

Modern approaches in the diagnosis and management of milk protein allergy in pediatric patients

Taiani Albea Lago¹; Paulo Andre Climaco Ruiz²; Caroline Fassaluci³;
 Maria Clara Correia Vilela⁴; Guilherme Luiz Marcondes⁵; Isabela Saito Moreira⁶;
 Júlia Favero Sironi⁷; Joao Vitor Marosin de Oliveira⁸;
 Renato Rego da Silva⁹; Lissandra Andrea Nadalini Mauá¹⁰;
 Eduardo Lopes Carreiro de Alencar¹¹; Bianca Rodrigues Oliveira¹²;
 Laís Albuquerque Borges¹³; Kaylani Ortmann Strada¹⁴

RESUMO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma condição comum em bebês e crianças, com uma prevalência de aproximadamente 3% na população infantil em países desenvolvidos, podendo causar deficiências nutricionais se não for tratada adequadamente. Esta revisão buscou analisar os avanços recentes no tratamento da APLV em crianças, baseando-se em ensaios clínicos randomizados. Foi conduzida uma pesquisa abrangente utilizando o PubMed, considerando critérios como estudos controlados e randomizados, artigos publicados nos últimos 02 anos (2021-2023), disponibilidade do texto completo e foco no manejo da APLV em crianças. Os resultados demonstraram que a imunoterapia oral em crianças com APLV resultou em taxas mais altas de testes de provocação alimentar oral negativos, juntamente com uma redução nos níveis de IgE específicas ao leite de vaca e maior consumo de leite ao longo do tempo, sem efeitos colaterais graves. Além disso, a fórmula à base de aminoácidos (AAF) foi bem tolerada por pacientes com APLV, sendo uma opção dietética eficaz para crianças com formas mais graves da doença ou que não respondem bem às fórmulas hidrolisadas. Por último, o produto proteico iAGE foi considerado seguro em crianças com APLV, embora a evidência de seus benefícios seja limitada com a formulação atual.

Palavras-chave: alergia ao leite, pediatria, abordagens.

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy (CMPA) is a common condition in babies and children, with a prevalence of approximately 3% in the child population in developed countries, and can cause nutritional deficiencies if not treated properly. This review sought to analyze recent advances in the treatment of CMPA in children, based on randomized clinical trials. A comprehensive search was conducted using PubMed, considering criteria such as controlled and randomized studies, articles published in the last 2 years (2021-2023), full text availability and focus on the management of CMPA in children. The results demonstrated that oral immunotherapy in children with CMPA resulted in higher rates of negative oral food challenge tests, along with a reduction in cow's milk-specific IgE levels and increased milk consumption over time, without side effects. Furthermore, the amino acid-based formula (AAF) was well tolerated by patients with CMPA, being an effective dietary option for children with more severe forms of the disease or who do not respond well to hydrolyzed formulas. Lastly, the protein product iAGE has been found to be safe in children with CMPA, although evidence of its benefits is limited with the current formulation.

Keywords: milk allergy, pediatrics, approaches.

1 Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC Campus Araranguá

2 FAMP- Faculdade Morgana Potrich

3 Faculdade Morgana Potrich - FAMP

4 Universidade de Rio verde - campus Goianésia (FAMEGO)

5 Unisul Tubarão

6 Faculdade Morgana potrich

7 Uninta - Centro Universitário Inta

8 Unisul - Tubarao

9 Residente da pediatria pela universidade federal do Piauí / hospital infantil Lucidio portella.

10 Universidade Nove de Julho

11 Residente de Pediatria pela Universidade Federal do Piauí/ Hospital Infantil Lucídio Portella

12 UNICEUMA

13 Faculdade Zarns

14 Unisinos

Autor de correspondência

Taiani Albea Lago

taianii@icloud.com

INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma condição caracterizada por uma reação alérgica às proteínas presentes no leite de vaca, sendo comumente diagnosticada em bebês e crianças. Essa alergia costuma se manifestar por meio de diversos sintomas, que podem aparecer nos primeiros anos de vida e diminuir gradualmente até os 6 anos de idade. Muitas vezes, a APLV é motivo de preocupação para os pais e familiares devido à necessidade de uma dieta livre de laticínios, podendo levar a deficiências nutricionais se a criança não receber o tratamento adequado. Ainda não há uma estimativa precisa da prevalência da APLV, pois o diagnóstico pode ser confundido com outros distúrbios relacionados à sensibilidade alimentar. No entanto, estudos indicam uma prevalência em torno de 3% em crianças de países desenvolvidos. Apesar de não haver evidências de um aumento na prevalência nos últimos anos, é sabido que aos 6 anos de idade a alergia ao leite de vaca afeta menos de 1% das crianças.¹

O manejo da APLV se baseia principalmente na exclusão completa do leite de vaca e seus derivados da dieta da criança. Substitutos do leite à base de proteínas vegetais ou aminoácidos podem ser utilizados para garantir a ingestão adequada de nutrientes. Em alguns casos, a imunoterapia oral pode ser uma opção para crianças com APLV grave. Essa terapia envolve a administração gradual de pequenas doses de

proteína do leite para dessensibilizar o sistema imunológico da criança e reduzir a gravidade das reações alérgicas.

Normalmente, os sinais de alergia à proteína do leite de vaca aparecem nos primeiros meses de vida, antes dos 6 meses de idade. O quadro começa em poucos dias, com reações mediadas por IgE que podem surgir uma hora após a ingestão, ou até semanas depois, relacionadas a reações não mediadas por IgE. Os sintomas de início súbito incluem urticária, chiado no peito, inchaço nos lábios, língua ou garganta, vômitos, dificuldade para respirar e até mesmo anafilaxia.²

No que diz respeito à evolução da APLV, cerca de metade das crianças afetadas conseguem adquirir tolerância até completarem um ano de idade, sendo que 75% delas desenvolvem tolerância aos 3 anos e 9 em cada 10 pacientes tornam-se tolerantes aos 6 anos. É importante ressaltar que crianças com APLV têm maior probabilidade de desenvolver outras alergias alimentares, com até 50% apresentando reações adversas a diferentes alimentos e cerca de 80% delas desenvolvendo alergias a inalantes antes da puberdade.

O tratamento definitivo para APLV, bem como outras alergias alimentares, consiste na exclusão total do alimento da dieta da criança. Portanto, se a criança precisar adotar uma dieta sem leite e derivados, é fundamental que o médico ou nutricionista auxilie no planejamento de refeições equilibradas nutricionalmente.

Fórmulas hipoalergênicas, que passam por um processo de hidrólise das proteínas do leite, podem ser utilizadas. Recomenda-se, nesse caso, o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas devido ao menor risco de reações em comparação com fórmulas parcialmente hidrolisadas. Diante disso, este estudo de revisão tem como objetivo analisar os recentes avanços no tratamento da alergia ao leite de vaca em crianças, com base em evidências de ensaios clínicos randomizados.³

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em outubro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment”, “Allergy to cow’s milk protein” e “Child”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento”, “Alergia à proteína do leite de vaca” e “Criança”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os parâmetros de inclusão do estudo são os seguintes: experimentos controlados e aleatorizados, conhecidos como “Randomized Controlled Trial” em inglês, com a capacidade de

uma análise consistente da pesquisa; publicações realizadas nos últimos dois anos (2021-2023), com o propósito de examinar avanços de novas pesquisas publicadas nesse intervalo de tempo; que apresentassem o texto completo disponível, em português, inglês ou espanhol e que tratassem sobre as novas descobertas no tratamento da alergia à proteína do leite de vaca em crianças. Os critérios de exclusão definidos foram artigos duplicados na base de dados e os que não têm relação com a temática em questão.

RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 2.077 artigos. Posteriormente, foram utilizados os parâmetros de inclusão, com a seguinte sequência: após a escolha de artigos com texto na íntegra disponível, identificou-se 522 artigos; ao serem optados testes controlados e randomizados, obteve-se 57 artigos como desfecho. Por último, ao procurar por estudos publicados nos últimos dois anos (2021-2023), encontrou-se 11 artigos. Mediante uma análise crítica dos títulos e resumos utilizando os critérios de exclusão, foram escolhidos 03 artigos, conforme exemplificado na figura 1, e detalhados na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
MAEDA et al., 2021	<i>Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study</i>	Avaliar a eficácia e segurança da imunoterapia oral em crianças com alergia grave ao leite de vaca.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Participaram 28 crianças com sintomas alérgicos induzidos por até 10 mL de leite de vaca em teste de provocação alimentar oral. Os sujeitos foram alocados aleatoriamente no grupo de tratamento (n = 14) e grupo controle (n = 14); o primeiro recebeu imunoterapia urgente por duas semanas, seguida de aumento gradual do volume de leite de vaca para 100 mL por 1 ano, e o último eliminou completamente o leite de vaca por 1 ano.	O grupo de tratamento apresentou taxas significativamente mais altas de teste de provocação oral negativo em comparação com o grupo de controle. O nível de IgE específico do leite de vaca diminuiu significativamente no grupo de tratamento, mas não no grupo de controle.
NOCERINO et al., 2021	<i>Tolerability of a new amino acid-based formula for children with IgE-mediated cow's milk allergy</i>	Avaliar a hipoaletogenicidade de uma nova fórmula à base de aminoácidos (AAF) em crianças com alergia ao leite de vaca mediada por imunoglobulina IgE.	Ensaio clínico randomizado prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo.	Vinte e nove crianças com idade entre 1 e 36 meses com diagnóstico seguro de alergia ao leite de vaca mediada por IgE, observados consecutivamente em centro terciário para alergia pediátrica, todas caucasianas, 55,2% do sexo masculino, foram inscritas, sendo realizado um teste cutâneo de puntura com a nova fórmula à base de aminoácidos. O resultado foi considerado "positivo" se apresentasse pápula de 3 mm ou maior, sem reação ao controle negativo.	O teste cutâneo com a nova AAF foi negativo em todos os sujeitos do estudo, o que apoia a hipoaletogenicidade da nova AAF. Esta fórmula poderia ser considerada uma opção dietética adicional para crianças não amamentadas e afetadas pela alergia ao leite de vaca.
VAN BOVEN et al., 2023	<i>Tolerance Induction in Cow's Milk Allergic Children by Heated Cow's Milk Protein: The iAGE Follow-Up Study</i>	Investigar a indução de tolerância a uma nova proteína de leite de vaca aquecida, o produto iAGE, em 18 crianças com alergia ao leite de vaca (diagnosticada por um alergista pediátrico).	Ensaio de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos.	Foram incluídas crianças que toleram o produto iAGE. O grupo de tratamento (GT: n = 11) consumiu o produto iAGE diariamente com sua própria dieta, e o grupo controle (GC: n = 7) usou uma fórmula hidrolisada sem qualquer consumo de leite. O produto de tratamento foi dissolvido no consumo diário individual de leite das crianças (5% da ingestão total de proteínas/dia, dependendo da idade). Em cada grupo, 2 crianças apresentavam múltiplas alergias alimentares.	O estudo concluiu que o pó de proteína aquecido, padronizado e bem definido, é seguro para o tratamento diário de imunoterapia oral em um grupo selecionado de crianças com alergia ao leite de vaca. No entanto, os benefícios de induzir tolerância não foram observados.

DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir de diversos estudos clínicos randomizados, são discutidos diversos temas relacionados aos avanços recentes no tratamento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) em crianças: Imunoterapia oral (ITO); Fórmula feita com aminoácidos (AAF) e Produto proteico aquecido iAGE. Abaixo, segue a discussão desses temas.

IMUNOTERAPIA ORAL (ITO)

A estratégia para lidar com as hipersensibilidades alimentares, como é o caso das crianças com alergia ao leite de vaca (APLV), baseia-se na exclusão do alimento que desencadeia a reação alérgica. No entanto, um recente estudo examinou a eficácia e segurança da imunoterapia oral (ITO) em crianças com alergia severa ao leite de vaca, considerando novas descobertas nessa

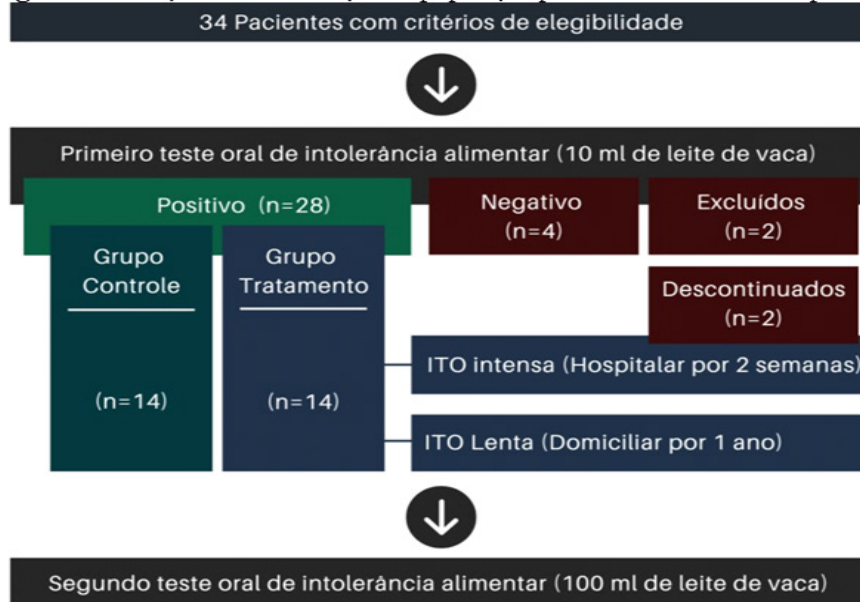
área. Enquanto a literatura existente mostra que a eficácia da ITO em crianças com APLV varia entre 40% a 90%, é importante destacar que as diretrizes desencorajam o uso dessa abordagem como tratamento convencional devido ao risco de desencadear reações adversas graves, como a anafilaxia.⁴

Uma razão adicional para este estudo recente é a falta de pesquisas que investigam a imunoterapia a longo prazo, bem como a escassez de dados sobre os antecedentes dos pacientes, como o limiar para desencadear a reação alérgica, bem como a extensão e a gravidade das reações adversas associadas à ITO em crianças analisadas.

Estas questões levantam dúvidas sobre se o uso deste tipo de tratamento leva à dessensibilização ou à falta de resposta sustentada em crianças. Diante disso, visando realizar a ITO em um estudo randomizado controlado em

pacientes com 3 a 12 anos de idade com APLV grave, os pesquisadores dividiram 28 crianças com sintomas alérgicos provocados por um teste oral inicial com mais de 10 ml de leite de vaca em dois grupos: controle (n = 14) e tratamento (n = 14) (MAEDA et al., 2021). As crianças do grupo de tratamento foram hospitalizadas nas primeiras duas semanas do estudo para iniciar a ITO de forma urgente, começando com a ingestão de 10 ml de leite e aumentando progressivamente a dose diária, seguida por uma ITO mais lenta realizada uma vez ao dia em casa, com ingestão de leite de vaca em doses aumentadas em 10-20% a cada 14 dias até atingir 100 ml diários. Enquanto isso, o grupo de controle eliminou completamente o leite de vaca por um ano, e após este período as crianças foram submetidas a um novo teste oral, desta vez com 100 ml de leite de vaca, conforme descrito na figura 2.

Figura 2: Inscrição e randomização da população para análise do desfecho primário.



Fonte: autora, com base em Maeda e colaboradores (2021).

Além disso, os jovens que manifestaram sinais alérgicos por três vezes consecutivas após a ingestão da mesma quantidade de leite de vaca durante a Imunoterapia Oral (ITO) urgente foram retirados do tratamento (n = 2). Assim, constatou-se que metade das crianças submetidas à ITO conseguiram consumir os 100ml de leite de vaca estabelecidos como meta ao término do estudo. Essa descoberta está em concordância com outras informações da pesquisa, como taxas significativamente mais baixas de testes de provocação oral negativos e menores níveis de IgE específicas para o leite de vaca em crianças tratadas com ITO, se comparadas com as crianças do grupo de controle.⁵

Além disso, após 2 anos de acompanhamento prolongado, os dados de 8 crianças que receberam tratamento mostram que 7 delas continuaram consumindo mais de 100 ml de leite de vaca sem eventos adversos graves (sem necessidade de adrenalina), indicando a persistência e eficácia do tratamento por um período mais longo. No entanto, 4 dos 14 pacientes que receberam tratamento precisaram de adrenalina durante o estudo, o que aponta para um desafio de segurança que deve ser abordado de acordo com os autores, embora o estudo tenha se concentrado em crianças com APLV grave.

FÓRMULA À BASE DE AMINOÁCIDOS (AAF)

Uma pesquisa diferente analisou crianças com APLV que não podiam ser amamentadas,

então precisavam recorrer a uma fórmula substituta. Segundo o Subcomitê de Nutrição e Doenças Alérgicas da Academia Americana de Pediatria (AAP), essa fórmula deve atender aos critérios de hipoalergenicidade, tolerância e confiança. Recentemente, um estudo rigoroso avaliou a hipoalergenicidade de uma nova fórmula à base de aminoácidos (AAF) em 28 crianças com APLV, com idades entre 1 e 36 meses, que foram diagnosticadas com imunomediação por IgE.⁶

Dessa forma, a capacidade hipoalergênica da nova composição foi comprovada por meio do teste de Prick, um teste cutâneo de leitura imediata, que apresentou resultado negativo em todas as crianças do estudo. Isso está de acordo com a composição da fórmula, feita à base de aminoácidos e considerada a única fórmula totalmente antialérgica. Além disso, essa característica reflete uma opção alternativa que tem sido bem tolerada a curto prazo e se mostra eficaz como opção dietética em crianças com alergia grave à proteína do leite de vaca e que não respondem adequadamente a fórmulas hidrolisadas.⁷

Apesar dos resultados, os pesquisadores apontam a falta de avaliações a longo prazo do crescimento corporal das crianças participantes como uma das limitações do estudo, o que os motiva a realizar futuras pesquisas sobre os efeitos a longo prazo da fórmula à base de aminoácidos na alimentação infantil de crianças com alergia à proteína do leite de vaca.

PRODUTO AQUECIDO iAGE

Um estudo recente abordou a indução da tolerância ao leite de vaca de uma maneira diferente, tendo como base pesquisas anteriores do mesmo grupo que exploraram a introdução de produtos proteicos contendo leite de vaca aquecido. Isso se deve ao fato de que o calor altera as propriedades alergênicas das proteínas do leite quando ele é cozido.⁸

Além disso, os pesquisadores foram motivados pela escassez de evidências consistentes, principalmente devido à falta de padronização nos estudos existentes em relação à variedade de produtos dietéticos utilizados atualmente. Com isso em mente, um novo estudo buscou avaliar os efeitos da indução da tolerância a um novo produto à base de leite de vaca (iAGE) em 18 crianças diagnosticadas com APLV. As crianças passaram por um teste inicial de tolerância alimentar e, em seguida, aquelas no grupo de tratamento receberam o iAGE para consumo diário, sendo acompanhadas em consultas ambulatoriais aos 8, 16 e 24 meses de duração do estudo.⁹

Podemos perceber que demonstraram que não houve qualquer impacto negativo relacionado às preparações, demonstrando eficácia ao introduzir o leite de vaca naqueles com resultado negativo no teste de provocação oral ao final do período de 24 meses. Assim, o produto à base de proteína de leite de vaca tratada termicamente se mostrou seguro para ser

PROTEICO

utilizado diariamente por um grupo específico de crianças com alergia ao leite de vaca. No entanto, não foram identificados benefícios na indução da tolerância ao leite de vaca, o que os especialistas atribuem ao tamanho reduzido da amostra analisada e que deverá ser examinado em futuras pesquisas com amostragens mais amplas.¹⁰

CONCLUSÃO

A partir da análise atual, fica evidente a necessidade contínua de buscar novas informações que auxiliem no tratamento adequado de crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV), uma vez que esta condição afeta aproximadamente 3% das crianças em países desenvolvidos e pode resultar em problemas de deficiência nutricional. Foi observado que a imunoterapia oral em crianças com APLV levou a uma taxa significativamente maior de testes de provocação alimentar oral negativos, juntamente com uma redução nos níveis de IgE específica ao leite de vaca, possibilitando o aumento da ingestão de leite ao longo do tempo sem efeitos adversos graves. Além disso, uma fórmula à base de aminoácidos (AAF) foi bem tolerada por pacientes com APLV, sendo considerada uma opção dietética eficaz para crianças que não respondem bem a fórmulas hidrolisadas ou que apresentam formas graves da doença. Por último, o produto proteico iAGE foi considerado seguro em crianças com APLV, apesar da falta de evidências que comprovem os benefícios do uso dessa formulação específica.

REFERÊNCIAS

- 1 ANAGNOSTOU, K. Anaphylaxis in children: epidemiology, risk factors and management. *Current Pediatric Reviews*, v. 14, n. 3, p. 180-186, 2018.
- 2 BARTUZI, Z. et al. Contribution of molecular allergen analysis in diagnosis of milk allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*, v. 17, p. 1-9, 2017.
- 3 CAFFARELLI, C. et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 36, n. 1, p. 1-7, 2010.
- 4 CHAFEN, J. J. Schneider et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *Jama*, v. 303, n. 18, p. 1848-1856, 2010.
- 5 CUOMO, B. et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 43, p. 1-10, 2017.
- 6 HOST, A. et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 13, p. 23-28, 2002.
- 7 HOST, A.; HALKEN, S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going?. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, v. 14, n. 1, p. 2-8, 2014.
- 8 KANSU, A. et al. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 58, n. 1, p. 1-11, 2016.
- 9 MAEDA, M. et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergology International*, v. 70, n. 2, p. 223-228, 2021.
- 10 MARTORELL, A. et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergologia et Immunopathologia*, v. 34, n. 2, p. 46-53, 2006.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.