

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas Alergia à Proteína do  
Leite de Vaca (APLV)

Novembro/2017



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017

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 CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – 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.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, 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 – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) 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 da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) pretende dispor as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 61ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 61ª reunião do plenário, realizada nos dias 08 e 09 de novembro de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



## 1. INTRODUÇÃO

As reações adversas aos alimentos incluem qualquer reação anormal ocorrida durante ou após a sua ingestão, sendo classificadas em intolerâncias ou alergias alimentares<sup>1</sup>.

A intolerância alimentar ocorre devido a componentes tóxicos ou químicos de alimentos ou devido a outras substâncias do próprio organismo do indivíduo. Por exemplo, intolerância à lactose por deficiência enzimática<sup>1</sup>.

A alergia alimentar (AA) é uma reação imunológica, na qual estão envolvidas as imunoglobulinas E ou as células T e, em alguns casos, os dois mecanismos. É uma reação imunológica reprodutível, contra um antígeno alimentar específico geralmente proteico<sup>2</sup>.

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é o tipo de alergia alimentar mais comum nas crianças até vinte e quatro meses e é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína (proteína do coalho) e às proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina)<sup>3,4,5</sup>. É muito raro o seu diagnóstico em indivíduos acima dessa idade, visto que há tolerância oral progressiva à proteína do leite de vaca<sup>6,7</sup>.

Em países desenvolvidos, a suspeita de APLV ocorre em torno de 1 a 17% das crianças a partir dos sintomas clínicos. Porém, após a investigação diagnóstica, a prevalência de crianças com até os dois anos de idade com APLV oscila de 0,3% a 7,5%, sendo que apenas 0,5% estão em aleitamento materno<sup>8,9,10</sup>.

Não há pesquisas ou inquéritos nacionais, nem registros nos sistemas de informação do Ministério da Saúde (MS) sobre o número de crianças com APLV e sua prevalência. Assim, em agosto de 2012, o MS realizou uma consulta sobre a existência de serviços/programas de atenção nutricional estruturados para acompanhamento de crianças com APLV por meio de questionário encaminhado a 178 municípios de médio e grande porte. Obteve-se resposta de 34 municípios, os quais informaram média de acompanhamento de 0,4% (0,2% a 0,7%) de crianças com APLV nesses serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A classificação da Alergia à proteína do leite de vaca (APLV), conforme o CID-10, contempla o código:

R63.8 - Outros sintomas e sinais relativos à ingestão de alimentos e líquidos (Alergia à Proteína do Leite de Vaca).



### 3. DIAGNÓSTICO

Para a confirmação diagnóstica, é necessário verificar, na ordem apresentada, a ocorrência das seguintes condições<sup>3,4,5</sup>:

- 1) Presença de história clínica sugestiva da APLV;
- 2) Desaparecimento dos sintomas em 1 a 30 dias após exclusão da proteína do leite de vaca (fase de exclusão) da dieta. Conforme o tipo de sintoma, o desaparecimento pode ser rápido (urticária, vômitos) ou lento (sangramento intestinal, sintomas de má absorção intestinal na enteropatia alérgica, dermatite atópica);
- 3) Reaparecimento dos sintomas após teste de provocação oral (TPO). O reaparecimento é imediato nos casos de APLV mediada por IgE (em até 2 horas). Nos casos de APLV não medida por IgE, ocorre após duas horas a sete dias.

#### 3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A suspeita da APLV é baseada na análise clínica dos sinais e sintomas apresentados pela criança<sup>3,4</sup> (Quadro 1).

A investigação da história clínica deve ser minuciosa e o profissional de saúde deverá verificar<sup>2,3,4</sup>:

- Natureza dos sintomas;
- Frequência, reprodutibilidade e época da última reação;
- Tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento dos sintomas;
- Quantidade necessária do(s) alimento(s) contendo leite ou derivados para provocar reação;
- Tipo de alimento ou preparação que supostamente causaram os sintomas;
- Descrição detalhada dos tipos de reações;
- Influência de fatores externos no aparecimento dos sintomas;
- Diário alimentar associado aos sinais e sintomas (o que, quando e quanto comeu e o que apresentou);
- Histórico familiar de alergia, do tempo de aleitamento materno, época de introdução de fórmulas infantis artificiais (se for o caso), ingestão de fórmula à base de leite de vaca na maternidade, outros alimentos consumidos e tratamentos dietéticos anteriores (dietas já realizadas).

Crianças com APLV podem apresentar ampla variedade de sintomas comuns a outras doenças. Nesse contexto, é necessário relacionar o sintoma com a ingestão do alimento e avaliar o tempo e sua reprodutibilidade.



**Quadro 1** - Principais sinais e sintomas relacionados à APLV.

Sistema envolvido / localização	Manifestação clínica
Cutâneo	Eritema localizado ou difuso Prurido Urticária Angioedema Exantema morbiliforme
Gastrointestinal	Náuseas Vômitos Diarreia Sangue nas fezes Refluxo gastrointestinal Dor abdominal
Oral	Prurido e/ou edema dos lábios/língua e palato
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: adaptado de Boyce et al.,2010; Fiocchi et al.,2010

### 3.2 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO LABORATORIAL

Os mecanismos imunológicos da APLV são classificados em **mediados por IgE, não-mediados** ou mistos (em que ambos os mecanismos estão envolvidos).

Nos casos de APLV **mediada por IgE**, as manifestações clínicas são imediatas, ou seja, ocorrem até duas horas após o contato com o alérgeno; em geral, caracterizam-se por reações agudas que podem envolver mais de sistema ou órgão<sup>2,3,4</sup>.





Já nos casos de APLV **não mediada por IgE**, em geral, os sintomas manifestam-se tardiamente, ou seja, entre duas horas a dias; nestes casos, as manifestações clínicas mais comuns envolvem o trato gastrointestinal<sup>8</sup>.

O diagnóstico definitivo de APLV **mediada ou não mediada por IgE** ocorre pela confirmação de manifestações clínicas associadas à ingestão de alimentos contendo proteína do leite de vaca. Ressalta-se que não há exames complementares definitivos para o diagnóstico de APLV.

A realização de exames complementares (Dosagem de Imunoglobulina E e Teste Cutâneo de Leitura Imediata - TC) é necessária apenas como apoio na avaliação de gravidade ou no diagnóstico diferencial na APLV **não mediada por IgE**, no entanto raramente é indicada<sup>3,4,5</sup>. Estes exames devem ser interpretados por médico alergologista ou gastroenterologista.

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

Embora não haja exame algum que seja isoladamente comprobatório da APLV **mediada por IgE**, quanto mais elevados forem os resultados da pesquisa de IgE específica, maior é a correlação com as manifestações clínicas. Em estudo nacional, os níveis de IgE específica acima de 3 kU/L mostraram-se fortemente correlacionados com manifestações clínicas características da alergia a proteína do leite de vaca em um período inferior a 2 horas<sup>11,12</sup>.

### 3.3 DESENCADEAMENTO ORAL/TESTE DE PROVOCAÇÃO 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 vs efeito dos sintomas com o alimento. O TPO é o único método fidedigno, considerado padrão ouro, para estabelecer o diagnóstico de APLV e deve ser realizado sob observação médica e em ambiente com condições mínimas de assistência à criança para o caso de haver reações graves<sup>7,12,13,14</sup>.

O TPO pode ser realizado para a maioria das crianças, sendo contraindicado somente em casos graves de APLV **mediada por IgE**, como após episódios de anafilaxia<sup>3,4</sup>.

O leite de vaca deve ser ofertado em doses crescentes, iniciando com a menor dose que poderia desencadear sintomas. Na literatura há grande variabilidade de esquemas possíveis de ser utilizados para a realização do TPO<sup>15-22</sup>. Para este protocolo foi definido o esquema proposto por Gushken et al.<sup>15</sup>, tendo em vista que o teste pode ser realizado num único dia, de fácil aplicabilidade e de custo baixo. No esquema proposto pelos autores, o TPO é realizado em duas fases:

#### **Fase 1:**

- a) O alimento (leite de vaca ou placebo) é preparado e oferecido à criança por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação; **ou**
- b) O alimento é mascarado de forma que somente o médico saiba o que será oferecido.

A definição se o TPO será realizado da maneira “a” ou “b” deve ser realizada pelo médico. É recomendada a realização da maneira “a” quando há risco de interpretação tendenciosa dos resultados em função da sugestão das pessoas envolvidas.



O leite de vaca e o placebo são adicionados a um veículo e oferecidos em seis doses com aumento do volume em intervalos regulares de 15 a 30 minutos até atingir 360mL, conforme Quadro 2.

### **Fase 2 (fase aberta):**

O alimento é oferecido de forma natural e pode ser identificado pelo paciente, seu responsável e médico.

Quadro 2 – Volume de leite de vaca/fórmula/placebo e do veículo por dose.

<b>Dose</b>	<b>Leite de vaca/fórmula/placebo (mL)</b>	<b>Veículo (mL)</b>	<b>Dose total (mL)</b>
Primeira	5	55	60
Segunda	10	50	60
Terceira	15	45	60
Quarta	20	40	60
Quinta	25	35	60
Sexta	25	35	60
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>260</b>	<b>360</b>

Fonte: Gushken et al., 2014

Na fase 1, o alimento-veículo deve ser oferecido em material opaco ou colorido com vistas a mascarar as suas características como cor e odor, tanto do próprio alimento quanto do placebo. Além disso, deverá permitir testar o alimento a ser investigado em pequenas doses, em quantidade suficiente para causar os sintomas, caso a APLV seja confirmada (24).

Crianças que, na fase 1, não apresentarem sintomas que reproduzem sua história clínica de reações alérgicas, devem seguir com o TPO na fase 2 (fase aberta), em que única dose com 200mL de leite de vaca deve ser oferecida (15).

**Observação: No caso de crianças já diagnosticadas, as mudanças de tipos de fórmulas necessárias no monitoramento periódico (item 8 deste protocolo) também devem ser realizadas via TPO. Contudo, o alimento a ser testado não deverá ser o leite de vaca, mas sim, a fórmula a ser testada (soja, extensamente hidrolisada ou aminoácidos) - vide fluxograma anexo.**

### **Análise das manifestações clínicas:**

O TPO é considerado positivo quando os sintomas reproduzem, parcial ou integralmente, a história clínica da criança, ou seja, caso haja aparecimento de sintomas objetivos ou significantes (urticária generalizada, rash eritematoso com prurido, angioderma, broncoespasmo, estridor laríngeo, coriza, espirros, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, colapso e anafilaxia)<sup>3,4,5</sup>. Quanto maior o número ou intensidade dos sintomas, maior a chance do TPO ser considerado positivo.

O aparecimento de qualquer um desses sintomas objetivos que reproduzem a história clínica da criança justifica a interrupção do TPO e o uso de medicamentos, caso haja necessidade. No entanto, caso apareçam sintomas subjetivos ou não observáveis (prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e



náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alteração de comportamento, prostração, cefaleia, recusa de ingerir o leite ou fórmula), a interrupção do TPO não é necessária<sup>3,4,5,15</sup>.

Após a realização do TPO, a criança deve permanecer no local em observação por, pelo menos, duas horas, e o retorno deverá ocorrer 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<sup>5,15</sup>.

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste protocolo crianças até vinte e quatro meses de idade que apresentarem:

- História clínica sugestiva e resultados positivos no TPO compatíveis para a alergia à proteína do leite de vaca; **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.

#### 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste protocolo

- Crianças até seis meses de idade em aleitamento materno exclusivo sem diagnóstico de APLV;
- Crianças de seis a vinte e quatro meses em aleitamento materno 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.

#### 6. CONDUTA NA APLV

A conduta na APLV baseia-se em três pontos fundamentais:

- Estímulo ao aleitamento materno
- Exclusão da(s) proteína(s) alergênica(s) da dieta;
- Prescrição de dieta substitutiva que proporcione todos os nutrientes necessários em crianças até 6 meses;
- Prescrição de alimentação complementar (de 6 a 24 meses)<sup>3,4,5</sup>.

##### 6.1 ALEITAMENTO MATERNO

A primeira conduta do profissional de saúde deve ser estimular a mãe a manter o aleitamento materno ou realizar a relactação, excluindo os alimentos preparados com leite de vaca e seus derivados da sua própria dieta 24.



Em casos de crianças cuja mãe, esgotadas as tentativas de retomar o aleitamento materno, não consiga produzir leite materno, passa a ser indicada fórmula nutricional especializada para substituir ou complementar a dieta do lactente.

## 6.2 EXCLUSÃO DA(S) PROTEÍNA(S) ALERGÊNICA(S) DA DIETA

Os alimentos que contêm proteínas do leite de vaca devem ser eliminados completamente da dieta. Caso a exclusão desses alimentos resulte na melhora dos sintomas, deve ser realizada sua reintrodução gradual ao longo do tempo<sup>3,4,6,8</sup>.

A reintrodução deve ser programada com TPO, 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<sup>3,4,7</sup>.

## 6.3 FÓRMULAS INFANTIS PARA APLV

As fórmulas nutricionais utilizadas na APLV são: as fórmulas infantis à base de proteína de soja (RDC Anvisa nº 43 e 44/2011), as fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose e as fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres (RDC Anvisa nº 45/2011)<sup>2,10,13</sup>.

A indicação do uso de fórmulas infantis para APLV ocorrerá para substituição da alimentação em crianças menores de seis meses ou complementação para maiores de seis meses<sup>3,4,7,23</sup>, conforme descrito a seguir:

- **Fórmulas infantis à base de proteína de soja :**

Indicadas como primeira opção somente para crianças de seis a vinte e quatro meses com APLV **mediadas por IgE**<sup>11,23</sup>.

O uso de fórmulas infantis à base de proteína de soja (FS) para crianças menores de seis meses, devido aos riscos de efeitos adversos, não é recomendado pelas sociedades científicas internacionais e nacionais. Além disso, há poucos ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e metanálises realizadas com humanos<sup>3,4,16</sup>.

- **Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada:**

As fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH) são toleradas em 90% dos casos de crianças menores de seis meses e em 95% das crianças acima de seis meses<sup>2,24,25,26</sup>. Assim, as FEH são indicadas como primeira opção para todas as crianças até vinte e quatro meses com APLV mediadas e **não mediada por IgE**<sup>3,4,5</sup>.

- **Fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres:**

Somente 10% das crianças menores de seis meses e 5% das crianças acima de seis meses não toleram FEH<sup>2,24,25,26</sup>, sendo necessário o uso de fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas à base de aminoácidos livres (FAA)<sup>3,4,5</sup>. Estas fórmulas também devem ser a primeira opção em casos em que as crianças com APLV apresentem sintomas graves, como desnutrição proteico-energética



moderada ou grave com descompensação metabólica (desidratação, acidose), sangramento intestinal intenso e anemia grave, dermatite atópica grave e generalizada, com hipoproteïnemia e comprometimento no crescimento<sup>11</sup>.

Quadro 3. Uso de fórmulas infantis para APLV em crianças menores de 6 meses e de 6 a 24 meses conforme o tipo de alergia.\*

	Não mediada IgE	Mediada IgE
<b>&lt;6m</b>		
1ª Opção	FEH	FEH
2ª Opção	AAS	AAS
<b>6-24m</b>		
1ª Opção	FEH	FS
2ª Opção	AAS	FEH
3ª opção	-	AAS

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 encontra-se com sintomas graves, independentemente da faixa etária, como descrito no tópico sobre FAA.

De acordo Apêndice 1 deste protocolo, para todas as crianças com APLV não mediada por IgE, a primeira opção deve ser fórmula FEH. Caso haja remissão dos sinais e sintomas, esta fórmula deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve ser realizada troca para FAA<sup>3,4,5</sup>.

Para crianças de seis a vinte e quatro meses com formas de APLV mediadas por IgE, a primeira opção deve ser a prescrição de FS. Caso haja remissão dos sinais e sintomas, esta fórmula deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve ser realizada troca para FEH. Caso haja remissão dos sinais e sintomas com uso de FEH, a mesma deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas com uso de FEH, deve ser realizada troca para FAA<sup>11,23</sup>.

Após início do uso das fórmulas, a remissão de sintomas relacionados à APLV ocorre entre uma a três semanas. Assim, as fórmulas prescritas devem ser mantidas em torno de 15 dias de se concluir que os sintomas apresentados são causados em função do uso da fórmula prescrita e que há necessidade de mudança. Por exemplo: 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 é motivo para alteração imediata da prescrição para FAA.

Destaca-se que as FAA devem ser a primeira escolha nos casos em que a criança encontra-se com sintomas graves, independentemente da faixa etária, como descrito no tópico sobre FAA. Assim que houver estabilização clínica deve ser realizada a transição para FEH ou, conforme o tipo clínico, FS<sup>11</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.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios do preconizado pelo Guia Alimentar para Crianças Menores de Dois Anos<sup>27</sup>.



Em relação ao quantitativo das fórmulas, o nutricionista responsável deve realizar o cálculo das necessidades nutricionais da criança de acordo com as recomendações oficiais (Apêndice 2) por idade, sendo o mínimo e máximo de latas necessárias mensalmente estabelecido na Tabela 1 abaixo:

**Tabela 1** - Quantitativo mensal de fórmulas nutricionais (latas\*) por idade.

Idade	FS	FEH	FAA
< 6 meses	-	7-9 latas	7-9 latas
6 -  12 meses	6-7 latas	5-6 latas	5-6 latas
12 -  24 meses	5-6 latas	5-6 latas	6-7 latas

\*considerando uma lata equivalente a 400 gramas de fórmula nutricionais. \*\* Os cálculos levaram em consideração as recomendações de calorias e nutrientes, principalmente o cálcio, da Organização Mundial da Saúde e as informações nutricionais contidas nos rótulos das fórmulas infantis para APLV. Fonte: CGAN/DAB/SAS/MS. Brasília,2014. 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

#### 6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os principais benefícios na conduta na APLV são a melhora e remissão dos sintomas, proporcionar à criança adequado crescimento e desenvolvimento adequado e melhorar qualidade de vida da criança e família.

#### 6.2 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;
- Negativar TPO ao longo da conduta adotada;
- Não apresentar TPO de monitoramento conforme protocolado; ou
- Completar vinte e quatro meses de idade.

Em caso de suspensão na prescrição de uso de fórmulas, deve-se orientar o responsável pela criança a devolver as fórmulas residuais que porventura não sejam utilizadas.

### 7. MONITORIZAÇÃO

Todas as crianças com APLV devem ser acompanhadas de acordo com a caderneta da criança na atenção básica. A cada três meses o acompanhamento deve ser realizado com pediatra e nutricionista.

O parecer do médico alergologista ou gastroenterologista anexado o resultado do TPO, deve ser realizado a cada seis meses e encaminhado ao serviço de regulação para manter a continuidade do



fornecimento das fórmulas nutricionais infantis especializadas, seguindo os fluxos estabelecidos neste PCDT, constantes nos apêndices.

## **8. REGULAÇÃO E CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

As crianças devem ser acompanhadas na Atenção Básica e em serviços especializados que ofereçam acompanhamento adequado e equipe multiprofissional, como nutricionista, pediatra, gastropediatra ou alergologista. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitoração da conduta deste protocolo, inclusive adequação das fórmulas prescritas e fornecidas.

O TPO deve ser realizado em serviço especializado, disponível e regulado pelo gestor nas condições mínimas para seu funcionamento e para realização do TPO. O serviço deve possuir equipe multidisciplinar capacitada para a execução do mesmo, habilitada para o atendimento de reações graves; materiais para o preparo, identificação, conservação e administração da fórmula: seringas, recipientes, placebo, leite de vaca, fórmulas infantis para APLV, geladeira. A sala utilizada para a preparação das porções de alimento deve ser próxima ao local do TPO, devendo estar limpa e sem risco de contaminação cruzada com o alimento a ser testado.

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

É obrigatória a informação ao responsável legal dos potenciais riscos e benefícios relacionados à realização do TPO. Assim, todas as crianças que se submeterem ao teste deverão ter Termo de Esclarecimento e Responsabilidade pelo seu responsável legal, conforme modelo proposto neste PCDT.

## **10. REFERÊNCIAS**

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee for the World Allergy Organization - 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson H, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAD - Sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: s1-58.
3. Fiocchi A et al. World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010.
4. Fiocchi et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organization Journal.* 2016.
5. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2012; 35(6):203-33.



6. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 493-500.
7. Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: A practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *JPEG*. 2012.
8. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7:259-263.
9. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Buijnzeel-Koomen C, Dredorg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. EAACI (European Academy of Allergology Clinical Immunology) nomenclature task force: a revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
10. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-908.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 133 (2): 291-307.
12. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK, Kokron CM, Filho UD, Jacob CM. 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)*. 2014; Jan.
13. 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 Translational Allergy*. 2013; 3:23-11.
14. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insects in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 85-97.
15. Gushken AK, Castro AP, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CM. Double-blind placebo controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol*. 2012; 41 (2): 94-101.
16. Bock AS, Sampson HÁ, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBOFC) as an official procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 986-97.
17. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2001; 56: 75-7.
18. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, 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*. 2004; 59:690-7.
19. Nowak-Węgrzy A, Ass'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: S365-83.
20. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice: diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 891-6.
21. Mendonça RB, Franco JM, Cocco RR, Souza FIS, Oliveira LCL, Sarni ROS, et al. Open oral food challenge the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol immunopathol*. 2012; 40: 25-30.





22. 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; 14: 24-8.
23. Allen KJ, Davidson GP, Dayas AS, Hill DJ, Kemp AS, Pecke JR, et al. Management cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Pediatr Child Health.* 2009; 45(9): 481-486.
24. Sociedade Brasileira de Pediatria, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro Sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2008; 31(2).
25. Vieira MC et al. A survey of clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatrics.* 2010; 10 (25).
26. Uenishi K, Nakamura K. Intake of dairy products and bone ultrasound measurement in late adolescents: a nationwide cross-sectional study in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010; 19: 432-9
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Dez passos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de dois anos: um guia para o profissional da saúde na atenção básica.* Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.



## 11. ANEXOS

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Foram realizadas buscas por artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane. Na base de dados Medline/Pubmed, a busca ocorreu no dia 27 de janeiro de 2014, com os termos "milk hypersensitivity" AND ("therapeutics" OR "therapy" OR "disease management"), restringindo-se a artigos em humanos, meta-análises, revisões sistemáticas e diretrizes. A busca 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's milk allergy" AND "therapy". Foi identificada somente uma revisão.

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 Imunopatologia - ASBAI, World Allergy Organization - WAO, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - ESPGHAN), que não apareceram nas buscas das bases de dados referidas.

Em março de 2017 a Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição/Departamento de Atenção Básica/Secretaria de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde realizou uma consulta aos especialistas que participaram da elaboração deste documento em 2014 e não houve necessidade de refazer a busca completa, contudo foi acrescentada uma nova referência da literatura. Assim, para a elaboração deste protocolo foram utilizados seis diretrizes/consensos, vinte artigos e uma publicação do Ministério da Saúde.



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL

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 Provação Oral, \_\_\_\_\_ indicado para o diagnóstico e tolerância da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV).

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 me causar alergia com a finalidade de comprovar definitivamente o diagnóstico, ou com a finalidade de comprovar que estou tolerante a este alimento. Fui informado que este teste é padrão ouro no diagnóstico definitivo de alergia ou tolerância, o que permitirá ao médico responsável orientar se devo ou não fazer restrição ao contato com o alimento. Desta forma, foi esclarecido que o resultado do teste de provocação oral permite programar o 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) e, nesta situação, o teste poderia ser recomendado apenas após 12 meses para avaliação de tolerância, conforme indicação do médico especialista.

Fui informado ainda que devo permanecer em observação na clínica pelo período de 1 hora 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, 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 em observação por 1 hora após o teste de provocação oral e avisar imediatamente a equipe médica de qualquer sintoma que eu apresente.

Compreendi todos os riscos e as vantagens do teste de desencadeamento que realizarei e estou de acordo com todos os termos deste Consentimento Informado.

Comprometo a usar a fórmula conforme a orientação dada, e devolver em caso de não uso.

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

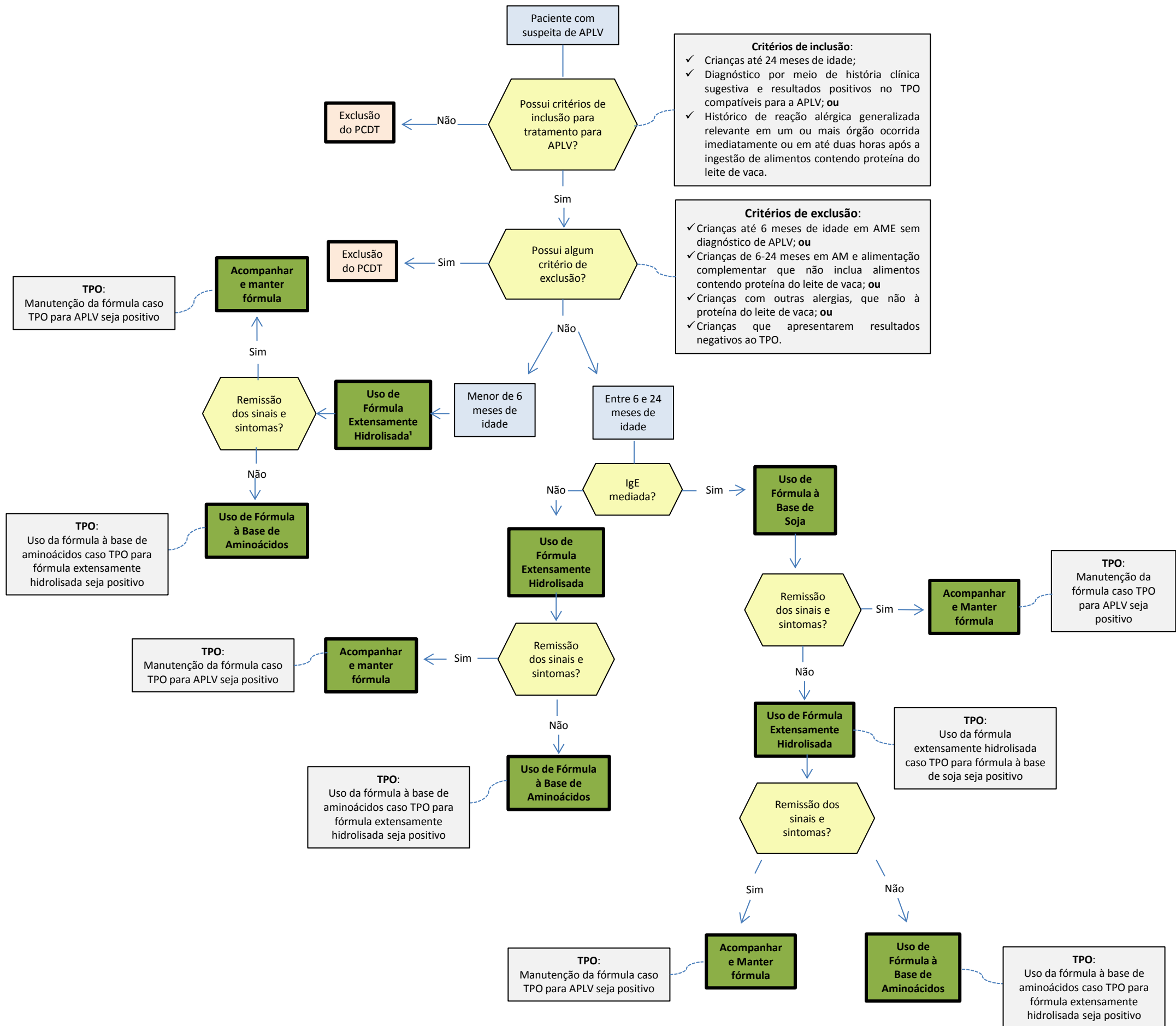


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Local:		Data:	
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____			
Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

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.,



# APENDICE 1 – FLUXOGRAMA DE ORIENTAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÓRMULAS ESPECIAIS PARA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA



<sup>1</sup> O uso de fórmulas à base de proteína isolada de soja para crianças menores de seis meses, devido aos riscos de efeitos adversos, não é recomendado

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

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

a) AI (Adequated intake) – *Ingestão Adequada*

b) EAR (Estimated Average Requirement) – *Necessidade Média Estimada*

c) RDA (Recommendation Dietary Allowance) – *Recomendação Dietética Adequada*

d) RNI (Recommendation Nutritional Intake) – *Recomendação de Ingestão Nutricional*

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.