem nutricional voltada à alergia alimentar tem avançado de forma que, diante da realização do teste de provocação oral e do conhecimento da dose limiar do paciente, existe a possibilidade de elaboração de um plano alimentar individualizado, permitindo a melhoria da qualidade de vida do paciente e família. As crianças devem realizar o acompanhamento dentro do intervalo definido para avaliar a possibilidade de reintrodução de alimentos e preparações culinárias contendo proteína do leite de vaca<sup>1,5</sup>.

## 4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 4.1. Critérios de inclusão

Serão contempladas neste PCDT crianças nascidas a termo até 24 meses de idade ou prematuras com idade corrigida de até 24 meses, que apresentarem:

- História clínica sugestiva e resultados positivos no TPO compatíveis com APLV mediada ou não mediada por IgE; **ou**
- Reação alérgica generalizada relevante em um ou mais órgãos, ocorrida imediatamente ou em até duas horas após a ingestão de alimentos contendo proteína do leite de vaca (choque anafilático ou FPIES), nos quais a realização do TPO é contraindicada;

Caso o paciente seja uma criança prematura, deve-se considerar a idade corrigida, a qual necessitará ser comprovada por meio do registro na caderneta da criança, mediante assinatura e carimbo do profissional de saúde que realizou a assistência à saúde ou laudo fornecido por médico capacitado.

### 4.2. Critérios de exclusão

Serão excluídas do tratamento preconizado neste PCDT:

- Crianças até 6 meses de vida com diagnóstico de APLV que estejam assintomáticas e em amamentação exclusiva, cuja mãe tenha excluído o leite de vaca de sua alimentação;
- Crianças de 6 a 24 meses de vida em amamentação continuada e alimentação complementar que não inclua alimentos contendo proteína do leite de vaca;
- Crianças com outras alergias, que não à proteína do leite de vaca;
- Crianças que apresentarem resultados negativos ao TPO.

## 5. TRATAMENTO

A base do tratamento da APLV é a exclusão das proteínas de leite de vaca da alimentação, com o objetivo de evitar o aparecimento dos sintomas, a progressão da doença e a piora das manifestações alérgicas.

As condutas na APLV baseiam-se em quatro pontos fundamentais:

- Avaliação nutricional;
- Estímulo ao aleitamento materno;
- Exclusão da(s) proteína(s) alergênica(s) da alimentação da mãe e da criança, de acordo com idade e tipo de alimentação da criança, com a substituição apropriada para cada caso;
- Início da alimentação complementar oportunamente a partir dos 6 meses, conforme recomendações do Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de dois anos <sup>1,2,11,32,73</sup>.

Antes da realização do TPO, algumas condutas podem ser realizadas, como a avaliação nutricional, o estímulo ao aleitamento materno e a exclusão da proteína alergênica da alimentação. No entanto, conforme a evolução da severidade do quadro de APLV, diferentes orientações são recomendadas, sendo a primeira o alerta para profissionais de saúde sobre o risco de anafilaxia em APLV.

Os casos de APLV podem ser tratados na Atenção Primária à Saúde (APS) ou na atenção especializada ambulatorial, enquanto suas manifestações graves demandam o atendimento de urgência, no âmbito hospitalar.

## 5.1. Tratamento da APLV no contexto ambulatorial

Diante do aparecimento de manifestações de hipersensibilidade após o consumo de proteína do leite de vaca, sejam cutâneas (como prurido agudo, eritema, urticária, angioedema, “queima” aguda de dermatites atópicas persistentes), gastrointestinais (como vômitos, diarreia, dor abdominal ou cólica) ou respiratórias (como rinite aguda e conjutivites, que raramente surgem isoladas de outros sintomas), deve-se procurar o serviço de saúde mais próximo. O tratamento ambulatorial da APLV ocorre em Unidades da APS ou Centros de referência da atenção especializada, com profissionais capacitados.

As condutas variam conforme a história clínica da criança. Portanto, os profissionais de saúde devem estar capacitados a reconhecer os sinais e sintomas descritos no Quadro 1, especialmente na identificação das formas graves de apresentação da APLV <sup>27</sup> Ainda, por ser o primeiro contato da criança e da família ao sistema de saúde e o serviço em que grande parcela

da população recorre quando necessita de atendimento em saúde, os profissionais de saúde que atuam na APS são fundamentais na identificação de sinais e sintomas de APLV<sup>66-68</sup>. Ainda, por ser um local de referência para o cuidado integral e longitudinal do cuidado e tratamento da criança, a APS é considerada um ponto de atenção importante para identificação inicial dos sintomas de APLV, diagnóstico, gerenciamento, bem como o acompanhamento e posterior avaliação do desenvolvimento da tolerância, nas crianças com alergia ao leite<sup>57</sup>.

Nesses serviços, deve ser coletada a história clínica do paciente, conforme descrito no item de avaliação da história clínica e será indicada a exclusão da proteína do leite da alimentação, seguida de sua reintrodução para confirmação diagnóstica. Quando os sintomas estão, de fato, associados à APLV, há uma rápida melhora dos mesmos após o início da dieta de exclusão da proteína do leite.

O aleitamento materno deve ser estimulado como principal forma de alimentação da criança, pois apesar das fórmulas alimentares serem moduladas de forma a se assemelharem ao leite materno, a composição do leite humano mantém características únicas. Ele contém uma série de inimitáveis moléculas com potenciais atividades de modulação imunológica, incluindo anticorpos maternos capazes de sustentar e regular o sistema imunológico, populações de células neonatais; citocinas e quimiocinas, influenciando o desenvolvimento de tolerância a alergias e doenças atópicas; hormônios e fatores de crescimento, influenciando a maturação do intestino do bebê e tecidos linfóides associados.

No Brasil, a taxa de aleitamento materno exclusivo até os seis meses é de 45,7%; a taxa de aleitamento materno continuado é de 53,1% e 60,9%, respectivamente, em crianças até 12 e 24 meses<sup>74</sup>. Entre as crianças menores de 6 meses, 54,3% não recebem mais leite materno e entre as crianças menores de 12 meses, 46,9%<sup>74</sup>. Dessa forma, estes dados reforçam a necessidade de incentivo e orientação sobre a importância da amamentação exclusiva até os seis meses e do aleitamento materno continuado.

As orientações para crianças até 24 meses de idade, a depender da sua faixa etária e alimentação, estão descritas a seguir:

- **Em crianças menores de seis meses amamentadas exclusivamente:**

Caso a criança mame exclusivamente no peito e não tenha manifestações clínicas associadas à APLV, o aleitamento materno exclusivo deve ser mantido e não é necessário que a mãe exclua as proteínas do leite de vaca de sua alimentação.

Em casos em que a criança esteja sendo exclusivamente amamentada e apresente sinais ou sintomas de APLV, o leite de vaca deve ser retirado da alimentação da mãe, conforme descrito na seção 3.1.4 Dieta Materna. A família deverá ser referenciada ao serviço de diagnóstico de alergia para realização dos procedimentos necessários para confirmar ou descartar a APLV, assim como receber orientações quanto à adequação alimentar da mãe, de forma que seja priorizada a continuidade do aleitamento materno exclusivo.

- **Em crianças menores de seis meses que não estão em aleitamento exclusivo:**

Para as crianças menores de 6 meses não amamentadas exclusivamente, que estejam recebendo complementação alimentar com uma fórmula que contenha proteína do leite de vaca e apresentem manifestações clínicas que possam estar associadas à APLV, recomenda-se tentar reverter a alimentação da criança para a forma exclusivamente amamentada. Caso os sintomas desapareçam, não é necessário excluir as proteínas do leite de vaca da alimentação materna. Caso os sintomas permaneçam após o paciente retornar ao aleitamento materno exclusivo, recomenda-se que a família seja encaminhada ao serviço de referência em alergia mais próximo para confirmação do diagnóstico de APLV e orientações quanto à exclusão da proteína do leite de vaca da alimentação materna.

Caso a criança não possa retornar ao aleitamento materno exclusivo, pode ser indicada uma fórmula infantil para lactentes destinada às necessidades dietoterápicas específicas. Recomenda-se que a Fórmula infantil para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH) seja a primeira opção. A fórmula infantil à base de proteína de soja (FS) não é recomendada a bebês com menos de seis meses<sup>56,73</sup>.

Assim, para crianças menores de 6 meses de idade que não podem ser amamentadas ou quando já foram esgotadas todas as tentativas de manter o aleitamento materno, a FEH é indicada como

primeira opção. Deve-se manter a rotina de acompanhamento da criança em serviço especializado, garantindo-se com a vigilância alimentar e nutricional e observando o desenvolvimento de tolerância da proteína do leite de vaca, tendo em vista a transitoriedade da APLV.

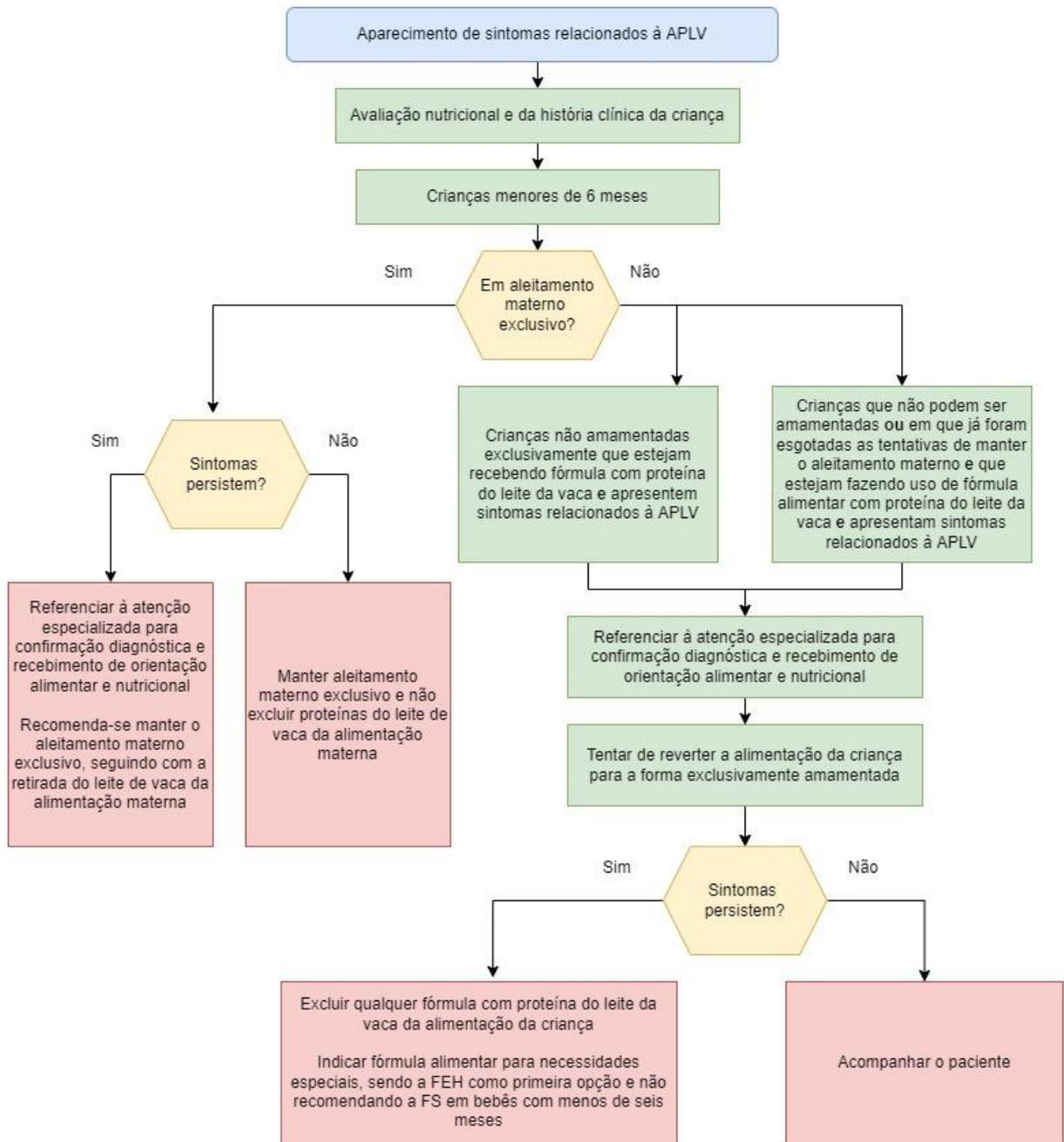
As condutas relacionadas ao tratamento ambulatorial de APLV em crianças menores de seis meses estão resumidas na Figura 2.

- **Em crianças dos 6 meses até 24 meses em aleitamento continuado:**

Devem ser mantidos o aleitamento materno continuado e a exclusão das proteínas do leite de vaca da alimentação da criança, inclusive ao iniciar a alimentação complementar. No caso de crianças amamentadas ao peito e que não tenham sintomas, não é necessária a exclusão da proteína do leite de vaca da alimentação materna. Caso os sintomas permaneçam após exclusão das proteínas do leite de vaca da alimentação, recomenda-se exclusão de proteína do leite de vaca da alimentação materna. A criança deve ser encaminhada a serviço especializado em alergia para confirmar diagnóstico de APLV.

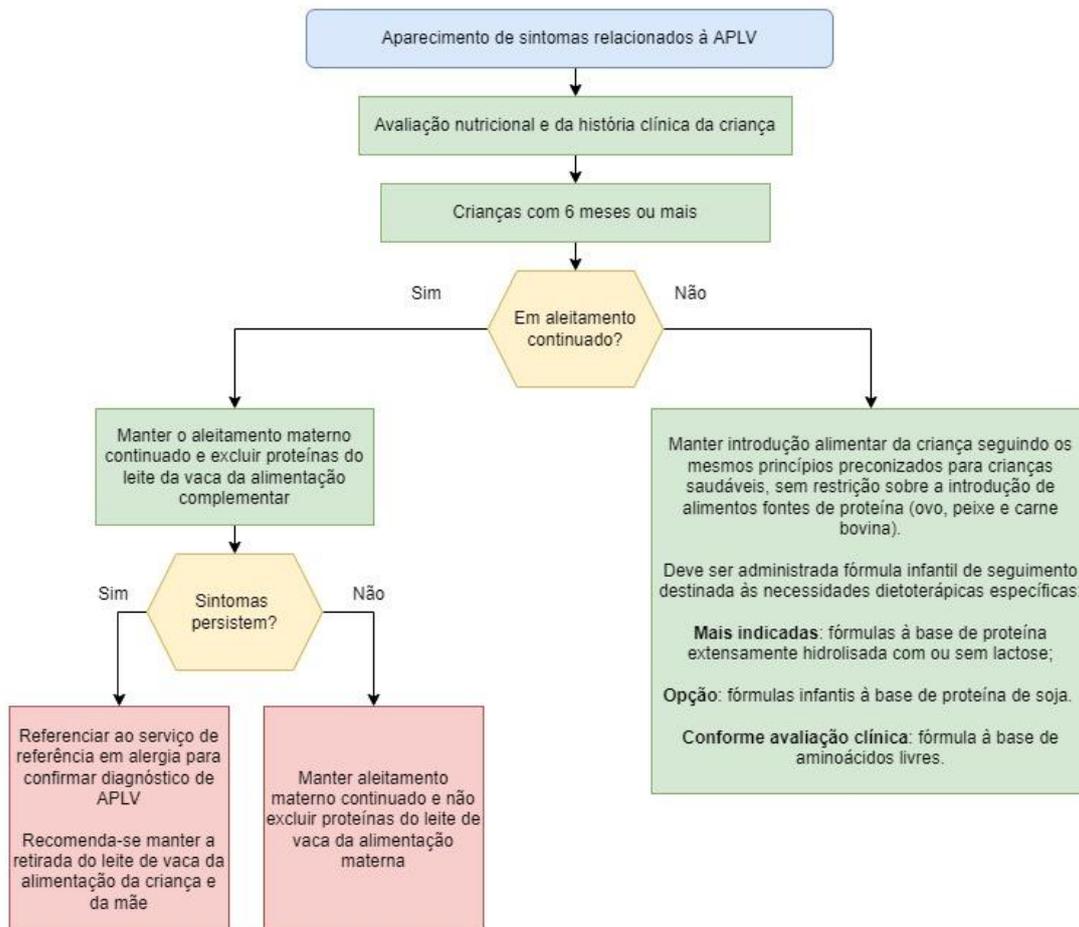
- **Em crianças dos 6 meses até 24 meses não amamentadas:**

Nesses casos, indica-se a introdução da alimentação complementar e uso de fórmula infantil de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância destinada a necessidades dietoterápicas específicas, para complementar a alimentação do lactente<sup>30,73</sup>. Nestes casos, as fórmulas à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose são as mais indicadas, sendo uma opção às fórmulas infantis à base de proteína de soja<sup>43,60</sup>. A depender da avaliação clínica, também é possível indicar fórmulas à base de aminoácidos livres<sup>8,37</sup>. As condutas voltadas às crianças dos seis aos 24 meses de idade tratadas de forma ambulatorial estão resumidas na Figura 3.



**Figura 2-** Fluxograma de condutas em caso de suspeita de APLV em crianças menores de seis meses.

Legenda: FEH: fórmula infantil para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada; FS: fórmula infantil à base de proteína de soja.



**Figura 3** - Fluxograma de condutas em caso de suspeita de APLV em crianças a partir dos seis meses, até os dois anos de idade.

## 5.2. Atendimento de Emergência

Nos casos de reação imediata à proteína do leite de vaca, que envolve mecanismos IgE mediados, envolvendo, sintomas respiratórios graves ou sintomas sibilantes e asma, a criança deve ser encaminhada para serviço de emergência<sup>57</sup>. Conforme exposto no item 3.2.2, “Condições para o Teste de Provocação Oral”, caso a criança tenha um histórico de ocorrência de manifestações graves de hipersensibilidade à proteína do leite de vaca, com sintomas de quadro respiratório e cardiovascular agudo graves ou sibilância, asma ou risco de anafilaxia, raramente com apresentação gastrointestinal severa, deve-se encaminhá-la urgentemente ao serviço local de diagnóstico de alergia pediátrica e encaminhamento “dietético”. Nestes casos, a realização do TPO pode ser contraindicada.

A primeira conduta a ser adotada no serviço de emergência é a estabilização do quadro (remissão dos sintomas), pela administração de epinefrina intramuscular, na região do músculo vasto-lateral da coxa, podendo ser necessário o uso de anti-histamínicos, corticosteroides e broncodilatadores<sup>56</sup>.

Deve-se atentar para a identificação da FPIES, que pode ocasionar desidratação, acidose metabólica e choque hipovolêmico. Para o atendimento emergencial, é indicada a utilização de fluidos intravenosos<sup>73</sup>. As condutas relacionadas ao cuidado do paciente com APLV em situações de emergência são descritas na Figura 4.

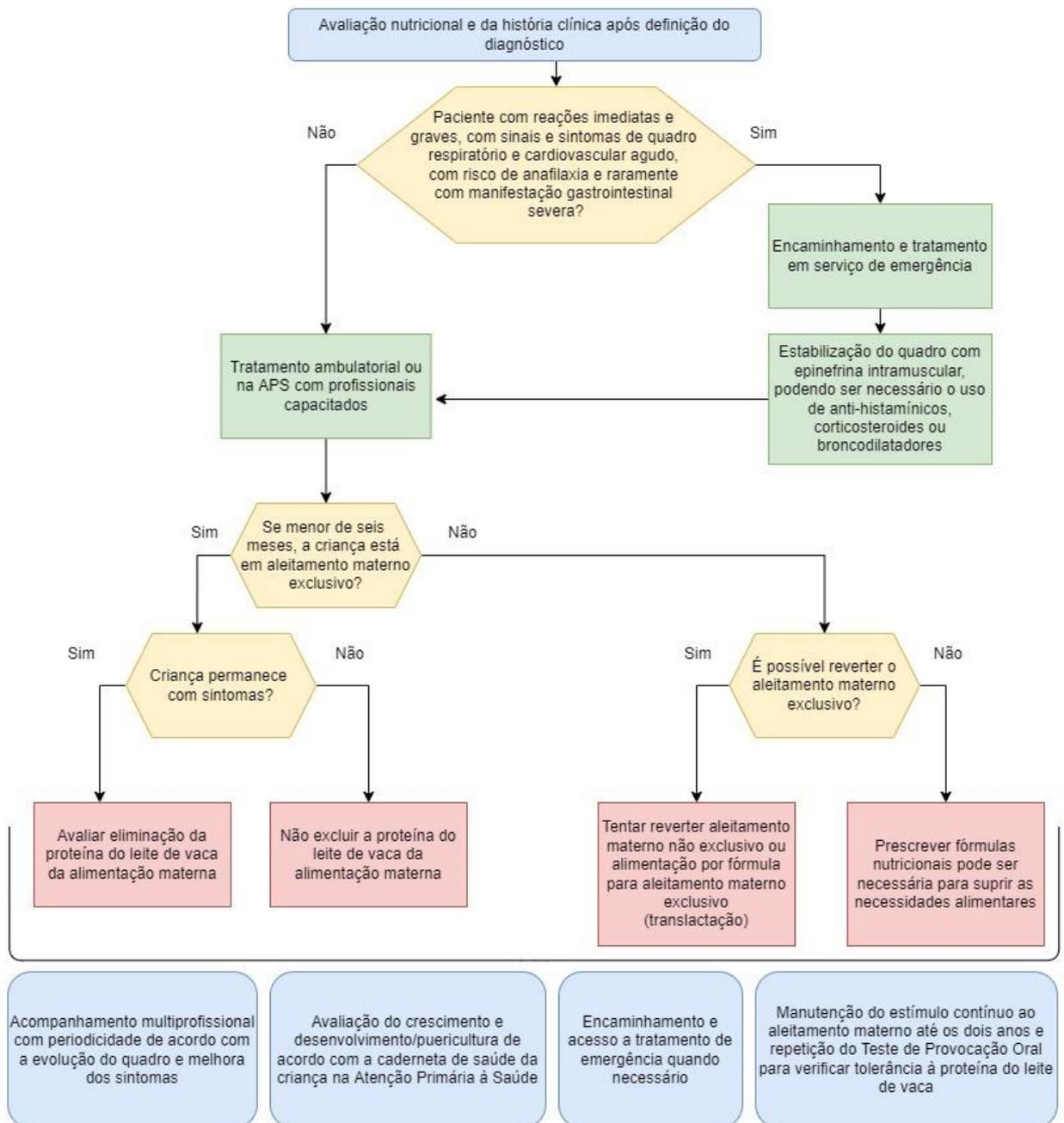


Figura 4 – Fluxograma do cuidado da APLV em caso de situações de emergência.

Após estabilização do quadro e descartado o risco de danos à saúde da criança, em casos de sintomatologias graves, o tratamento poderá ser realizado ambulatorialmente ou na APS com profissionais capacitados. Nesses casos, deve-se manter a restrição da proteína do leite de vaca da alimentação, preferencialmente, por meio do aleitamento materno exclusivo em crianças com até 6 meses, e por meio da alimentação complementar adequada e saudável, iniciada a partir do 6º mês, conforme recomendações do Guia Alimentar para Crianças Brasileiras Menores

de Dois Anos<sup>26</sup>.

O estímulo e apoio ao aleitamento materno no contexto da APLV deve ser reforçado, devido às suas vantagens e benefícios <sup>26,32</sup> e porque o aleitamento não deve ser interrompido. Caso a criança apresente algum sintoma enquanto estiver mamando no peito, a mãe deve interromper a mamada e verificar a condição da criança, levando-a ao serviço de saúde, se necessário.

Desta forma, a primeira conduta do profissional de saúde deve ser estimular e apoiar a mulher a manter a amamentação ou realizar a relactação, excluindo os alimentos preparados com leite de vaca e seus derivados da sua alimentação <sup>49,73</sup>, conforme orientações da seção 3.1.4 - alimentação da criança. E, por fim, se não houver reversão para a amamentação exclusiva e a criança permanecer sintomática, orienta-se a prescrição de fórmulas nutricionais especiais para suprir ou complementar as necessidades nutricionais da criança, conforme recomendações do item 6 – Fórmula infantil para lactentes e fórmula infantil de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância destinadas às necessidades dietoterápicas específicas utilizadas na APLV.

Quando crianças que não estão sendo exclusivamente amamentadas ou que já iniciaram a introdução alimentar são diagnosticadas com APLV, pode ser necessário o uso de fórmulas infantis para fins específicos destinadas à APLV.

Porém, cabe a ressalva de que, mesmo diante da estabilização do quadro, familiares devem ficar atentos ao risco de exposição acidental do alérgeno à criança. A família também deve ser orientada a buscar serviço de emergência sempre que necessário. Portanto, o gestor local de saúde, profissionais e familiares devem conhecer a rede de serviços disponíveis para atendimento de emergência.

## **6. FÓRMULAS INFANTIS PARA LACTENTES E CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA UTILIZADAS NA APLV**

A ‘fórmula infantil para lactentes destinada a necessidades dietoterápicas específicas’ (crianças até 6 meses) e a ‘fórmula infantil de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância destinadas a necessidades dietoterápicas específicas’ (crianças de 6 a 24 meses) <sup>29,75</sup> utilizadas na APLV são: fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína

extensamente hidrolisada com ou sem lactose, as fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres<sup>14,36,76,77</sup> e as fórmulas infantis à base de proteína de soja<sup>43,61</sup>.

O uso de fórmulas infantis para fins específicos na APLV deve ser indicado para substituir a alimentação em crianças menores de seis meses ou complementação para maiores de seis meses<sup>2,11,70,76</sup> a 24 meses, após as tentativas de condutas anteriores com relação ao estímulo e apoio à amamentação e conforme descrito a seguir:

### **6.1. Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH):**

As FEH são toleradas em 90% dos casos de crianças menores de seis meses e em 95% das crianças acima de seis meses<sup>68,73</sup>. Essas fórmulas são indicadas como primeira opção para todas as crianças até vinte e quatro meses com APLV **não mediada por IgE** e para as crianças menores de 6 meses com APLV mediada por IgE<sup>23,73</sup>.

### **6.2. Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres (FAA):**

O uso de FAA é necessário em apenas 10% das crianças menores de seis meses e 5% das crianças acima de seis meses, as quais não toleram FEH<sup>7,11,22,55,58,63,78</sup>. Estas fórmulas também devem ser a primeira opção para:

- crianças (até 24 meses) com APLV e que apresentem sintomas graves, como alto risco de desenvolvimento de reações anafiláticas<sup>2</sup> ou
- crianças que persistam com sintomas e estejam em uso de dieta extensamente hidrolisada (alergia ao hidrolisado proteico) ou
- crianças que apresentem síndrome de má absorção grave com intenso comprometimento da condição nutricional<sup>73</sup>.

### **6.3. Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína de soja (FS):**

As FS são indicadas como primeira opção somente para crianças de seis a vinte e quatro meses com APLV mediadas por IgE com baixo risco de desenvolvimento de reações anafiláticas<sup>38,79</sup>.

Devido aos riscos de efeitos adversos, sociedades científicas internacionais e nacionais não recomendam o uso da FS por crianças menores de seis meses. Além disso, há poucos ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e metanálises realizadas em humanos<sup>2,11,63</sup>. O Quadro 3 apresenta as principais indicações de fórmulas infantis para fins específicos de acordo com as especificidades da criança.

Quadro 3 - Uso de fórmulas infantis para fins específicos para crianças não amamentadas ou que não estão sendo amamentadas exclusivamente menores de 6 meses e de 6 a 24 meses conforme mecanismo de ação envolvido na APLV.

Faixa etária	Tipo de APLV	
	Não mediada IgE	Mediada IgE
<b>Menores de 6 meses</b>	1ª Opção: FEH 2ª Opção: FAA	1ª Opção: FEH 2ª Opção: FAA*
<b>6 a 24 meses</b>	1ª Opção: FEH 2ª Opção: FAA	1ª Opção: FS** 2ª Opção: FEH 3ª Opção: FAA*

Legenda:

FS: Fórmulas infantis à base de proteína de soja.

FEH: Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada. FAA: Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres

Nota:

\*As FAA devem ser a primeira escolha nos casos em que a criança se encontra com sintomas graves, independentemente da faixa etária, como descrito no tópico sobre FAA.

\*\*As FS devem ser a primeira escolha nos casos com baixo risco de desenvolvimento de reações anafiláticas.

Fonte: CGAN/DEPROS/SAPS/MS. Brasília, 2020.

Assim, para todas as crianças com APLV **não mediada por IgE** não amamentadas ou que não estão sendo amamentadas exclusivamente, a primeira opção deve ser a FEH. Caso haja remissão dos sinais e sintomas, esta fórmula deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve-se trocar para FAA<sup>2,11,79</sup>.

Para crianças de seis a vinte e quatro meses não amamentadas ou não amamentadas exclusivamente e com formas de APLV mediadas por IgE, a primeira opção deve ser a FS. Caso

haja remissão dos sinais e sintomas, a FS deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve-se trocar para FEH. Caso haja remissão dos sinais e sintomas com uso de FEH, deve-se manter esta fórmula. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas com uso de FEH, deve ser realizada troca para FAA<sup>69,79</sup>.

Após início do uso das fórmulas infantis para fins específicos, a remissão de sintomas relacionados à APLV ocorre entre uma a três semanas. Portanto, o uso das fórmulas prescritas deve ser mantido por 15 dias antes de se concluir que os sintomas apresentados são causados devido ao uso da fórmula prescrita e que há necessidade de mudá-la. Assim, para exemplificar, o não desaparecimento de sinais e sintomas, como cólica infantil, sangramento intestinal ou dermatite atópica, após o uso de FEH por três dias seguidos, não justifica a alteração imediata da prescrição para FAA.

Destaca-se que as FAA devem ser a primeira escolha nos casos em que a criança apresenta sintomas graves, independentemente da faixa etária. Assim que houver estabilização clínica, deve ser realizada a transição para FEH ou, conforme o tipo clínico, FS<sup>80</sup>. Caso os sintomas persistam após aproximadamente 15 dias de uso de FAA, o diagnóstico de APLV deve ser desconsiderado, o uso de FAA deve ser interrompido e a criança deve ser encaminhada ao gastroenterologista.

Em relação à quantidade de fórmulas infantis para fins específicos, sempre que possível, o nutricionista responsável pelo acompanhamento deve realizar o cálculo das necessidades nutricionais da criança, por idade, de acordo com as recomendações oficiais descritas no Apêndice 6. A necessidade mínima mensal sugerida de latas para cada criança é apresentada na Tabela 1. Os cálculos foram baseados na média de necessidades energéticas estimadas, a partir dos valores de referência para sexo e idade<sup>81</sup> e das informações nutricionais contidas nos rótulos das fórmulas infantis para fins específicos.

Tabela 1 - Quantitativo mensal mínimo sugerido de fórmulas nutricionais para fins específicos por idade, em latas.

Idade (meses)	Fórmulas infantis à base de proteína de soja (FS)	Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH)	Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres (FAA)
0 a 3 <sup>a</sup>	-	9 latas	9 latas
3 a 6 <sup>a</sup>	-	10 latas	10 latas
6 a 9 <sup>b</sup>	8 latas	8 latas	8 latas
9 a 12 <sup>b</sup>	7 latas	7 latas	7 latas
12 - a 24 <sup>c</sup>	6 latas	6 latas	6 latas

Fonte: CGAN/DEPROS/SAPS/MS. Brasília, 2020.

Notas:

Considera-se uma lata equivalente a 400 gramas de fórmula.

<sup>a</sup> Para lactentes de 0 a 6 meses, o cálculo foi baseado para atingir 100% da necessidade energética nestas faixas etárias, em valores médios estimados, a partir dos valores de referência para sexo e idade (IOM, 2002).

<sup>b</sup> Para lactentes de 6 a 9 meses e de 9 a 12 meses, o cálculo de requerimento de fórmula infantil foi baseado nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, de acordo com o percentual médio de calorias proveniente do leite materno no período concomitante com a introdução da alimentação complementar. Desta forma, calculou-se que a fórmula infantil deve atender 70% e 50% das necessidades energéticas aos 6-9 meses e 9-12 meses, respectivamente. (IOM, 2002).

Referência: WHO, 2009. *Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals*.

<sup>c</sup> Para crianças entre 12 e 24 meses, o cálculo foi baseado para atender um terço das necessidades energéticas do período, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. A criança deverá receber apenas um tipo de fórmula infantil para fins específicos, sendo que esta pode ser modificada ao longo do tratamento de acordo com a avaliação clínica ou resultado favorável para teste de tolerância. A mudança deverá sempre ser realizada pela equipe responsável pelo acompanhamento da criança.

#### 6.4. Critérios para suspensão ou interrupção do tratamento

A suspensão ou alta do tratamento dar-se-á quando a criança:

- Apresentar melhora completa de sinais e sintomas relacionados à APLV;
- Apresentar resultado de TPO ao longo da conduta adotada;
- Não apresentar TPO de monitoramento conforme protocolado; ou
- Completar vinte e quatro meses de idade (exceto crianças prematuras, que deverão ter sua idade corrigida considerada e comprovada mediante laudo fornecido pelo pediatra).

## 7. MONITORAMENTO

No **acompanhamento da criança com APLV**, a periodicidade das consultas de reavaliação e monitoramento deve ser definida conforme a avaliação dos profissionais de saúde mediante a evolução do quadro, a melhora e a remissão dos sintomas. No entanto, recomenda-se que as crianças sejam reavaliadas a cada 6 a 12 meses para verificar se desenvolveram tolerância ao leite de vaca. Nesse momento, o médico deve avaliar a necessidade de repetir o TPO ou adiá-lo por 6 meses, a depender dos parâmetros clínicos, sintomas recentes, etc. Restrições inadequadas ou excessivamente longas de alimentos da dieta devem ser evitadas, pois podem prejudicar a qualidade de vida da criança e da família e comprometer o crescimento e desenvolvimento adequado <sup>2,38,71,72,82</sup>.

Todas as crianças com APLV devem ser acompanhadas na Atenção Primária à Saúde durante as consultas de avaliação do crescimento e desenvolvimento (puericultura) de acordo com a Caderneta de Saúde da Criança. Recomenda-se, adicionalmente, que o acompanhamento com médico de família e comunidade responsável pelo caso ou pediatra e nutricionista seja feito a cada três meses, para avaliação da condição clínica da criança.

O parecer do médico alergologista, gastroenterologista ou pediatra deve ser anexado ao resultado do TPO e atualizado a cada seis a doze meses <sup>23,70</sup> e encaminhado ao serviço de regulação para manter a continuidade do fornecimento das fórmulas infantis para fins específicos, seguindo os fluxos e recomendações estabelecidas neste PCDT, constantes nos apêndices.

## 8. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão deste Protocolo, a duração e o monitoramento das condutas previstas neste PCDT, inclusive para verificação periódica e adequação das fórmulas nutricionais prescritas e dispensadas no âmbito do Sistema Único de Saúde e do acompanhamento pós-tratamento.

As crianças devem ser acompanhadas na APS e em serviços especializados com equipe multiprofissional, sempre que possível, com nutricionista, pediatra e gastropediatra ou alergologista para o tratamento e acompanhamento adequado.

O TPO deve ser realizado por equipe de saúde multidisciplinar capacitada para sua realização, reconhecimento de reações graves e treinada para atendimento de emergência. Devem estar disponíveis equipamentos e medicamentos para o tratamento de reações graves; materiais para a manutenção do acesso venoso e para o preparo, identificação, conservação e administração da fórmula infantil, tais como seringas, recipientes, placebo, leite de vaca, fórmulas infantis para fins específicos destinadas à APLV e geladeira. Os profissionais e gestores devem ser orientados quanto à necessidade de organização da rede, assim como sobre a importância de assegurar os insumos e recursos necessários.

## **9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

É obrigatório que o responsável legal da criança seja informado dos potenciais riscos e benefícios relacionados à realização do TPO, por meio da leitura e preenchimento do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.



## 10. REFERÊNCIAS

1. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. 2018;2(1):7–38.
2. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010.
3. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
4. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45(8):587–96.
5. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–72.
6. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11(5).
7. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010;10.
8. Novaes TG, Gomes AT, Da Silveira KC, Magalhães EIDS, Souza CL, Netto MP, et al. Prevalence and factors associated with anemia in children enrolled in daycare centers: A hierarchical analysis. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(3):281–8.
9. Ministério da Saúde. Levantamento sobre a presença de serviços ou programas de atenção nutricionalestruturados para acompanhamento de APLV. 2019.
10. Zhi ZEKZ. [The outline of World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;50(7):510–5.
11. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines [Internet]. Vol. 9, *World Allergy Organization Journal*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2020 Aug 31]. p. 1–11. Available from: <http://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939455119301905/fulltext>
12. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira dePediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2018;2(1):7–38.
13. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management ofcow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–9.
14. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902–8.
15. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin e sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(3):493–500.
16. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical*

Immunology. 2013.

17. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):62–75.
18. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–46.
19. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. USP. São Paulo; 1997.
20. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J [Internet]*. 2016;9(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0125-0>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Da Criança: Crescimento E Desenvolvimento. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília; 2012.
22. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1008–25.
23. Solé D, Amancio OM, Cristina MA, Jacob CM, Cocco RR, Sarni RO, Suano F et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35(6):203–29.
24. Piñeiro R, Brotons C, Bulc M, Ciurana R, Drenthen T, Durrer D, et al. Healthy diet in primary care: Views of general practitioners and nurses from Europe. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Aug;59(SUPPL. 1).
25. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood [Internet]. Vol. 89, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2002 [cited 2020 Aug 28]. p. 33–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487202/>
26. D'Auria E, Pendezza E, Zuccotti GV. Personalized Nutrition in Food Allergy: Tips for Clinical Practice. *Front Pediatr [Internet]*. 2020 Mar 27 [cited 2020 Jun 19]; 8:113. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00113/full>
27. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2014;134(5):1016-1025.e43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>
28. Beattie LM, Weaver LT. Mothers, babies and friendly bacteria. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2011.
29. Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Wegrzyn A, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy [Internet]*. 2019;9(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0281-8>
30. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2020;8(1):75-90.e17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029>
31. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni, RO, Oliveira LC et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):39–82.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. Secr Atenção Primária à Saúde, Dep Promoção da Saúde. 2019;256.
33. Keil T. Epidemiology of food allergy: What's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(3):259–63.
34. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação do departamento de nutriologia: Alimentação do lactente ao adolescente, alimentação na escola, alimentação saudável e vínculo mãe-filho, alimentação saudável e prevenção de doenças, segurança

- alimentar. Departamento de Nutrologia - Sociedade Brasileira de Pediatria. 2012;
35. Viana JMB, Carvalho M de FCC de, Albuquerque ZP de, Almeida CCB de, Barros DC de, Monego ET, et al. Dezpassos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de 2 anos: álbum seriado. Ministério da Saúde. 2003
  36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.º 26. Dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. Diário Of da União [Internet]. 2015; Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2694583/RDC\\_26\\_2015\\_.pdf/b0a1e89b-e23d-452f-b029-a7bea26a698c](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2694583/RDC_26_2015_.pdf/b0a1e89b-e23d-452f-b029-a7bea26a698c)
  37. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral food challenge. Med. 2019;55(10):1–16.
  38. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009
  39. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. J Immunol Methods. 2012
  40. Bicudo Mendonça R, Motta Franco J, Rodrigues Cocco R, Suano de Souza FI, Lopes de Oliveira LC, Saccardo SarniRO, et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. Allergol Immunopathol (Madr). 2012
  41. Upton JEM, Bird JA. Oral food challenges: Special considerations. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2020;124(5):451–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.02.008>
  42. Greiwe J. Oral Food Challenges in Infants and Toddlers. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2019.
  43. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2018;18(12):1–12.
  44. Greenhawt M. Pearls and pitfalls of food challenges in infants. Allergy Asthma Proc. 2019
  45. Bahna SL. Food challenge procedure: Optimal choices for clinical practice. Allergy and Asthma Proceedings. 2007.
  46. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2009. J Allergy Clin Immunol. 2010;
  47. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AKF, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: Results from a specific population. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;
  48. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. J Hum Nutr Diet. 2007;20(6):565–79.
  49. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: IMAP - An international interpretation of the IMAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. Clin Transl Allergy. 2017;7(1):1–9.
  50. Gushken AKF, Castro APM, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CMA. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: Adaptation to clinical practice. Allergol Immunopathol (Madr). 2013
  51. Ribeiro MLKK, Chong Neto HJ, Rosario Filho NA. Diagnosis and treatment of anaphylaxis: there is an urgent needs to implement the use of guidelines. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(4):500–6.
  52. Karaman S, Bahçeci SE, Nacaroglu HT, Karkiner CŞ, Can D. Is oral food challenge (OFC) test safe for preschool children? Asian Pacific J Allergy Immunol. 2017;
  53. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. J Allergy Clin Immunol [Internet].

2018;141(1):69-71.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.038>

54. Mendonça RB. Teste de Provocação Oral Aberto na confirmação de Alergia ao Leite de Vaca mediada por Imunoglobulina E. 2010.
55. Greenhawt M. Oral food challenges in children: Review and future perspectives. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011.
56. Solé D, Amancio OMS, Jacob CM a., Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia Prático Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012
57. Srisuwatthari W, Vichyanond P. Oral food challenges: result of a 16-year experience at a major teaching hospital in Thailand. *Asia Pac Allergy*. 2018
58. Mendonça RB, Cocco RR, Sarn ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: Qual seu valor na prática clínica? *Revista Paulista de Pediatria*. 2011.
59. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: An expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(2):35–49.
60. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: Development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J*. 2012
61. Yanagida N, Sato S, Nagakura KI, Asaumi T, Ebisawa M. Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):222–7.
62. Allan Bock S, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988
63. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. In: *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2001.
64. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Welser BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004.
65. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *European Journal of Pediatrics*. 2009.
66. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahntela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2001;56(9):813–24.
67. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2016.
68. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):175–92.
69. Leung DYM, Ledford DK, Sicherer SH, Sampson HA, York N. Clinical reviews in allergy and immunology Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014
70. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012
71. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012
72. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy*,

Asthma Immunol [Internet]. 2013;110(4):284–9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.01.018>

73. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2018;2(1):39–82.

74. UFRJ. Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil – ENANI-2019: Resultados preliminares – Indicadores de aleitamento materno no Brasil. 2019.

75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC N° 45 de 19 de setembro de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para fórmulas infantis para lactentes destinadas a necessidades dietoterápicas específicas e fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância d. *Diário Of da União [Internet]*. Seção 1:co:94. Available from:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0045\\_19\\_09\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0045_19_09_2011.html)

76. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013

77. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 44, de 19 de setembro de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para fórmulas infantis de seguimento para lactentes e crianças de primeira infância. *Diário Of da União [Internet]*. Seção 1, c:92. Available from:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0044\\_19\\_09\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0044_19_09_2011.html)

78. Gonçalves LCP, Guimarães TCP, Silva RM, Cheik MFA, de Ramos Napolis AC, Barbosa e Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):497–503.

79. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2009.

80. Horizonte SM de S de B. Diretrizes assistenciais e protocolo de atendimento às crianças com alergia à proteína do leite de vaca da rede SUS Belo Horizonte. 2016.

81. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr [Internet]*. 2006 Dec [cited 2021 Mar 17];19(6):741–60. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732006000600010&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000600010&lng=pt&tlng=pt)

82. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1999.

83. Hospital do Coração. Manejo Clínico da Criança com Alergia à Proteína do Leite de Vaca - revisão rápida. São Paulo. 2020.

84. Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Group, P. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 349(g7647), 1–25.

<https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>

85. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*, 358, 1–9.

<https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO)

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) responsável pelo(a) paciente), responsável pelo(a) paciente \_\_\_\_\_ (nome do paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e possíveis efeitos relacionados à realização do Teste de Provocação Oral, indicado para o diagnóstico da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) e tolerância à Proteína do Leite de Vaca.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo(a) médico(a) \_\_\_\_\_ (nome do(a) médico(a) que prescreve).

Declaro que estou ciente e que concordo em realizar o teste de provocação oral, que consiste em exposição gradual ao alimento suspeito de causar alergia com a finalidade de comprovar definitivamente o diagnóstico, ou com a finalidade de comprovar intolerância a este alimento. Fui informado que este teste é padrão ouro no diagnóstico definitivo de alergia ou tolerância à Proteína do Leite de Vaca, o que permitirá ao médico responsável orientar se deve ou não fazer restrição ao contato com o alimento. Desta forma, foi esclarecido que o resultado do teste de provocação oral permite programar o tratamento e acompanhamento futuro em relação a esta alergia específica. Fui informado que o teste de provocação oral é contraindicado para diagnóstico de alergia alimentar manifestada por anafilaxia (reação alérgica grave com múltiplos sintomas associados).

Fui informado ainda sobre permanecer em observação na clínica pelo período de 2 horas após o término do teste. Fui informado que reações alérgicas são possíveis e podem incluir coceira na pele, nariz, olhos, ouvido, boca e garganta; placas vermelhas pelo corpo, tosse, chiado, aperto no peito, nariz entupido e coriza. Embora muito raramente aconteçam reações mais graves com falta de ar, pressão baixa e até choque anafilático, podem ser desencadeadas. Estas reações generalizadas, quando ocorrem, se iniciam dentro dos primeiros 30 minutos após o contato com a substância sendo controladas se estiverem sob supervisão e cuidados médicos.



Eu concordo em permanecer junto ao paciente em observação por 2 horas após o teste de provocação oral e avisar imediatamente a equipe médica de qualquer sintoma presente.

Compreendi todos os riscos e as vantagens do teste de desencadeamento oral que o paciente realizará e estou de acordo com todas as informações deste Termo de esclarecimento e responsabilidade. Estou ciente de que a fórmula infantil para fins específicos somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-la ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se desistir de usar a fórmula infantil para fins específicos.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento de meu (minha) filho (a), desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Local:		Data:	
Médico responsável:	CRM:	UF:	
Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar a realização do Teste de Provocação Oral para APLV e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

## **APÊNDICE 1 CRITÉRIOS A SE CONSIDERAR NA HISTÓRIA CLÍNICA SOBRE SUSPEITA DEAPLV EM CRIANÇAS.**

O paciente apresenta histórico compatível com APLV, caso atenda a todos os critérios a seguir:

1. História de uma reação alérgica recente a um alimento (menos de 4 meses);
2. O quadro clínico deve ser evidente em poucos minutos ou dentro de 2 horas após a ingestão do alimento;
3. Deve ser compatível com uma reação alérgica mediada por IgE (vômito, urticária, angioedema, rinoconjuntivite, asma, etc.)
4. A reação deve aparecer após a ingestão isolada do alimento;
5. O alimento nunca foi ingerido antes ou apenas algumas vezes;
6. O alimento é um possível alérgeno na idade do paciente (por exemplo, o paciente tem menos de 1 ano e o alimento suspeito é leite ou ovo);
7. Como consequência da reação, o paciente teve que se submeter à terapia;
8. O restante da dieta do paciente é consistente com a suspeita diagnóstica (por exemplo, o mesmo alimento não foi ingerido posteriormente sem reações evidentes); e
9. Com anamnese. é possível excluir a possibilidade de outra causa devido ao quadro clínico.

O paciente apresenta histórico sugestivo de APLV, caso atenda a todos os critérios a seguir:

1. História de reação alérgica não recente a um alimento (<12 meses);
2. O quadro clínico deve ser evidente em poucos minutos ou dentro de 2 horas após a ingestão do alimento;
3. Deve ser compatível com uma reação alérgica mediada por IgE (vômito, urticária, angioedema, rinoconjuntivite, asma, etc.);
4. A reação surge após a ingestão não isolada do alimento;
5. O alimento é um provável alérgeno de acordo com a faixa etária (por exemplo, o paciente tem menos de 1 ano e o alimento suspeito é o leite).

Adaptado de: Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral food challenge.

Med.2019;55(10):1–16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843825/>

## APÊNDICE 2 – RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DIETÉTICA DE CÁLCIO PARA MENORES DE DOIS ANOS.

A ingestão dietética de cálcio para menores de dois anos recomendada está no Quadro A.

Quadro A. Quantidade de cálcio recomendada por meio da ingesta diária.

Idade	IOM <sup>1</sup> (mg/dia)	FAO/WHO <sup>2</sup> (mg/dia)
0 a 6 meses incompletos	200 <sup>a</sup>	Leite materno – 300 <sup>d</sup> Leite de vaca – 400 <sup>d</sup>
6 a 12 meses incompletos	260 <sup>a</sup>	-
7 a 12 meses incompletos	-	400 <sup>d</sup>
1 a 3 anos incompletos	500 <sup>b</sup> 700 <sup>c</sup>	500 <sup>d</sup>

Legenda:

<sup>a</sup> *Adequated intake* – Ingestão Adequada

<sup>b</sup> EAR (*Estimated Average Requirement*) – Necessidade Média Estimada

<sup>c</sup> RDA (*Recommendation Dietary Allowance*) – Recomendação Dietética Adequada

<sup>d</sup> RNI (*Recommendation Nutritional Intake*) – Recomendação de Ingestão Nutricional

Fonte:

1. IOM – Institute of Medicine of the National Academies. DRI: Dietary Reference Intakes: Calcium Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011. Disponível em: <[http://www.nap.edu/download.php?record\\_id=13050](http://www.nap.edu/download.php?record_id=13050)>. Acesso em: 02 set 2014.
2. World Health Organization. Food and Agriculture Organization of United Nations. Human Vitamin and Mineral Requirements. Roma: WHO, 2002. Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e00.htm#Contents>>. Acesso em: 02 set 2014.

## APÊNDICE 3 – RECOMENDAÇÕES DE ENERGIA E MICRONUTRIENTES

**Tabela A** - Ingestão recomendada de vitaminas para crianças até os dois anos de idade

Vitaminas	Faixa etária		
	0 a 6 meses	7 a 12 meses	1 a 2 anos
Vitamina A (µg/ d)	400	500	300
Vitamina C (mg/d)	40	50	15
Vitamina D (µg/ d)	5	5	5
Vitamina E (mg/d)	4	5	6
Vitamina K (µg/ d)	2	2.5	30
Tiamina (mg/d)	0.2	0.3	0,5
Riboflavina (mg/ d)	0.3	0.4	0,5
Niacina (m g/d)	2	4	6
Vitamina B6 (mg/d)	0.1	0.3	0,5
Folato (µ g/ d)	65	80	15
Vitamina B12	0.4	0.5	0.9
Ácido Pantotênico (mg/ d)	1.7	1.8	2
Biotina (µg/d)	5	6	8
Colina (mg/d)	125	150	200

**Tabela B** - Ingestão recomendada de minerais para crianças até os dois anos de idade

Minerais	Faixa Etária		
	0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 2 anos
Cálcio (mg/d)	210	270	500
Cromo (µg/d)	0,2	5,5	11
Cobre (µg/d)	200	220	340
Flúor (mg/d)	0,01	0,5	0,7
Iodo (µg/d)	110	130	90
Ferro (mg/d)	0,27	11	7
Magnésio (mg/d)	30	75	80
Manganês (mg/d)	0,003	0,6	1,2
Molibdênio (µg/d)	2	3	17
Fósforo (mg/d)	100	275	460
Selênio (µg/d)	15	20	20
Zinco (mg/d)	2	3	3

Fonte: DRIs. *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.*

**Tabela C - Ingestão recomendada de Macronutrientes para crianças até os dois anos de idade**

Minerais	Faixa Etária		
	0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 2 anos
<b>Carboidrato (g/d)</b>	60	95	130
<b>Fibra total (g/d)</b>	ND	ND	19
<b>Gordura (g/d)</b>	31	30	ND
<b>Ácido linoléico (g/d)</b>	4,4	4,6	7
<b>Ácido <math>\alpha</math>- Linoléico (g/d)</b>	0,5	0,5	0,7
<b>Proteína (g/d)</b>	9,1	13,5	13

Fonte: DRIs. *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies.*



## APÊNDICE 4 – PROTOCOLO PARA REALIZAÇÃO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

### 1. TESTE DE PROVAÇÃO ORAL

O teste de provocação oral (TPO) consiste na ingestão gradual de alimento que contenha a proteína alergênica (leite de vaca) com objetivo de confirmar presença ou ausência da relação causa e efeito dos sintomas com o alimento ou examinar o nível de tolerância apresentado pelo paciente alérgico à essa <sup>30,37,38</sup>.

Um correto diagnóstico permite que a alimentação apropriada seja dada as crianças afetadas, apoiando assim o crescimento e desenvolvimento adequados. Por outro lado, uma dieta que não é indicada ou continuada quando a criança já pode ter desenvolvido tolerância pode prejudicar o crescimento e a qualidade de vida da criança e família, ao mesmo tempo em que incorrem em custos com saúde<sup>39,40</sup>. Embora seja pouco difundido, especialmente em bebês, seu uso em um ambiente clínico tem se mostrado prático e seguro<sup>41-45</sup>.

**O TPO é o único método fidedigno considerado padrão ouro, para estabelecer o diagnóstico de APLV, quando seguido de uma dieta de exclusão total da proteína do leite de vaca, e deve ser realizado sob supervisão de equipe qualificada, com presença de médico capacitado no controle de condições de emergência em crianças menores de dois anos, em ambiente com rápido acesso a tratamento de emergência e especificações que serão detalhadas a seguir** <sup>12,13,39,40,46-49</sup>.

O teste deve ser realizado após, pelo menos, 2 semanas de exclusão completa de ingestão de leite de vaca, podendo ser de até 4-6 semanas em casos de suspeitas de reações tardias <sup>31,50</sup>.

### 2. CONDIÇÕES PARA O TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

No dia de realização do TPO, o paciente deve apresentar boas condições de saúde, para minimizar o risco de uma reação grave e não confundir a interpretação dos resultados<sup>30</sup>. Dessa forma, não é recomendada a realização do TPO caso a criança apresente febre, vômito ou sintomas respiratórios ativos, como tosse ou respiração ofegante <sup>11,30,31</sup>.

O TPO pode ser contraindicado quando existe a possibilidade de ocorrência de manifestações

mais graves de APLV mediada por IgE e não mediada por IgE, como anafilaxia e FPIES, respectivamente <sup>12,30</sup>. A anafilaxia é comumente definida como uma reação séria, de hipersensibilidade generalizada ou sistêmica grave, com início rápido e que pode causar a morte do indivíduo<sup>12,51</sup>. A FPIES é considerada uma manifestação potencialmente grave, com manifestações clínicas heterogêneas, podendo acarretar choque anafilático <sup>31</sup>. Nestes casos, a realização de TPO só é recomendada após 12 meses da manifestação do episódio, sendo o histórico clínico realizado por equipe competente suficiente para determinar o diagnóstico e o uso das fórmulas infantis para lactentes ou de seguimento, conforme o caso específico, para fins específicos utilizada na APLV <sup>42,44,52,53</sup>.

Deve ser evitada a utilização de medicamentos que interfiram com o resultado do teste, podendo intensificar ou atenuar as reações, ou que possam afetar o tratamento de possíveis reações que venham a se manifestar <sup>30,31,54,55</sup>.

A inserção de acesso venoso antes do TPO pode ser recomendada para facilitar a administração do medicamento intravenoso, considerando a imprevisibilidade de ocorrência de reações sérias. Esta medida é considerada caso a caso em função da história clínica, idade, quadro alérgico, alimento considerado e resultados de exames complementares de alergia. **Caso o teste seja realizado em crianças pequenas com asma, história clínica prévia de reação grave (anafilaxia) ou FPIES, o acesso venoso é necessário**<sup>5,13,29,37</sup>.

O profissional capacitado para a realização do teste, conforme organização da equipe local, deverá fazer um *checklist*<sup>56</sup> antes da realização do TPO. Qualquer resposta negativa a uma das questões apresentadas a seguir **contraindica** a realização do teste naquele momento.

- O paciente encontra-se em boas condições de saúde?
- O alimento a ser testado foi rigorosamente evitado durante as duas semanas anteriores?
- O uso de anti-histamínicos foi evitado nos últimos 10 dias?
- O termo de esclarecimento e responsabilidade (TER), em duas vias, foi assinado?
- Há um acompanhante adulto (maior de 18 anos) presente?
- Paciente em jejum por pelo menos 6 horas? Caso o paciente seja bebê, esse período pode ser reduzido.

- Na suspeita de ocorrência de reações graves, o acesso venoso foi realizado?

### **3. ORGANIZAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL: AMBIENTES, MATERIAIS E PROFISSIONAIS NECESSÁRIOS**

Para a realização do TPO, deve-se considerar a estrutura necessária do local, insumos e medicamentos disponíveis para emergência. Também deve-se garantir o gerenciamento das manifestações clínicas consideradas possíveis, conforme os mecanismos que as desencadeiam, bem como a existência de uma cozinha hospitalar equipada próxima ao local de realização do teste<sup>50</sup>. O ambiente indicado pode ser hospitalar ou ambulatorial, em unidades de emergência ou de terapia intensiva, dependendo do risco de reação alérgica, nível de monitoramento e capacidade de tratar reações anafiláticas<sup>31,57</sup>.

Para a realização dos testes, o local deve ser esterilizado e livre de risco de contato cruzado com outros alimentos que possam causar reações no paciente<sup>38,58</sup>. O Quadro B descreve os materiais necessários para a realização do teste diagnóstico<sup>31,40,59</sup>.

Durante todo o período de realização do TPO, deve haver supervisão médica, pois a gravidade dos sintomas imediatos é imprevisível<sup>30,31,60</sup>. Recomenda-se que o preparo das porções administradas durante o TPO seja realizado por nutricionista. Também se recomenda que uma equipe de enfermagem esteja disponível para assistir a criança nas reações clínicas, administrar os medicamentos e realizar o monitoramento periódico dos sinais vitais até controle das manifestações clínicas<sup>31</sup>.

Adicionalmente, pode ser útil a disposição de materiais para desenho e pintura para entreter as crianças enquanto são testadas<sup>50</sup>.

Quadro B – Classe terapêutica/Medicamentos e insumos necessários para realização do teste de provocação oral

<b>Categoria</b>	<b>Materiais</b>
Kit de emergência – materiais	Estetoscópio
	Otoscópio
	Esfigmomanômetro
	Ambu
	Expansão de volume (Solução salina e ringer lactato)
	Material para acesso venoso
	Material para intubação orotraqueal (cânulas orotraqueais e oxigênio)
Kit de emergência – classe terapêutica dos medicamentos	Broncodilatadores, como o sulfato de salbutamol
	Anti-histamínicos, como a prometazina
	Glicocorticosteróides, como etilprednisolona e prednisona
	Vasopressores, como adrenalina e efedrina
Alimento a ser testado	<b>Leite de vaca em pó, sem lactose</b>
	Fórmula infantil à base de leite de vaca sem lactose
	Alimentos veículos (como purê de maçã, sopas ou frutas amassadas)
	Água filtrada
Insumo	<b>Colher-medida padrão para leite em que a gramatura média corresponda a 4,3g de pó</b>
	Copo
	Seringa dosadora descartável (20 mL)
	Balança digital de alimentos
	Etiqueta e caneta para identificação
	Balança para pesagem de alimentos

Fonte: adaptado de Bicudo, 2010

#### 4. Etapa de execução do teste de provocação oral

Durante o exame, o leite de vaca deve ser ofertado em doses crescentes, iniciando com a menor dose que poderia desencadear sintomas. A literatura descreve inúmeros esquemas para a realização do TPO, os quais são classificados como aberto (paciente e médico cientes), simples



cego (apenas o médico sabe) ou duplo cego e controlado por placebo (quando nenhuma das partes sabe o que está sendo ofertado)<sup>31,38,50,60-65</sup>.

A forma aberta de TPO possui metodologia mais simples e custo-efetiva e é suficiente para diagnosticar APLV nos primeiros anos de vida pela baixa possibilidade de apresentação de sintomas subjetivos<sup>31,37</sup>. Destaca-se aqui que a realização de TPO aberto não significa que este ocorra sem supervisão e que todos os cuidados são igualmente necessários. O número de doses e fracionamento do volume de leite a ser testado pode variar de uma a múltiplas doses, conforme cada caso. Quanto mais leve for o quadro clínico ou menor for a expectativa de sintomas, menor será o número de doses fracionadas<sup>12,13,15,33,38,55,66</sup>.

No TPO para lactentes com história de APLV, são utilizadas fórmulas infantis à base de leite vaca e, para indivíduos com mais de um ano, o leite de vaca em pó. Produtos com baixo teor de lactose podem ser utilizados para reduzir a chance de confusão com o diagnóstico de intolerância à lactose. Quanto ao volume, uma oferta de 100 mL de leite ao final do teste pode ser suficiente, podendo chegar a até 200 mL a depender de cada caso<sup>14,38,58,66</sup>.

Para a realização do teste, pode-se considerar a necessidade de uso de alimentos veículos que tenham melhor aceitação pela criança, como fórmula infantil, suco ou papa de frutas, sopade legumes, purê de batatas, etc<sup>30,31,50</sup>. Nesses casos, deve-se respeitar a quantidade de leite em pó correspondente à dose a ser ofertada e adicionar o veículo em substituição à água de diluição<sup>58</sup>.

Recomenda-se o esquema de TPO aberto, proposto por Mendonça 2011<sup>54</sup>, que é realizado com a oferta de sete doses de leite de vaca no intervalo de 15 a 20 minutos, obtendo volume total de 100 mL de leite ao final do teste, conforme Quadro C.

Quadro C - Progressão de doses a serem ofertadas no teste de provocação oral aberto

<b>Dose</b>	<b>Volume a ser ofertado de leite de vaca em pó ou fórmula infantil a base de leite de vaca (sem lactose) diluídos</b>
1ª	1 mL
2ª	4 mL
3ª	10 mL
4ª	15 mL
5ª	20 mL
6ª	25 mL
7ª	25 mL

Fonte: Bicudo (2010)

Com o auxílio de uma balança para pesagem de alimentos, em um copo descartável, é separado o quantitativo total (13 g) de leite de vaca em pó sem lactose ou a fórmula infantil a base de leite de vaca, conforme o caso, a ser utilizado no teste. Esse total corresponde a 3 colheres medidas (considerando 1 colher-medida = 4,3 g), que serão distribuídas posteriormente em três outros copos, respeitando a reconstituição a 13%. As etapas estão descritas a seguir <sup>54</sup>:

- No primeiro copo, dilui-se 3,9 g de leite de vaca em pó sem lactose em 27 mL de água filtrada e fervida. Desta preparação, com auxílio de uma seringa, são transferidas para os copinhos de café (50 mL) as quatro primeiras doses que serão administradas: no primeiro copinho, 1 mL da dose; no segundo, 4 mL; no terceiro, 10 mL, e; no quarto copinho, 15 mL.
- No segundo copo, dilui-se 2,6 g de leite de vaca em pó sem lactose em 18 mL de água fervida e filtrada para o preparo da quinta dose, que corresponde a 20 mL.
- No terceiro copo, dilui-se 6,5 g de leite de vaca em pó sem lactose em 45 mL de água filtrada e fervida, para ser dividido em dois copinhos contendo 25 mL, correspondentes às duas últimas doses, conforme Figura A<sup>40</sup>.

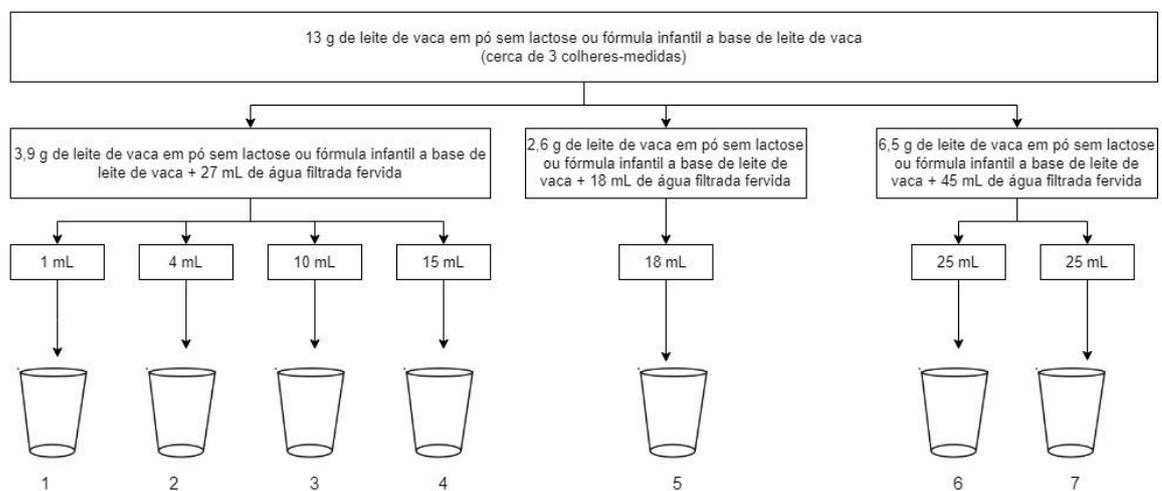


Figura A - Esquema detalhado do preparo das porções de leite de vaca para o teste de provocação oral

Fonte: adaptado de Bicudo, 2010

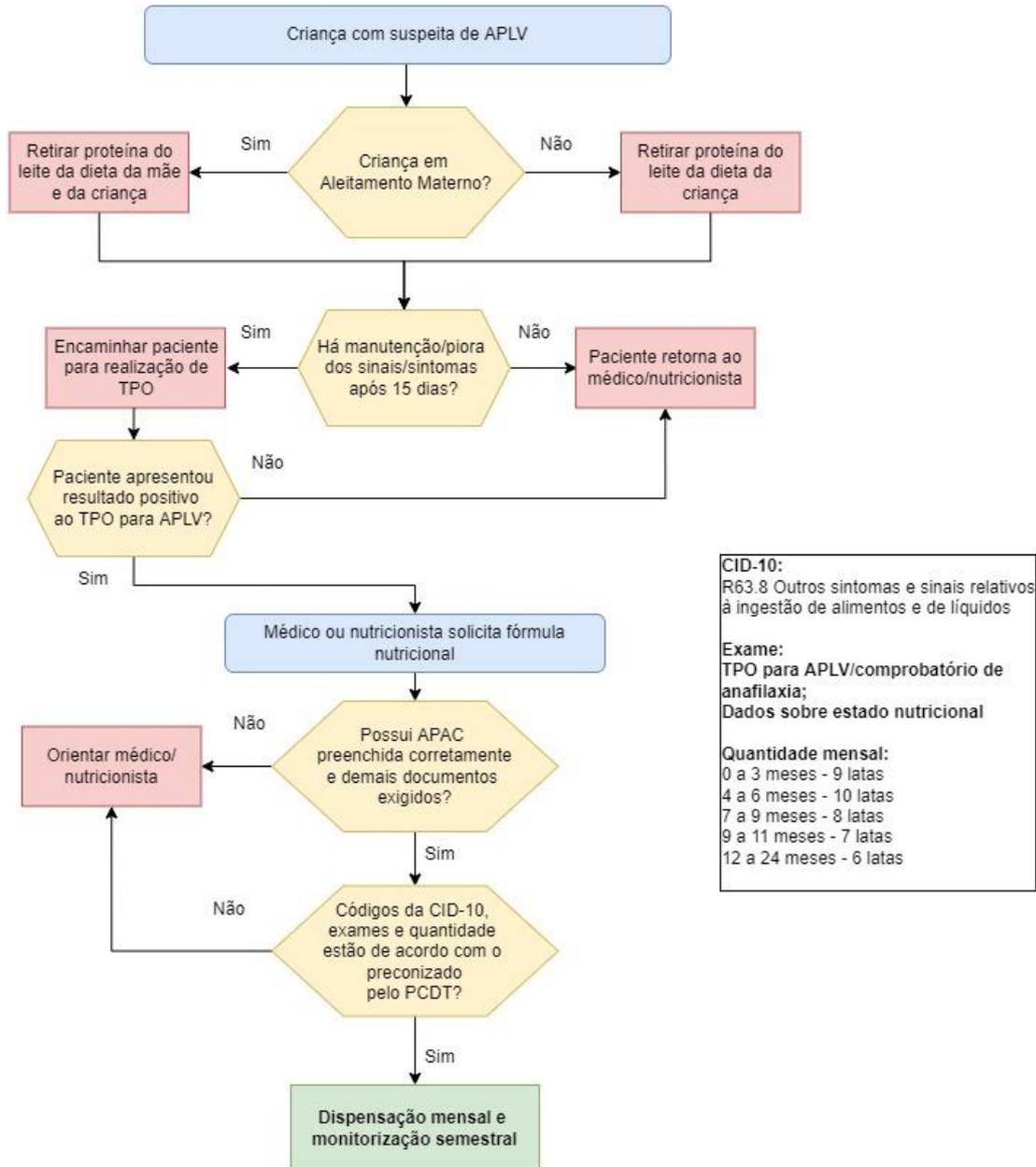
## 5. Análise das manifestações clínicas

O resultado do TPO é considerado positivo quando os sintomas reproduzem, parcial ou

integralmente, a história clínica da criança, ou seja, caso houver aparecimento de sintomas objetivos ou significantes (urticária generalizada, erupção cutânea eritematosa com prurido, angioedema, broncoespasmo, estridor laríngeo, coriza, espirros, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, colapso circulatório, anafilaxia)<sup>2,12,40</sup>. Quanto maior o número ou intensidade dos sintomas, maior é a chance de o TPO ser considerado positivo. Caso qualquer um desses sintomas objetivos que reproduzem a história clínica da criança apareça durante a realização do TPO, o exame deve ser interrompido e os medicamentos devem ser administrados, caso haja necessidade<sup>2,12,50,56</sup>.

Após a realização do TPO, a criança deve permanecer no local do teste em observação por, pelo menos, duas horas, e deve retornar em até sete dias. Além disso, o responsável deverá ser orientado a avisar ao médico responsável quanto ao aparecimento de sinais e sintomas neste período, bem como a procurar o serviço de saúde em caso de intercorrência durante o intervalo entre a realização do TPO e a próxima consulta.

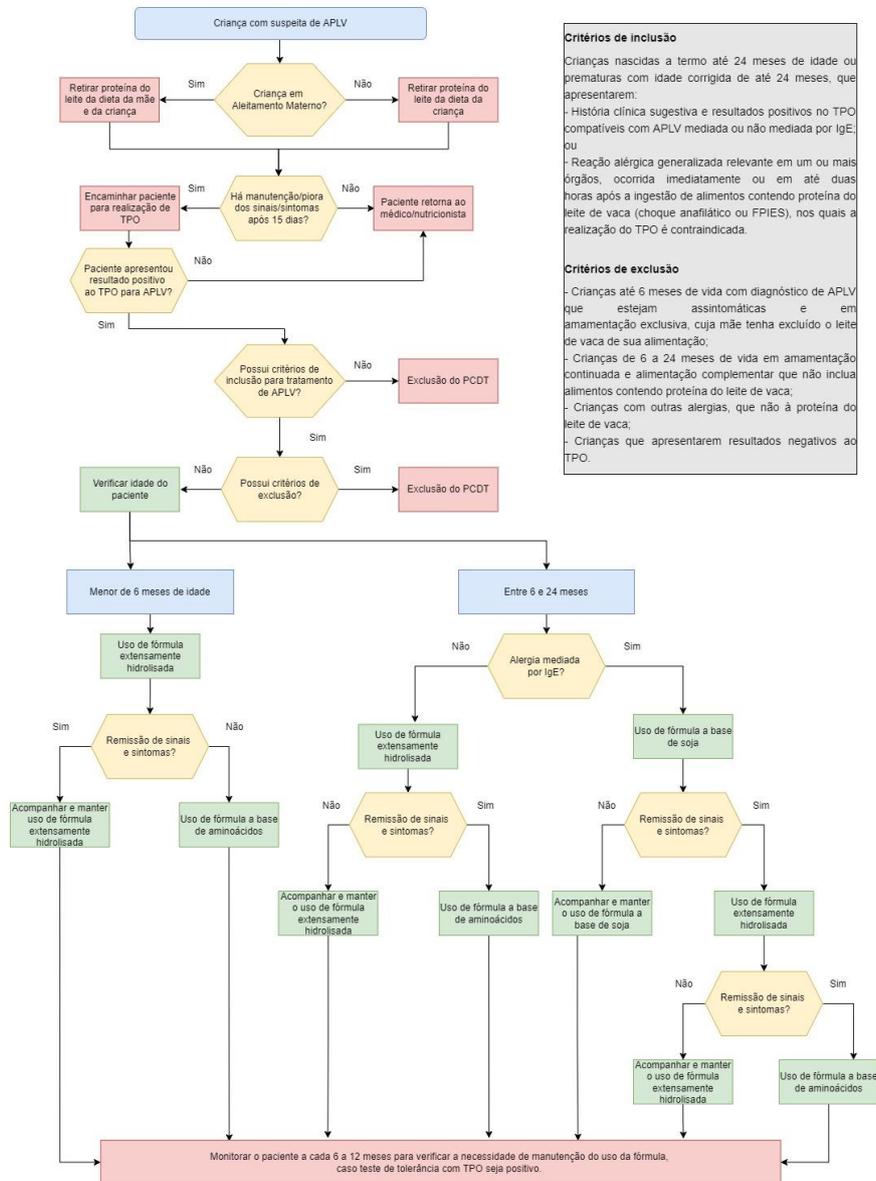
## APÊNDICE 5 – FLUXOGRAMA DE ORIENTAÇÃO PARA DISPENSAÇÃO DE FÓRMULAS INFANTIS PARA FINS ESPECÍFICOS DESTINADAS À APLV.



**Figura B.** Fluxograma de dispensação de fórmulas nutricionais

Nota: O uso de fórmulas à base de proteína isolada de soja para crianças menores de seis meses não é recomendado devido aos riscos de efeitos adversos.

## APÊNDICE 6 - FLUXOGRAMA DE ORIENTAÇÃO PARA DISPENSAÇÃO DE FÓRMULAS ESPECIAIS PARA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA.





## **APÊNDICE METODOLÓGICO - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA.**

### **1. Escopo e Finalidade do Protocolo**

Este Protocolo destina-se a profissionais de saúde e gestores da atenção primária e especializada, do Sistema Único de Saúde (SUS). Para sua elaboração, foram considerados estudos sobre a epidemiologia da doença, métodos para o diagnóstico e tratamento da APLV. A população alvo do PCDT são crianças de 0 até 2 anos de idade. O protocolo visa, sobretudo, contribuir com a melhora e remissão dos sintomas, crescimento e desenvolvimento infantil adequados, contribuir com a promoção, proteção e apoio à amamentação e à alimentação complementar saudável, além de proporcionar mais qualidade de vida para as crianças e seus familiares.

#### **1.1. Equipe de Elaboração e partes interessadas**

As informações serão incluídas após Consulta Pública.

#### **1.2. Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### **2. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

A proposta de elaboração do PCDT da APLV foi apresentada na 97ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 23 de março de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) que decidiram, por unanimidade, pautar o tema na reunião da Conitec.

### 3. Busca das evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane. No dia 27 de janeiro de 2014, foi realizada busca na Medline/Pubmed com os termos "milkhypersensitivity" AND ("therapeutics" OR "therapy" OR "disease management"), restringindo-se a artigos em humanos, meta-análises, revisões sistemáticas e diretrizes, o que resultou em 23 publicações. Para a busca na base de dados Embase, realizada no dia 10 de fevereiro de 2014, foram utilizados os termos mencionados no parágrafo anterior, resultando em 18 publicações. Já na Cochrane, foi realizada busca no mesmo dia, utilizando os termos "cow'smilkallergy" AND "therapy". Foi identificada somente uma revisão.

Em março de 2017, foi incluída mais uma referência por sugestão dos especialistas. Após Consulta Pública realizada entre 2017 e 2018, foram inseridas seis novas referências bibliográficas e, em 2019 e 2020, novas referências com vistas à atualização das recomendações, totalizando 79 neste PCDT.

Entre 2019 e 2020 foram realizadas buscas bibliográficas nas bases de dados Pubmed e Cochrane, em que foram considerados os artigos publicados de 2014 a 2020, com os seguintes descritores: "milkhypersensitivity" and "therapeutics"; "milkhypersensitivity" and "therapy"; "milkhypersensitivity" and "disease management", o que resultou em trinta e oito artigos.

Termos de busca utilizados para cada base de dados estão descritos no Quadro D. Durante as buscas, foi utilizado filtro para estudos clínicos, Revisões, Revisões sistemáticas, estudos com humanos, publicados nos últimos 5 anos.

Quadro D - Resultado das estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Descritores	Quantidade de artigos considerados
<b>Medline/ pubmed</b>	"milk hypersensitivity"and "therapeutics"	02
	"milk hypersensitivity"and "therapy"	06
	"milk hypersensitivity"and "disease management"	0
<b>Cochrane</b>	"milk hypersensitivity"and "therapeutics"	12
	"milk hypersensitivity"and "therapy"	18
	descritores milk hypersensitivity anddisease management	0
<b>Total</b>		<b>38</b>

Todos os estudos localizados tiveram seus resumos avaliados. Foram excluídos os que não correspondiam especificamente ao diagnóstico e ao tratamento da alergia à proteína do leite de vaca.

Foram também utilizadas as publicações sobre Alergia à Proteína do Leite de Vaca de entidades de alergia e imunologia nacionais e internacionais (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia-ASBAI, World AllergyOrganization - WAO, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN, European Academy of Allergy and Clinical Immunology’s (EAACI), Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI), Centre for Clinical Practice at NICE (UK), que não apareceram nas buscas das bases de dados referidas.

Utilizou-se como subsídios para a elaboração das recomendações desse PCDT resultados de duas Revisões Rápidas da literatura sobre métodos diagnósticos e estratégias de cuidado clínico da criança com APLV, que buscaram responder a seguinte questão de pesquisa: Quais os métodos diagnósticos e as estratégias de manejo clínico para crianças com suspeita ou confirmação de APLV? Ambas revisões foram elaboradas pelo Hospital do Coração (HCOR) no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS)<sup>83</sup>.

Enquanto objetivos específicos das revisões buscou-se:

- (1) Descrever os métodos diagnósticos utilizados para casos suspeitos de APLV.
- (2) Verificar a precisão, a exatidão, a viabilidade, o contexto, a segurança, o custo-efetividade e outras características relacionadas aos métodos diagnósticos.
- (3) Descrever as estratégias do manejo clínico de crianças com suspeita ou confirmação de APLV.
- (4) Identificar e descrever os impactos à saúde da criança no manejo clínico, tais como aumento da tolerância à proteína do leite de vaca e redução de sintomas e reações relacionadas à alergia (diarreia, vômito, eczema, etc.).

**Tabela D** - Elementos da questão de pesquisa no formato PICOT para cada revisão.

PICOT	Revisão Diagnóstico da APLV	Revisão do tratamento clínico da APLV
População	Crianças com suspeita ou confirmação de APLV	Crianças com suspeita ou confirmação de APLV
Intervenção	Qualquer método diagnóstico da APLV	Qualquer estratégia de manejo clínico para a APLV
Comparação	Outro ou nenhum método diagnóstico para a APLV	Outra ou nenhuma estratégia de manejo clínico para a APLV
Outcome (Desfecho)	Precisão, sensibilidade, segurança, custo-efetividade, viabilidade, etc.	Quaisquer desfechos clínicos avaliados
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas	Revisões sistemáticas

**Tabela E** - Estratégias de busca para cada base de dados com filtro para Revisões Sistemáticas para estudos sobre diagnóstico de APLV

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
<i>Pubmed*</i>	("Milk Hypersensitivity"[Mesh] OR "Milk Hypersensitivities" OR "Milk Hypersensitivity" OR "Milk Allergy" OR "Cow's milk protein allergy" OR "Milk protein allergy" OR "Cow's milk allergy") AND (("Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh] OR "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "Skin Tests"[Mesh]) OR ("Diagnosis of cow's milk allergy"[Title/Abstract] OR "Molecular diagnosis"[Title/Abstract] OR "Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Skin-prick test"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Tests"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Test"[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews Sort by: Publication Date	14
<i>Nice</i>	Cow's milk allergy AND (Diagnostic OR diagnosis)	10



Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
	Systematic Reviews filter	

Duplicados: 1

**Tabela F** - Estratégias de busca para cada base de dados com filtro para Revisões Sistemáticas para estudos sobre o manejo clínico da criança com suspeita ou confirmação de APLV

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
<i>Pubmed*</i>	("Milk Hypersensitivity"[Mesh] OR "Milk Hypersensitivities" OR "Milk Hypersensitivity" OR "Milk Allergy" OR "Cow's milk protein allergy" OR "Milk protein allergy" OR "Cow's milk allergy") AND ("Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh] OR "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] OR "Diagnosis"[Mesh] OR "Skin Tests"[Mesh]) OR ("Diagnosis of cow's milk allergy"[Title/Abstract] OR "Molecular diagnosis"[Title/Abstract] OR "Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Skin- prick test" [Title/Abstract] OR "Diagnostic Tests"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Test"[Title/Abstract])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews Sort by: Publication Date	14
<i>Nice</i>	Cow's milk allergy AND (Diagnostic OR diagnosis) Systematic Reviews filter	10

### 3.1. Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada pelo pesquisador responsável, com supervisão de um segundo pesquisador. Discordâncias e dúvidas foram resolvidas por consenso da dupla.

A análise dos dados foi descritiva e resultou em um sumário de achados, elaborado por um revisor com apoio da equipe revisora.

### 3.2. Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o AMSTAR 285, que é uma ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, incluindo ensaios clínicos randomizados ou estudos não randomizados.

A avaliação da qualidade das evidências foi realizada pelo pesquisador responsável com supervisão de um segundo pesquisador. No caso de dúvidas, as mesmas foram resolvidas por



consenso dos dois pesquisadores.

### **3.3. Busca e seleção dos estudos sobre métodos diagnósticos para APLV**

Foram identificadas 24 publicações por meio da busca realizada nas bases eletrônicas, das quais uma foi excluída por estar duplicada. As 23 publicações remanescentes foram triadas pela leitura de título e resumo, sendo seis incluídas para leitura de elegibilidade. Nesta etapa, foram excluídas duas publicações que não cumpriram os critérios de elegibilidade desta revisão e cujos motivos de exclusão encontram-se na Figura B. Dessa forma, foram incluídos para análise e síntese qualitativa quatro estudos que avaliaram métodos diagnósticos para APLV. O fluxograma de busca e seleção de estudos, conforme modelo da recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>84</sup>), encontra-se na Figura B.

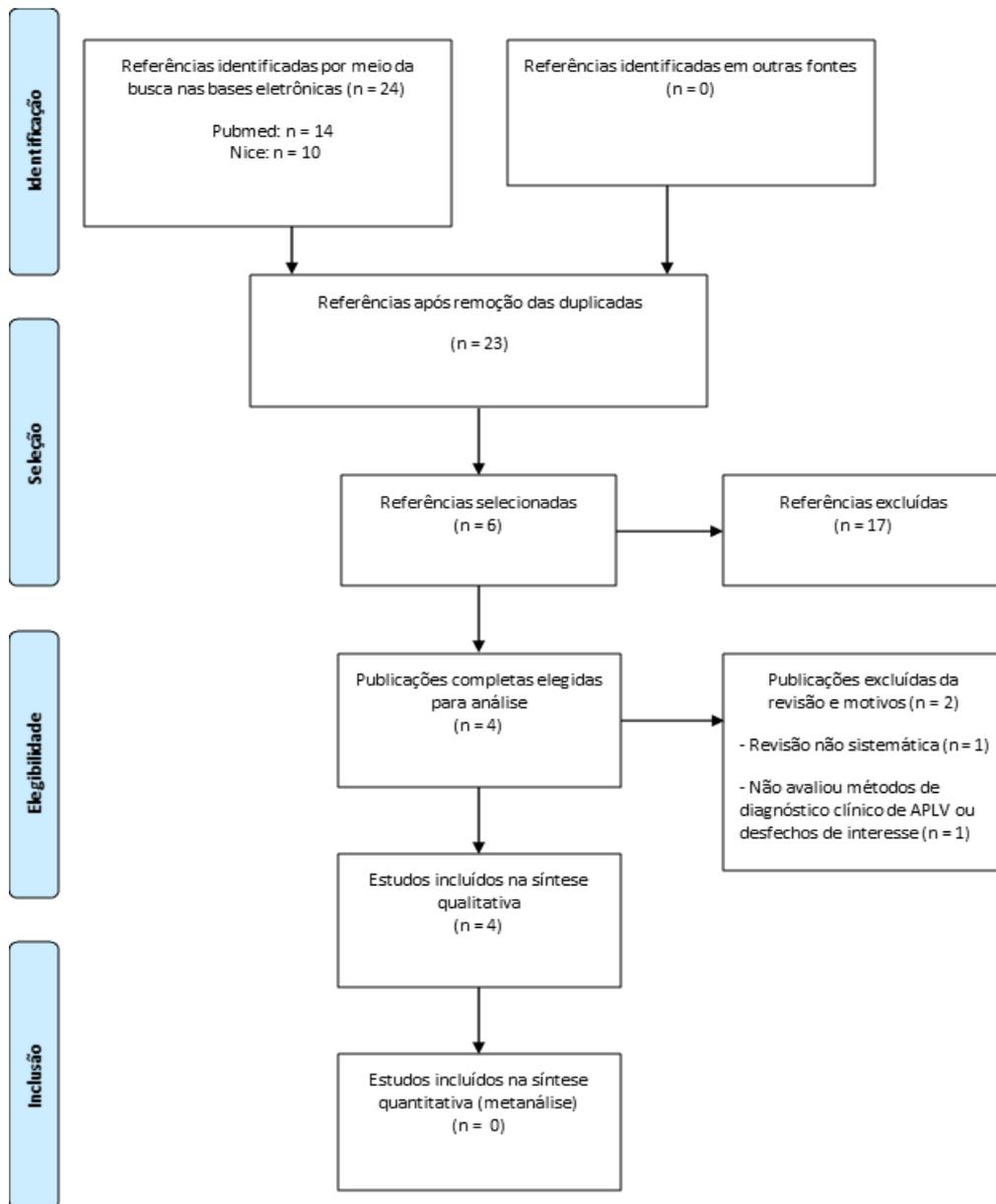


Figura B. Fluxograma das etapas de condução da busca e número de revisões incluídas e excluídas sobre métodos diagnósticos para APLV.

### 3.3.1. Características dos estudos incluídos

Foram incluídas quatro revisões sistemáticas que buscaram avaliar métodos para diagnóstico clínico da APLV. Tais revisões observaram resultados como pontos de corte para confirmação diagnóstica, sensibilidade, precisão e risco do teste, tendo-se observado testes de contato do alérgeno com a pele (Skin Prick Test e teste de toque atópico), exames séricos para presença de Imunoglobulina E específica (sIgE) para PLV e técnica de diagnóstico molecular (Component Resolved Diagnosis) para a presença de IgE para componentes específicos da PLV. As

especificidades de cada método diagnóstico podem ser conferidas na Tabela G.

Tabela G. Métodos diagnósticos observados nos estudos incluídos

Método diagnóstico	Estudos em que aparece	Descrição
<i>Skin Prick Test</i>	Cuomo et al. (20); Soares-Weiser et al. (22); Chafen et al. (21)	Teste cutâneo de reação alérgica de resposta rápida no qual se coloca uma gota de solução com o possível alérgeno seguido de uma picada com agulha que acarretará em um contato intradérmico e poderá desencadear a resposta alérgica. Usualmente indica-se o antebraço como local para aplicação do teste. O resultado a se observar no exame é o diâmetro das pápulas formadas a partir da resposta alérgica(17).
Teste de toque atópico ( <i>Atopic Patch Test</i> )	Soares-Weiser et al. (22); Chafen et al. (21)	Teste cutâneo de reação alérgica de resposta lenta no qual se promove o contato de uma solução do possível alérgeno com a pele fixados com fita adesiva hipoalérgica. Usualmente indica-se a região dorsal para aplicação do teste e o contato do alérgeno com a pele pode durar até 96 horas. O resultado observado é a presença de reações alérgicas como aparecimento de eritema, pápulas ou vesículas (17,18).
Exame sérico para sIgE	Cuomo et al. (20); Soares-Weiser et al. (22); Chafen et al. (21)	Exame sorológico que detecta a presença e concentração de IgE específica para as proteínas do leite de vaca na amostra de sangue do indivíduo(17).
Técnica de diagnóstico molecular ( <i>Component Resolved Diagnosis</i> )	Kim et al. (23)	Técnica <i>in vitro</i> de teste molecular para verificação de presença de IgE para componentes específicos da possível proteína alergênica. Os resultados, assim como para o exame sérico, são observados em presença e concentração de sIgE.(19)

No total das quatro revisões, foram incluídos 57 estudos primários, variando de 2 a 31 estudos incluídos por revisão. Alguns artigos trataram de métodos diagnósticos para alergias além da APLV, porém, a presente revisão considerou apenas os que se enquadrassem nos critérios de inclusão. Apenas uma das revisões realizou metanálise, com base em dez estudos.

Os tipos de estudos primários incluídos nas revisões foram predominantemente transversais (n = 35), seguidos de coorte (n = 15), ensaios clínicos não controlados (n = 5), ensaio clínico



randomizado (n = 1) e caso-controle (n = 1). A revisão de Cuomo et al., (20) foi a que teve mais estudos incluídos, totalizando 31, sendo estes, em sua maioria, transversais (n=21), seguidos de ensaios clínicos não controlados (n=5) e coortes (n=5), sendo a única revisão totalmente voltada para o diagnóstico de APLV.

Chafen et al. (21) por sua vez, realizaram uma revisão sobre a prevalência, diagnóstico e manejo de diversas alergias alimentares, tendo incluído 14 estudos primários sobre o diagnóstico de APLV. Os estudos primários incluídos nessa revisão foram em sua maioria transversais (12), seguido de um ensaio clínico randomizado e uma coorte.

Soares-Weiser et al. (22) incluíram 24 estudos, porém, somente 10 observaram resultados acerca do diagnóstico de APLV. Os tipos de estudos incluídos foram coorte (n=9) e um caso controle – o único estudo primário com esse delineamento entre todas revisões. Por fim, Kim et al. (23) foi a revisão com menos estudos primários sobre diagnóstico de APLV incluídos, totalizando dois estudos, ambos transversais.

As características dos estudos e a qualidade das revisões foi considerada alta para apenas uma revisão, moderada para duas e criticamente baixa para uma, conforme resultado obtido com uso da ferramenta AMSTAR-2 e disposto na Tabela H.

A qualidade dos estudos primários incluídos nas revisões foi avaliada com uso da ferramenta QUADAS-2. Cuomo et al. (20) separaram sua avaliação de acordo com os dois tipos de métodos diagnósticos observados: os estudos sobre IgE específica tiveram resultados com melhor qualidade e menor risco de viés, enquanto os estudos sobre *Skin Prick Test* (SPT) apresentaram alto risco de viés para aplicabilidade.

Kim et al. (23) classificaram como moderada a qualidade dos estudos primários incluídos. Cinco estudos tiveram campos de risco de viés moderado ou elevado. Ainda que a maioria dos estudos (6 de 10) não tivesse uma classificação de risco Elevado ou moderado, os autores identificaram muitos campos com incerteza para o risco de viés.

Chafen et al. (21) também consideraram os estudos incluídos com qualidade moderada, destacando que a qualidade do estudo foi “justa”.

Já Soares-Weiser et al. (22) apontam como baixo o risco de viés na maioria dos domínios propostos pelo QUADAS, com exceção do fluxo, do tempo e da aplicabilidade, considerada alta, principalmente no domínio do teste de índice, uma vez que em 18 estudos haviam testes anteriores com SPT e/ou IgE específica quando se suspeitava de um diagnóstico de alergia

alimentar.

De maneira geral, as revisões apontaram para uma qualidade moderada dos estudos primários incluídos. Poucos ensaios clínicos randomizados foram incluídos, bem como o número de estudos incluídos nas revisões foi baixo. A predominância de estudos transversais pode ser um indicativo de necessidade de realização de mais estudos, prioritariamente ensaios clínicos, para melhorar a qualidade das evidências acerca dos métodos diagnósticos para APLV.

O local de realização dos estudos primários apresentou maior concentração em países europeus (Alemanha, Dinamarca, Espanha, Finlândia, Holanda, Itália e Polônia). Também se observou estudos na Ásia (Coreia do Sul, Japão, Tailândia e Turquia). A Austrália aparece como único país da Oceania, assim como Estados Unidos da América do Norte e Brasil da América do Sul. Dessa forma, nota-se uma baixa similaridade no que os resultados poderiam inferir sobre o contexto em que se realizaram as investigações.

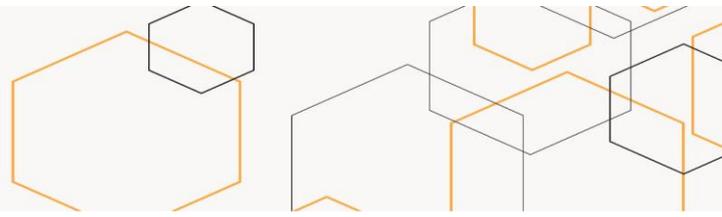
Tabela H. Sumário dos estudos incluídos e suas características, ordenados cronologicamente, do mais recente ao mais antigo, e alfabeticamente entre os anos.

Autor, ano Países dos estudos primários	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Método diagnóstico	Comparador	Classificação AMSTAR2
Cuomo et al., 2017 (20)  Alemanha, Austrália, Brasil, Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, Holanda, Itália, Japão, Turquia	Revisar sistematicamente estudos que analisaram os valores preditivos positivos para sIgE e SPT no diagnóstico de alergia ao leite de vaca fresco e cozido e identificar possíveis pontos de corte.	Pubmed e Scopus	Origem das bases até agosto de 2017	Estudos incluídos: 31  Tipos de estudos: transversal (21), coorte (5) e ensaio clínico não controlado (5)  Público-alvo: Crianças com suspeita de APLV	Não	SPT ou sIgE sérico	Não delimitado.	Qualidade moderada
Kim et al., 2018 (23)  Itália e Alemanha	Determinar a precisão dos component- resolved diagnostics (CRD) para o diagnóstico de alergia alimentar; estimar a efetividade e o custo- efetividade da CRD em comparação com as técnicas convencionais de diagnóstico; resumir as evidências sobre a capacidade da CRD de prever a gravidade das reações alérgicas.	AMED (Ovid), CAB Abstracts (Ovid), the Cochrane Library, CINAHL (EBSCO), EMBASE (Ovid), Global Health (Ovid), PsycINFO (Ovid), Web of Science Core Collection (Thomson Reuters), WHO's Global Health Library e Health Economic Evaluations	Janeiro de 2000 a fevereiro de 2017	Estudos incluídos: 2  Tipos de estudos: Transversal  Público-alvo: Crianças com suspeita de APLV	Não	Técnica de diagnóstico molecular  ( <i>Component-resolved diagnostics</i> )	TPO duplo- cego placebo usado em pelo menos 50% dos participantes.	Qualidade moderada

Autor, ano Países dos estudos primários	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Método diagnóstico	Comparador	Classificação AMSTAR2
		Database.						
Soares-Weiser et al., 2014 (22)  Alemanha, Estados Unidos, Finlândia, Holanda, Turquia	Avaliar a precisão diagnóstica dos tetes destinados a apoiar o diagnóstico clínico de alergia alimentar.	Cochrane Library, Database of Reviews of Effectiveness (DARE), CENTRAL (Trials), Methods Studies, Health Technology Assessments (HTA), Economic Evaluations Database (EED), MEDLINE (OVID), Embase (OVID), CINAHL (Ebscohost), ISI Web of Science (Thomson Web of Knowledge), TRIP Database e Clinicaltrials.gov.	Origem das bases até janeiro de 2013	Estudos incluídos: 10  Tipos de estudos: Coorte (9) e caso controle (1)  Público-alvo: Foram incluídas crianças ou adultos com suspeita de alergia alimentar	Sim (10)	SPT, IgE sérico, diagnóstico por componentes e teste de toque atópico	TPO duplo-cego placebo usado em pelo menos 50% dos participantes.	Alta qualidade
Chafen et al., 2010 (21)  Alemanha, Austrália, Dinamarca, Estados Unidos, Finlândia, Itália,	Realizar uma revisão sistemática das evidências disponíveis sobre prevalência, diagnóstico, manejo e prevenção de alergias alimentares.	PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of	Janeiro de 1988 a setembro de 2009	Estudos incluídos: 14  Tipos de estudos: transversal (12), ECR (1) e coorte (1)  Público-alvo: Crianças e adultos com diagnóstico	Não	SPT, IgE sérico e teste atópico	TPO duplo-cego ou não	Qualidade criticamente baixa

Autor, ano Países dos estudos primários	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Método diagnóstico	Comparador	Classificação AMSTAR2
Japão, Polônia, Tailândia		Reviews of Effects e Cochrane Central Register of Controlled Trials.		ou suspeita de alergia alimentar				

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca; CRD: *Component-Resolved Diagnostics*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IgE: Imunoglobulina E; PLV: Proteína do Leite de Vaca; sIgE: Imunoglobulina E específica; SPT: *Skin Prick Test*; TPO: Teste de Provocação oral



### 3.3.2. Resultados por estratégia de método diagnóstico

Os métodos diagnósticos estudados variaram, porém, em três das quatro revisões foi possível observar a adoção do Teste de Provocação Oral (TPO) (duplo cego com placebo ou não) como comparador (21–23), uma vez que este teste é considerado como único método fidedigno e padrão-ouro para o diagnóstico de APLV (3). Uma única intervenção não utilizou o TPO como comparador, mas observou e comparou dois métodos diagnósticos entre si (20).

Quatro diferentes métodos diagnósticos foram observados: *Skin prick test* (SPT), medição de Imunoglobulina E específica para APLV (sIgE), teste de reação atópica e técnica de diagnóstico molecular (*Componente-resolved diagnostic – CRD*). O TPO foi utilizado somente como comparador, considerado como o resultado válido para a confirmação do diagnóstico.

Diferentes resultados foram observados para avaliar os métodos diagnósticos de acordo com o objetivo de cada revisão. Observou-se a sensibilidade, especificidade, acurácia e valores de corte para os testes. Na Tabela I é possível observar os resultados de cada revisão, bem como os métodos diagnósticos avaliados.

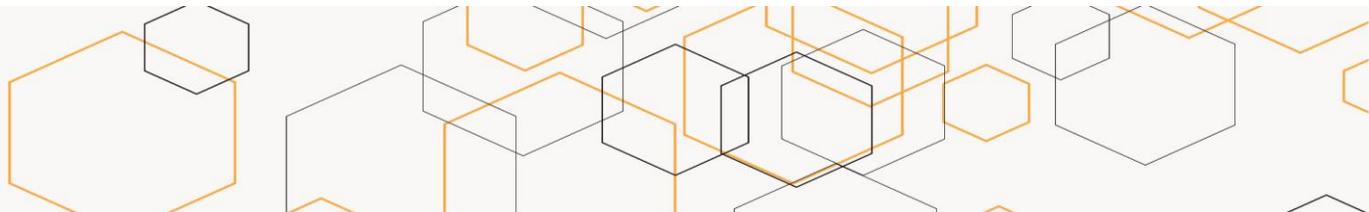
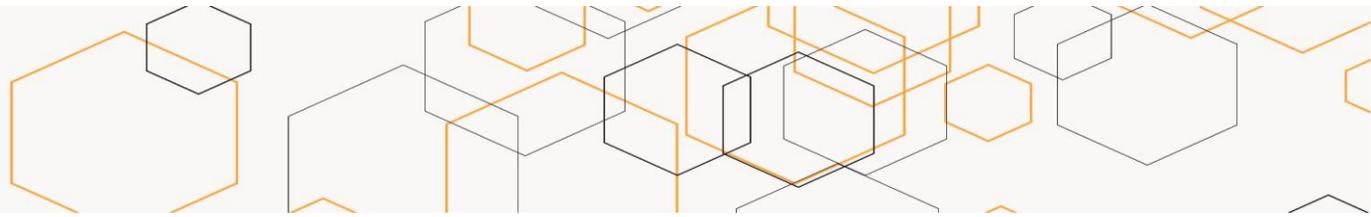
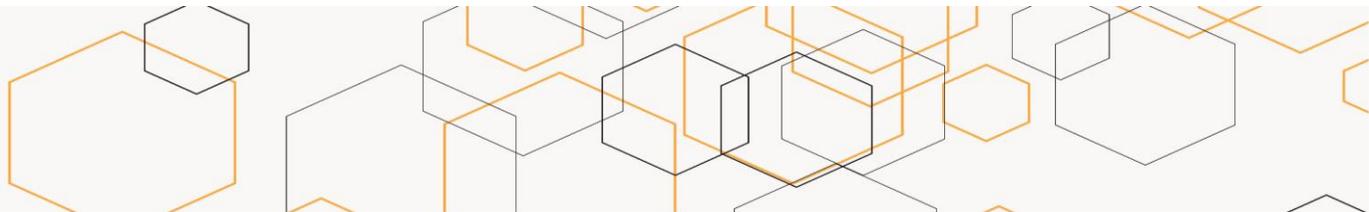


Tabela I. Tipos de métodos diagnósticos observadas nos estudos, resultados e conclusões sob sua sensibilidade, pontos de corte e precisão para quadros de APLV.

Autor, ano	Métodos diagnósticos	Resultados observados	Conclusão principal
Cuomo et al., 2017 (20)	SPT ou sIgE sérico	<p><b>sIgE:</b></p> <p>Os pontos de corte para a sIgE tiveram alta variabilidade: 0,35 a 88,8 KUa/L.</p> <p>A variabilidade das características dos estudos também foi alta.</p> <p>Para crianças com menos de 2 anos, dois estudos prospectivos (com boa avaliação QUADAS-2) e número significativo de pacientes, mostrou valores de corte próximos para um valor preditivo positivo de 95% dos casos: <math>\geq 3,5</math> KUa/L e <math>\geq 5</math> KUa/L.</p> <p>Estudos que incluíram crianças com idade variada os valores de corte variaram mais, mesmo perante métodos estatísticos similares: entre 4,18 KUa/L e 50 KUa/L, com valor preditivo positivo de 100%.</p> <p><b>SPT:</b></p> <p>Investigação do <i>Skin Prick Test</i> (SPT) usando extratos proteicos industrializados, com resultados variando de acordo com a maior variedade dos indivíduos incluídos: pápulas de 4,3 a 20 mm.</p>	<p>Nenhum dos pontos de corte propostos nos estudos pôde ser indicado para confirmar definitivamente diagnósticos de APLV, seja com leite pasteurizado fresco ou cozido.</p> <p>Muitos fatores podem afetar os pontos de corte, e especialmente os pontos de corte de valor preditivo positivo podem ser considerados úteis apenas na mesma unidade de alergia em que foram detectados e podem ser extrapolados para outros centros apenas se tiverem prevalência de alergia semelhante.</p> <p>Contudo, em crianças menores de 2 anos, quando a sIgE para leite de vaca está acima de 5 KUa/L ou quando realizado SPT gera pápula de 6mm ou o PBP acima de 8 mm, sugere uma avaliação cuidadosa para indicação de confirmação com TPO.</p>
Kim et al., 2018 (23)	<p><i>Component-resolved diagnostics</i> (CRD)</p> <p>(Técnica de diagnóstico molecular)</p>	<p><b>CRD na APLV:</b></p> <p>Dois estudos avaliaram a CRD para alergia ao leite de vaca com os seguintes componentes: a-lactalbumina, b-lactoglobulina, caseínas e caseínas a-, b- e j-separadamente.</p> <p>As especificidades de sensibilidade relatadas para esses componentes foram as seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- a-lactalbumina = 62,0% e 87,5% (com um valor de corte que define um teste positivo de <math>&gt; 0,01</math> kUa / L) e 50,0% e 93,0% (<math>a &gt; 0,1</math> FI);</li> <li>- b-lactoglobulina = 82,0% e 62,5% (<math>a &gt; 0,35</math> kUa / L) e 23,8% e 95,3% (<math>a &gt; 0,1</math> FI);</li> <li>- Caseínas = 88,0% e 56,3% (<math>a &gt; 0,35</math> kUa / L);</li> </ul>	<p>A revisão conclui que alguns componentes da CRD têm potencial para diagnosticar APLV com alta especificidade, porém baixa sensibilidade.</p> <p>Contudo, faltam evidências de boa qualidade metodológica para conclusões definitivas. Há necessidade de estudos que empreguem o TPO duplo cego com placebo como padrão de referência para melhor avaliação da efetividade e custo-benefício da CRD, bem como a padronização dos componentes a serem avaliados.</p>



Autor, ano	Métodos diagnósticos	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>- a caseína com o DTA mais alto foi a j-caseína, com um par de sensibilidade-especificidade de 38,1% e 88,4% (<math>a &gt; 0,1</math> FI).</p> <p><u>Custo-efetividade da CRD:</u> Nenhum dos estudos incluídos avaliou a relação custo-efetividade da CRD ou mencionou considerações econômicas.</p> <p><u>Capacidade de avaliação de risco da CRD</u> Um estudo relacionou que os níveis de IgE, para todos componentes testados, eram mais altos em pacientes com alergias mais graves.</p> <p><u>Sumário:</u> O componente com a maior precisão diagnóstica relatada foi a a-lactoglobulina, com 62,0% de sensibilidade e 87,5% de especificidade.</p>	
Soares-Weiser et al.. 2014 (22)	SPT, sIgE sérico e teste de toque atópico	<p>Foram apresentados resultados para sensibilidade e especificidade dos três métodos de teste diagnóstico: SPT (seis estudos), sIgE sérica (seis estudos), toque atópico (três estudos).</p> <p>Sensibilidade e especificidade sumárias:            - APT: 53% (IC95% 33-72) e 88% (76-95%)            - SPT: 88% (76-94%) e 68% (56-77%)            - sIgE: 87% (75-94%) e 48% (36-59%)</p> <p>Embora tenha heterogeneidade entre os estudos, as estimativas resumidas sugerem que a sIgE detecta em média o mesmo número de casos por 100 pessoas com APLV que o SPT, porém, com média de 20 diagnósticos falsos positivos adicionais.</p> <p>A qualidade metodológica e o risco de viés variaram entre os estudos. Os autores não fornecem uma análise geral por desfecho de alimento específico. Contudo, os estudos sobre Leite de Vaca, nove apresentam mais pontos de alto risco ou incerteza, enquanto seis apresentam baixo risco e melhor qualidade,</p>	<p>Os testes de toque atópico e sIgE são sensíveis, mas não específicos para o diagnóstico de alergia alimentar, embora o desempenho do teste possa diferir entre os alimentos.</p> <p>Contudo, os resultados advêm de evidências limitadas devido à escassez de estudos de boa qualidade.</p>



Autor, ano	Métodos diagnósticos	Resultados observados	Conclusão principal
Chafen et al., 2010 (21)	SPT, sIgE sérico e teste atópico	<p>conforme avaliado pelo QUADAS-2.</p> <p>Foram identificados 18 estudos de testes de diagnóstico prospectivos comparando SPT (13 estudos), sIgE sérica (11 estudos) ou teste atópico (oito estudos), com o TPO como referência.</p> <p>A qualidade dos estudos foi moderada, de maneira geral.</p> <p>Não houve diferenças estatisticamente significativas para os testes de diagnóstico em geral ou para os alimentos específicos.</p> <p>Dez estudos tentaram melhorar a precisão do diagnóstico combinando testes, mas os resultados foram inconclusivos.</p> <p>Outros testes propostos para o diagnóstico de alergia alimentar (por exemplo, ensaios de histamina, triptase e quimioterapia) ou não foram avaliados ou tiveram poucos estudos atendendo aos critérios de inclusão para permitir conclusões sobre seu uso no diagnóstico de alergias alimentares.</p>	<p>Pacientes com sintomas inespecíficos (erupção cutânea, queixas abdominais) que testam positivo no SPT ou para IgE específicos de alimentos têm menos de 50% de probabilidade de realmente ter alergia alimentar (dada a sensibilidade, especificidade e prevalência).</p> <p>A interpretação adequada dos resultados deve incluir também a avaliação da história clínica e presença de sintomas pré-existentes e consistentes com o quadro de alergia alimentar. Essa avaliação é necessária para separar falsos positivos para o diagnóstico da alergia alimentar.</p>

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca; APT: *Atopy Patch Test*; CRD: *Component-Resolved Diagnostics*; IgE: Imunoglobulina E; PBP: *Prick-by-prick*; PLV: Proteína do Leite de Vaca; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*; sIgE: Imunoglobulina E específica; SPT: *Skin Prick Test*; TPO: Teste de Provocação oral.

### 3.4. Testes de reação atópica

Entre os quatro tipos de métodos diagnósticos observados, dois correspondem a testes atópicos, ou seja, que medem a reação alérgica perante contato do possível alérgeno com a pele do indivíduo. Tais testes foram o SPT, observado em três revisões (20–22) e o teste de toque atópico (APT) observado em duas revisões (21,22).

O SPT, também chamado de *Prick Test* ou *Prick-to-prick*, é um teste em que se promove o contato do suposto alérgeno com a pele do indivíduo. Dispondo gotas de soluções com o alérgeno e promovendo uma “picada” na pele para que haja o contato com o líquido, o teste mede a reação alérgica de acordo com a formação de pápulas. Dentre as soluções pingadas na pele, também estão uma de histamina e um controle, que servirão para interpretação.

A interpretação do teste é feita de acordo com o diâmetro das pápulas formadas. De acordo com os padrões Europeus (24), resultados positivos para confirmação de alergia se dão quando a reação forma pápulas com diâmetro a partir de 3mm. Quanto maior o diâmetro, maior a relação causal positiva do diagnóstico. Contudo, por ser um teste rápido, o SPT basicamente detectará a sensibilidade a alérgenos com resposta mediada por IgE.

Já para detecção de reações alérgicas tardias não mediadas por IgE, os testes cutâneos de leitura tardia, nomeados em português como Teste de Toque Atópico, e em inglês como *Atopy Patch Test* (APT) – ou simplesmente *Patch Test* – tem sido usados nos últimos 25 anos (25). Nesse teste, o contato com o alérgeno é aumentado, durando 48h, conforme protocolo da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (26). O alérgeno é posto em adesivos nas costas em regiões da pele que não apresentem irritações ou lesões. Depois de retirado do alérgeno, a reação é avaliada medida entre 72 e 96 horas após aplicação.

Cuomo et al. (20) revisaram estudos que utilizaram extratos proteicos industrializados para realização do SPT em indivíduos com APLV confirmada, buscando uma padronização do ponto de corte para esse método diagnóstico. Contudo, os resultados variaram com pápulas de 4,3 mm até 20 mm, sem que fosse possível definir pontos de corte para confirmação de diagnóstico. Os autores afirmam apenas que para crianças menores de dois anos e que apresentem pápulas maiores que 6 mm podem ser uma indicação para avaliação cuidadosa e indicação de confirmação com TPO.

Soares-Weiser et al. (22) por sua vez observaram resultados para sensibilidade e especificidade do SPT (seis estudos) e do APT (três estudos), comparando-os com resultados para um método que não de reação tópica, o de presença de IgE. Seus resultados apontam para heterogeneidade entre os estudos, porém as estimativas sugerem uma detecção média igual entre o SPT e a IgE,

porém com o segundo teste apresentando uma média de 20 diagnósticos falso-positivos adicionais. O APT foi considerado sensível para alergia alimentar, porém, não específico para o diagnóstico, ainda que esses resultados variem de acordo com o alimento testado. Contudo, as evidências levantadas nessa revisão foram consideradas de qualidade limitada.

A revisão de Chafen et al. (21) também verificou resultados para SPT e ATP, porém a qualidade dos estudos incluídos foi moderada e os resultados encontrados não verificaram diferenças estatisticamente significativas para o diagnóstico de APLV. Nessa revisão os autores buscaram por estudos primários que testaram os métodos diagnósticos citados em comparação ao diagnóstico feito com o TPO. Destaca-se que indivíduos que apresentavam sintomas inespecíficos (tais como erupções cutâneas ou queixas abdominais) e testavam positivo no SPT, teriam menos de 50% de chance de realmente ter alergia alimentar. Tal resultado se dá por conta da baixa sensibilidade, especificidade e prevalência de diagnósticos concordantes com o TPO.

### **3.5. Imunoglobulina E específica para proteínas do leite e seus componentes**

A presença de IgE para alergia à proteína do leite de vaca em exames foi observada nas mesmas três revisões que analisaram os testes de reação atópica (20–22). Junto do SPT e do APT, o teste da presença de IgE é um dos testes adicionais mais utilizados para confirmação de APLV (22) e também tem seu uso limitado para reações alérgicas mediadas pelo IgE.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e a Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, apresentam em seu guia sobre diagnóstico e tratamento de APLV mediada pela IgE que os testes para detecção de IgE positiva para proteínas do leite não devem ser avaliados como parâmetros únicos no diagnóstico da APLV (27).

Na revisão de Cuomo et al. (20), verificaram-se pontos de corte para exames de IgE, encontrando na literatura uma variabilidade elevada (0,35 a 88,1 KUa/L) na concentração da imunoglobulina em exames de pacientes com APLV já confirmada. Apesar de não haver um ponto de corte possível de se confirmar, os resultados da revisão mostram que acima de 5 KUa/L seja realizada uma avaliação com confirmação da alergia com TPO em crianças menores de dois anos. Dentre os estudos incluídos, os autores destacam dois prospectivos, realizados com crianças com menos de dois anos, com boa avaliação QUADAS-2 e número significativo de indivíduos incluídos, que apresentaram valores de corte próximos para um valor preditivo de

95% dos casos:  $\geq 3.5$  KUa/L e  $\geq 5$  KUa/L.

Soares-Weiser et al. (22) observaram a sensibilidade e especificidade para exames de sIgE, encontrando heterogeneidade entre os estudos. Quando comparado aos resultados de testes SPT, o exame de sIgE detecta em média o mesmo número de casos por 100 pessoas com alergia ao leite de vaca que o SPT, porém, com média de 20 diagnósticos falsos positivos adicionais. Os autores afirmam que o teste de detecção de sIgE é sensível, mas não específico para o diagnóstico de alergia alimentar. Porém, os estudos incluídos foram escassos e de baixa qualidade.

Já na revisão de Chafen et al. (21), assim como para os resultados de SPT e ATP, não notou-se diferença significativa entre os testes de diagnóstico em geral ou para os alimentos específicos. Os resultados de sIgE sérica (observados em 11 estudos) indicam que pacientes com sintomas inespecíficos diagnosticados positivamente tem menos de 50% de probabilidade de realmente terem a alergia.

Outro método disponível é o de detecção de IgE específica para componentes da proteína do leite de vaca, tais como caseína, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina. Este método é conhecido como *Component Resolved Diagnosis* (CRD) e foi observado exclusivamente na revisão de Kim et al. (23).

Contudo, esse método diagnóstico foi o menos investigado e também com menor número de estudos incluídos. Kim et al. (23) incluíram apenas dois estudos que avaliaram a especificidade da sensibilidade para os seguintes componentes separadamente: a-lactalbumina, b-lactoglobulina e caseínas a-, b- e j-.

O componente com a maior precisão diagnóstica relatada foi a a-lactoglobulina, com 62,0% de sensibilidade e 87,5% de especificidade. A revisão conclui que alguns componentes da CRD têm potencial para diagnosticar APLV com alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Contudo, assim como nas outras revisões, os autores citam que faltam evidências de boa qualidade metodológica para conclusões definitivas (23).

### **3.6. Busca e seleção dos estudos sobre tratamento clínico**

Foram identificadas 69 citações por meio da busca realizada nas bases eletrônicas, das quais 13 foram excluídas por estarem duplicadas. As 56 citações remanescentes foram triadas pela leitura de título e resumo, tendo-se incluídas para leitura de elegibilidade 17 estudos. Na etapa de elegibilidade foram excluídas nove publicações que não cumpriram os critérios de

elegibilidade desta revisão e cujos motivos de exclusão encontram-se na Figura C. Dessa forma foram incluídos para análise e síntese qualitativa oito estudos que avaliaram estratégias para o manejo clínico de crianças com diagnóstico ou suspeita de APLV. O fluxograma de busca e seleção de estudos, conforme modelo da recomendação PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 84), encontra-se na Figura C.

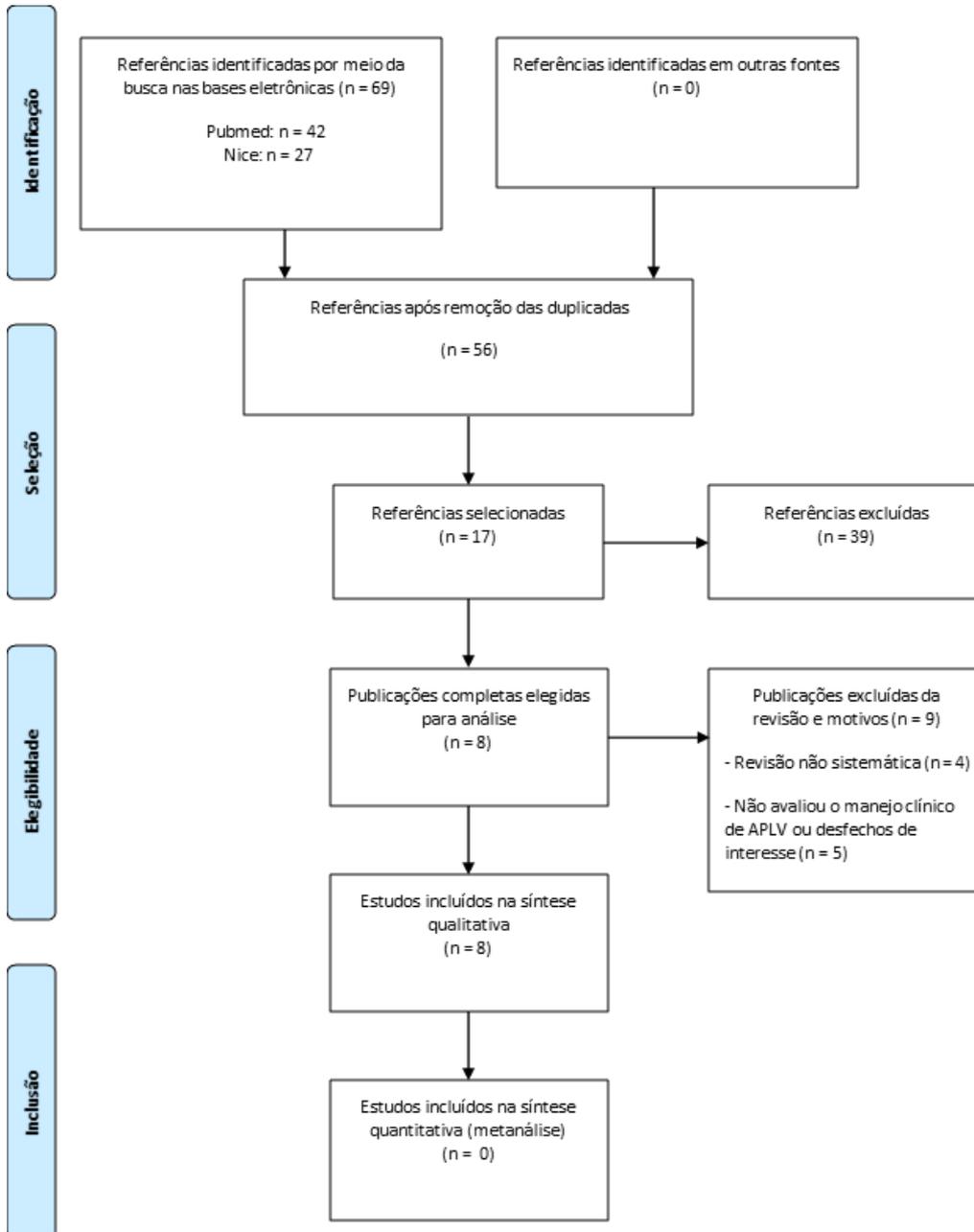
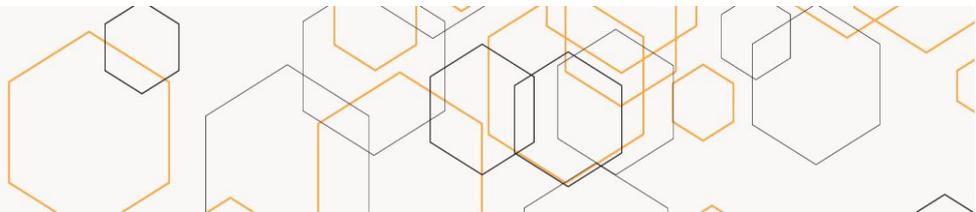


Figura C Fluxograma das etapas de condução da busca e número de revisões incluídas e excluídas sobre manejo clínico da criança com suspeita ou confirmação de APLV



### 3.6.1. Características dos estudos incluídos

Foram incluídas oito revisões sistemáticas compostas por estudos primários que tinham como objetivo avaliar estratégias de manejo clínico de crianças com APLV. Os resultados observados entre as revisões variaram, bem como as estratégias de manejo. As características dos estudos incluídos podem ser conferidas na Tabela J.

O número de estudos primários incluídos nas revisões variou de 2 a 25, totalizando 83 estudos primários. Alguns artigos incluíram mais estudos, porém, para a análise da presente revisão, foram excluídos estudos que fugissem dos critérios de inclusão, como, por exemplo, os estudos primários da revisão de Calatayud et al. (36) que incluíram crianças com mais de 10 anos; e a revisão de Chafen et al. (21), que incluiu 72 estudos, porém sendo somente 25 sobre manejo clínico da APLV. Cinco das oito revisões sistemáticas incluídas realizaram metanálise. O número de estudos primários analisados por metanálise variou de seis a 10, totalizando 45 estudos.

Os tipos de estudos incluídos variaram, porém, somente um deles incluiu apenas estudos observacionais (37). Três revisões incluíram somente ensaios clínicos randomizados (36,38,39), uma incluiu ensaios clínicos randomizados e quase-experimentais (40), enquanto duas incluíram ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (21,41) e uma incluiu ensaios clínicos randomizados e do tipo antes e depois, além de estudos observacionais (42).

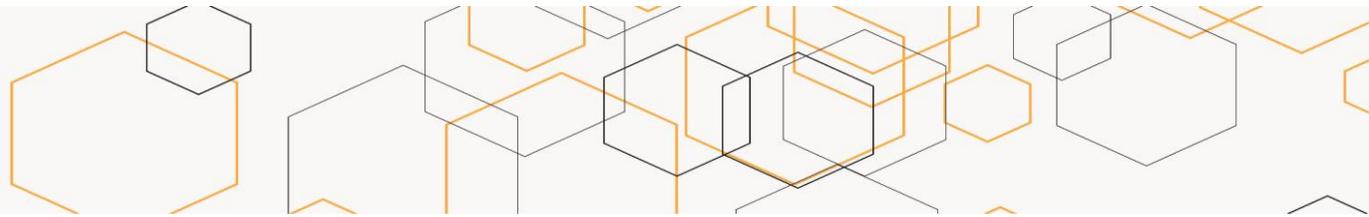
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com uso da ferramenta AMSTAR2, sendo que a maioria apresentou alta qualidade (4), seguido de moderada (3) e apenas uma criticamente baixa (1) (Tabela K). Porém, nenhuma relatou boa qualidade de evidência dos estudos primários incluídos em suas análises.

De maneira geral, as revisões apontaram para diversos pontos frágeis da qualidade das evidências, destacando a presença de lacunas de conhecimento, as quais necessitam de mais estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados, para avaliar o efeito das diferentes estratégias no manejo clínico da criança com APLV.

Os estudos primários incluídos nas revisões tiveram sua maior concentração em países europeus (Itália, Bélgica, Inglaterra, Suécia, Holanda, Finlândia, Polônia, França, Espanha, Alemanha e Dinamarca), alguns poucos em países asiáticos (Irã, Tailândia, China e Japão), um da América do Norte (Estados Unidos) e um da Oceania (Austrália). Tais localizações indicam afastamento das realidades dos estudos com o Brasil, ou até mesmo com o contexto da saúde na América do Sul.

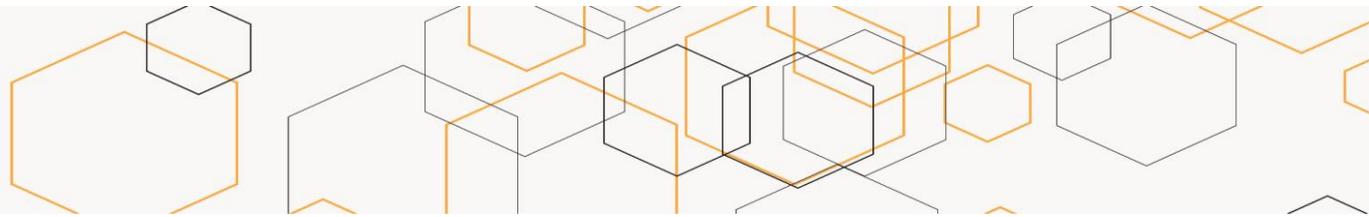
Tabela J. Tipos de intervenções observadas nos estudos, resultados e conclusões sob seus efeitos, impactos e viabilidade no manejo clínico da APLV.

Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
Qamer et al., 2019 (40)	Probiótico oral (qualquer cepa, dose ou duração) com ou sem oligossacarídeo prebiótico (simbiótico) como adjuvante ao tratamento padrão, incluindo restrição alimentar para a APLV.	<p><b>Resultados primários:</b></p> <p>- <u>Desenvolvimento de tolerância a PLV</u>: quatro estudos observaram ganho significativo de tolerância. Mais crianças desenvolveram tolerância à PLV no grupo probiótico em comparação ao grupo controle (placebo) (RR, 1,47; IC95% (1,17-1,84); heterogeneidade: <math>\chi^2 = 28,76</math>; I2 = 76%; p = 0,0009) após 36 meses. Significativamente, mais crianças no grupo probiótico desenvolveram tolerância entre 24 e 36 meses (p = 0,001, p = 0,0002), respectivamente, em comparação ao grupo controle.</p> <p><u>Redução da hematoquezia</u>: três estudos observaram, porém só 2 apresentam resultados, sem efeito significativo.</p> <p><b>Resultados secundários:</b></p> <p>- <u>Melhoria sintomática no SCORAD</u>: Três estudos observaram esse resultado, mas apenas um relatou redução significativa (4-47 [média =19] para 0-18 [média 5]; p=0,05) no índice SCORAD, que avalia a gravidade do eczema (um tipo de dermatose), no final da suplementação de probióticos por 8 semanas. Não foi possível realizar metanálise para esse resultado.</p> <p>- <u>Outros sintomas clínicos</u>: Quatro estudos. Um somente notou redução na frequência das fezes. Dois estudos relataram menor uso de antibióticos no grupo de probióticos, especialmente amoxicilina.</p> <p>- <u>Efeito sob o crescimento</u>: Um estudo relatou aumento significativo no peso e na circunferência da cabeça no grupo simbiótico. O aumento da altura não foi significativo. Outros dois estudos não observaram resultados significativos nesse desfecho.</p>	As evidências do estudo foram limitadas e de baixa qualidade. Para melhor entendimento do efeito e potencial do uso de probióticos no manejo da APLV são necessários mais ensaios clínicos e com acompanhamento a longo prazo.

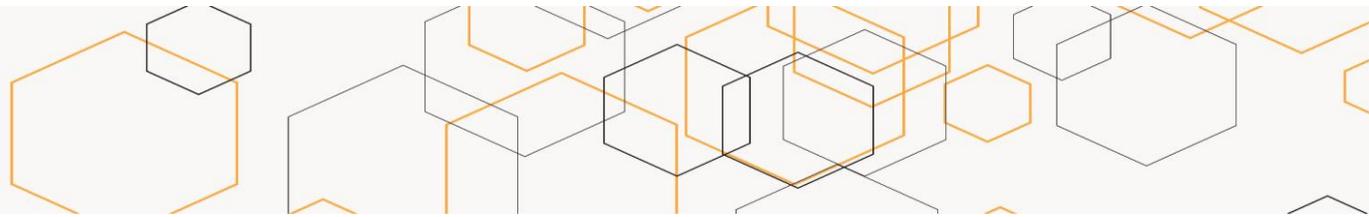


Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>- <u>Melhora nos parâmetros endoscópicos e histológicos do reto e cólon sigmóide e duração do sangramento retal</u>: somente um estudo, sem efeito significativo.</p> <p>- <u>Nível de calprotectina nas fezes</u>: Somente um estudo relatou níveis mais altos de calprotectina fecal em lactentes com hematoqueezia. No final de 4 semanas, esses níveis reduziram significativamente nos grupos probiótico e placebo. No entanto, houve uma redução significativamente maior no grupo probiótico versus placebo (<math>p = 0,02</math>).</p> <p>- <u>Análise da microflora intestinal</u>: Quatro estudos observaram esse resultado. Um estudo observou proporção significativamente maior de bifidobactérias no grupo simbiótico. Outro não relatou mudança significativa na porcentagem de bifidobactéria e bacteroides na comparação antes e após a intervenção em ambos os grupos. O terceiro estudo observou porcentagem significativamente maior de <i>B. animalis</i>, <i>L. casei</i> e <i>L. paracasei</i> perante uso de probióticos. O quarto estudo relatou maior porcentagem de Bifidobacterium e menor de bactérias do grupo Eubacterium rectale / Clostridium coccoides (ER / CC) no grupo simbiótico, semelhante a 51 lactentes saudáveis.</p> <p>- <u>Efeitos adversos</u>: Somente um estudo relatou que 5/13 crianças do grupo probiótico inativado pelo calor (LGG) apresentaram quadro de diarreia, entre vários dias a semanas após a intervenção. Nenhum efeito adverso relacionado ao probiótico foi relatado por outros autores.</p>	
Xiong et al., 2019 (43)	Imunoterapia epicutânea (EPIT)	<p>Entre os 10 estudos incluídos, dois apresentaram resultados sobre manejo clínico na APLV.</p> <p>Spergel et al. (2019): intervenção com uso de PLV subcutânea (500ug)</p>	Os resultados não foram significativos, o que pode ser devido ao tamanho da amostra e critérios utilizados para um bom efeito do tratamento. A eficácia do uso de EPIT para APLV permanece incerta.

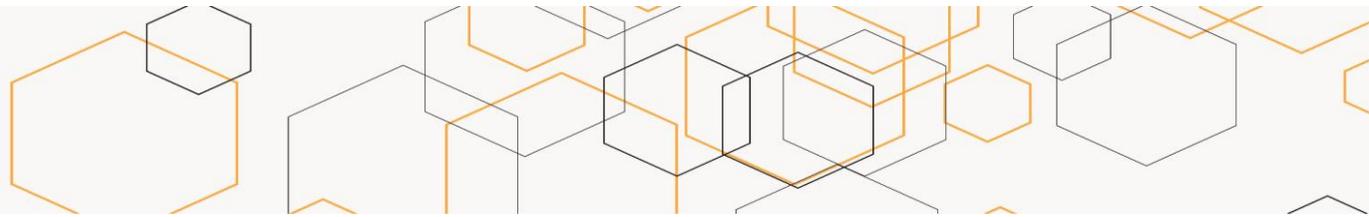
Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>com duração de 9 meses, porém incluindo jovens de 4 a 17 anos. <u>Resultados</u>: Dessensibilização, Escores de sintomas, evento adverso relacionado ao tratamento local, evento adverso relacionado ao tratamento sistêmico, evento adverso grave.</p> <p>Dupont et al. (2010): intervenção com uso de PLV subcutânea (1mg) com duração de 12 semanas, incluindo crianças de 10 meses a 7 anos. <u>Resultados</u>: Dessensibilização, evento adverso relacionado ao tratamento local, evento adverso grave, medicação de resgate, imunoglobulina específica E.</p>	<p>Seu uso pode promover reações cutâneas locais (evidência moderada). Eventos adversos sistêmicos, reações anafiláticas e eventos adversos com uso de medicamentos para resgate não foram evidenciados (evidência muito baixa a moderada). Tais conclusões devem ser interpretadas com cautela devido ao número limitado de estudos e à heterogeneidade. Mais ensaios clínicos com melhor delineamento metodológico e amostras maiores precisam ser conduzidos para investigar os benefícios e os eventos adversos da EPIT.</p>
Tan-Lim & Esteban-Ipac, 2018 (39)	Estudos envolvendo administração oral de probióticos, independentemente da cepa e dose.	<p>Foram incluídos nove estudos totalizando 895 pacientes pediátricos (1 mês à 2 anos de idade) com APLV diagnosticada (3 estudos) ou suspeita (6 estudos).</p> <p>Cinco estudos avaliaram o <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG). Dois estudos usaram uma mistura probiótica contendo <i>L. casei</i> CRL431 e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12. Um estudo usou uma mistura probiótica contendo <i>L. casei</i> LOCK 0900, <i>L. casei</i> LOCK 0908 e <i>L. paracasei</i> LOCK 0919. Um dos estudos teve mais de um grupo intervenção, tendo um recebido LGG, e outro probiótico misto contendo LGG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Bifidobacterium Bbi99</i> e <i>Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii</i> JS. Para todos grupos controle foram utilizados placebos.</p> <p>- <u>Índice SCORAD</u>: Cinco estudos relataram valores, sendo que quatro apresentaram melhora da tolerância. Em geral, a taxa de risco combinada dos estudos favorece o uso de probióticos na redução dos escores do SCORAD e na indução de tolerância, mas o amplo intervalo de confiança indica que os probióticos podem de fato não ter diferença do placebo,</p>	<p>Conclui-se, com nível de evidência moderado, que o uso de probióticos pode aliviar os sintomas de crianças com APLV. Resultados imprecisos e o viés de atrito afetaram negativamente as conclusões dessa revisão. A análise de subgrupo indica que a administração de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG provavelmente resulta na indução de tolerância entre crianças com suspeita de APLV. O efeito da administração de probióticos parece depender da duração, podendo haver indução à tolerância após uso por pelo menos dois anos. É recomendada a realização de mais estudos com amostras maiores para esclarecer os efeitos benéficos do uso de probióticos no manejo da criança com APLV.</p>



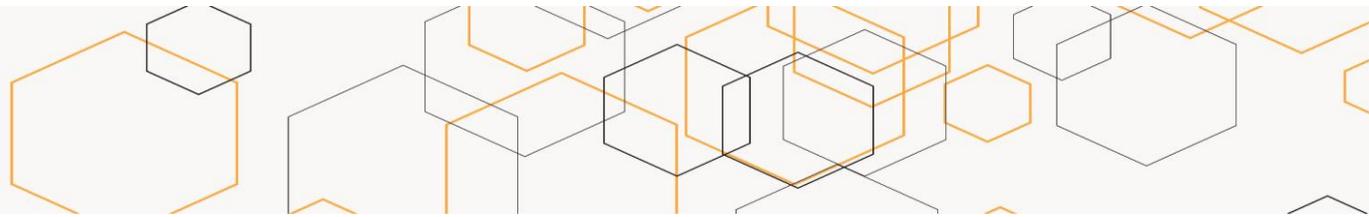
Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>impedindo conclusões definitivas.</p> <p>Para análise de subgrupo para as diferentes cepas. Os estudos agrupados, com qualidade de evidência moderada demonstram eficácia da cepa LGG na indução da tolerância à proteína do leite de vaca em crianças com suspeita de APLV. Foi notada a variação do efeito do tratamento conforme a cepa ou mistura de cepas utilizadas.</p> <p>Outra análise de subgrupo observou benefício significativo da administração de probióticos na indução da tolerância em 2 anos ou mais. Sugere-se um possível efeito dependente da duração do uso dos probióticos, com esses aumentando significativamente a indução de tolerância em crianças com alergia alimentar a longo prazo.</p>	
Lambert et al., 2017 (37)	Introdução de ovo de galinha ou leite de vaca cozidos.	<p>Três estudos que avaliaram a ingestão de leite cozido foram incluídos, todos em contexto similar (clínica especializada em tratamento de alergias). Contudo, um deles não atendeu ao critério de idade.</p> <p>Um dos estudos avaliou a ingestão de 1 a 3 porções de leite de vaca cozido diariamente e observou que 37 (72%) dos tolerantes ao leite de vaca cozida tornaram-se tolerantes ao leite da vaca sem aquecimento. Dois dos participantes reativos ao leite de vaca cozido tornaram-se tolerante ao leite de vaca não cozido (9%, <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>O outro estudo randomizou crianças que apresentavam tolerância ao leite de vaca cozido, mas não ao não aquecido, para repetir o teste de tolerância em 6 ou 12 meses, durante 36 meses. Ao final dos 36 meses, 20 (49%) crianças em 6 meses e 17 (39%) em 12 meses, toleraram leite não cozido, porém sem diferença significativa. A tolerância ao leite não aquecido aos 36 meses não se relacionou à tolerância notada inicialmente. Nenhuma das crianças do grupo controle se tornou tolerante ao leite de vaca não aquecido.</p>	<p>Poucos estudos sobre o tema foram encontrados, apenas alguns com observacionais sem grupos comparadores apropriados para responder à pergunta da pesquisa.</p> <p>Os resultados apontam para que crianças que são tolerantes ao leite de vaca cozido é mais provável que ela supere sua alergia alimentar a qualquer momento específico do que uma criança que não é tolerante.</p> <p>Não existem dados de ensaios clínicos randomizados para determinar se o alérgeno cozido acelera ou não a resolução da alergia.</p> <p>Mesmo que esse estudo não tenha demonstrado que a introdução de produtos cozidos tenha acelerado a resolução da alergia, a oportunidade de reduzir as restrições alimentares da criança pode ter um grande efeito benéfico para a criança alérgica a alimentos e sua família. Esse benefício, contudo, precisa ser avaliado contra o risco de uma reação grave ao produto cozido, principalmente porque a prática comum é aumentar progressivamente a quantidade de alérgeno e a</p>



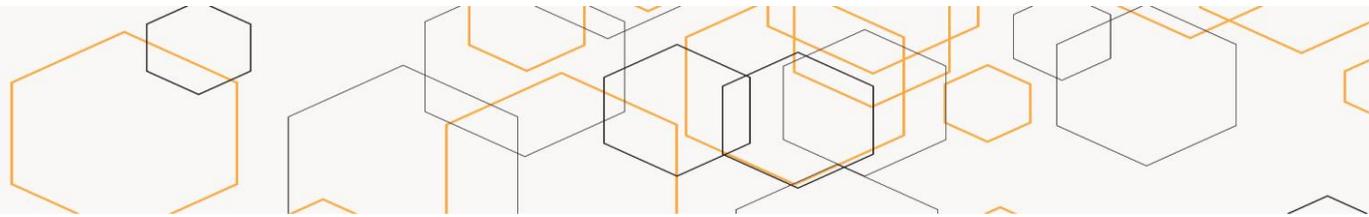
Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
Calatayud et al., 2014 (36)	Imunoterapia oral com leite de vaca.	<p>Observou-se uma diminuição maior nos níveis de IgE sérica específica do leite de vaca em pacientes tratados com imunoterapia oral em comparação ao placebo, mas sem diferença estatisticamente significativa.</p> <p>Os estudos mostraram que a imunoterapia oral com leite de vaca é mais eficaz do que uma dieta de prevenção, uma vez que uma porcentagem maior de pacientes tratados com imunoterapia oral desenvolve a tolerância ao leite de vaca durante o tempo necessário para concluir o estudo. Os resultados mostram que a imunoterapia oral multiplica o risco relativo combinado por aproximadamente 10 vezes (RR, 10,2; IC95%, 4,4-23,8) a possibilidade de alcançar tolerância ao leite de vaca.</p> <p>Embora tenha sido detectado um número significativo de reações adversas, na maioria dos casos foram leves.</p> <p>Um dos estudos incluídos avaliou variações nos níveis de IgG4 e encontrou um aumento significativo no grupo de pós-tratamento de pacientes submetidos a imunoterapia com leite de vaca enquanto aumentaram apenas minimamente no grupo controle.</p> <p>Outro estudo avaliou níveis de IgE específica para caseína do leite de vaca e encontrou uma diminuição significativa no grupo de pacientes submetidos a imunoterapia oral com leite de vaca (grupo ativo), em relação ao grupo controle, após 12 meses de acompanhamento.</p>	<p>qualidade do cozimento.</p> <p>O estudo conclui que a imunoterapia oral com leite de vaca é eficaz para o tratamento da APLV mediada por IgE ao observar um alcance maior de tolerância à proteína na imunoterapia do que em uma dieta de prevenção.</p> <p>A imunoterapia oral apresenta-se como razoavelmente segura, sendo seus efeitos colaterais leves a moderados e de fácil manejo, com necessidade de uso de epinefrina intramuscular raramente.</p> <p>Não se encontrou diferenças significativas em relação aos níveis mais baixos de IgE específica para o leite de vaca em pacientes tratados com imunoterapia oral em comparação com pacientes não tratados com esta técnica.</p>
Brozek et al., 2012 (41)	Imunoterapia oral com leite de vaca.	<p>Quatro ensaios clínicos randomizados mostraram que a probabilidade de atingir uma tolerância total ao leite de vaca (ou seja, poder tolerar pelo menos 150 mL de leite e ingerir laticínios e produtos que contenham leite) era 10 vezes maior (IC95%: 4,1-24,2) em crianças recebendo imunoterapia oral do que em comparação à dieta de eliminação isolada.</p> <p>A probabilidade de atingir tolerância parcial (ou seja, ser capaz de tolerar pelo menos 5, mas menos de 150 mL de leite) também foi maior com a</p>	<p>Não foi possível confirmar benefícios e desvantagens da imunoterapia oral com leite de vaca devido à imprecisão de resultados e qualidade baixa das evidências.</p> <p>O estudo sugere que se deve reavaliar o uso de imunoterapia oral mediante futuros dados mais robustos, a fim de evitar possíveis eventos adversos graves na terapia. Por outro lado, aqueles que atribuem</p>



Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>imunoterapia oral (benefício relativo: 5,3; IC 95%). Tais resultados se assemelharam aos de cinco estudos observacionais que também avaliaram a imunoterapia oral (o benefício relativo de alcançar a tolerância foi de 4,0; IC95%: 2,1-7,5). Um estudo randomizado em crianças com eczema atópico, que inicialmente foram capazes de tolerar até 60 mL de leite, mostrou um benefício relativo de alcançar tolerância total (&gt; 200 mL de leite) de 1,44; IC95%: 0,98–2,11.</p> <p>Observou-se maior frequência na ocorrência de reações adversas generalizadas em crianças recebendo imunoterapia oral. O risco relativo de eritema generalizado ou urticária com imunoterapia oral foi de 12,1 (IC 95%: 3,0-49,1), com base em três estudos, incluindo 147 pacientes. O risco relativo combinado de rinoconjuntivite com imunoterapia oral, em comparação com a dieta de eliminação isolada, foi de 15,9 (IC 95%: 4,0-63,8) em três estudos, incluindo 150 pacientes.</p>	<p>um valor relativamente alto à tolerância (poder beber leite e ingerir laticínios ou pelo menos flexibilizar a dieta restrita de eliminação) e um valor relativamente baixo para evitar possíveis efeitos adversos graves do tratamento, podem optar por se submeter à imunoterapia oral com leite. Os médicos e os pacientes também precisam considerar a adesão a longo prazo e um comprometimento significativo da família da criança, a necessidade de disponibilidade de suporte de emergência médica constante e os recursos necessários para tratar imediatamente os efeitos adversos durante a imunoterapia oral.</p>
Chafen et al., 2010 (21)	Diversas (sem restrição)	<p>Foram identificados 16 estudos com quatro diferentes estratégias de manejo de alergias alimentares (manejo alimentar/dietas de eliminação [1 estudo]; manejo alimentar/dietas em mulheres que amamentam [1 estudo]; imunoterapia oral [4 estudos]; e probióticos [2 estudos].</p> <p>- <u>Dietas de eliminação</u>: Apenas um estudo quase-experimental avaliou os efeitos de uma dieta de eliminação e relatou melhora na dermatite atópica, em comparação com aqueles que não estavam em dieta de eliminação.</p> <p>- <u>Imunoterapia</u>: Quatro estudos (um ensaio clínico e três observacionais) investigaram imunoterapia oral. A imunoterapia foi pouco eficaz para a dessensibilização. Tolerância e segurança foram avaliados</p>	<p>Apesar do alto volume de literatura, poucos estudos apresentam alta qualidade de evidência. As principais necessidades para o avanço do campo são a uniformidade nos critérios para o que constitui uma alergia alimentar e um conjunto de diretrizes baseadas em evidências sobre as quais fazer esse diagnóstico.</p> <p>Nenhuma das estratégias verificadas apresentou alta qualidade de evidência.</p>



Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>inadequadamente.</p> <p>- <u>Fórmulas infantis</u>: Oito estudos (quatro ensaios clínicos, três ensaios clínicos não controlados e um transversal) relataram o uso de fórmulas para substituição ao leite de vaca. Contudo os dados não foram suficientes para concluir qual fórmula foi mais benéfica.</p> <p>- <u>Dietas para mulheres que amamentam</u>: Um ensaio clínico avaliou dietas hipoalergênicas em mulheres que amamentam para reduzir as cólicas relacionadas à alergia alimentar em seus filhos e encontrou uma melhora estatisticamente significativa no grupo com baixo alérgeno, com um risco relativo ajustado de 37% (IC 95%, 18% -56%).</p> <p>- <u>Probióticos</u>: dois ensaios clínicos que utilizaram probióticos não apresentaram melhorar a dermatite atópica, nem medidas padronizadas de gravidade da doença ou sangramento retal, em bebês com suspeita de alergia alimentar.</p>	
Hill et al., 2007 (42)	Todos os estudos usando fórmulas baseadas em aminoácidos (100% de aminoácidos) com via de administração oral ou enteral (por tubo).	<p>- <u>Fórmulas à base de aminoácidos (AAF) vs. fórmula extensamente hidrolisada (eHF) (n = 16)</u>:</p> <p>Três ensaios clínicos randomizados notaram melhoras de sintomas com tratamento com AAF e eHF e não foram encontradas diferenças significativas entre as intervenções. Em outros dois ensaios clínicos randomizados de lactentes com dermatite atópica, tanto o AAF quanto o eHF diminuíram significativamente os escores do SCORAD após 8 meses de tratamento, com redução significativa da IgE sérica. O ensaio clínico de lactentes com distúrbios gastrointestinais reportou um aumento significativo nos níveis plasmáticos de albumina apenas com eHF. Os dois ensaios clínicos randomizados de bebês com APLV e dermatite atópica</p>	<p>A revisão concluiu que, para lactentes com APLV que toleram completamente o eHF, não houve benefício adicional o uso do AAF. No entanto, foi demonstrada uma clara necessidade de AAF em lactentes com APLV e intolerância ao eHF.</p> <p>Há maior probabilidade que esses bebês desenvolvam sintomas durante a amamentação exclusiva e apresentem eczema atópico grave, esofagite de refluxo ou uma síndrome de enterocolite-proctite induzida por alimentos e que não prosperem na melhora dos sintomas.</p> <p>Os autores enfatizaram que a gravidade dos sintomas</p>



Autor, ano	Intervenção/ Estratégia para cuidado	Resultados observados	Conclusão principal
		<p>confirmados relataram diferenças significativas de crescimento para AAF em comparação com eHF. Por outro lado, o ensaio clínico envolvendo suspeitos de APLV com distúrbios gastrointestinais não relatou diferenças no peso para idade e comprimento para escores Z de idade, mas aumento do peso para escores Z de comprimento apenas no grupo eHF.</p> <p>Nos estudos com lactentes com intolerância a eHF, o uso de AAF aparenta trazer melhoras rápidas em sintomas cutâneos e gastrointestinais, bem como ganho significativo nos escores para ganho de peso e crescimento.</p> <p><u>- Fórmulas à base de aminoácidos vs. fórmula à base de soja (n = 6):</u> O uso de fórmulas a base de soja esteve associado a efeitos adversos negativos aos pacientes, como vômito, enterocolite, eczema atópica.</p> <p><u>- Fórmulas à base de aminoácidos vs. fórmulas à base de leite de vaca (n = 6):</u> O uso de AAF apresentou melhoras nos sintomas e tolerância se comparado às fórmulas à base de leite de vaca.</p>	<p>deve ser um determinante importante. O sangramento retal simples demonstrou ter um resultado benigno em bebês e muitos casos demonstraram não estar relacionados à alergia alimentar. Sugerindo que uma sintomatologia mais grave é necessária para justificar o uso de AAF, e que o teste de provocação oral com leite de vaca deve ser realizado em bebês nos quais o sangramento retal é a principal razão para considerar o uso de AAF.</p> <p>O custo de diferentes opções de tratamento para o APLV precisa ser equilibrado com o custo da hospitalização, investigação e aumento da morbidade em bebês nos quais o tratamento efetivo está atrasado. Para bebês intolerantes ao eHF, as evidências disponíveis favorecem o uso precoce do AAF. A evidência sobre o uso primário de AAF na apresentação, em lactentes com alto risco de intolerância à eHF (por exemplo, sintomática enquanto amamentada exclusivamente), é muito menos clara. Um possível estratagema futuro para a criança doente de alto risco pode ser um período inicial de estabilização de várias semanas com AAF, antes de passar para o eHF, se o desafio for bem-sucedido. Estudos adicionais sobre o valor médico e econômico de tal abordagem são necessários para demonstrar possíveis reduções na morbidade e no custo de hospitalização e / ou investigação.</p>

PLV: Proteína do leite de vaca; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; IgG4: Imunoglobulina G4; AAF: Fórmula infantil a base de aminoácidos; eHF: Fórmula infantil extensamente hidrolisada

Tabela K. Sumário dos estudos incluídos e suas características, ordenados cronologicamente, do mais recente ao mais antigo, e alfabeticamente entre os anos.

<b>Autor, ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Bases de dados incluídas</b>	<b>Período de condução da busca</b>	<b>Amostra</b>	<b>Metanálise (n estudos incluídos)</b>	<b>Intervenção / Estratégia para manejo</b>	<b>Comparador</b>	<b>Classificação AMSTAR2</b>
Qamer et al., 2019 (40) Irã, Itália, Estados Unidos, Bélgica, Inglaterra, Suécia, Holanda, Finlândia, Polônia	Avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de probióticos no manejo clínico da criança com APLV.	PubMed, EMBASE, the Cochrane central register (CENTRAL) databases e Google Scholar	Origem das bases de dados até agosto de 2018	Estudos incluídos: 10 Tipo de estudos: ECR (9) e ensaio clínico não controlado (1) Público-alvo: Crianças de até 5 anos com suspeita ou diagnóstico de APLV.	Sim (10)	Suplementação de probiótico por via oral (qualquer cepa, dose ou duração) com ou sem oligossacarídeo prebiótico (simbiótico) como adjuvante ao tratamento padrão, incluindo restrição alimentar para a APLV.	Placebo ou tratamento padrão.	Alta qualidade
Xiong et al., 2019 (38) Estados Unidos e França	Revisar efeito e a segurança da imunoterapia epicutânea (EPIT) para doenças alérgicas.	International trial register (ClinicalTrials, gov), PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Wanfang Data, China National Knowledge Infrastructure, e CQ VIP Database	Origem das bases até julho de 2019	Estudos incluídos: 2 Tipo de estudos: ECR Público-alvo: Indivíduos com alergia diagnosticada pelo médico, com confirmação do status alérgico por meio de testes de provocação positivos ou nível aumentado de IgE específica.	Sim (2)	Imunoterapia epicutânea (EPIT)	Placebo ou prevenção de alérgenos.	Alta qualidade

Autor, ano	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Intervenção / Estratégia para manejo	Comparador	Classificação AMSTAR2
Tan-Lim e Esteban-Ipac, 2018 (39)  Estados Unidos, Polônia, Itália, Holanda, Finlândia	Determinar a eficácia da administração de probióticos no tratamento de alergias alimentares em pacientes pediátricos.	Cochrane Library, MEDLINE, TRIP Database e Herdin	Origem das bases de dados até fevereiro de 2018	Estudos incluídos: 9  Tipos de estudos: ECR  Público-alvo: Pacientes pediátricos com suspeita ou confirmação de alergia alimentar.	Sim (9)	Estudos envolvendo administração oral de probióticos, independentemente da cepa e dose.	Placebo.	Alta qualidade
Lambert et al., 2017 (37)  Estados Unidos	Analisar as evidências para determinar se a introdução de ovo de galinha ou leite de vaca cozidos na dieta de crianças com alergia a esses alimentos crus melhoram.	Medline, Embase e CINAHL	Origem das bases até setembro de 2015 e atualizada em janeiro de 2017	Estudos incluídos: 3  Tipos de estudos: Transversal  Público-alvo: Crianças a adultos (1 a 18 anos) com alergia a ovo de galinha e/ou leite de vaca	Não	Introdução de ovo de galinha ou leite de vaca cozidos na dieta.	Nos casos em que um grupo comparador foi incluído no estudo, era esperado que uma dieta de eliminação apropriada fosse a terapia padrão.	Qualidade moderada
Calatayud et al., 2014	Revisar as evidências	CENTRAL, Cochrane Database of	Origem das bases até	Estudos incluídos: 6	Sim (6)	Imunoterapia oral	Tratamento com uma	Alta qualidade

Autor, ano	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Intervenção / Estratégia para manejo	Comparador	Classificação AMSTAR2
(36) Espanha, França, Itália	sobre alterações imunológicas, eficácia e segurança ao usar a imunoterapia oral na prevenção e no tratamento de crianças com APLV mediado por IgE.	Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, e metaRegister of Controlled Trials (mRCT).  Complementar nas seguintes revistas: Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Allergy e Allergologia et Immunopathologia	novembro de 2013	Tipos de estudos: ECR  Público-alvo: crianças a adultos (0 a 17 anos) com APLV mediada por IgE, confirmada por reação clínica imediata e IgE específica para APLV. 3 estudos atenderam ao critério de incluir crianças de até 10 anos apenas			dieta de exclusão do alérgeno.	
Brozek et al., 2012 (41)  Itália, Espanha, França, Estados	Avaliar as evidências que apoiam o uso da imunoterapia oral na APLV mediada por IgE	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library	Origem das bases até maio de 2011	Estudos incluídos: 11  Tipos de estudos: ECR (6) e transversal (5).  Público-alvo: Crianças e adultos com diagnóstico de APLV mediada por IgE.	Sim (10)	Imunoterapia oral com leite de vaca: administração de doses pequenas e crescentes de leite de vaca durante uma fase de indução, seguida por uma fase de manutenção com	Não descrito.	Qualidade moderada

Autor, ano	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Intervenção / Estratégia para manejo	Comparador	Classificação AMSTAR2
Unidos						ingestão regular de uma quantidade máxima tolerada de leite de vaca.		
Chafen et al., 2010 (21) Japão, Alemanha, Estados Unidos, Itália, Finlândia, Tailândia, Austrália, Dinamarca, Polônia	Revisar evidências sobre prevalência, diagnóstico, manejo e prevenção de alergias alimentares	PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects e Cochrane Central Register of Controlled Trials	Janeiro de 1988 a setembro de 2009	Estudos incluídos: 16  Tipos de estudos: ECR (10), ensaio clínico não controlado (5) e transversal (1).  Público-alvo: Geral, com diagnóstico ou suspeita de alergia alimentar.	Não	Quatro estratégias de manejo de alergias alimentares (25 estudos): dietas de eliminação (1), imunoterapia (4); manejo alimentar (2); probióticos (2) e fórmulas infantis (8)	Não descrito.	Qualidade criticamente baixa
Hill et al., 2007 (42)  Austrália, Estados Unidos, Finlândia, Alemanha, Itália, França, Inglaterra, China	Avaliar a eficácia de fórmulas baseadas em aminoácidos (AAF) em pacientes com alergia ao leite de vaca (APLV)	TRIP, Clinical Evidence, NELH, NSF, PubMed, Cochrane	Origem das bases de dados até agosto de 2004	Estudos incluídos: 20  Tipos de estudos: ECR (6), ensaio clínico não controlado (7), transversal (7).  Público-alvo: infantil (2 dias à 12 anos de idade) com diagnóstico de APLV (método padrão ouro) ou suspeita	Não	Todos os estudos usando fórmulas baseadas em aminoácidos (100% de aminoácidos). Via de administração oral ou enteral.	Estudos comparando fórmula à base de aminoácidos com fórmula à base de soja e / ou fórmula extensamente hidrolisada e	Qualidade moderada

Autor, ano País dos estudos primários	Objetivos	Bases de dados incluídas	Período de condução da busca	Amostra	Metanálise (n estudos incluídos)	Intervenção / Estratégia para manejo	Comparador	Classificação AMSTAR2
							/ ou leite de vaca (fórmula).	

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca, ECR: Ensaio Clínico Randomizado, PLV: Proteína do Leite de Vaca; EPIT; NELH: National Electronic Library for Health; NSF: National Sanitation Foundation; IgE: Imunoglobulina E

Os resultados observados nos estudos estão dispostos de acordo com cada método diagnóstico e podem ser encontrados na Tabela L.

Tabela L. Estratégias de tratamento clínico observadas nos estudos incluídos

Método diagnóstico	Estudos em que aparece	Descrição
Suplementação com probióticos	Chafen et al. (21), Tan-Lim & Steban-lpac (39), Qamer et al. (40)	Suplementação alimentar com probióticos ou simbióticos (probióticos junto de prebióticos).
Imunoterapia oral	Brozek et al. (41), Calatayud et al. (36), Chafen et al. (21)	Realiza-se o contato do indivíduo alérgico com pequenas doses por via oral (ingestão), com aumento gradual da dose conforme nota-se diminuição de sintomas alérgicos desencadeados pelo contato.
Imunoterapia epicutânea	Xiong et al. (38)	Realiza-se o contato do indivíduo alérgico com pequenas doses utilizando um adesivo aplicado na pele, com aumento gradual da dose conforme nota-se diminuição de sintomas alérgicos desencadeados pelo contato.
Introdução ao leite cozido	Lambert et al. (37)	Oferta de leite cozido para ingestão em doses controladas e gradualmente aumentadas conforme aumento concomitante da tolerância ao leite.
Uso de fórmulas infantis	Hill et al. (42); Chafen et al. (21)	Oferta de formulas alimentares infantis como substituto alimentar e nutricional.
Dietas e manejos alimentares	Chafen et al. (21)	Estratégias alimentares como dietas de eliminação de leite e seus derivados (tanto da alimentação da lactante quando da criança), substituições e/ou alterações alimentares.

### 3.7. Fórmula infantil

O uso de fórmulas infantis é um dos possíveis tratamentos, junto à exclusão das proteínas alergênicas da alimentação, podendo compreender uma substituição nutricional completa para crianças de até seis meses e complementar para crianças de seis a 24 meses, quando a amamentação materna não é possível (3,12). Apesar de esta estratégia ter sido investigada em apenas uma revisão (42), foi a com maior número de estudos primários associados (n=28).

Dentre os tipos de fórmula, temos aquelas à base de aminoácidos (FAA). Esse é o tipo de fórmula mais complexa, cuja necessidade se estima para somente 10% das crianças menores de seis meses e 5% para as com idade entre 6 e 24 meses, essas que apresentariam intolerância às fórmulas à base de proteínas extensamente hidrolisadas (FEH) (12).

A revisão de Hill et al. (42) avaliou a eficácia do uso dessas fórmulas em pacientes com APLV em 20 estudos primários. Seus achados mostram que crianças com tolerância à FEH não

apresentaram benefícios perante o uso de FAA. Contudo, reforça-se a necessidade de FAA para as crianças não tolerantes à FEH. Os bebês que não fizeram uso dessa fórmula, quando necessário, apresentaram maiores chances de desenvolverem sintomas como eczema atópico grave, esofagite de refluxo ou síndrome de enterocolite e/ou proctite.

Já a revisão de Chafen et al. (21) verificou oito estudos, que apesar de sua maioria serem ensaios clínicos (quatro randomizados e três não controlados), os resultados foram escassos e os autores não referem efeitos positivos na utilização das formulas.

Tais apontamentos seguem o referenciado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde acerca do uso de fórmulas, que atualmente é financiado pelo SUS, para crianças com diagnóstico comprovado de APLV (12).

### **3.8. Imunoterapias oral e epicutânea**

Imunoterapia para alérgenos foi originalmente uma estratégia terapêutica recomendada para pacientes com rinite alérgica ou asma desencadeadas por alérgenos inalantes (44). A estratégia se dá ao promover o contato do indivíduo alérgico a pequenas doses do alérgeno, com aumento gradual da dose conforme observada a diminuição dos sintomas da alergia e melhora da qualidade de vida (44).

Recentemente, têm-se discutido a imunoterapia como uma estratégia para o tratamento da APLV, adaptando-se aos mesmos princípios que a imunoterapia voltada para outros distúrbios: administração de doses pequenas e crescentes do leite de vaca; porém, sem nenhum protocolo desenvolvido até então (41). Esse tem sido um tratamento com possível resultado seguro e viável para dessensibilização ao alérgeno, bem como reduzir o risco de exposição não intencional ao mesmo (38).

Dentre as revisões, identificaram-se duas estratégias de imunoterapia para a APLV, uma em que a administração das doses se deu por via oral e outra subcutânea. Três revisões abordaram a primeira técnica e uma a segunda, respectivamente.

### **3.9. Imunoterapia oral**

A imunoterapia oral consiste na ingestão do alimento alergênico em quantidades crescentes em curtos intervalos de tempo. Foi a segunda terapia com maior número de estudos primários observados (n=20), em três revisões sistemáticas (21,36,41).

Os resultados observados para essa intervenção indicam aumento da tolerância ao leite de vaca e dessensibilização ao alérgeno. Brozek et al. (41) indicam uma probabilidade dez vezes maior de se adquirir tolerância ao alérgeno pela imunoterapia, enquanto Calatayud et al. (36) cita maior eficácia em comparação a uma dieta de prevenção pela retirada de alimentos alérgenos. A revisão de Calatayud et al. (36) também verificou uma diminuição nos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE), em casos de APLV mediada por IgE, porém sem diferença estatística. Contudo, também foram identificadas reações adversas ao tratamento. Calatayud et al. (36) indicam o tratamento como razoavelmente seguro, observando efeitos colaterais leves a moderados e de fácil manejo, necessitando uso de epinefrina intramuscular em raras ocasiões, o que representaria uma reação grave. Já Brozek et al. (41) apontam que a qualidade das evidências é baixa, o que não viabiliza afirmar quais benefícios e desvantagens da imunoterapia oral para APLV. Chafen et al. (21) também referem uma avaliação inadequada quanto a segurança da estratégia.

### **3.10. Imunoterapia epicutânea**

A imunoterapia epicutânea é um tipo recente de imunoterapia que promove o contato utilizando um adesivo, aplicado na pele da pessoa, que permite liberação do alérgeno, a ser absorvido pelas células de Langerhans no tecido epitelial (38). A fácil auto-aplicação e possível custo-benefício são pontos positivos ressaltados da técnica (38).

Uma revisão tratou resultados dessa estratégia, analisando dois estudos primários da estratégia voltada para a APLV.

Os dois estudos analisados por Xiong et al. (38), apontam para melhora na dessensibilização à PLV e melhora no escore de sintomas alérgicos, porém também observaram reações adversas, tanto local (pele), quanto sistêmico, bem como o relato de um evento adverso grave em um dos estudos, necessitando utilização de medicação de resgate.

De tal forma, a eficácia do tratamento permanece incerta e as evidências alertam para possíveis reações adversas, necessitando de estudos mais robustos para entendimento dos efeitos dessa terapia voltada para a APLV.

### **3.11. Suplementação com probióticos**

As revisões que identificaram intervenções com suplementação de probióticos (21,39,40) compararam, de maneira geral, o uso de probióticos ou simbióticos (combinação de probióticos com prebióticos) com placebos ou tratamentos usuais para APLV.

Foram incluídos no total 21 estudos primários nas três revisões, que abrangeram diversos países em diferentes continentes. Após a imunoterapia oral, foi a estratégia com maior número de estudos primários captados para a revisão.

Diferentes cepas de probióticos<sup>1</sup> foram utilizadas nas intervenções observadas: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. rhamnosus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus bulgaricus* e *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii*. Também foi observado o uso de simbióticos, com uso de prebióticos associados como *Fructooligosaccharide* (frutooligossacarídeos).

Entre as três revisões, Chafen et al. (21) aponta que não foram observados benefícios na suplementação de probióticos, em estudos com bebês com suspeita de APLV, para redução de dermatite atópica, redução de sintomas clínicos ou sangramento retal.

Já as revisões de Tan-Lim & Steban-Ipac (39) e Qamer et al. (40) observaram resultados positivos, tais como aumento significativo na tolerância à PLV, redução no SCORAD<sup>2</sup>, redução na frequência de fezes, diminuição do uso de antibióticos, melhora no ganho de peso (para simbióticos) e melhora na microflora intestinal. Como efeitos adversos, um estudo relatou episódios de diarreia.

A presença de resultados positivos parece estar associada com uso prolongado dos probióticos. Na revisão de Qamer, os estudos avaliaram o efeito de probióticos durante 6, 12, 24 e 36 meses, havendo mais resultados positivos mensurados com uso por 36 meses. Os apontamentos de Tan-Lim vão ao encontro dessa informação, observando melhores resultados para longa duração (dois anos), e especificamente para cepa *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG).

Os resultados das revisões apontam benefícios do uso de probióticos, indicando um alívio dos sintomas em crianças com APLV e até mesmo indução à tolerância perante o uso por tempo prolongado, contudo, as evidências são limitadas e de baixa qualidade, o que faz necessário a realização de mais ensaios clínicos para verificação desse resultado, conforme apontam os autores das três revisões.

---

<sup>1</sup> Além das citadas, foi observado também variações das mesmas, como no caso da *L. paracasei* e *L. casei* em um estudo que utilizou três subtipos: *Lactobacillus casei* LOCK 0900, *Lactobacillus casei* LOCK 0908, *Lactobacillus paracasei* LOCK 0919; o mesmo para a cepa *Lactobacillus rhamnosus* com subtipos GG e LC 705.

<sup>2</sup> SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) é um índice resultante de avaliação da presença de eczema (47).

### 3.12. Dietas e manejos alimentares

A primeira estratégia indicada para redução dos sintomas da APLV é reduzir o contato das crianças com o alérgeno, excluindo-o da alimentação. Para tanto, a atenção aos hábitos alimentares, tanto da lactante quanto da criança, é essencial para garantir um adequado aporte nutricional que proporcione um desenvolvimento saudável para a criança (45,46).

Na revisão de Chafen et al. (21) foram verificados dois estudos primários com intervenções voltadas para dietas ou manejos na alimentação.

Um estudo avaliou o impacto de dietas hipoalergênicas indicadas para lactantes e seu impacto na ocorrência de cólicas em seus filhos, encontrando melhora significativa com redução das cólicas na intervenção se comparada ao grupo controle do estudo.

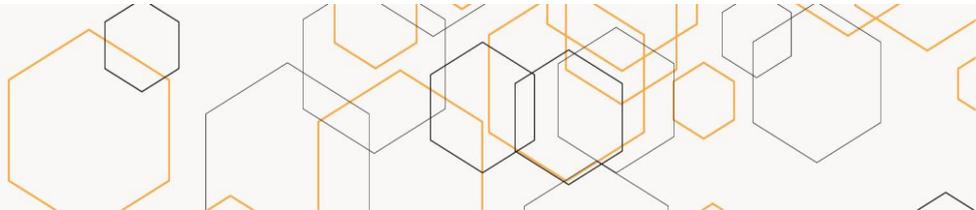
Outro estudo comparou os efeitos de uma dieta de eliminação e dietas usuais (que não eliminaram o alérgeno), notando melhora nos sintomas de dermatite atópica em crianças que adotaram a dieta de eliminação.

### 3.13. Leite cozido

A revisão de Lambert et al. (37) foi a única a investigar a oferta de leite cozido como estratégia para aumentar a tolerância à PLV em crianças alérgicas. Foram incluídos três estudos nessa revisão, nenhum ensaio clínico.

Os resultados dos estudos foram variados. Um dos estudos, após 36 meses, não associou a tolerância adquirida à oferta do leite cozido, enquanto outro estudo notou que 72% das crianças do grupo intervenção que receberam leite de vaca cozido diariamente (1 a 3 porções) se tornaram tolerantes ao leite sem aquecimento após a intervenção (37)

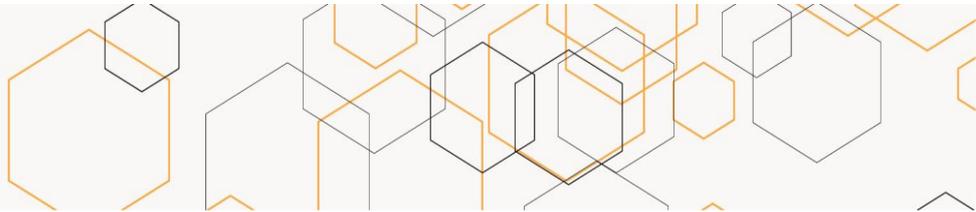
A qualidade das evidências é baixa, necessitando-se realizar ensaios clínicos que possam confirmar os resultados, que indicam que crianças que apresentam tolerância ao leite de vaca cozido tenham maior probabilidade de superar a alergia alimentar, quando comparada a uma criança que não seja tolerante ao leite cozido (37).



## 4. Referências

1. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):33–7.
2. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;7(3):259–63.
3. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV): Relatório de Recomendação de novembro de 2017 [Internet]. 2017. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_PCDT\\_APLV\\_CP68\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_APLV_CP68_2017.pdf)
4. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Mar;96(3):415–21.
5. Gomes RN, Silva DR da, Yonamine GH. Impacto psicossocial e comportamental da alergia alimentar em crianças, adolescentes e seus familiares: uma revisão. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2018;2(1):95–100.
6. Solé D, Amancio OMS, Jacob CM a., Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35(6):203–33.
7. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):813–24.
8. Vandenaspl Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007 Oct;92(10):902–8.
9. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013 Jul;3(1):23.
10. Montijo-Barríos E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014 Aug;66 Suppl 2:S9–72.
11. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010 Apr;10:25.
12. CONITEC. Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca: Relatório de Recomendação, nº345, de novembro de 2018. 2018.
13. Brasil. PORTARIA Nº 67, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2018: Torna pública a decisão de incorporar as fórmulas nutricionais à base de soja, à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose e à base de aminoácidos para crianças de 0 a 24 meses com alergia à pr [Internet]. Diário Oficial de União; 2018. Available from: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html,pelecódigo05152018122100842>
14. Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: A rapid review. *Heal Res Policy Syst* [Internet]. 2016;14(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12961-016-0155-7>
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
16. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and

- explanation. *BMJ* [Internet]. 2015;349(g7647):1–25. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647>
17. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020 Feb 25;13(2):100080. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128023>
18. Momoi C, LCL O, MC M, Cocco R. O teste de contato (patch test ) na avaliação de sensibilização por alimentos em pacientes com dermatite atópica - estudo piloto. *BJAI* [Internet]. 2019;3(2):151–6. Available from: [http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe\\_artigo.asp?id=983](http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=983)
19. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2010 Oct 1;40(10):1442–60. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x>
20. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2017;43(93):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025431>
21. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2010 Jun;303(18):1848–56. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12010003094>
22. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69:76–86.
23. Kim JF, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review. *Allergy* [Internet]. 2018;73:1609–1621. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319184>
24. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2013;3(1):3. Available from: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>
25. Resende ERM de A, Segundo GRS. Testes cutâneos de leitura tardia para alimentos – revisão da literatura. *Rev bras alerg imunopatol*. 2010;33(5):184–9.
26. EAACI. Allergy Patch Test [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://patients.eaaci.org/patchtest/>
27. ASBAI, SBAN. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35(6):35–41.
28. 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 Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jul;21 Suppl 21:1–125.
29. Panel N-SE, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134576>
30. Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2011 Jul;61(588):473–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722479>
31. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl*



- Allergy [Internet]. 2017;7(1):26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y>
32. Solé D, LR S, RR C, CT F, RO S, LC O, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. BJA [Internet]. 2018;2(1):7–38. Available from: [http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe\\_artigo.asp?id=851](http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=851)
33. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol [Internet]. 2018;2(1):39–82. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_nutricao\\_aleitamento\\_alimentacao.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_nutricao_aleitamento_alimentacao.pdf)  
[http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300012&scielo=S2237-96222015000300465](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300012&scielo=S2237-96222015000300465)  
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gui>
34. Ceará S da S do E. Protocolo clínico para pacientes portadores de Alergia à Proteína do Leite de Vaca. 2nd ed. Fortaleza: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará; 2019. 60 p.
35. NHS. South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care [Internet]. 2019. p. 17. Available from: [https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical guidelines and pathways/Management of cows milk protein allergy in Primary Care Apr 19.pdf](https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/Management%20of%20cows%20milk%20protein%20allergy%20in%20Primary%20Care%20Apr%2019.pdf)
36. Calatayud CM, García AM, Aragonés AM, Caballer BDLH. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(5):298–307.
37. Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. Clin Exp Allergy [Internet]. 2017 May; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516451>
38. Xiong L, Lin J, Luo Y, Chen W, Dai J. The Efficacy and Safety of Epicutaneous Immunotherapy for Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2019 Dec; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31801149>
39. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. World Allergy Organ J [Internet]. 2018;11(25):13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30425779>
40. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. 2019;178(8).
41. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. 2012 Jul; Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12012013245>
42. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy [Internet]. 2007 Oct;37(6):808–22. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12008103572>
43. Xiong L, Lin J, Luo Y, Chen W, Dai J. The Efficacy and Safety of Epicutaneous Immunotherapy for Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(3):170–82.
44. Canonica GW, Durham SR. Allergen Immunotherapy for allergic rhinitis and asthma: A Synopsis. World Allergy Organization [Internet]. 2016; Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergen-immunotherapy-a-synopsis>
45. SBNPE, SBCM, ABN. Terapia Nutricional no Paciente com Alergia ao Leite de Vaca. 2011. p.

14. (Projeto Diretrizes).

46. Brasil. Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar [Internet]. (Série A. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009. 112 p. Available from: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_nutricao\\_aleitamento\\_alimentacao.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_nutricao_aleitamento_alimentacao.pdf)

47. Stalder JF, Taieb A. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.



**Conitec**  
Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

