



## 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

*Brazilian Consensus on Food Allergy: 2018 - Part 2 - Diagnosis, treatment and prevention. Joint position paper of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Association of Allergy and Immunology*

Dirceu Solé<sup>1</sup>, Luciana Rodrigues Silva<sup>2</sup>, Renata Rodrigues Cocco<sup>1</sup>, Cristina Targa Ferreira<sup>3</sup>, Roseli Oselka Sarni<sup>4</sup>, Lucila Camargo Oliveira<sup>1</sup>, Antonio Carlos Pastorino<sup>5</sup>, Virgínia Weffort<sup>6</sup>, Mauro Batista Morais<sup>7</sup>, Bruno Paes Barreto<sup>8</sup>, José Carlison Oliveira<sup>9</sup>, Ana Paula Moschione Castro<sup>5</sup>, Jackeline Motta Franco<sup>10</sup>, Herberto José Chong Neto<sup>11</sup>, Nelson Augusto Rosário<sup>11</sup>, Maria Luisa Oliva Alonso<sup>12</sup>, Emanuel Cavalcanti Sarinho<sup>13</sup>, Ariana Yang<sup>14</sup>, Hécio Maranhão<sup>15</sup>, Mauro Sérgio Toporovski<sup>16</sup>, Matias Epifanio<sup>17</sup>, Neusa Falbo Wandalsen<sup>4</sup>, Norma Motta Rubini<sup>18</sup>

### RESUMO

Na última década o conhecimento sobre a etiopatogenia da alergia alimentar (AA) avançou muito. A identificação de novas formas clínicas de apresentação, aliada à aquisição de novos métodos laboratoriais, possibilitaram a realização do diagnóstico etiológico de modo mais preciso, sobretudo quanto à reatividade cruzada entre alimentos e mesmo na identificação de marcadores indicativos de formas clínicas transitórias, persistentes e quadros mais graves. A padronização dos testes de provocação oral permitiu a sua realização de forma mais segura e possibilitou a sua inclusão entre as ferramentas disponíveis para uso na confirmação etiológica da AA. Apesar disso, a exclusão do alimento responsável pelas manifestações clínicas continua sendo a principal conduta terapêutica a ser empregada. Entre os pacientes alérgicos às

### ABSTRACT

Over the last decade, knowledge about the etiopathogenesis of food allergy (FA) has advanced a great deal. The identification of new clinical presentations, associated with the acquisition of new laboratory methods, have made the diagnostic process more accurate, especially with regard to cross-reactivity between foods and the identification of biomarkers suggestive of transitory, persistent clinical forms and/or more severe manifestations. The standardization of oral provocation tests has made their performance safer and has allowed their inclusion among the tools available for use in the etiological confirmation of FA. Despite this, exclusion of the food involved in the clinical manifestations remains as the main therapeutic strategy. Among patients allergic to cow's milk proteins, the availability of special formulas, e.g., partially

1. Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal da Bahia, Departamento de Pediatria - Salvador, BA, Brasil.
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Pediatria - Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de Pediatria - Santo André, SP, Brasil.
5. Universidade de São Paulo, Instituto da Criança - São Paulo, SP, Brasil.
6. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Pediatria - Uberaba, MG, Brasil.
7. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
8. Universidade do Estado do Pará, Departamento de Pediatria - Belém, PA, Brasil.
9. Universidade Federal da Bahia, Departamento de Alergia e Imunologia - Salvador, BA, Brasil.
10. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Pediatria - Aracaju, SE, Brasil.
11. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba, PR, Brasil.
12. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
13. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Pediatria - Recife, PE, Brasil.
14. Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, Disciplina de Imunologia e Alergia - São Paulo, SP, Brasil.
15. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Pediatria - Natal, RN, Brasil.
16. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.
17. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Pediatria - Porto Alegre, RS, Brasil.
18. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 24/02/2018, aceito em 26/02/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):39-82.

proteínas do leite de vaca, a disponibilidade de fórmulas especiais, por exemplo parcialmente hidrolisadas, extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca e fórmulas de aminoácidos, tem facilitado o tratamento substitutivo do leite de vaca para esses pacientes. A abordagem atual da anafilaxia é revisada, uma vez que os alimentos são os principais agentes etiológicos em crianças. Avanços na conduta de algumas manifestações gastrintestinais também são abordados. Na atualidade, a imunoterapia oral tem sido cada vez mais utilizada. A aquisição de novos agentes, os imunobiológicos, também são apresentados à luz das evidências científicas e clínicas atuais. Considerações sobre história natural da AA, assim como sobre formas de prevenção da AA também são abordadas. Em conclusão, o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018 objetivou rever os métodos diagnósticos e esquemas de tratamento disponíveis e empregados no acompanhamento de pacientes com AA, visando a melhor abordagem terapêutica desses pacientes.

**Descritores:** Hipersensibilidade alimentar, testes cutâneos, imunoglobulinas, imunoterapia sublingual, diagnóstico.

hydrolyzed and extensively hydrolyzed cow's milk protein-based formulas, in addition to amino acid formulas, has facilitated the introduction of substitute formulas for these patients. The current approach to anaphylaxis is reviewed, since food is the major etiological agent in children. Advances in the management of some gastrointestinal manifestations are also addressed. Currently, oral immunotherapy has been increasingly used. The acquisition of new agents, namely, immunobiological agents, is also described in light of current scientific and clinical evidence. Considerations on the natural history of FA, as well as on ways how to prevent FA, are addressed. In conclusion, the 2018 Brazilian Consensus on Food Allergy aimed to review the diagnostic methods and treatment schemes available and used in the follow-up of patients with FA, with a view to adopting the best possible therapeutic approach to these patients.

**Keywords:** Food hypersensitivity, skin tests, immunoglobulins, sublingual immunotherapy, diagnosis.

## Introdução

Na avaliação diagnóstica das reações adversas a alimentos, a história clínica tem papel fundamental. O seu valor depende muito da capacidade recordatória dos sintomas pelos pacientes, e da habilidade e sensibilidade do médico em diferenciar as manifestações causadas por hipersensibilidade alimentar daquelas relacionadas a outras condições.

Além disso, com base nas informações obtidas pela anamnese, a investigação laboratorial poderá ser implementada ou não, e muitas vezes, lançando-se mão de exames complementares para confirmação e/ou elucidação diagnóstica. A avaliação crítica do mecanismo provável da alergia alimentar irá dirigir a solicitação dos exames complementares, quando necessários<sup>1,2</sup>.

Na dependência dos mecanismos imunológicos envolvidos na gênese das manifestações clínicas da alergia alimentar (hipersensibilidade IgE mediada ou tipo I e a hipersensibilidade celular ou tipo IV), a abordagem laboratorial será distinta.

### Diagnóstico diferencial

Na Tabela 1 estão listadas as principais situações que impõem diagnóstico diferencial com as reações de hipersensibilidade alimentar.

### Diagnóstico laboratorial

#### Hemograma

Embora não seja exame diagnóstico para alergia alimentar, auxilia na detecção de complicações a

ela associadas, como a anemia. As reservas corporais de ferro (ferritina sérica) devem ser avaliadas. Teoricamente, na alergia alimentar pode ocorrer deficiência de ferro em função de perdas fecais ou de má absorção secundária à lesão do intestino delgado, ou da inflamação sistêmica. Nos casos de doenças gastrintestinais (esofagite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica, proctocolite eosinofílica), a eosinofilia é encontrada em parcela expressiva dos casos, e pode auxiliar no diagnóstico<sup>3-8</sup>.

### Investigação de sensibilização IgE específica

A determinação da IgE específica auxilia apenas na identificação das alergias alimentares mediadas por IgE e nas reações mistas, e este é um dado fundamental. A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo*, por meio dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TC), como *in vitro*, pela dosagem da IgE específica no sangue. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando o alimento a ser utilizado no teste de provocação duplo-cego placebo controlado (DCPC)<sup>9</sup>.

#### *In vivo: testes cutâneos de hipersensibilidade imediata*

Os testes cutâneos (TC) avaliam a sensibilização aos alérgenos. São testes simples, rápidos, podem ser realizados no próprio consultório de médico capacitado e requerem cuidados em sua execução e interpretação. A utilização de extratos padronizados

confere a estes testes valores preditivos positivos de no máximo 60%, mas raramente são positivos na ausência de alergias mediadas por IgE (valor preditivo negativo de até 95%)<sup>10,11</sup>.

A quantidade reduzida de extratos padronizados disponíveis para uso clínico e a instabilidade de muitos alérgenos alimentares são problemas que limitam a sua aplicação de modo mais amplo<sup>2,11</sup>.

São considerados testes positivos quando houver formação de pápula com pelo menos 3 mm de diâmetro médio, reação com o controle positivo (solução de histamina) e ausência de pápula com o controle negativo (excipiente da solução). Não há restrição de idade para a realização do teste<sup>12</sup>, entretanto, deve-se ter em mente que crianças menores de 6 meses de idade podem não ter sido expostas a vários alimentos, impossibilitando a formação de anticorpos.

A utilização de alérgenos *in natura* aplicados à pele do paciente pode ser útil em pacientes com história clara de relação entre determinado alérgeno e sintomas, na ausência de extratos padronizados. Esta variação do TC tem sido utilizada com frutas e vegetais frescos, e é denominado de *prick to prick* e, à semelhança do teste de puntura, deve ser acompanhado pelos controles positivo e negativo para sua interpretação<sup>2,13,14</sup>. O teste cutâneo é atributo do especialista, pois embora seja muito seguro, pode desencadear reações sistêmicas<sup>15</sup>.

Embora alguns estudos tenham focado na definição de valores médios de corte para pápulas ao teste com alguns alimentos como forma de predizer possível reatividade clínica, a heterogeneidade encontrada nas diferentes populações estudadas não permite que se estabeleça valores universais<sup>17</sup>.

#### In vitro: dosagem de IgE sérica específica

Entre os métodos disponíveis para a determinação dos níveis de IgE sérica específica, o mais empregado é o Sistema ImmunoCAP®. Da mesma forma referida para os testes cutâneos, valores de corte para níveis de IgE sérica específica que pudessem minimizar a chance de testes de provocação oral foram identificados em diferentes amostras populacionais. Os resultados divergiram entre os estudos, de acordo com o fenótipo da doença, idade e características regionais de cada população. Desta forma, não é possível predizer valores universais de IgE específica, a partir dos quais a chance de reação clínica seria maior.

**Tabela 1**

Diagnóstico diferencial das reações adversas a alimentos<sup>16</sup>

#### Doenças gastrintestinais (vômitos e/ou diarreia)

Anomalia estrutural  
 Refluxo gastroesofágico  
 Hérnia hiatal  
 Estenose pilórica  
 Doença de Hirschsprung  
 Fístula traqueoesofágica  
 Deficiências enzimáticas (primárias e secundárias)  
 Deficiência de dissacaridases (lactase, sacarase-isomaltase)  
 Galactosemia  
 Fenilcetonúria  
 Doença celíaca  
 Doenças inflamatórias intestinais  
 Colites indeterminadas  
 Alterações vasculares  
 Insuficiência pancreática (fibrose cística, síndrome Scwachman-Diamond)  
 Doença da vesícula biliar  
 Úlcera péptica  
 Malignidade

#### Contaminantes e aditivos

Flavorizantes e conservantes  
 Metabissulfito de sódio  
 Glutamato monossódico  
 Nitritos/nitratos

Corantes  
 Tartrazina, outros azocorantes e vermelho carmin  
 Toxinas bacterianas (*Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*)  
 Fúngicas (aflatoxinas, ergotamina)  
 Doenças associadas a produtos do mar  
 Envenenamento pela histamina do peixe (atum, cavala)  
 Envenenamento pela ciguatera (garoupa, barracuda)  
 Saxitoxina (mariscos)

Agentes infecciosos  
 Bactérias (*Salmonella*, *Shiguelia*, *E. coli*, *C. difficile*, *Yersinia*, *Campylobacter*)  
 Parasitas (*Ameba*, *Giardia*, *Estrongyloides*, *Trichinella*, *Anisakis simplex*)  
 Vírus (hepatite, rotavírus, enterovírus, CMV)  
 Antígenos de fungos

Contaminantes acidentais  
 Metais pesados (níquel, cobre)  
 Pesticidas  
 Antibióticos (amoxicilina, clindamicina)

#### Agentes farmacológicos

Cafeína (café, refrigerantes)  
 Teobromina (chocolate, chá)  
 Histamina (peixes, chucrute)  
 Triptamina (tomate, ameixa)  
 Serotonina (banana, tomate)  
 Tiramina (queijos, azenha em conserva)  
 Solanina (batatas)  
 Álcool

#### Reações psicológicas

O avanço da biologia molecular permite, atualmente, um refinamento dos extratos alergênicos. Frações proteicas de diversas fontes alergênicas denominadas “componentes” (CRD) foram identificadas e conferem maior especificidade ao diagnóstico das alergias alimentares<sup>2,18</sup>. Alguns dos principais componentes e suas respectivas características clínicas podem ser visualizados na Tabela 2.

Em paralelo, os *microarrays* (ou plataforma multiplex) permitem que os componentes moleculares possam ser analisados concomitantemente quanto à capacidade de estimular a produção de IgE. Trata-se de um método semiquantitativo indicado para os casos de situações complexas de polissensibilização<sup>18</sup>.

Atualmente, a plataforma *microarray* disponível comercialmente para detecção de IgE a 112 componentes proteicos, provenientes de 51 diferentes fontes alergênicas, é denominada ImmunoCAP ISAC® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suécia). Sua indicação precisa e a interpretação criteriosa visam impedir um ônus indevido, bem como res-

trições dietéticas e terapêuticas medicamentosas desnecessárias.

Na prática clínica, são indicações para a utilização do CRD em pacientes com suspeita diagnóstica de alergia alimentar<sup>19</sup>, as seguintes:

- discriminação entre reatividade cruzada e reatividade genuína em pacientes polissensibilizados;
- avaliação do risco de reações sistêmicas graves x reações locais leves, em casos selecionados.

### **Teste de contato atópico com alimentos (atopy patch test - APT)**

O APT para alimentos (leite, ovo, trigo e soja) está em investigação para aumentar a especificidade do diagnóstico das reações tardias em pacientes com dermatite atópica ou esofagite eosinofílica e com sensibilização IgE específica a alimentos. Estes testes permanecem não recomendados para o uso na prática clínica, devido à ausência de padronização e à baixa sensibilidade<sup>2,20,21</sup>.

**Tabela 2**

Principais componentes proteicos e respectiva relevância clínica<sup>19</sup>

Componentes proteicos/fontes alimentares	Relevância clínica
Caseína (leite de vaca)	Persistência e gravidade das reações
$\beta$ -lactoglobulina e $\alpha$ -lactoalbumina (leite)	História natural mais efêmera; possível tolerância às formas assadas do alimento
Ovomucoide (ovo)	Persistência e gravidade das reações
Ovoalbumina (ovo)	História natural mais efêmera; possível tolerância às formas assadas do alimento
Conglicinina e $\beta$ -conglucina (soja)	Marcadores de reações graves
Ômega-5 gliadina (trigo)	Relação com anafilaxia induzida por exercícios; marcador de reatividade clínica
Proteínas de estocagem (castanhas, amendoim)	Marcadores de reatividade clínica
Parvalbumina (peixes)	Marcador de reatividade cruzada entre as espécies
Tropomiosina (camarão, ácaros, barata, parasitas)	Marcador de reatividade cruzada entre as espécies
Proteínas transportadoras de lipídeos (LTP) (frutas, castanhas, amendoim, vegetais, polens, látex)	Marcadores de reatividade cruzada – sintomas potencialmente moderados-graves
Profilinas (frutas, vegetais, polens)	Marcadores de reatividade cruzada – sintomas leves
Soroalbuminas (mamíferos, aves)	Reatividade cruzada entre as espécies – sintomas raros e potencialmente leves

## Outros

Não há qualquer evidência científica que respalde a utilização de exames laboratoriais com base na mensuração de IgG para alimentos para fins de diagnóstico<sup>22,23</sup>.

A identificação dos diferentes fenótipos e endótipos é foco atual para o desenvolvimento de uma “Medicina de Precisão” na alergia alimentar. Algumas mutações e variações genéticas, associação de genes e fatores epigenéticos em diversos genes ou gene *loci* como SPINK5, FOXP3, HLA-DR, ou HLA-DQ estão associados ao início precoce dos sintomas<sup>19,24</sup>. Outros biomarcadores, como células T regulatórias e atividade Th1, podem prever a resolução da doença.

O teste de ativação de basófilos permite a determinação da expressão de CD63, preditor de presença e gravidade das reações; a presença de IgG e IgG4 específicos conferem maior probabilidade de tolerância oral<sup>2,25</sup>.

Informações genéticas e possíveis riscos ambientais para o desenvolvimento da AA estão sendo identificados como biomarcadores que podem determinar o prognóstico e eficácia para refinamento das opções de tratamento.

## Teste de provocação oral

O teste de provocação oral (TPO), procedimento introduzido na prática clínica em meados dos anos 1970, a despeito de todo avanço científico, continua sendo ainda o método mais confiável no diagnóstico da alergia alimentar<sup>26</sup>. Consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessário para resolução dos sintomas clínicos<sup>2,27</sup>.

Pode ser indicado em qualquer idade, para<sup>26,27</sup>:

- confirmar ou excluir uma alergia alimentar;
- avaliar a aquisição de tolerância em alergias alimentares potencialmente transitórias, como a do leite de vaca, do ovo, do trigo ou da soja;
- avaliar reatividade clínica em pacientes sensibilizados e nos com dieta restritiva a múltiplos alimentos;
- determinar se alérgenos alimentares associados a doenças crônicas podem causar reações imediatas;

- avaliar a tolerância a alimentos envolvidos em possíveis reações cruzadas; e
- avaliar o efeito do processamento do alimento em sua tolerabilidade.

De acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo), os testes de provocação oral são classificados como aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico sabe) ou duplo cego e controlado por placebo (TPODCPC), quando nenhuma das partes sabe o que está sendo ofertado<sup>27</sup>. O TPODCPC é considerado padrão ouro no diagnóstico da alergia alimentar<sup>26,28-31</sup>. No entanto, tem desvantagens relacionadas ao tempo necessário para sua execução, custos envolvidos, e necessidade de estrutura física e de equipe médica treinada para atendimento de possíveis reações graves, o que limita sua utilização na prática clínica, sendo geralmente utilizados para fins de pesquisa<sup>29</sup>.

A decisão da escolha do TPO e do momento de sua execução podem ser influenciadas pela história clínica, idade, tipo de sintoma, tempo da última reação, resultados dos testes cutâneos e/ou dos níveis séricos de IgE específicas, bem como pelo valor nutricional do alimento e pela decisão conjunta com pacientes maiores e seus familiares<sup>27</sup>.

Os TPO abertos podem ser utilizados para confirmar reações IgE e não IgE mediadas e são, em geral, adequados para fins clínicos<sup>32</sup>. É a primeira opção quando resultado negativo e sintomas objetivos são esperados<sup>33</sup>. Em menores de 3 anos com sintomas objetivos, quando supervisionado por médico, é considerado suficiente para o diagnóstico<sup>28</sup>, dispensando o TPODCPC<sup>29</sup>. Sintomas subjetivos (coceira na garganta, recusa alimentar, náuseas, dores de cabeça, etc.) e também os de início tardio, como são mais difíceis de serem interpretados, exigem a realização do TPODCPC para esclarecimento diagnóstico<sup>30</sup>, visto que, mesmo em crianças, até metade dos TPO abertos, considerados positivos, não são reproduzidos no TPODCPC<sup>34</sup>.

O TPO simples cego é uma possibilidade, porém como possui as mesmas dificuldades técnicas do TPODCPC, acaba não sendo utilizado pelo fato do duplo cego afastar a influência por parte do observador<sup>28</sup>.

Os TPODCPC são principalmente indicados para confirmação diagnóstica, se resultados positivos são esperados<sup>28</sup>. No entanto, quando negativos, a

exposição ao alimento em sua forma natural deve ser realizada, aproximadamente 2 horas após o procedimento, seguida de observação adicional por mais 2 horas, ou em dia separado, antes de se concluir que há tolerância. Essas recomendações baseiam-se na possibilidade de que em 3% das crianças (sem dados disponíveis para adultos) surjam reações ao alimento testado, em sua forma natural, possivelmente em decorrência da maior quantidade ingerida do alimento durante provocação aberta, sem administração gradual e sem sofrer os efeitos da matriz do veículo, sobre a acessibilidade dos alérgenos e sua absorção<sup>27</sup>.

TPOs positivos apresentam riscos inerentes, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais, como a anafilaxia e a Síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar (FPIES)<sup>27</sup>. Resultados de testes laboratoriais nunca devem ser indicação ou contraindicação absoluta para realização de um TPO, devendo sempre ser interpretados no contexto clínico e individualizado do paciente<sup>27</sup>.

Diferentes valores de IgE sérica específica e de diâmetros médios de pápulas do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI), a partir dos quais a chance de se ter sintomas seria maior do que 95%, foram estabelecidos, com o intuito de evitar os testes de provocação oral (TPO)<sup>35-39</sup>. Contudo, os valores encontrados não foram necessariamente reprodutíveis em populações distintas, e não devem ser extrapolados de uma população para outra<sup>40-43</sup>.

Doenças cardiovasculares, gravidez e condições médicas que possam interferir na interpretação, tais como dermatite grave e asma não controlada, também funcionam como contraindicações relativas para a execução do teste<sup>27</sup>. Os pacientes não devem ser submetidos ao TPO se tiverem recebido corticosteroides sistêmicos recentemente (por exemplo, dentro de 7 a 14 dias), porque a recuperação da doença pode confundir a interpretação dos resultados. Aspirina, drogas anti-inflamatórias não esteroides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, álcool e antiácidos podem atuar como fatores indesejáveis, aumentando a reatividade em pacientes suscetíveis. Os beta-bloqueadores podem representar um problema de segurança, se a adrenalina for necessária para tratamento<sup>27</sup>.

### **Execução do teste de provocação oral**

Quando se decide que um TPO é necessário para diagnóstico de alergia alimentar, o primeiro passo

consiste em explicar detalhadamente ao paciente e/ou familiares sobre o procedimento, seus riscos e benefícios, e as implicações de um resultado positivo ou negativo. Este teste deve ser realizado sempre em ambiente hospitalar, onde haja toda infraestrutura para atendimento à situação de emergência. Depois de esclarecidos, os familiares devem assinar termo de consentimento informado. A Figura 1 apresenta um modelo de termo de consentimento informado.

O próximo passo é escolher o local ideal. Existem opções, que incluem: a unidade de terapia intensiva, uma sala ambulatorial em hospital, ou em clínica privada. No entanto, questões devem ser previamente consideradas nesta decisão: idade do paciente, mecanismo imunológico envolvido, presença de doenças concomitantes e de fatores de risco para doenças cardiovasculares, assim como o tempo de dieta de exclusão e quantidades necessárias para o teste de provocação oral da reação<sup>27,30</sup>.

Em geral, sempre que houver um risco potencial para reação aguda e/ou grave, a supervisão médica é obrigatória<sup>43</sup>. A decisão para esta supervisão inclui, mas não se limita, a um histórico de reações significativas anteriores e/ou testes positivos para IgE. A estrutura ideal é a de ambiente hospitalar, tanto para paciente internado como ambulatorial<sup>44</sup>, porém, excepcionalmente, em casos de risco muito elevado para uma reação grave, podem ser realizados em unidade de terapia intensiva<sup>27</sup>.

Testes de provocação considerados de baixo risco, em pacientes cooperativos, são os apropriados para serem realizados ambulatoriamente, mas sempre sob supervisão médica com estrutura para atender qualquer emergência<sup>27,30</sup>. Mesmo assim, é recomendável que os TPO sejam sempre iniciados sob supervisão médica, mesmo para os pacientes que apresentam exclusivamente manifestações digestivas<sup>33</sup>. Outro tópico importante é apontado por estudos nacionais que mostram mudança no padrão de reação clínica manifestada em relação às apresentadas quando do diagnóstico de alergia às proteínas do leite de vaca em parcela dos pacientes com TPO positivo<sup>45,46</sup>.

Para os pacientes que apresentem reações em situações especiais, com exercícios físicos ou com uso concomitante de fármacos, pela possibilidade de reações mais graves, devem ser sempre realizados sob supervisão médica em ambientes estruturados para atendimento de possíveis reações graves<sup>28</sup>.

Pacientes com FPIES devem realizar os TPO sob supervisão médica, com acesso a fluidos intraveno-

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

PREZADO PACIENTE E RESPONSÁVEL: O Termo de Consentimento Informado é um documento no qual sua AUTONOMIA (vontade) em CONSENTIR (autorizar) é manifestada. O teste de provocação oral com o alimento \_\_\_\_\_ indicado para seu filho, o menor \_\_\_\_\_ para confirmar e avaliar de maneira adequada a alergia relacionada a este alimento.

Este teste será realizado pela equipe médica responsável pelo seu filho apenas após seu consentimento. O teste de provocação com alimentos envolve riscos de manifestações alérgicas, inclusive, mesmo que raramente, de reações graves com risco de morte. Ele consiste em oferecer o alimento via oral \_\_\_\_\_ de maneira crua ou processada, em doses crescentes.

Esse documento somente deverá ser assinado se todas as suas dúvidas já tiverem sido esclarecidas. Se não entendeu alguma explicação pergunte ao seu médico antes de autorizar a realização do teste de provocação.

A assinatura no presente documento representa seu consentimento na realização do procedimento (teste de provocação), sua concordância e comprometimento em seguir as orientações das condutas pré e pós-teste, inclusive quanto ao seguimento do tratamento com equipe médica.

Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) da Cédula de Identidade RG nº: \_\_\_\_\_, inscrito no CPF/MF sob nº \_\_\_\_\_, residente na \_\_\_\_\_, Cidade \_\_\_\_\_, Estado \_\_\_\_\_, CEP: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, DECLARO ser de minha livre e esclarecida vontade a realização da intervenção \_\_\_\_\_, no meu filho \_\_\_\_\_ que será realizada pelo(a) Dr.(a) \_\_\_\_\_ e sua equipe.

Declaro que fui informado(a) por meu médico que o tratamento ao qual meu filho irá se submeter, necessita de acompanhamento com equipe médica. Declaro ter sido informado(a) por meu médico que embora sejam utilizados todos os cuidados e técnicas previstas cientificamente, intercorrências (fatos adversos) poderão ocorrer, portanto, existem riscos. Os riscos foram devidamente esclarecidos por meu médico durante as consultas que antecederam a assinatura do presente documento, respeitando-se assim, minha autonomia (vontade).

Declaro expressamente, que concordo, caso haja necessidade de internação, que meu médico realize todos os atos necessários ao meu cuidado, com intuito de preservar a vida de meu filho, inclusive a transfusão de sangue que autorizo desde já.

Localidade, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável legal

\_\_\_\_\_  
Testemunha

**Figura 1**  
Exemplo de termo de consentimento informado

sos, antes mesmo do início do procedimento, como recomendado para pacientes com risco de ter reação anafilática<sup>20</sup>. A sua execução em consultório pode ser considerada em pacientes sem histórico de reação grave de FPIES, embora cautela seja necessária pelo fato de não existirem dados que possam prever a gravidade futura das reações, e pelo fato de em até 50% dos resultados positivos, o tratamento com fluídos intravenosos seja necessário<sup>47</sup>. Nesses casos, o TPO no domicílio não é recomendado, dado o potencial de reações graves<sup>47</sup>. Embora estudo recente tenha relatado condução bem-sucedida das reações com reidratação oral<sup>48</sup>, é aconselhável ter hidratação intravenosa prontamente disponível<sup>48,49</sup>.

Antes da realização do TPO, parâmetros relacionados ao paciente, ao ambiente e ao alimento devem ser adotados e checados para garantir a qualidade do teste<sup>29</sup>.

### **Parâmetros relacionados ao paciente**

É essencial que o paciente esteja em boas condições de saúde antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados inicialmente, como quadros infecciosos e uso de drogas. Se necessário, o TPO poderá ser cancelado e reagendado.

Orientações sobre a importância da isenção do alérgeno, por período mínimo de duas semanas, e sobre o tempo de jejum necessário para realização do exame antes do TPO devem ser previamente fornecidas e cheçadas no dia do exame. Mães de lactentes em aleitamento materno também devem ser incluídas na dieta de restrição<sup>28,50</sup>.

O jejum deve ser de no mínimo duas a quatro horas<sup>36</sup>. Crianças de baixa idade que não consigam fazer jejum prolongado podem consumir metade da porção usual de uma refeição leve, de acordo com a idade, duas horas antes do teste<sup>27</sup>. A principal finalidade do jejum é facilitar a absorção do alimento testado, evitar que a ingestão prévia de alimentos interfira na interpretação dos resultados e reduzir o risco ao paciente, caso sejam necessárias manobras de ressuscitação<sup>27</sup>.

O paciente deve descontinuar medicamentos que possam interferir com o resultado do teste. Como regra geral, os anti-histamínicos devem ser suspensos, mas não há consenso sobre por quanto tempo antes do TPO o paciente deve evitá-los<sup>27</sup>. Corticosteroides inalatórios podem ser mantidos em doses mínimas o suficiente para controlar a asma, e os tópicos podem

ser aplicados em pequenas áreas da pele<sup>51</sup>, mas os corticosteroides sistêmicos devem ser suspensos como orientado alguns dias antes do teste (Tabela 3).

### **Parâmetros relacionados ao ambiente**

Quanto ao ambiente, condições locais de higiene, luminosidade e ventilação devem ser cheçadas, assim como os equipamentos, materiais e medicações necessários para prestar assistência em reações graves. As medicações e respectivas dosagens, assim como o fluxograma de atendimento, devem ser afixados no leito do paciente, a fim de garantir a sistematização do atendimento multidisciplinar<sup>29</sup>.

A presença de nutricionista, responsável pelo preparo das diluições e das porções administradas durante o TPO, principalmente nos TPODCPC, é recomendável.

O médico deve permanecer ao lado do paciente durante a realização dos TPOs. Na presença de reações clínicas, com o auxílio da equipe de enfermagem, devem administrar medicações e monitorizar periodicamente os sinais vitais, até controle das manifestações clínicas<sup>28</sup>.

### **Parâmetros relacionados ao alimento**

Os alimentos podem ser trazidos de casa pelo paciente e/ou pais para execução do TPO aberto<sup>27</sup>. No TPODCPC a oferta do alimento deve ser realizada em duas fases: alimento a ser investigado e na outra, o placebo, ambos oferecidos em doses crescentes em intervalos regulares e adicionados a veículos. Veículo é o material que acomoda o alimento a ser testado e tem a função de mascarar o odor, sabor, textura e cor, não permitindo que existam diferenças quando comparado ao placebo<sup>52</sup>.

O alimento deve ser preparado sem contaminação cruzada ou contato com outros alimentos, aos quais o paciente possa reagir. De preferência, como ingrediente único<sup>27</sup>. Caso haja dificuldade de aceitação, principalmente pelas crianças, recomenda-se misturar o alimento em avaliação a outros alimentos consumidos habitualmente, como: sucos e papas de frutas, fórmulas hipoalergênicas previamente ingeridas e fórmulas de aminoácidos, eventualmente com adição de modificadores de sabor<sup>27,52</sup>.

O processamento térmico, aquecimento e cozimento podem alterar a conformação da proteína e resultar em alteração de sua alergenicidade<sup>53</sup>. Leite de vaca, ovo, carne, peixe, marisco, frutas e vegetais

**Tabela 3**

Orientações para suspensão de medicações que podem interferir na interpretação do teste de provocação oral<sup>27</sup>

Medicação	Última dose antes do TPO
Anti-histamínicos orais	3 a 10 dias
Cetirizina	5 a 7 dias
Difenidramina	3 dias
Fexofenadina	3 dias
Hidroxizine	7 a 10 dias
Loratadina	7 dias
Anti-histamínicos tópicos nasais	12 horas
Antagonista H2	12 horas
Antidepressivos	3 dias a 3 semanas
Corticosteoides orais, intramuscular, EV	3 dias a 2 semanas
Antagonista do leucotrieno	24 horas
Broncodilatador de curta	8 horas
Broncodilatador de longa	8 horas

**Drogas que podem ser mantidas**

- Anti-histamínico ocular
- Corticosteroides tópicos nasais
- Corticosteroides tópicos
- Imunossupressores de uso tópico

TPO = teste de provocação oral.

implicados na Síndrome da alergia oral podem sofrer alterações<sup>53</sup>. Nos últimos anos, testes com alimentos processados são utilizados para caracterização de fenótipos dentro da alergia alimentar<sup>54-56</sup>. Além da susceptibilidade individual ao calor e à digestão, as proteínas sofrem interações com outras substâncias presentes em um alimento complexo, designadas coletivamente como o efeito da matriz alimentar, reduzindo sua alergenicidade e, ao ser toleradas, são adicionados à dieta, melhorando a qualidade de vida do paciente<sup>57</sup>.

Para diagnosticar reações mediadas por IgE, doses crescentes do alimento devem ser administradas para minimizar o risco de reações graves e permitir uma identificação precisa da menor dose capaz de provocar sintomas. Em geral, a quantidade total administrada durante um escalonamento progressivo no TPO deve ser igual a 8 a 10 g para alimentos secos, 16 a 20 g para carnes ou peixes, e de 100 mL para alimentos líquidos<sup>58</sup>.

Nos pacientes com FPIES, em que existe baixo risco de reações imediatas, é consenso atualmente administrar-se o alimento suspeito em uma dose de 0,06 a 0,6 g, geralmente 0,3 g da proteína alimentar,

por quilo de peso corporal, em 3 doses iguais ao longo de 30-45 minutos. Em geral, recomenda-se não exceder um total de 3 g de proteína ou 10 g de alimento total (100 mL de líquido) para uma alimentação inicial (que visa aproximar um tamanho de porção) e observar o paciente por 4 a 6 horas<sup>94</sup>. No entanto, para as FPIES atípicas, com IgE detectável para o alimento desencadeado, a administração mais gradual é recomendada<sup>49</sup>.

Na ausência de estudos comparativos entre diferentes protocolos de TPO, não há consenso sobre a quantidade das doses e o intervalo entre elas, na administração do alimento a ser desencadeado (Tabela 4). Em casos com risco de reação grave ao leite de vaca, pode-se iniciar com 1 gota de leite de vaca diluído a 1:100 em água<sup>59</sup>. Não é indicado iniciar o teste passando o leite de vaca na pele do indivíduo, tendo em vista que eritemas apenas nos locais de contato com o alimento não representam positividade no TPO<sup>60</sup>.

Alguns estudos sugerem que a dose inicial deva ser menor do que aquela necessária para deflagrar sintomas na criança, de acordo com o referido pelos responsáveis<sup>28,61,62</sup>. Outros especificam que o volu-

me inicial deva ser de 0,1 ou 1 mL<sup>27,28,63</sup>. As doses devem ser aumentadas progressivamente, sendo dobradas<sup>27,28,64-66</sup> ou seguindo uma escala logarítmica (1, 3, 10, 30, 100 mL)<sup>27,28</sup>. Há outras propostas de progressão das doses, como as descritas na Tabela 4.

Utensílios familiares, copos e pratos favoritos podem ser trazidos de casa a fim de criar um ambiente adequado para as crianças, tornando a experiência mais agradável e menos propícia à ansiedade<sup>27</sup>.

### Interpretação do teste de provocação oral

São considerados sintomas objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, eritema, palidez, angioedema, tosse e/ou sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, diminuição da pressão arterial em 20%, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso e anafilaxia. O aparecimento e persistência destes sintomas classificam o TPO como positivo, portanto, justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos, quando necessário.

Em casos de sintomas considerados subjetivos ou não observáveis (relatos dos pacientes) como por exemplo: prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alterações do comportamento, prostração, cefaleia ou recusa em ingerir o leite, não

se justifica a interrupção do procedimento. Período de observação maior, para permitir a resolução dos sintomas, deve ser disponibilizado antes da oferta da dose subsequente<sup>16,26,27</sup>. TPO com sintomas subjetivos podem ser considerados positivos se as manifestações ocorrerem após três doses do alimento testado, mas não se reproduzirem com o placebo<sup>27</sup>.

Em crianças pequenas que ainda não falam, as pistas para o início de uma reação podem ser sinais sutis, como prurido em orelha, fricção na língua, ar-ranhões no pescoço ou mudança no comportamento, ficando quieto, se retirando ou assumindo a posição fetal, ou ficando irritadas<sup>27</sup>.

Enfim, quando positivo, o teste traz benefícios relacionados à confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, à redução do risco de exposição acidental e da ansiedade sobre o desconhecido, além de validar o esforço do paciente e de seus familiares em evitar o alimento. Se negativo, permite a ingestão do alimento suspeito, reduzindo risco nutricional e melhorando a qualidade de vida do paciente<sup>27</sup>.

### Exames coprológicos

A pesquisa de sangue oculto nas fezes atualmente é feita pelo método específico para hemoglobina humana. Contribui quando há dúvida pela anamnese se realmente a perda referida é de sangue. Por outro lado, não tem valor no diagnóstico de alergia alimentar. Estudo realizado com lactentes brasileiros assintomáticos (sem manifestações de alergia

**Tabela 4**

Esquemas propostos para administração das doses de leite de vaca em testes de provocação oral com alimentos<sup>67</sup>

Referências	Doses adicionais aumentadas	Intervalo entre as doses (minutos)
Bock et al., 1988 <sup>62</sup> ; Sampson, 1999 <sup>9</sup>	Dobrar	15 a 60
Bindslev-Jensen et al., 2004 <sup>28</sup>	Dobrar ou seguir escala logarítmica	15 a 30
Nowak-Węgrzyn et al., 2009 <sup>27</sup>	1, 3, 10, 30, 100 mL	30 a 60
Kneepkens & Meijer, 2009 <sup>63</sup>	Gotas nos lábios, 1, 3, 10, 30, 50, 100 mL	15 a 20
Mendonça et al., 2012 <sup>46</sup>	1, 4, 10, 15, 20, 25, 25 mL	15 a 20
Cianferoni et al., 2012 <sup>67</sup>	0,1, 0,5, 2,5, 5, 10, 30, 60, 120, 240 mL	15 a 20
Gushken et al., 2013 <sup>68</sup>	5, 10, 15, 20, 25, 25 mL	15 a 30

alimentar) evidenciou sangue oculto positivo em 46,8% dos lactentes alimentados com leite de vaca integral, o que mostra alta possibilidade de resultados falso-positivos<sup>16</sup>.

A dosagem de alfa-1-antitripsina fecal muito empregada no passado, tem valor apenas nas alergias gastrintestinais associadas à síndrome de enteropatia perdedora de proteínas. Sua utilização isolada não tem valor definido, tanto para diagnosticar como para descartar alergia alimentar em pacientes com manifestações inespecíficas.

A calprotectina fecal é uma proteína ligadora de zinco produzida principalmente por neutrófilos, monócitos e macrófagos<sup>3</sup>. Tem ação imunomodulatória, antimicrobiana e antiproliferativa. Nos processos inflamatórios do intestino observa-se aumento da quantidade de calprotectina nas fezes. Na alergia alimentar, observa-se redução nos valores médios de calprotectina após o início da dieta de exclusão<sup>69-71</sup>. No entanto, não há definição dos pontos de corte relacionados com o teste de provocação oral.

### **Endoscopia digestiva alta e colonoscopia com biópsias**

Tanto a endoscopia alta como a colonoscopia atualmente podem ser indicadas para o diagnóstico diferencial de alergia alimentar em alguns pacientes, mas vale ressaltar que estes exames apenas devem ser indicados por gastroenterologistas, pois são exames invasivos. Na ausência de resposta à dieta de exclusão em um paciente sintomático, com o intuito de excluir outra doença, pode ser necessária a endoscopia. O paciente que faz exclusão das proteínas alergênicas e que não responde ou não melhora, deve ser encaminhado a um gastroenterologista, pela suspeita de que possa haver alguma outra doença e fazer procedimentos endoscópicos<sup>33,58</sup>. Estes procedimentos, no entanto, só devem ser solicitados pelo gastroenterologista e executados por profissionais com experiência em realizá-los em crianças e adolescentes. Na suspeita de doença celíaca, de doenças eosinofílicas, de doença inflamatória intestinal ou de outras doenças de absorção, a endoscopia e a colonoscopia estão indicadas e cada caso será avaliado quanto ao número e locais de biópsias a serem obtidas<sup>33,34</sup>. Pacientes com esofagite eosinofílica são os candidatos potenciais a endoscopia, seguida por biópsias de mucosa esofágica. No controle habitual das alergias alimentares, a endoscopia e a colonoscopia não estão indicadas<sup>33,69</sup>.

### **Investigação de refluxo gastroesofageano secundário à alergia alimentar**

Em relação ao diagnóstico de DRGE ou refluxo secundário à alergia alimentar, a pHmetria esofágica de 24 horas não permite diferenciar claramente as duas situações. Estudos mais recentes utilizando a impedância-pHmetria esofágica mais prolongada de 48 horas observaram que a exposição à proteína ofensiva, após período prévio de oferta de fórmula à base de aminoácido, demonstra aumento do número e duração dos refluxos, porém em especial os denominados fracamente ácidos. O método de investigação, entretanto, carece de praticidade para utilização cotidiana<sup>72,73</sup>. Casos individualizados poderão requerer tal investigação.

Nos casos de esofagite determinada por doença do RGE ou decorrente da alergia alimentar, ambas podem exibir hiperplasia da camada basal, alongamento das papilas e exocitose de linfócitos. A presença de infiltrado eosinofílico moderado pode estar presente em ambas as situações, sendo o diagnóstico final mais útil no sentido de detectar possível esofagite eosinofílica (acima de 15 eos/CGA)<sup>73</sup>.

### **Resposta ao teste terapêutico seguida por teste de provocação oral**

Em pacientes com alergia alimentar não-IgE mediada tem sido recomendada a dieta de exclusão, seguida por teste de provocação oral, para confirmação do diagnóstico<sup>3,16</sup>. No caso de APLV, a dieta de exclusão diagnóstica é recomendada ser feita com fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca, sem especificação se de caseína ou de proteína do soro. Caso não haja melhora clínica, após duas semanas, recomenda-se a substituição por fórmula de aminoácidos<sup>16,33</sup>. Se houver melhora, deve ser realizado o teste de provocação oral. Se o resultado for positivo, a dieta de exclusão terapêutica com a mesma fórmula deve ser mantida pelo período de 6 a 12 meses. Nas crianças pequenas amamentadas, a mãe deve retirar da sua dieta os produtos à base de leite de vaca, e os sintomas do lactente devem ser monitorados.

### **Tratamento da alergia alimentar**

#### **Na urgência**

A história de ingestão de alimento suspeito, em paciente com antecedentes de reações clínicas an-

teriores desencadeadas pelo mesmo alimento, deve orientar a interrupção imediata da ingestão ou do contato com o alimento envolvido. O tratamento deve estar voltado para o alívio dos sintomas desencadeados. Os casos mais graves ou com história prévia de anafilaxia deverão ser mantidos em observação contínua, até o alívio dos sintomas, ou mesmo deverão ser hospitalizados. Nesta fase, é importante que se identifique o paciente que está evoluindo para reação mais grave: edema de glote e/ou choque anafilático, e se observem os critérios de definição para anafilaxia para o imediato uso de epinefrina intramuscular<sup>74</sup>.

Na presença de quadro cutâneo isolado, urticária e/ou angioedema, raramente é necessária a administração de epinefrina (solução milesimal) intramuscular. Em geral, os pacientes devem ser liberados com a prescrição de anti-histamínico oral por prazo recomendável de no mínimo 7 dias. Em casos mais extensos, um curso rápido de corticosteroides orais pode ser necessário.

Da mesma forma, na presença de sintomas respiratórios isolados, o tratamento deve ser iniciado com a nebulização de agente broncodilatador, que deverá ser mantido, sobretudo nos pacientes com antecedentes de asma, por no mínimo 5 dias. Os pacientes com manifestações gastrintestinais isoladas, além da suspensão do alimento da dieta, deverão receber tratamento sintomático (antieméticos e/ou antiespasmódicos) e soluções hidratantes. A atenção deve ser dada para os pacientes que apresentem pelo menos dois órgãos ou sistemas envolvidos, para que não se retarde o diagnóstico e o pronto tratamento da anafilaxia<sup>75</sup>.

### **Na emergência**

A alergia alimentar é a principal causa de anafilaxia tratada em serviços de emergência nos Estados Unidos, especialmente na população mais jovem. Apesar disso, pouca atenção tem sido dada ao tratamento da anafilaxia na emergência. A Tabela 5 reúne os principais agentes empregados no tratamento da anafilaxia.

Estudo retrospectivo recente nos EUA reviu o diagnóstico de anafilaxia desencadeada por alimentos entre crianças e adolescentes (6 meses a 18 anos) em 37 hospitais pediátricos entre os anos de 2007 e 2012. Os autores encontraram um aumento do número de casos (de 41 para 71 casos/100.000 visitas ao pronto-socorro). Descreveram 7.303 episódios de anafilaxia, sendo mais comum entre 1 e

5 anos de idade (52%), relacionadas à ingestão de amendoim (37%), seguido de outras castanhas ou sementes (21%), peixe (8%) e leite (6%), e entre os pacientes com asma (20%) e com doenças crônicas complexas (3%)<sup>76</sup>. A análise dos pacientes mostrou haver associação entre a necessidade de internação e os seguintes fatores: menores de 1 ano, exposição a castanhas, apresentar simultaneamente asma ou outras condições crônicas<sup>76</sup>.

Revisão sistemática de artigos publicados após os anos 2000 sobre anafilaxia na Europa mostrou incidência variável entre 1,5-7,9 casos/100.000/ano, sendo que 0,3% da população europeia já apresentou anafilaxia na vida. A etiologia dos casos está relacionada a alimentos, medicações, insetos e látex, sendo que em 20% dos casos o agente não foi identificado. A taxa de óbitos atingiu 0,000002% a 0,0001% habitantes<sup>77</sup>.

Estudo sobre as tendências temporais na prescrição de epinefrina autoinjetável e o seguimento com especialista em alergia após episódio de anafilaxia, entre os anos de 2005 e 2014 nos EUA, demonstrou que após 1 ano da alta apenas 46% dos 18.279 casos dispunha de uma prescrição de adrenalina autoinjetável, e 29% fizeram seguimento com especialistas. Esses percentuais se mantiveram ao longo dos 10 anos de observação. Quando foram analisados os menores de 18 anos, houve um aumento das prescrições entre 2005 e 2014 de 16%, e no seguimento com especialistas um aumento de 18,8%, enquanto para os adultos houve uma redução no seguimento com especialistas em 15,4%. As anafilaxias que mais receberam orientação para o uso de epinefrina autoinjetável foram aquelas desencadeadas por veneno de insetos e por alimentos. Isto reforça a necessidade de maiores pesquisas e programas de educação para o melhor reconhecimento e cuidados terapêuticos na anafilaxia<sup>78</sup>. Várias tentativas têm sido feitas no Brasil, mas até o momento a adrenalina autoinjetável ainda não é comercializada.

O médico deve lembrar que a anafilaxia ocorre como parte de um evento clínico dinâmico. Mesmo sintomas que não cursam com risco de morte iminente podem progredir rapidamente, a menos que medidas terapêuticas sejam prontamente estabelecidas<sup>79</sup>.

As recomendações terapêuticas são dependentes do conhecimento médico, e do seu discernimento sobre a necessidade de intervenção rápida, e várias diretrizes sobre anafilaxia foram desenvolvidas<sup>80-82</sup>. Deve ser ressaltado que a anafilaxia pode ter um curso bifásico em 11% dos casos (com grandes va-

**Tabela 5**

Principais agentes terapêuticos utilizados no tratamento da anafilaxia<sup>75</sup>

<b>Manter sinais vitais</b>	<p>Checar A (vias aéreas), B (respiração), C (circulação) e M (mente - sensorio)</p>	<p>Manter posição adequada (decúbito dorsal com MMII elevados)</p> <p>Levantar-se ou sentar-se subitamente estão associados a desfechos fatais (“Síndrome do ventrículo vazio”)</p>
<b>Adrenalina 1:1000 (1 mg/mL)</b>	<p><b>Adultos/Adolescentes:</b> 0,2-0,5mg (dose máxima) IM na face antero-lateral da coxa.</p> <p><b>Crianças:</b> 0,01 mg/kg up até o máximo de 0,3 mg IM na face antero-lateral da coxa.</p>	<p>Administar imediatamente e repetir, se necessário, a cada 5-15 minutos. Monitorar toxicidade (frequência cardíaca)</p> <p>Adrenalina em diluições de 1:10.000 ou 1:100.000 somente devem ser administradas via EV nos casos de parada cardiorrespiratória ou profunda hipotensão que não respondeu à expansão de volume ou múltiplas injeções de epinefrina IM</p>
<b>Expansão de volume</b> Solução salina Ringer lactato	<p><b>Adultos/Adolescentes:</b> 1-2 litros rapidamente EV</p> <p><b>Crianças:</b> 5-10 mL/kg EV nos primeiros 5 minutos e 30 mL/kg na primeira hora</p>	<p>Taxa de infusão é regulada pelo pulso e pressão arterial Estabelecer acesso EV com o maior calibre possível. Monitorar sobrecarga de volume</p>
<b>Oxigênio (O<sub>2</sub>)</b>	Sob cânula nasal ou máscara	Manter saturação de O <sub>2</sub> . Se Sat O <sub>2</sub> < 95%, há necessidade de mais de uma dose de adrenalina
<b>β2-Agonistas</b> <b>Sulfato de Salbutamol</b>	<p>Via inalatória: Aerosol dosimetrado com espaçador (100 µg/jato) <b>Adultos/Adolescentes:</b> 4-8 jatos, a cada 20 min <b>Crianças:</b> 50 µg/Kg/dose = 1 jato/2kg; Dose máxima: 10 jatos Nebulizador: solução para nebulização: gotas (5 mg/mL) ou flaconetes (1,25 mg/mL) <b>Adultos/Adolescentes:</b> 2,5-5,0 mg, a cada 20 min, por 3 doses; <b>Crianças:</b> 0,07-0,15 mg/kg a cada 20 minutos até 3 doses Dose máxima: 5 mg</p>	<p>Para reversão do broncoespasmo</p> <p>Existem diferentes concentrações e doses</p> <p>Outros broncodilatadores β2-agonistas (ex: Fenoterol)</p>
<b>Anti-histamínicos</b> Prometazina Difenidramina  Ranitidina	<p><b>Adultos/Adolescentes:</b> 25-50 mg EV <b>Crianças:</b> 1 mg/kg EV até máximo 50 mg</p> <p><b>Adultos/Adolescentes:</b> 12,5-50 mg EV até 10 min <b>Crianças:</b> 1 mg/kg</p>	<p>Agentes anti-H1 associados a anti-H2 podem ser mais eficazes do que os anti-H1 isolados Dose oral pode ser suficiente para episódios mais brandos Papel na anafilaxia aguda ainda não bem determinado.</p>
<b>Glicocorticosteroides</b> Metilprednisolona, Prednisona	<p>1-2 mg/kg/dia EV 0,5-1 mg/kg/dia VO</p>	<p>Padronização de doses não estabelecida Prevenção de reações bifásicas?</p>

EV = endovenoso, IM = intramuscular, VO = via oral, anti-H1= anti-histamínico H1, anti-H2 = anti-histamínico H2.

riações de 0,4 a 23,3%) com melhora inicial, seguido por recorrência de sintomas graves em 2 a 4 horas, mais comuns nas anafilaxias desencadeadas por picadas de insetos do que naquelas após ingestão de alimentos<sup>80,82</sup>. Levando-se em consideração estas reações tardias, recomenda-se a observação do paciente por no mínimo quatro horas, estendendo-se para 6-8 horas se apresentarem sintomas respiratórios, e 12 a 24 horas com colapso circulatório. Raramente a anafilaxia pode ter curso protraído, com sintomas durando alguns dias<sup>82</sup>.

#### *Etapas do tratamento*

- a. Avaliar a permeabilidade das vias aéreas, respiração, circulação e nível de consciência (estado mental alterado pode sugerir a presença de hipóxia);
- b. Iniciar imediatamente a ressuscitação cardiopulmonar se observarmos parada cardiorrespiratória;
- c. Administrar adrenalina (solução 1/1000) na dose de 0,01 mg/kg (ou 0,01 mL/kg) em crianças, máximo 0,3 mg em pré-púberes e 0,5 mg em adolescentes, e adultos por via intramuscular (IM) a cada 5-15 minutos, até o controle dos sintomas e aumento da pressão sanguínea. Em geral 6% a 19% dos casos necessitam duas doses, e raramente outra dose adicional. As doses de adrenalina autoinjetável são fixas e podem ser aplicadas em crianças a partir de 7,5 Kg até 25 Kg na dose de 0,15 mg, e nas crianças maiores ou iguais a 25 Kg, a dose recomendada é de 0,3 mg<sup>80,82,83</sup>. Evidenciou-se que a aplicação de adrenalina IM na coxa (vasto lateral) determina absorção mais rápida e níveis séricos mais altos do que a aplicação em outros músculos, tanto em crianças quanto em adultos<sup>83</sup>. Nenhum estudo evidencia a eficácia da adrenalina administrada por outras vias como sendo mais eficaz no tratamento da anafilaxia. Não há contraindicação absoluta para o uso de epinefrina mesmo nos idosos e com doença cardiovascular pré-existente, levando-se em conta o benefício maior do que o risco<sup>83</sup>; e
- d. Deve-se chamar por auxílio de emergência.

Após a aplicação de adrenalina, outros cuidados são necessários<sup>80-82</sup>, como descritos a seguir.

1. Colocar o paciente em posição supina, com elevação dos membros inferiores se ele tolerar. Isto diminui a progressão de alterações hemodinâmicas;

evitar mudanças bruscas de posição; se a paciente estiver grávida, colocar em posição lateral esquerda com as extremidades inferiores elevadas.

2. Fundamental manter as vias aéreas pervias; assistência ventilatória pode ser necessária, assim como intubação traqueal ou cricotireoidostomia.
3. Considerar o uso de adrenalina nebulizada no estridor por edema laríngeo na dose de 2 a 5 ampolas, em adição à adrenalina IM.
4. Oxigênio: deve ser administrado a todos os pacientes com anafilaxia que tenham reações prolongadas, hipoxemia prévia ou disfunção miocárdica, para aqueles que receberam  $\beta$ 2-agonista inalado como parte do tratamento, ou ainda naqueles que necessitaram múltiplas doses de adrenalina.
5. Acesso venoso para reposição volêmica, preferencialmente com solução salina. Crianças – 5 a 10 mL/kg nos primeiros cinco minutos, e 30 mL/kg na primeira hora; adolescentes/adultos – 1 a 2 litros rapidamente EV. A avaliação circulatória deve ser periódica, pois muitas vezes há necessidade de aumentar este aporte de volume.
6. Considerar a administração de difenidramina 1 a 2 mg/kg ou 25-50 mg/dose (parenteral); no nosso meio, a prometazina 0,5/kg/dose até 25 mg/dose. Os anti-histamínicos (agonistas inversos dos receptores H1) são considerados de segunda linha, e nunca devem ser administrados isoladamente no tratamento da anafilaxia.
7. Considerar a prescrição de ranitidina, 50 mg em adultos, ou 1 mg/kg em crianças EV. Outra opção em adultos é a cimetidina 4 mg/kg EV, mas em crianças com anafilaxia, a dose ainda não foi estabelecida.
8. Em broncoespasmos resistentes a doses adequadas de adrenalina, deve-se considerar o uso de  $\beta$ 2-agonista por nebulização.
9. Na hipotensão refratária à reposição volêmica e à adrenalina IM, considerar a administração de agentes vasopressores.
10. Os glicocorticoides EV não são úteis para manifestações agudas, mas ajudam a controlar a hipotensão persistente ou o broncoespasmo. A administração oral de prednisona (1 a 2 mg/kg até 75 mg) pode ser útil nos episódios anafiláticos menos graves, e pode prevenir as reações bifásicas. Altas doses nebulizadas de corticosteroides podem ser úteis no edema laríngeo.

11. De acordo com a evolução, deve-se considerar a transferência do paciente para unidade de tratamento intensivo até a sua completa estabilização.

Na alta, deve-se fornecer um plano de ação por escrito de maneira clara e simples para os pacientes e seus familiares. Deve ser incluído o nome do paciente, contatos de familiares e dos profissionais médicos, nome do alérgeno conhecido e cofatores desencadeantes, nome de medicações a serem administradas e doses. O paciente deve sempre ser orientado para consultar especialista visando a confirmação do agente etiológico/cofatores, orientação dietética (alimentos substitutos, reatividade cruzada, alérgenos ocultos, etc.), educação do paciente e familiares (manifestações de anafilaxia e uso de autoplicador de adrenalina), e avaliação do prognóstico (desenvolvimento de tolerância)<sup>82</sup>.

### **Ambulatorial especializado**

Uma vez estabelecido o diagnóstico de alergia alimentar, a única terapia comprovadamente eficaz é a exclusão dietética do alérgeno implicado nas manifestações clínicas. Estudos recentes em pacientes com alergia alimentar têm sugerido a ingestão regular de alimentos processados a altas temperaturas contendo proteínas do leite e ovo, demonstrando que em até 70% dos casos esses produtos são bem tolerados e que podem beneficiar um estado de tolerância aos mesmos, no entanto, ainda em casos especiais. A imunoterapia oral com alimentos processados a altas temperaturas e mesmo alimentos *in natura* deve ser restrita a casos bem selecionados, e em ambiente e com pessoal preparado para o atendimento de reações sistêmicas graves<sup>84,85</sup>.

Os pacientes, seus responsáveis ou ambos, devem ser educados e informados detalhadamente sobre como garantir de fato a exclusão do alérgeno alimentar (p. ex: leitura de rótulos), evitar situações de risco (p. ex: alimentação em aniversários, festas e *buffets*), reconhecer os sintomas e instituir o tratamento precoce de possíveis reações anafiláticas<sup>80,82,83</sup>.

Sabendo das dificuldades em se evitar alguns alimentos abundantes na culinária, como o leite e o ovo, deve-se orientar o paciente e sua família sobre as medidas que deverão ser tomadas em caso de ingestão acidental. Em especial nos casos que envolvem reações graves (anafilaxia), o paciente deverá transportar sempre consigo a adrenalina autoinjetable, a ser utilizada imediatamente se os sintomas forem

desencadeados. Tão logo isso aconteça, o paciente deverá ser levado a um serviço de emergência para monitoramento por período de 4 a 6 horas e instituídas as medidas que se fizerem necessárias. As recomendações atuais sugerem que os pacientes com asma moderada ou grave e que apresentaram anafilaxia desencadeada por alimentos devem portar uma segunda dose de adrenalina autoinjetable<sup>82</sup>.

### **Tratamento medicamentoso**

Com relação ao tratamento medicamentoso, várias drogas podem fornecer alívio para certas manifestações da alergia alimentar. Os anti-histamínicos, por exemplo, aliviam parcialmente os sintomas da síndrome da alergia oral e os sintomas cutâneos decorrentes de reações mediadas pela IgE, porém não são capazes de bloquear as manifestações sistêmicas mais graves<sup>82</sup>. Não é correto afirmar que o uso de anti-histamínicos pode prevenir o aparecimento de reações sistêmicas em pacientes sabidamente anafiláticos àquele alimento. Os quadros de alergia não mediados por IgE não respondem a estas medicações.

Os corticosteroides sistêmicos são geralmente eficazes no tratamento das doenças crônicas IgE mediadas ou mistas (p. ex. dermatite atópica e asma), ou das doenças gastrointestinais não IgE mediadas graves (p. ex. esofagite ou gastrenterite eosinofílica alérgica e enteropatia induzida pela dieta). O emprego de corticosteroide oral por curto prazo pode ser utilizado para reverter os sintomas inflamatórios graves, contudo seu uso prolongado está contraindicado, tendo em vista os importantes efeitos adversos que ocasiona<sup>86</sup>.

O tratamento da esofagite eosinofílica (EoE) tem se baseado em inibidores de bomba de prótons (IBP), dieta de exclusão dos alimentos envolvidos (seja selecionados por exames ou empiricamente) e no uso de corticosteroides tópicos (budesonida ou fluticasona deglutida), administrada através de aerossóis dosimetrados em vários grupos de pacientes pediátricos e adultos, mas deve-se enfatizar o aparecimento de candidíase esofagiana em cerca de 10% destes pacientes, que deve ser prontamente tratada<sup>87,88</sup>. As diretrizes atuais para EoE apresentam vários esquemas de exclusão alimentar e o uso de medicamentos, incluindo terapêutica com monoclonais<sup>84,85</sup>. Estudos mostram a pouca utilidade e falta de evidências para o uso de cromoglicato de sódio, dos antagonistas de receptores de leucotrienos

cisteínicos e mesmo a anti-IgE no tratamento da esofagite ou gastroenterite eosinofílica<sup>87,88</sup>.

No caso das doenças mediadas por IgE, para as manifestações clínicas que envolvam órgãos que não o trato gastrointestinal, o tratamento deve ser o mesmo empregado quando outros alérgenos que não os alimentares desencadeiam os sintomas. Assim, por exemplo, asma, urticária, dermatite atópica e rinite devem ser tratadas como de rotina.

### Tratamentos emergentes e imunomodulação

O tratamento preconizado até o momento para as alergias alimentares é a restrição absoluta do alimento responsável da dieta do paciente. Muitas vezes trata-se de tarefa árdua, uma vez que os antígenos mais envolvidos estão presentes de modo constante na culinária habitual (ex. leite de vaca, ovo, trigo), sobretudo quando a criança já se encontra em idade de frequentar escola e está na fase de socialização. Devido à chance de reações graves acometer os indivíduos mais sensibilizados, impõem-se novos planos terapêuticos para o controle das alergias alimentares. Apesar dos muitos estudos nesta área de pesquisa, nenhum tratamento definitivo foi estabelecido até o presente<sup>89</sup>.

### Prebióticos e probióticos

Prebióticos e probióticos carecem de evidências como produtos para prevenção ou tratamento de alergia alimentar<sup>90</sup>. A administração de probióticos para prevenção ou tratamento de doenças alérgicas tem resultados conflitantes. Uma microbiota intestinal alterada poderia predispor crianças à alergia alimentar por modificar a sinalização de receptores *Toll-like* e a integridade de células epiteliais intestinais<sup>91</sup>.

Metanálise de estudos randômicos controlados investigando o uso de probióticos em crianças visando a prevenção primária de alergias encontrou discreta redução no risco de eczema clínico em lactentes menores de 1 ano, mas considera que as evidências são insuficientes para uma recomendação a respeito da suplementação de probióticos visando a prevenção de alergias e hipersensibilidade alimentar<sup>92</sup>. Outra metanálise mais recente, incluindo ensaios clínicos randômicos e controlados com o objetivo de avaliar a associação entre a suplementação com probióticos e o risco de alergias e hipersensibilidade na criança, mostrou que o efeito protetor sobre a hipersensibilidade alimentar só foi observado quando os probióticos foram utilizados no pré-natal pelas gestantes,

ou nos primeiros meses de vida pelo lactente (uso precoce)<sup>93</sup>.

Com respeito ao tratamento das alergias alimentares, permanece não esclarecido o papel dos probióticos na correção das alterações da microbiota intestinal e sua influência na aquisição de tolerância<sup>94</sup>.

Revisão Cochrane mostrou benefício potencial na prevenção da dermatite atópica com o uso de prebióticos, mas evidências não conclusivas na prevenção de outras doenças alérgicas, incluindo a alergia alimentar<sup>95</sup>.

Há poucos estudos com probióticos na prevenção de alergia alimentar documentada por testes de provocação oral. Em pacientes com APLV comprovada, o tratamento com *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium lactis* por 12 meses não interferiu na resolução da APLV. No entanto, o tratamento com *Lactobacillus rhamnosus* associado a fórmula de caseína extensamente hidrolisada aumentou a resolução de APLV comparada com grupo que recebeu fórmula hidrolisada isolada<sup>96-99</sup>.

Metanálise de 17 estudos randômicos e controlados mostrou que probióticos administrados no período pré-natal ou pós-natal poderiam prevenir alergia alimentar mediada por IgE<sup>93</sup>. Outras revisões sistemáticas de estudos randômicos e controlados apontam para a redução de sintomas com a suplementação de probióticos em pacientes com APLV, mas a ineficácia pelo contrário, também foi verificada, razão pela qual a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) não se definiu até o presente sobre a suplementação de probióticos em longo prazo para tratamento de alergia alimentar<sup>100</sup>, e mais estudos são necessários.

Os benefícios dos probióticos provavelmente dependem das cepas utilizadas. Dados de disbiose da microbiota intestinal em pacientes com alergia alimentar permitirão o delineamento de estudos clínicos randômicos adequados em pacientes com alergia alimentar.

Prebióticos são alimentos não digeríveis e seletivamente fermentados que modificam a composição e função da microbiota intestinal, conferindo benefícios para o indivíduo<sup>101</sup>. Não há evidências de que os prebióticos possam auxiliar no tratamento de doenças alérgicas, em particular na alergia alimentar<sup>102</sup>.

Painel de especialistas da Organização Mundial de Alergia (WAO) realizou revisão sistemática de estudos randômicos e controlados de prebióticos na prevenção de alergia. O painel sugere a suplemen-

tação de prebióticos em lactentes não amamentados exclusivamente ao seio para a prevenção de doenças alérgicas, para reduzir o risco de asma/sibilância recorrente e alergia alimentar<sup>103</sup>.

### **Imunoterapia**

A imunoterapia oral (ITO) e a sublingual (ITSL) para o tratamento de alergia alimentar é uma área de investigação ativa. Apesar da eficácia em certos casos, limitações emergentes devem ser consideradas, como o alto índice de reações adversas, o tempo longo de tratamento, e evidências da perda rápida da proteção com a interrupção do tratamento ativo, demonstrado com o amendoim e com o leite de vaca<sup>104-106</sup>. Com isto, há necessidade de novas opções ou de terapias adjuvantes para melhorar a segurança e a efetividade da imunoterapia<sup>107-109</sup>.

A IT alérgeno específica pode ser considerada para crianças a partir dos 4-5 anos de idade e com sintomas de alergia alimentar mediada por IgE ao leite (Grade A), ovo de galinha (Grade B) ou amendoim (Grade A) acompanhada por evidência de sensibilização ao alérgeno desencadeante<sup>110</sup>. A maioria das crianças alérgicas ao leite e ao ovo desenvolve tolerância espontaneamente. Para esses pacientes, esperar para ver se eles superam suas alergias, antes de iniciar IT, pode ser uma opção sensata<sup>110</sup>.

Estudos duplo-cegos, controlados com placebo demonstraram eficácia da ITO para ovo. O índice de dessensibilização atinge 80-90% mesmo entre as crianças com alergia grave ao ovo, e com protocolos que induzem dessensibilização em 5 dias<sup>111-116</sup>.

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), a mais frequente das alergias alimentares, persiste mais provavelmente em doença mediada por IgE e quando há forte sensibilização (níveis mais elevados de IgE ou reações aos testes cutâneos fortemente positivas), múltiplas sensibilizações alimentares e alergia respiratória concomitante (asma e rinite)<sup>80</sup>. A APLV resolve espontaneamente na maioria das crianças. No entanto, para a alergia persistente, a indução da tolerância oral pode ser uma opção de tratamento para alguns casos, em especial, quando há risco de ingestão acidental e ocorrer reações graves. O conceito de indução de tolerância oral segue os mesmos princípios da imunoterapia em outras doenças alérgicas<sup>107,117</sup>.

A administração de doses mínimas do alimento é progressivamente aumentada até atingir-se a dose alvo esperada capaz de não causar reação, ou

interrompe-se na dose anterior à de aparecimento de sintomas. Esta fase de indução é seguida pela manutenção diária da dose máxima tolerada<sup>111</sup>. Desde o relato pioneiro de Patriarca e cols., várias observações se seguiram: abertas e randômicas<sup>107-124</sup>.

No caso de indução de tolerância oral em APLV, quatro tipos de reação podem ocorrer: (a) ausência de resposta; (b) resposta parcial (tolerância de > 5 mL, mas menos que 150 mL); (c) resposta com desenvolvimento de tolerância a > 150 mL de leite de vaca, mas com necessidade de manter a ingestão diária para manter a tolerância; e (d) resposta com tolerância persistente mesmo após períodos de não ingestão do alimento<sup>111,125-131</sup>.

Em diretrizes internacionais, a seleção de pacientes para ITO não está bem estabelecida. No Japão, baseando-se na história natural da alergia alimentar e em estudos clínicos, as indicações de ITO são para pacientes com alergia alimentar e confirmada por teste de provocação oral; pacientes nos quais, a tolerância pela história natural não é esperada.

Os requerimentos para centros onde ITO é realizada incluem: especialistas familiarizados com alergia alimentar e que conduzem rotineiramente testes de provocação oral e são capazes de tratar os sintomas induzidos, sabem selecionar os pacientes para ITO, conhecem os mecanismos de ação, eficácia, efeitos colaterais associados e o tratamento dos mesmos; locais com aprovação de comitê de ética e assinatura de termo de consentimento informado<sup>91</sup>.

Os mecanismos de ação da ITO não são conhecidos em muitos aspectos, mas são condizentes com as alterações observadas na imunoterapia para alérgenos inaláveis, como produção de IgG4, estimulação de linfócitos Treg e de suas citocinas, atenuação do predomínio de células Th2 sobre Th1, redução da reatividade de mastócitos, basófilos e linfócitos, redução da reatividade IgE específica no soro e testes cutâneos<sup>102,107,112</sup>.

Estas modificações imunológicas são resultantes da ITO. Durante o processo da imunoterapia, a condição de dessensibilização (não indução de sintomas pelo alimento culpado) pode ser alcançada com consumo diário do alimento causador de alergia. No entanto, em alguns pacientes, a interrupção de ingestão deste alimento pode induzir sintomas se ingerido novamente (perda da tolerância)<sup>107,112,132,133</sup>. Daí a importância de se realizar o teste de provocação oral (TPO), quando a ingestão regular do alimento é interrompida, pois a dessensibilização induzida pode ser transitória<sup>127</sup>.

Muitos pacientes podem ter aumento no limiar de indução de sintomas ou dessensibilização pela ITO. Esta pode ser mantida em alguns pacientes, mesmo quando a ingestão regular do alimento é interrompida<sup>108,134,135</sup>. O termo “dessensibilização” significa a capacidade de ingerir o alimento alergênico sem ter reatividade clínica, mas para isto, exigindo o consumo contínuo daquele alimento para manter o estado de não reatividade<sup>136</sup>.

Revisões sistemáticas, estudos randômicos e não randômicos demonstraram aumento da tolerância em crianças e adultos com diferentes alergias alimentares. Por outro lado, um não mostrou benefício, e duas revisões sistemáticas tiveram resultados mistos, concluindo que a ITO não deveria ser empregada como tratamento rotineiro<sup>103,137-142</sup>.

O período de duração da ITO e a manutenção do estado de tolerância/dessensibilização foram analisados em poucos estudos. A não reatividade ao alimento após sua exclusão por períodos de semanas a 6 meses varia entre 13% e 36%, demonstrada por provocações repetidas. Embora tenha havido redução da frequência de resposta positivas, a maioria dos pacientes manteve reatividade com limiares mais baixos dos observados antes do tratamento<sup>143</sup>.

A presença de níveis mais baixos de anticorpos IgE específicos para o alimento, ao início da ITO, foi associada à persistência da hiporreatividade<sup>106</sup>.

Tentativas de dessensibilização para alimentos empregaram ITO, ITSL e a imunoterapia por via epicutânea (EPI)<sup>145</sup>. ITSL e EPI são consideradas abordagens mais seguras, por suas reações serem

locais na cavidade oral ou cutâneas, mas há descrição de anafilaxia em ITSL para amendoim<sup>145-147</sup>.

Pouco se sabe sobre a duração ótima ou eficácia em longo prazo destes tratamentos imunoterápicos. Há o risco potencial de estes pacientes tratados terem reações com lapsos de breve exposição ao alimento. É provável que estes tratamentos tenham que ser mantidos indefinidamente para conservar o estado de proteção<sup>144</sup>. A Tabela 6 resume algumas características relacionadas à imunoterapia em pacientes com alergia alimentar.

Revisão sistemática recente observou ser 2,7% o risco de aparecimento de EoE em pacientes submetidos à imunoterapia oral<sup>148</sup>.

### **Imunobiológicos**

O omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, foi explorado como tratamento adjuvante à ITO, com a vantagem de permitir, em algumas observações, dessensibilização mais rápida e mais segura para leite de vaca, amendoim ou múltiplos alimentos simultaneamente<sup>149-153</sup>. O omalizumabe foi administrado 8 semanas antes e 8 semanas após esquema de indução de tolerância oral abreviado em pacientes com sensibilizações a 5 alimentos. Embora experimental, o esquema permitiu indução de tolerância oral com rapidez e segurança para até 5 alimentos. A mediana de tempo para atingir-se a dose máxima de alérgeno foi 18 semanas para o grupo omalizumabe contra as habituais 85 semanas anteriormente observadas em protocolo sem uso de omalizumabe<sup>150</sup>.

**Tabela 6**

Imunoterapia em alergia alimentar<sup>91,144</sup>

- 
- (1) Imunoterapia oral (ITO) e a sublingual (ITSL) podem induzir dessensibilização alérgeno específica a alimentos.
  - (2) A magnitude de resposta é maior com a ITO.
  - (3) A indução de sintomas durante o procedimento é inevitável e frequente.
  - (4) 10-20% dos pacientes são incapazes de tolerar a ITO pelos efeitos adversos gastrointestinais.
  - (5) Anafilaxia pode ser inesperadamente desencadeada durante o tratamento.
  - (6) A proteção é transitória, daí o alimento deve ser continuado para que a proteção seja mantida.
  - (7) Não há biomarcador para prever riscos ou resposta ao tratamento.
  - (8) Aprovação por comitê de ética e assinatura de termo de consentimento informado são essenciais.
  - (9) Os desfechos em longo prazo destes tratamentos são desconhecidos.
-

O omalizumabe permite alcançar com maior segurança a dose desejada, diminui o número de reações relacionadas às doses, e desvia o índice risco/benefício da ITO para leite de vaca. Não influencia a eficácia e nem está associado à indução de tolerância imunológica (hiporresponsividade persistente)<sup>153,154</sup>.

Foi realizado estudo controlado com placebo sobre a eficácia de omalizumabe na dessensibilização rápida, em um dia, de pacientes com alergia grave ao amendoim, seguido por incrementos semanais até atingir-se 2000 mg. O tratamento prévio de 12 semanas com omalizumabe permitiu tolerância dez vezes maior: 250 mg x 22,5 mg de amendoim tolerados, respectivamente pelo grupo omalizumabe e o placebo. A indução de tolerância oral foi bem sucedida em 79% do grupo tratado contra 12% do grupo placebo, e foi persistente mesmo após interrupção do omalizumabe. Três pacientes desenvolveram esofagite eosinofílica, que reverteu com interrupção da ITO<sup>155-157</sup>.

O omalizumabe aumenta o limiar para a reação alérgica ao alimento no TPO em até 80 vezes<sup>157</sup>. Utilizado em criança com asma grave e anafilaxia a diferentes alimentos após ser submetido à aferese específica para IgE (processo ainda em investigação em que a IgE é removida da circulação geral do indivíduo empregando-se filtros específicos). Este procedimento prévio reduz drasticamente os níveis de IgE, para então permitir o emprego do omalizumabe. Com este tratamento, o paciente se tornou tolerante a todos os alimentos que lhe causavam anafilaxia<sup>157</sup>.

Respostas inflamatórias orquestradas por linfócitos Th2 são características da alergia alimentar. Este predomínio da inflamação tipo 2 está associado à produção aumentada de IL-4, IL-5, e IL-13. A IL-4 induz a proliferação de células Th2 e mastócitos, e desvio para isotipo de células B. A IL-5 promove crescimento, maturação, recrutamento e ativação de eosinófilos. A IL-13 induz a síntese de IgE, recrutamento de eosinófilos e basófilos, aumenta a atividade de células epiteliais e a secreção de muco.

O epitélio de qualquer tecido também tem papel chave na reação alérgica. Serve como barreira para proteínas estranhas e agentes microbiológicos. O aumento da permeabilidade epitelial facilita a sensibilização alérgica. As células epiteliais produzem citocinas e quimiocinas que favorecem a resposta tipo 2 por células dendríticas e incluem linfopoietina timo-estrômica (TSLP), IL-25, e IL-33. Estas ativam ainda células linfoides inatas (ILC) que também produzem citocinas do tipo Th2<sup>109,158-161</sup>.

Pacientes com dermatite atópica podem ter alergia alimentar mediada por IgE e por outros mecanismos não dependentes de IgE. A doença tem fenótipos com domínio Th2 em alguma fase, e pode servir de exemplo para a imunomodulação com imunobiológicos<sup>162,163</sup>.

Com este cenário estabelecido nas reações alérgicas tipo 2 por alimentos, o alvo do tratamento pode ser representado pelas citocinas e os receptores de citocinas. Níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13 foram observados em pacientes com alergia alimentar<sup>164,165</sup>. Variantes de IL-13 associadas a níveis elevados de IgE foram observadas em alergia alimentar, particularmente em pacientes com alergia à clara de ovo<sup>166</sup>.

Anticitocinas contra um único tipo de citocina talvez sejam menos eficazes no controle de sintomas, possivelmente pela ação concomitante de outras citocinas Th2. Intervenções possíveis com anti IL-5 ou antirreceptor de IL-5, já empregados em pacientes com esofagite eosinofílica, e possivelmente mais racional, o anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-4/IL-13 são promissores no tratamento de alergia alimentar<sup>167-171</sup>.

As perspectivas para pacientes alérgicos parecem melhores nos anos que virão. Imunoterapia por diversas vias de administração, alérgenos modificados, imunobiológicos, biomarcadores, são alguns recursos que modificarão a história do tratamento da alergia alimentar.

*"I do not know what food immunotherapy will be like 20 to 30 years from now, but I am hopeful that it will look nothing like the therapies described in this review. These will be exciting times that might eventually allow us to use words like tolerance and cure in treating patients with severe persistent food allergy."*  
Robert A. Wood<sup>144</sup>.

### História natural da alergia alimentar

Conhecer o prognóstico e a evolução da alergia alimentar tem impacto em decisões importantes durante o seguimento clínico, como a escolha do momento para reavaliar a tolerância clínica, assim como para decisões terapêuticas, diante de novas perspectivas de tratamento<sup>172</sup>. A maior parte das alergias alimentares que acometem as crianças são transitórias, enquanto os adultos apresentam fenótipo de alergia persistente. Porém, a história natural da alergia alimentar vem sofrendo transformações. Além da prevalência de alergia alimentar

estar aumentando, o tempo para o desenvolvimento de tolerância tem sido maior do que previamente descrito<sup>172,173</sup>. A evolução da alergia alimentar depende de algumas variáveis, principalmente do tipo de alimento envolvido, das características do paciente, e do mecanismo imunológico responsável pelas manifestações clínicas<sup>174-180</sup>.

Dentre os vários fatores associados ao risco de maior persistência da alergia alimentar, destacam-se: antecedente de reações graves, reações desencadeadas por mínimas quantidades do alimento, presença de comorbidades alérgicas e altos níveis de IgE específica para o alimento alergênico<sup>172,181</sup>.

O mecanismo envolvido na patogênese da alergia alimentar tem implicações, tanto no tipo e gravidade das manifestações clínicas, quanto no padrão de evolução natural da doença<sup>172,178</sup>. As alergias mediadas por anticorpos IgE habitualmente levam mais tempo para aquisição de tolerância, enquanto que as manifestações gastrointestinais de alergias mediadas por mecanismos celulares costumam se resolver espontaneamente até os 2-3 anos de idade<sup>181-186</sup>. Além disso, na alergia IgE mediada os pacientes que reagem a alérgenos alimentares por inalação parecem compor um grupo de risco para reações graves e mais persistentes, porém este grupo representa uma pequena proporção dos casos<sup>184</sup>.

As causas mais comuns de alergia alimentar na infância como o leite, a soja, o ovo e o trigo, com frequência se associam à remissão da alergia ao longo do tempo, enquanto que para amendoim, nozes e castanhas, a alergia é considerada persistente<sup>173-183</sup>. Embora alguns casos possam desenvolver tolerância clínica para peixe e camarão, existem poucos estudos que avaliaram a história natural de alergia a frutos do mar, as quais também são consideradas persistentes<sup>186</sup>.

Em relação ao leite de vaca, historicamente a alergia apresenta prognóstico muito favorável para tolerância. Porém, estudos mais recentes demonstram um aumento do número de crianças que não desenvolvem tolerância até o início da idade adulta<sup>187</sup>. As taxas de remissão de alergia ao leite variam conforme a população, sendo que um estudo em hospital terciário nos EUA observou que 19% das crianças desenvolveram tolerância até os 4 anos de idade, 42% até os 8 anos, 64% até os 12 anos, e 79% até os 16 anos de idade<sup>187</sup>. A expectativa de resolução da alergia ao leite é menor em pacientes com níveis elevados de IgE específica, tendo sido observado que apenas 60% daqueles com IgE para

leite maior do que 50 kUA/L adquiriram tolerância até os 18 anos de idade<sup>187</sup>.

Os alérgicos à soja, em sua maioria, desenvolvem tolerância ao alimento durante a infância, podendo persistir por mais tempo os casos que apresentam IgE específica para soja maior que 50 kUA/L<sup>179</sup>.

Em relação ao ovo, o prognóstico para resolução da alergia também é bom, e atualmente sabe-se que a tolerância pode variar conforme o grau de processamento térmico do ovo. Tem sido observado que muitas crianças toleram inicialmente o ovo cozido, para depois deixar de reagir ao alimento cru<sup>173</sup>. Estudos observaram que a média de resolução da alergia ao ovo foi de 9 anos de idade, entretanto apenas 10% dos casos com IgE específica maior que 50 kUA/L desenvolveram tolerância até os 18 anos<sup>186</sup>.

Em relação ao trigo existem poucos trabalhos, mas um estudo grande, retrospectivo, documentou que a média de idade para tolerância foi de 6 anos, embora tenha sido observado que 35% entraram na adolescência ainda alérgicos<sup>187</sup>.

A alergia ao amendoim, considerada menos frequente no Brasil, é persistente na maioria das vezes, tendo sido observado que 22% podem resolver a alergia até os 4 anos de idade<sup>188</sup>.

A compreensão da história natural das diferentes formas de alergia alimentar, permite ao médico individualizar quando e como avaliar a tolerância, através do teste de provocação oral com o alimento. É necessário o acompanhamento sistemático por equipe multiprofissional das crianças com alergia alimentar, a intervalos mais curtos nos lactentes (3 a 6 meses), anual e até bianual nas crianças maiores e adultos, a depender do tipo de alergia e de alimento<sup>189</sup>. Este acompanhamento deve, além de avaliar a evolução relacionada à alergia, realizar a avaliação e monitoração da condição nutricional, pois muitas vezes a exclusão de um determinado alimento sem orientação nutricional apropriada pode determinar grave comprometimento do crescimento e desenvolvimento.

### Tratamento dietético

A base do tratamento da alergia alimentar é essencialmente nutricional e está apoiada sob dois grandes pilares: (a) a exclusão dos alérgenos alimentares responsáveis pela reação alérgica com substituição apropriada, (b) a utilização de fórmulas

ou dietas hipoalergênicas, em lactentes, em situações de APLV<sup>190</sup>.

### **Orientações nutricionais**

O objetivo global do tratamento nutricional é evitar o desencadeamento dos sintomas, a progressão da doença e a piora das manifestações alérgicas, proporcionar à criança crescimento e desenvolvimento adequados e prevenir distúrbios nutricionais.

Os alimentos que devem ser eliminados e posteriormente testados por meio de teste de provocação oral são os apontados pela história do paciente, no registro alimentar acoplado ou não a diário, onde a família anota manifestações associadas à ingestão/exposição a determinado alimento e, quando necessário, testes de hipersensibilidade (puntura ou *prick test*, IgE sérica específica *in vitro* para alimentos) positivos. Quando há falha na identificação dos potenciais alérgenos, dieta com restrição de mais de um alimento alergênico suspeito pode ser necessária, por um período de 2 a 4 semanas (sendo 2 a 4 semanas para pacientes com sintomas gastrintestinais como diarreia e constipação, e de 1 a 2 semanas para os demais)<sup>33</sup>.

Os lactentes que estão em aleitamento materno devem ser assim mantidos, e a mãe deve ser submetida à dieta de exclusão do alérgeno envolvido, tanto para os com alergia alimentar IgE mediada, como para os com não-IgE mediada. Quando necessária a dieta materna com restrição total de leite de vaca e derivados, deve ser recomendada a suplementação de cálcio<sup>191</sup> e vitamina D (colecalfiferol)<sup>30</sup>. É válido ressaltar que nos casos em que o lactente em aleitamento natural não manifestar reações com alérgenos veiculados pelo leite materno, não há indicação de se restringir a dieta da nutriz, ainda que os sintomas possam ser observados após a ingestão do alimento diretamente pela criança.

Para os lactentes que por algum motivo não estejam sendo amamentados, ou o leite materno seja insuficiente, as fórmulas hidrolisadas devem ser utilizadas. Durante este período, os lactentes com APLV devem ser mantidos com fórmulas sem a proteína intacta do leite de vaca, que podem ser extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca, dieta semielementar ou hidrolisado proteico), aminoácidos livres (dieta elementar) ou de proteína isolada de soja (somente para crianças maiores de seis meses e sem manifestação gastrintestinal). Outra possibilidade para lactentes muito jovens é a relactação, que não deve ser esquecida, sempre enfatizando a exclusão

de produtos lácteos pela nutriz. Mais recentemente, em alguns países se começa a utilizar a proteína hidrolisada de arroz, que ainda carece de maiores estudos<sup>192</sup>. O alimento identificado como causador da alergia deve ser totalmente excluído, para posterior exposição, isolada ou em sequência (a depender se um ou mais alimentos estão envolvidos), mediante o teste de provocação oral (TPO)<sup>193,194</sup>.

Assim, a retirada dos alimentos alergênicos da alimentação da criança é ainda a única forma disponível comprovadamente eficaz no tratamento da alergia alimentar<sup>195-197</sup>. Tal conduta deve contemplar a total exclusão do alimento reconhecido ou supostamente envolvido, inclusive os produtos dele derivados e de preparações que o contêm. É importante a identificação do alérgeno, a fim de se manter a oferta alimentar qualitativa e quantitativamente adequada, evitando, portanto, o uso de dietas desnecessárias e muito restritivas<sup>183,198,199</sup>. A avaliação adequada do estado nutricional com o objetivo de planejar e adequar a ingestão às necessidades nutricionais da criança de acordo com os tipos de alimentos permitidos é prioritária<sup>200,201</sup>. Todo empenho deve ser feito no intuito de realizar as substituições alimentares visando garantir a oferta nutricional adequada, alcançando-se as suas necessidades que devem atender as atuais recomendações nutricionais<sup>202</sup>. A Tabela 7 indica as recomendações nutricionais nas diferentes faixas etárias para alguns nutrientes.

Para garantir o atendimento às recomendações é fundamental amplo trabalho de educação nutricional da família, principalmente da mãe e/ou cuidador, assim como a conscientização da criança, quando em idade que permita a compreensão.

Esclarecimentos completos devem ser dados sobre os alimentos recomendados e substitutos, as formas de apresentação disponíveis, bem como aqueles que devem ser evitados e, dentre esses, outros que possivelmente possam envolvê-los na sua composição. Além disto, deve ser realizada orientação detalhada quanto à inspeção e leitura minuciosa dos rótulos de alimentos consumidos que podem apresentar alérgenos, bem como informações sobre nomenclaturas de difícil interpretação pelas famílias como, por exemplo, soro/*whey*, caseína, lactoglobulina, lactoferrina ou caseinatos, significando presença de leite, ou albumina, indicando presença de ovo. A leitura da rotulagem deve ser feita periodicamente antes da aquisição do produto, pois modificações na composição podem ocorrer com o passar do tempo. É importante ressaltar a grande dificuldade dos pais

reconhecerem corretamente os rótulos que indicam leite de vaca e outras proteínas alergênicas nos produtos industrializados, podendo ser esta uma forma de transgressão não intencional à dieta de exclusão. Este aspecto foi observado em estudo nacional que avaliou a capacidade dos pais identificarem produtos com e sem leite de vaca<sup>203</sup>.

Outra dificuldade de interpretação ocorre quando há informação na rotulagem sobre a existência de

“traços” do potencial alérgico, indicando que crianças com formas graves de alergia alimentar não devem consumi-lo, tendo em vista que esses alimentos são produzidos pelo mesmo equipamento industrial empregado para elaborar outro alimento que contém o referido alérgico. Outros produtos domésticos e de higiene podem conter proteínas alergênicas, incluindo alimentos para animais, medicamentos, cosméticos, sabonetes, loções, protetores solares, sendo neces-

**Tabela 7**

Valores de ingestão dietética de referência segundo a idade e o gênero – *Dietary Reference Intakes (DRI)*<sup>202</sup>

	Lactentes			Crianças	Adolescentes			
	0 a 6m	7 a 12m	1 a 2a	3 a 8a	M 9 a 13a	M 14 a 18a	F 9 a 13a	F 14 a 18a
Energia (Kcal/dia)	M = 570 F = 520 (3 m)	M = 743 F = 676 (9 m)	M = 1046 F = 92 (24 m)	M = 1742 F = 1642 (6 a)	2279 (11 a)	3152 (16 a)	2071 (11 a)	2368 (16 a)
Carboidratos (g/dia)	60*	95*	130#	130#	130#	130#	130#	130#
Gordura (g/dia)	31*	30*	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ácidos graxos poli-insaturados n-3 (linoleico) (g/dia)	4,4*	4,6*	7*	10*	12*	16*	10*	11*
Ácidos graxos poli-insaturados n-6 (alfa-linolênico) (g/dia)	0,5*	0,5*	0,7*	0,9*	1,2*	1,6*	1,0*	1,1*
Proteína (g/dia) <sup>a</sup>	9,1*	11	13	19	34	52	34	46
Vitamina A (µg/dia) <sup>b</sup>	400*	500*	300	400	600	900	600	700
Vitamina C (mg/dia)	40*	50*	15	25	45	75	45	65
Vitamina D (UI/dia) <sup>c</sup>	400*	400*	600#	600#	600#	600#	600#	600#
Cálcio (mg/dia)	200*	260*	700#	1000#	1300#	1300#	1300#	1300#
Fósforo (mg/dia)	100*	275*	460	500	1250	1250	1250	1250
Ferro (mg/dia)	0,27*	11	7	10	8	11	8	15
Zinco (mg/dia)	2*	3	3	5	8	11	8	9
Cobre (µg/dia)	200*	220*	340	440	700	890	700	890

M = gênero masculino, F = gênero feminino, ND = não determinado.

\* = *adequate intake* (AI); # *recommended dietary intake* (RDA).

<sup>a</sup> baseado em g/kg/dia; <sup>b</sup> 1 equivalente de retinol = 1 µg retinol, ou 12 µg beta-caroteno, ou 24 µg alfa-caroteno em alimentos;

<sup>c</sup> colecalciferol 1 µg = 40 UI de vitamina D, 10 µg/dia.

sária a observação rigorosa da rotulagem. Devido ao grande número de situações de risco possíveis, as famílias devem ser amplamente orientadas quanto a procedimentos em situações graves, tema já anteriormente abordado.

Em geral, as alergias IgE mediadas são as que expõem os pacientes a quadros mais graves, com risco de morte, ou seja, a anafilaxia. Portanto, para esses pacientes os cuidados em relação à evitação do alérgeno envolvido na reação devem ser reforçados, sobretudo se o paciente já manifestou previamente reação anafilática<sup>82</sup>.

O trabalho em equipe multidisciplinar, incluindo o nutricionista, representa auxílio valioso na diminuição das dificuldades à adesão integral ao tratamento. Programas de apoio às crianças com alergia alimentar devem avaliar periodicamente os pacientes admitidos a fim de reavaliar e estabelecer as melhores medidas de acompanhamento, intervenção nutricional e dietética<sup>188</sup>. Em particular, o estabelecimento de reavaliações periódicas do paciente tem como objetivo manter a monitorização do seu adequado crescimento e desenvolvimento, além de possibilitar a detecção de transgressões à conduta proposta, acidentais ou voluntárias, o que pode determinar a persistência dos sintomas ou sua recorrência. É aconselhável que a família faça periodicamente um registro alimentar de no mínimo quatro dias (envolvendo pelo menos um dia de final de semana) associado a um diário em que anote todas as reações associadas à ingestão de qualquer alimento, e que seja incluída na anamnese a avaliação da ingestão alimentar por meio do dia alimentar habitual, recordatório de 24 horas e/ou frequência de consumo. A análise de ingestão permite avaliar se houve a exclusão completa da proteína alergênica da dieta, assim como corrigir eventuais inadequações por meio da educação nutricional associada ou não à suplementação nutricional ou medicamentosa de nutrientes que não atinjam as recomendações nutricionais, evitando-se assim, desnutrição, comprometimento estatural e outras carências<sup>199</sup>.

É importante que as famílias tragam para a consulta o rótulo de alimentos industrializados habitualmente oferecidos à criança, para a avaliação do médico e/ou nutricionista. Recomenda-se, também, que procure informações mais detalhadas sobre ingredientes específicos que entram na composição nutricional do alimento oferecido, diretamente com a indústria, por intermédio dos serviços de atendimento ao consumidor, ou prestadores de

serviços alimentares, como restaurantes, cantinas e lanchonetes<sup>183,198</sup>. A higiene ambiental e doméstica, assim como cuidados com manipulação inadvertida de alimentos contendo proteínas alergênicas, devem ser reforçados. Há possibilidade de reações por inalação durante o preparo de alimentos, como, por exemplo, à cocção.

Embora em menor frequência, comparativamente às proteínas do leite de vaca, outros alimentos podem ser importantes desencadeadores de reações alérgicas, a depender da região e dos hábitos alimentares daquela população. Dentre esses, as proteínas da soja, ovo, trigo, peixes e frutos do mar, e, menos frequentes em nosso meio, amendoim, castanhas e nozes.

Tem-se dado importância à ocorrência de alergias múltiplas. As crianças e adolescentes que têm essa forma de alergia alimentar estão em risco nutricional, sendo fundamental o monitoramento rigoroso do consumo alimentar e do estado nutricional. Para cada alimento ou grupo de alimentos excluído, deve-se avaliar os riscos de deficiência de macro e micronutrientes, tanto para a criança como para a nutriz, que também deverá ser submetida à dieta de exclusão em situações de manutenção do aleitamento materno. Quando a dieta for muito restrita, houver baixa adesão ou grave comprometimento nutricional e a alergia múltipla incluir o leite de vaca, é recomendado o uso substitutivo e complementar das fórmulas hipoalergênicas já citadas anteriormente.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios do preconizado para crianças sem alergia, a partir do sexto mês em crianças amamentadas ao seio até essa fase, ou que recebem fórmulas infantis. Reforça-se que não há necessidade de restrição de alimentos contendo proteínas potencialmente alergênicas (p.ex. ovo, peixe, carne bovina, de frango ou porco). Deve-se evitar apenas a introdução simultânea de dois ou mais alimentos fontes de novas proteínas. A possibilidade de reação cruzada entre LV e carne bovina é inferior a 10%, e relaciona-se à presença da albumina sérica bovina, por isso a carne de vaca não deve ser excluída da alimentação da criança, a não ser que haja certeza que o seu consumo se relaciona com piora dos sintomas<sup>33</sup>.

O leite de outros mamíferos (p. ex.: cabra e ovelha), fórmulas parcialmente hidrolisadas, fórmulas poliméricas isentas de lactose, os preparados e bebidas à base de soja e arroz não devem ser indicados para crianças com APLV<sup>33</sup>.

A ANVISA publicou no DOU n° 125 a Resolução – RDC n° 26, de 02 de julho de 2015, que dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. A norma se aplica aos alimentos, incluindo as bebidas, ingredientes, aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia embalados na ausência dos consumidores, inclusive aqueles destinados exclusivamente ao processamento industrial e os destinados aos serviços de alimentação<sup>204</sup>.

São 17 tipos de alimentos que deverão trazer essas informações: trigo (centeio, cevada, aveia e suas estirpes hibridizadas), crustáceos, ovos, peixes, amendoim, soja, leite de todas as espécies de animais mamíferos, amêndoa, avelãs, castanha-de-caju, castanha-do-brasil ou castanha-do-pará, macadâmias, nozes, pecãs, pistaches, pinoli castanhas e látex natural<sup>204,205</sup>.

Também é importante salientar que nos casos em que não for possível garantir a ausência de contaminação cruzada, deve constar no rótulo a declaração “*Alérgicos: pode conter (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)*”. Essas informações devem estar agrupadas imediatamente após ou abaixo da lista de ingredientes, em caixa alta, negrito, cor contrastante com o fundo do rótulo e altura mínima de 2 mm<sup>205</sup>.

Os alimentos listados na norma devem trazer a declaração:

“*Alérgicos: contém (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)*”; ou

“*Alérgicos: contém derivados de (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares)*”; ou

“*Alérgicos: contém (nomes comuns dos alimentos que causam alergias alimentares) e derivados*”, conforme o caso.

As indústrias tiveram prazo de 12 meses para promover as adequações necessárias na rotulagem dos produtos abrangidos por esta Resolução, contados a partir da data de sua publicação que se deu no DOU em 3 de julho de 2015.

### **Fórmulas substitutas do leite de vaca em pacientes com APLV – mediadas ou não por IgE**

Em lactentes, deve-se priorizar a manutenção do aleitamento materno exclusivo até seis meses, com

introdução da alimentação complementar posterior a esta idade. Nessas condições, caso seja identificada uma alergia alimentar isolada ou múltipla, submete-se a mãe à dieta de exclusão com orientação nutricional adequada para ela e para a criança por ocasião da introdução dos alimentos complementares.

A utilização de fórmulas consideradas hipoalergênicas em situações de APLV quando houve a interrupção do aleitamento materno é a alternativa preconizada. Segundo a Academia Americana de Pediatria (AAP), para ser considerada hipoalergênica, tal fórmula não deve causar reações alérgicas em até 90% das crianças com APLV, comprovação esta realizada em testes de provocação duplo-cego controlados com placebo, em estudos prospectivos e randomizados<sup>198</sup>. Neste sentido, não são recomendadas as fórmulas parcialmente hidrolisadas, por conterem proteínas intactas do leite de vaca e, portanto, potencial alergênico. Também não devem ser empregados para os lactentes os preparados à base de soja em apresentações líquidas ou em pó (por não atenderem recomendações nutricionais para a faixa etária e por não conterem proteínas isoladas e purificadas), assim como os produtos à base de leite de cabra, ovelha e outros mamíferos (pela similaridade antigênica) (Tabela 8)<sup>206</sup>.

As fórmulas atualmente disponíveis no mercado adequadas para crianças menores de um ano e que podem ter indicação no tratamento dietético da alergia às proteínas do leite de vaca são:

- 1) fórmulas e dietas à base de proteína extensamente hidrolisada (hidrolisados proteicos), compostas por peptídeos, sobretudo, e aminoácidos obtidos por hidrólise enzimática e/ou térmica ou por ultrafiltração;
- 2) fórmulas e dietas à base de aminoácidos, as únicas consideradas não alergênicas<sup>207</sup>;
- 3) fórmulas à base de proteína isolada de soja, com proteínas purificadas e suplementadas para atingir as recomendações nutricionais do lactente, idealmente acima de seis meses, sobretudo nas formas IgE mediadas e nos pacientes que têm dificuldade de adquirir as fórmulas mais caras;
- 4) fórmulas à base de proteína hidrolisada do arroz, suplementadas para atingir as recomendações nutricionais do lactente desde o nascimento<sup>192,193</sup>, embora ainda poucos países adotem esta prática, e ainda não seja consenso<sup>208</sup>.

**Tabela 8**Porcentagem de homologia entre proteínas de leite de outros mamíferos em comparação às proteínas do leite de vaca<sup>206</sup>

Proteína	Cabra	Ovelha	Búfala	Porca	Égua	Jumenta	Dromedário	Humana
ALA	95,1	97,2	99,3	74,6	72,4	71,5	69,7	73,9
BLG	94,4	93,9	96,7	63,9	59,4	56,9	Ausente	Ausente
Albumina sérica	–	92,4	–	79,9	74,5	74,1	–	76,6
$\alpha$ s1 CAS	87,9	88,3	–	47,2	–	–	42,9	32,4
$\alpha$ s2 CAS	88,3	89,2	–	62,8	–	–	58,3	–
$\beta$ CAS	91,1	92,0	97,8	67,0	60,5	–	69,2	56,5
$\kappa$ CAS	84,9	84,9	92,6	54,3	57,4	–	58,4	53,2

ALA = alfa lactoalbumina, BLG = betalactoglobulina,  $\alpha$  s1 CAS = caseína alfa s 1,  $\alpha$  s2 CAS = caseína alfa s 2,  $\beta$  CAS = caseína beta,  $\kappa$  CAS = caseína kappa.

As fórmulas à base de proteína isolada de soja não são recomendadas na terapia nutricional de crianças, para menores de 6 meses, com alergia às proteínas do leite de vaca, tanto pela Sociedade Europeia de Alergologia Pediátrica e Imunologia Clínica (ESPACI) quanto pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN)<sup>209</sup>. A Academia Americana de Pediatria (AAP) sugere considerar tal fórmula nas alergias mediadas por IgE<sup>210,211</sup>.

As fórmulas à base de proteína de soja apresentam algumas diferenças em sua composição quando comparadas a fórmulas poliméricas à base de leite de vaca<sup>212</sup>: maior conteúdo proteico (2,45 a 3,1 g/100 kcal) devido ao menor valor biológico de suas proteínas, são isentas de lactose, contêm fitatos (cerca de 1% a 2%) e oligossacarídeos que interferem na absorção do cálcio, fósforo, zinco e ferro (os níveis de cálcio e fósforo, por exemplo, são superiores em 20% às fórmulas com proteína do leite de vaca), contêm glicopeptídeos da soja que interferem no metabolismo do iodo, conteúdo mais elevado de alumínio e presença de fitoestrógenos (isoflavonas, genisteína e daidzeína).

O *National Toxicology Program of US Department of Health and Human Services*, nos Estados Unidos, realizou recentemente reunião de especialistas e concluiu que a possibilidade de eventos adversos a longo prazo ou discretos sobre o desenvolvimento ou

reprodução humana não pode ser descartada, isso porque embora eventos dessa natureza não tenham sido descritos após mais de 40 anos do uso de fórmulas a base de proteína de soja naquele país, este assunto nunca foi estudado de forma adequada<sup>213</sup>.

Nas hipersensibilidades não mediadas por IgE e manifestadas como colites, enterocolites ou esofagites, o risco de sensibilização simultânea à soja pode chegar a 10%, não sendo, portanto, rotineiramente recomendado o seu uso, exceto em formas clínicas leves ou nas fases mais tardias de tratamento em algumas situações, após, no mínimo, 6 a 8 semanas de uso de dietas à base de proteína extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos<sup>211,212</sup>.

Por apresentarem eficácia em 90% dos casos, as dietas à base de proteína extensamente hidrolisada (hidrolisados proteicos) são recomendadas, nas formas mediadas por IgE (lactentes menores de 6 meses) e nas formas não mediadas por IgE, por todas essas sociedades científicas internacionais americanas e europeias, incluindo a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) e o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI)<sup>209,212,214</sup>. Apenas uma pequena proporção de crianças, cerca de 10%, também demonstrarão alergia a tais dietas, e podem apresentar reações alérgicas em resposta à presença de resíduos alérgicos<sup>215</sup>.

Nesta circunstância, deve ser destacada a importância da realização do teste de provocação oral com finalidade diagnóstica, uma vez que, em metade dos casos que apresentam melhora, o teste de provocação oral é negativo<sup>216,217</sup>. Esta situação pode ser explicada por duas justificativas: hipótese diagnóstica de alergia alimentar estabelecida quando na realidade as manifestações não são resultantes de alergia alimentar, ou pelo desenvolvimento precoce de tolerância oral durante o período de dieta de exclusão diagnóstica.

Alguns autores e médicos têm usado a fórmula de aminoácidos como abordagem dietética inicial de lactente com suspeita de APLV, por quatro semanas, para confirmação diagnóstica após TPO<sup>218,219</sup>, apresentando-se como estratégia diagnóstica custo-efetiva, de menor custo e menos dias com sintomas<sup>218</sup>.

Para finalizar, deve ser destacada, a importância do teste de provocação oral ser realizado obrigatoriamente após a recuperação proporcionada pela dieta de exclusão para comprovação do diagnóstico. Com certeza, uma parcela expressiva dos lactentes com suspeita de alergia ao leite de vaca será liberada da dieta de exclusão, uma vez que, o diagnóstico de alergia alimentar será descartado. Entretanto, vale ressaltar que trata-se de procedimento complexo, que exige incentivo à padronização nos serviços de saúde,

além de estrutura mínima, alocação e treinamento das equipes nele envolvidas.

Crianças com persistência dos sintomas em uso de dieta extensamente hidrolisada (alergia ao hidrolisado proteico) ou síndrome de má absorção grave com intenso comprometimento da condição nutricional (escore Z de peso para a estatura inferior a 2 desvios-padrão) são consideradas prioritárias para o uso das fórmulas à base de aminoácidos<sup>209,214,220</sup>. Pacientes com dermatite atópica moderada-grave associada à alergia alimentar também constituem indicação para fórmula de aminoácidos. Após a recuperação do quadro e da função intestinal, poder-se-á cogitar a possibilidade de substituição pelas fórmulas extensivamente hidrolisadas<sup>212</sup>.

A Tabela 9 reúne as indicações de fórmulas substitutas do leite de vaca, segundo a apresentação clínica<sup>30</sup>.

A introdução dos alimentos complementares para a criança com APLV deve ser parcimoniosa, com período de observação mínimo de uma semana após a introdução de cada alimento, especialmente aqueles contendo proteínas, e seguir a preconização proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria para crianças saudáveis, evitando-se restrições desnecessárias que podem comprometer o estado nutricional<sup>221-223</sup>.

**Tabela 9**

Escolha de fórmulas substitutas em diferentes apresentações da alergia às proteínas do leite de vaca<sup>30</sup>

Apresentação clínica	Opção		
	Primeira	Segunda	Terceira
Anafilaxia	AAF	eHF	SF
Alergia gastrintestinal imediata	eHF	AAF/SF	
Enterocolite induzida por proteína alimentar	AAF	eHF	
Asma e rinite	eHF	AAF/SF	
Urticária aguda ou angioedema	eHF	AAF/SF	
Dermatite atópica	eHF	AAF/SF	
Doença do refluxo gastroesofágico	eHF	AAF	
Esofagite eosinofílica alérgica	AAF		
Enteropatia induzida pela proteína do LV	eHF	AAF	
Obstipação	eHF	AAF	Leite jumenta
Gastroenterite e proctocolite induzidas por proteína do LV	eHF	AAF	
Doença pulmonar crônica induzida pelo LV (síndrome de Heiner)	AAF	SF	eHF

LV = leite de vaca, AAF = fórmula de aminoácidos, eHF = fórmula extensamente hidrolisada, SF = fórmula de soja.

Nas Tabelas 10 a 20 são apresentados os principais produtos disponíveis para a alimentação de crianças com alergia alimentar, sobretudo ao leite de vaca (informações fornecidas pelos fabricantes). A Tabela 10 reúne as fórmulas infantis à base de aminoácidos para lactentes, a Tabela 11 os alimentos à base de aminoácidos para crianças de até 10 anos, e na Tabela 12 a mistura à base de aminoácidos para o preparo de mingau a partir do 6º mês de vida. O alimento à base de aminoácidos para crianças com até 10 anos (Tabela 11) corresponde a um alimento substituto do leite adequado para a faixa etária. Pode ser consumido de modo exclusivo (quando necessário), ou complementar à alimentação. A mistura para preparo de mingau, indicada a partir dos 6 meses (Tabela 12) corresponde a um suplemento, com sabor neutro. Este pode ser útil quando há a necessidade de consistência espessada da dieta, especialmente na fase de início da introdução alimentar, a fim de incentivar a mastigação e desenvolvimento do sistema motor. Entretanto, deve-se atentar para a importância da orientação nutricional adequada, garantindo a oferta de alimentos em consistência, quantidade e variedade, com o objetivo de promover uma boa evolução nutricional. Ressalta-se, ainda, que a mistura para o preparo de mingau contém amido de arroz, o que contraindica sua utilização em pacientes com alergia a este alimento.

A Tabela 13 reúne fórmulas extensamente hidrolisadas para lactentes, e a Tabela 14 as fórmulas infantis para lactentes e fórmulas de seguimento para lactentes e/ou crianças de primeira infância à base de proteína hidrolisada de arroz.

Na Tabela 15 estão as fórmulas infantis para lactentes e de seguimento à base de soja; na Tabela 16 os pós para preparo de bebida de soja; na Tabela 17 os iogurtes à base de soja (composição para 110 mL); na Tabela 18 as bebidas à base de soja (composição para 100 mL); na Tabela 19 os alimentos à base de soja enriquecidos com cálcio (composição para 100 mL). Deve-se ressaltar que os produtos das Tabelas 16 a 19 não são nutricionalmente completos, deve-se estar atento ao excesso de proteína e carboidratos para orientação nutricional adequada para a idade. Na Tabela 20 temos alimento para situações metabólicas especiais para nutrição enteral/oral para crianças de 3 a 10 anos e corresponde a um suplemento. Os suplementos (Tabelas 12 e 20) não se enquadram na categoria de fórmulas infantis e, portanto, não devem ser utilizados de forma exclusiva. São alternativas para situações como alergia alimentar múltipla, sele-

tividade alimentar, dificuldade do consumo alimentar adequado de calorias, macro e micronutrientes e desaceleração do ganho de peso. Entretanto, deve-se atentar para a importância da orientação nutricional adequada e, por ter amido de arroz pré-gelatinizado na sua composição, é contraindicado para paciente com alergia a este alimento.

O fluxograma representado na Figura 2 resume a orientação proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para crianças menores de dois anos, com suspeita de alergia a proteína do leite de vaca nas formas IgE e não IgE mediadas.

### ***Duração da dieta e reintrodução alimentar***

O tempo de duração da dieta de exclusão tem como variáveis a idade do paciente ao iniciar o tratamento e sua adesão a esse, os mecanismos envolvidos, as manifestações apresentadas e o histórico familiar para alergia. Admite-se que a maioria das crianças desenvolverá tolerância clínica nos primeiros três anos, embora este percentual possa ser variável<sup>224</sup>. Para a alergia ao leite de vaca, preconiza-se que a dieta de exclusão seja, no mínimo, de seis a doze meses. Crianças com colite alérgica, diagnosticada antes dos seis meses de idade, podem vir a tolerar a reintrodução do alimento seis a oito meses após a dieta de exclusão. Entretanto, esse prazo pode ser ampliado, pois cada paciente deve ser avaliado periodicamente de forma individualizada.

Recomenda-se postergar a exposição ao alimento, quando as reações envolvidas são mediadas por IgE. A tolerância clínica ocorre para a maioria dos alimentos, exceto para o amendoim, nozes e frutos do mar, que geralmente persistem durante toda a vida do indivíduo<sup>220,225</sup>.

As maiores dificuldades na execução da dieta são a exclusão completa do(s) antígeno(s), já comentadas no início deste tópico, além de prover uma dieta adequada que permita o crescimento e o desenvolvimento satisfatórios<sup>222</sup>. Alguns estudos demonstram o risco de se ofertar uma dieta que pode comprometer o estado nutricional e causar carências nutricionais específicas, tais como menor ingestão de calorias, proteínas, lipídios, cálcio, fósforo, vitamina D e outros micronutrientes, assim como seu impacto sobre a neofobia alimentar<sup>223-226</sup>. Tais distúrbios nutricionais refletem um manejo nutricional inadequado, por vezes pela falta de equipe multiprofissional envolvida no atendimento, dificuldades

**Tabela 10**

Fórmulas infantis à base de aminoácidos para lactentes

Nome comercial Fabricante	Alfamino Nestlé	Neocate LCP Danone	AminoMed ComidaMED	Puramino MeadJohnson
Apresentação	400 g	400 g	400 g	400 g
Reconstituição habitual	1 medida rasa de pó (4,6 g) para 30 mL de água morna previamente fervida	1 colher-medida rasa (4,6 g de pó) para 30 mL de água quente previamente fervida	1 colher-medida (4,3 g) para 30 mL de água morna previamente fervida	1 medida rasa de pó (4,5 g) para 30 mL de água morna previamente fervida
Proteínas (g/100 mL)	1,9	1,9	1,8	1,9
Fonte proteica	100% aminoácidos livres	100% aminoácidos livres	100% aminoácidos livres	100% aminoácidos livres
Gordura (g/100 mL)	3,4	3,4	3,23	3,6
Fonte de gordura	25% TCM, 22% óleo de girassol de alto teor oleico, 20% óleo de canola, 16% óleo de girassol, 10% oleína de palma, 6% ésteres de mono e diglicerídeos de ácidos graxos com ácido cítrico, 0,5% óleo de <i>C. cohnii</i> rico em DHA e 0,5% óleo de <i>M. alpina</i> rico em ARA	Óleos vegetais, TCM (33%), ARA (Ácido araquidônico) e DHA (Ácido docosahexaenoico)	Óleos vegetais e óleo de peixe	100% de lipídeos com origem vegetal com adição de TCM (33%)
Carboidrato (g/100mL)	7,9	7,2	6,8	7,0
Fonte de carboidrato	2% maltodextrina, 88% xarope de glicose desidratado e 10% amido de batata	Xarope de glicose (100%)* *Fonte de maltodextrina	100% maltodextrina	95% polímeros de glicose e 5% amido
<b>Eletrólitos e minerais (100 mL)</b>				
Magnésio, mg	6,4	7	8,2	7,4
Cálcio, mg	57	77	64	64
Fósforo, mg	39	55	35	35
Ferro, mg	0,7	0,86	0,79	1,2
Kcal/100 mL	70	67	64	68
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	330	340	325	350

ARA = ácido araquidônico, DHA = ácido docosahexaenoico, TCM = triglicérides de cadeia média.

relacionadas à dinâmica familiar, falta de acesso às fórmulas, ou pelo contexto social<sup>122,209,227</sup>.

É importante para os pacientes e familiares encontrarem um equilíbrio entre a vigilância adequada e a sobrecarga sobre a rotina diária pelos cuidados com a dieta de exclusão. Embora estratégias para minimizar a probabilidade de ingestão acidental de alérgenos devam ser realizadas, cuidados excessivamente cautelosos podem criar um fardo desnecessário para as famílias. É papel do profissional de saúde apoiar os pacientes e familiares para aprender a lidar com a percepção de risco associada à alergia alimentar, com o objetivo de procurar manter uma vida mais próxima do normal possível, e de prevenir consequências negativas em longo prazo, como, por exemplo, alterações na percepção da imagem corporal, transtornos alimentares e dificuldades nos relacionamentos interpessoais na vida futura<sup>228-230</sup>.

Com respeito à introdução de produtos “baked” (termicamente tratados), que ocorre especialmente na dieta de exclusão para o tratamento de crianças com alergia IgE mediada a leite de vaca ou ovo, é

necessário, além da correta aplicação do protocolo, uma atenção especial aos hábitos de alimentação saudável. De acordo com o Guia Alimentar para a População Brasileira, recomenda-se evitar o consumo de alimentos ultraprocessados (por exemplo, biscoito, bolos e pães industrializados) e preferir as preparações caseiras<sup>231</sup>. Também vale ressaltar a preocupação com a variedade da alimentação e o prazer em se alimentar. Neste contexto, a estratégia deve ser individualizada, considerando-se a real melhora na qualidade de vida do paciente e familiares, e o impacto na promoção da alimentação saudável visando a prevenção futura de doenças crônicas. Quando for adotada, é interessante fornecer orientações de preparações caseiras e variadas, ou orientar adaptações de receitas da família e avaliar a aceitação desta proposta pelo paciente<sup>232</sup>.

### Prevenção da alergia alimentar

O papel da prevenção primária da doença alérgica tem sido debatido nas últimas décadas, e não há

**Tabela 11**

Alimento à base de aminoácidos para crianças de até 10 anos

Nome comercial Fabricante	Neo Advance Danone
Apresentação	400 g
Reconstituição habitual	1 colher-medida rasa (25g de pó) para cada 85 mL de água
Proteínas (g/100 mL)	2,5
Fonte proteica	100% aminoácidos livres
Gordura (g/100 mL)	3,5
Fonte de gordura	100% óleos vegetais
Carboidrato (g/100 mL)	15
Fonte de carboidrato	100% xarope de glicose
Eletrolitos e minerais (100 mL)	
Magnésio, mg	13
Cálcio, mg	50
Fósforo, mg	39
Ferro, mg	0,62
Kcal/100 mL	100
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	610

dúvida que seja muito importante. Conforme descrito anteriormente, os fatores de risco associados ao desenvolvimento das alergias são vastos, compreendem fatores genéticos e ambientais. No entanto, poucas são as evidências a respeito de intervenções que possam minimizar o aparecimento das doenças alérgicas<sup>185,233</sup>. A única medida que pode, de fato, diminuir esta chance é a amamentação exclusiva com leite materno até os seis meses.

Restrições alimentares impostas à gestante devem ser desencorajadas. A eliminação empírica de potenciais alérgenos alimentares foi associada à perda ponderal pelo feto, e não apresentou papel preventivo no aparecimento de dermatite atópica aos 18 meses, ou na sensibilização a alérgenos alimentares no primeiro, segundo ou sétimo anos de vida<sup>234</sup>.

É consenso que o aleitamento materno exclusivo deva ser mantido até o sexto mês de vida. A exclusão

**Tabela 12**

Mistura à base de aminoácidos para o preparo de mingau a partir do 6º mês de vida

Nome comercial Fabricante	Neo Spoon Danone
Apresentação	400 g
Reconstituição habitual	Faixa de 6-12 meses de idade: 6 colheres de medida de pó para 50 mL de água Faixa de 1 a 3 anos de idade: 8 colheres de medida de pó para 60 mL de água (Cada colher medida corresponde a 4,6 g de Neo Spoon)
Proteínas (g)	Para 6 colheres de medida: 2,2 g Para 8 colheres de medida: 3,0 g
Fonte proteica	100% aminoácidos livres
Gordura (g)	Para 6 colheres de medida: 5,2 g Para 8 colheres de medida: 7,0 g
Fonte de gordura	Óleos vegetais refinados (óleo de coco não hidrogenado, girassol alto oleico, canola e girassol)
Carboidrato (g)	Para 6 colheres de medida: 19 g Para 8 colheres de medida: 25 g
Fonte de carboidrato	Xarope de glicose desidratado*, amido de arroz pré gelatinizado, açúcar *Fonte de maltodextrina
Eletrólitos e minerais (por porção)	
Magnésio, mg	Para 6 colheres de medida: 6,3 mg Para 8 colheres de medida: 8,5 mg
Cálcio, mg	Para 6 colheres de medida: 198 mg Para 8 colheres de medida: 265 mg
Fósforo, mg	Para 6 colheres de medida: 104 mg Para 8 colheres de medida: 139 mg
Ferro, mg	Para 6 colheres de medida: 1,8 mg Para 8 colheres de medida: 2,4 mg
Kcal por porção	Para 6 colheres de medida: 131 kcal Para 8 colheres de medida: 175 kcal
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Não referido

**Tabela 13**  
Fórmulas extensamente hidrolisadas para lactentes

Nome comercial Fabricante	Aptamil Pepti Danone	Pregomin Pepti Danone	Pregestimil Premium MeadJohnson	Nutramigen Premium MeadJohnson	Alfaré Nestlé	Althéra Nestlé	AlergoMed ComidaMED
Apresentação	400 g	400 g	454 g	454 g	400 g	450 g	400 g
Reconstituição habitual	1 colher-medida rasa (4,5 g de pó) para cada 30 mL de água morna previamente fervida	1 colher-medida rasa (4,3 g de pó) para cada 30 mL de água morna previamente fervida	1 colher-medida rasa de pó (8,9 g) para cada 60 mL de água morna previamente fervida	1 medida rasa de pó (9 g) para cada 60 mL de água morna previamente fervida	1 medida rasa de pó (4,5 g) para 30 mL de água morna previamente fervida	1 medida rasa de pó (4,4 g) para 30 mL de água morna previamente fervida	1 colher-medida (4,3 g) para 30 mL de água morna previamente fervida
Proteínas (g/100 mL)	1,6	1,8	1,9	1,9	1,9	1,7	2
Fonte proteica	Proteína extensamente hidrolisada de soro de leite (80-90% peptídeos e 10 a 20% aminoácidos livres)	Proteína extensamente hidrolisada de soro de leite. Contém nucleotídeos	Proteína extensamente hidrolisada de caseína: 50% aminoácidos livres e 50% di e tripeptídeos (95% menores 1.000 Daltons)	Proteína extensamente hidrolisada de caseína: 50% aminoácidos livres e 50% di e tripeptídeos (95% menores 1.000 Daltons)	100% proteína extensamente hidrolisada do do soro do leite de vaca	100% proteína extensamente hidrolisada do do soro do leite de vaca	40% proteína da soja, e 20% aminoácidos livres
Gordura (g/100 mL)	3,5	3,5	3,8	3,6	3,4	3,4	3,7
Fonte de gordura	Óleos vegetais (palma, canola, coco, girassol) ácidos graxos de cadeia longa - LcPUFas (DHA e ARA) hexaenóico e ARA – araquidônico)	Óleos vegetais (colza, girassol, palma). Contém LcPUFAs - ácidos graxos de cadeia longa (DHA e ARA) 50% de TCM (triglicérides de cadeia média)	100% lipídeos de origem vegetal – com 55% de TCM	100% lipídeos de origem vegetal	39% TCM, 19% óleo de canola, 18% oleína de palma, 12,5% óleo de girassol, 6% ésteres de mono e diglicerídeos de ácidos graxos com ácido cítrico, 4% óleo de girassol, de alto teor oleico, 1% óleo de peixe e 0,5% óleo de <i>M. alpina</i> rico em ARA	44% oleína de palma, 20% óleo de canola de baixo teor erúctico, 19% óleo de coco, 10% óleo de girassol, 6% ésteres de mono diglicerídeos de ácidos graxos com ácido cítrico, 0,5% óleo de <i>M. alpina</i> rico em ARA e 0,5% óleo de <i>C. cohnii</i> rico em DHA	20% palma, 30% girassol e 50% canola

ARA = ácido araquidônico, DHA = ácido docosahexaenóico, TCM = triglicérides de cadeia média.

**Tabela 13**  
Fórmulas extensamente hidrolisadas para lactentes (continuação)

Nome comercial Fabricante	Aptamil Pepti Danone	Pregomin Pepti Danone	Pregestimil Premium MeadJohnson	Nutramigen Premium MeadJohnson	Alfaré Nestlé	Althéra Nestlé	AlergoMed ComidaMED
Carboidrato (g/100 mL)	7,1	6,8	7,0	7,0	7,3	7,3	8,1
Fonte de carboidrato	60% maltodextrina e 40% lactose	100% maltodextrina	85% polímeros de glicose, 15% amido	86% polímeros de glicose e 14% amido	89% maltodextrina e 11% amido de batata	51% maltodextrina e 49% lactos	83% maltodextrina, 17% amido de milho pré-gelatinizado
<b>Eletrolitos e minerais (100 mL)</b>							
Magnésio, mg	5,1	5	5,5	5,4	7,8	5,5	9,5
Cálcio, mg	47	50	64	64	51	40	73
Fósforo, mg	26	28	36	35	34	22	40
Ferro, mg	0,53	0,77	1,2	1,2	0,73	0,73	0,87
Kcal/100 mL	66	66	68	68	67	67	74
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	280	210	320	300	217	281	206

de determinado alimento da dieta da nutriz deve ser considerada apenas se houver manifestação de sintomas pelo lactente em aleitamento natural.

O adiamento na introdução do leite de vaca e dos alimentos sólidos também não está relacionado à diminuição no risco de desenvolvimento de alergias alimentares. Crianças que evitaram leite de vaca até o primeiro ano de vida, ovo até os 2 anos e amendoim até os 3 anos não apresentaram menor índice de sensibilização a alimentos, em comparação com crianças sem restrições<sup>235</sup>.

Nowak-Węgrzyn & Chatchatee, em estudo recente, revisaram os principais estudos clínicos que avaliaram o momento ideal para a introdução de alguns alimentos potencialmente mais alergênicos<sup>236</sup>. As populações estudadas são heterogêneas em relação aos fatores de risco, e o desfecho é variável. Exceto pelo estudo LEAP, que encontrou menor taxa de alergia ao amendoim nas crianças que foram expostas precocemente, nenhum outro estudo justificou a demora na introdução de outros alimentos, como leite e ovo<sup>235</sup>.

O papel das fórmulas hidrolisadas na prevenção de doenças atópicas vem sendo objeto de estudo nas últimas décadas. Metanálise recente avaliou 37 estudos clínicos com mais de 19.000 participantes, e comprovou que conflitos de interesses ou vieses nos desenhos dos estudos comprometem as evidências de que as fórmulas hidrolisadas poderiam reduzir a incidência de doenças alérgicas<sup>237</sup>. A revisão conclui por não haver evidências consistentes de que as fórmulas hidrolisadas (parcialmente ou extensamente) poderiam funcionar como medidas preventivas no desenvolvimento de doenças alérgicas<sup>237</sup>.

Entre os mais de 100 estudos publicados sobre o assunto, apenas 14 eram randômicos e incluíram lactentes nascidos a termo, e nestes foi comparado o uso conjunto dessas fórmulas com o aleitamento materno ou com as fórmulas poliméricas infantis. Não houve evidência de que as fórmulas hidrolisadas poderiam ser mais benéficas do que o leite materno. Nos estudos com lactentes de alto risco para doenças alérgicas que não puderam receber amamentação exclusiva por quatro a seis meses de vida houve apenas discreta evidência de que a dermatite atópica poderia ser retardada ou prevenida pelo uso de fórmulas parcial ou extensamente hidrolisadas, em comparação às fórmulas infantis habituais<sup>237</sup>.

As fórmulas de soja não devem ser recomendadas para a prevenção de alergias.

**Tabela 14**

Fórmula infantil para lactentes e de seguimento para lactentes e/ou crianças de primeira infância à base de proteína hidrolisada de arroz

Nome comercial Fabricante	Novamil Rice Biolab	
Apresentação	400 g	
Reconstituição habitual	1 medida rasa de pó (4,5 g) para 30 mL de água morna previamente fervida	
Proteínas (g/100 mL)	1,8	
Gordura (g/100 mL)	3,4	
Carboidrato (g/100mL)	7,4	
<b>Eletrólitos e minerais (100 mL)</b>		
Magnésio, mg	6,1	
Cálcio, mg	61	
Fósforo, mg	34	
Ferro, mg	0,8	
Kcal/100 mL	68	
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Não referido	

**Tabela 15**

Fórmulas infantis para lactentes e de seguimento à base de soja

Nome comercial Fabricante	NAN Soy Nestlé	Aptamil Soja 2 Danone
Apresentação	800 g	400 g e 800 g
Reconstituição habitual	1 medida rasa (4,4 g de pó) para cada 30 mL de água morna previamente fervida	1 colher-medida rasa (4,6 g de pó) para cada 30 mL de água morna previamente fervida
Proteínas (g/100 mL)	1,8	1,7
Fonte proteica	Proteína isolada de soja enriquecida com L-Metionina	Proteína isolada de soja
Gordura (g/100 mL)	3,4	3,2
Fonte de gordura	100% gordura vegetal (oleína de palma, óleos de soja e coco)	100% gordura vegetal (óleos de palma, girassol, canola e coco)
Carboidrato (g/100 mL)	7,2	7,6
Fonte de carboidrato	100% Maltodextrina	100% Maltodextrina
<b>Eletrólitos e minerais (100 mL)</b>		
Magnésio, mg	7,9	4,8
Cálcio, mg	70	66
Fósforo, mg	46	37
Ferro, mg	0,7	1,2
Kcal/100 mL	67	68
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	169	200

**Tabela 16**

Pó para preparo de bebida de soja

Nome comercial Fabricante	Milnutri Pronutra+ Soja Danone
Apresentação	800 g
Reconstituição habitual	6 colheres-medida ou 3 colheres de sopa (aproximadamente 28 g) em 180 mL de água morna ou fria
Proteínas (porção de 28 g)	3,4
Fonte proteica	Proteína de soja
Gordura (porção de 28 g)	6,2
Fonte de gordura	Óleos vegetais (óleos de palma, colza, coco, girassol com alto teor de oleico, milho e girassol)
Carboidrato (porção de 28 g)	16
Fonte de carboidrato	Maltodextrina
Eletrólitos e minerais (porção de 28 g)	
Magnésio, mg	Não consta
Cálcio, mg	190
Fósforo, mg	96
Ferro, mg	2,8
Kcal por porção (28 g)	134
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	Não referido

**Tabela 17**

Iogurtes à base de soja (composição para 100 mL)

Nome comercial Fabricante	Naturis soja Batavo	Vida Veg soja (contém Stévia) Vida Veg	Soja Light (contém sucralose) Verde Campo
Energia, kcal	81,1	59	57,5
Carboidratos, g	13,3	9,5	9
Proteínas, g	3	2,2	2,4
Gorduras totais, g	1,77	1,3	1,3
Cálcio, mg	150	161	150

**Tabela 18**

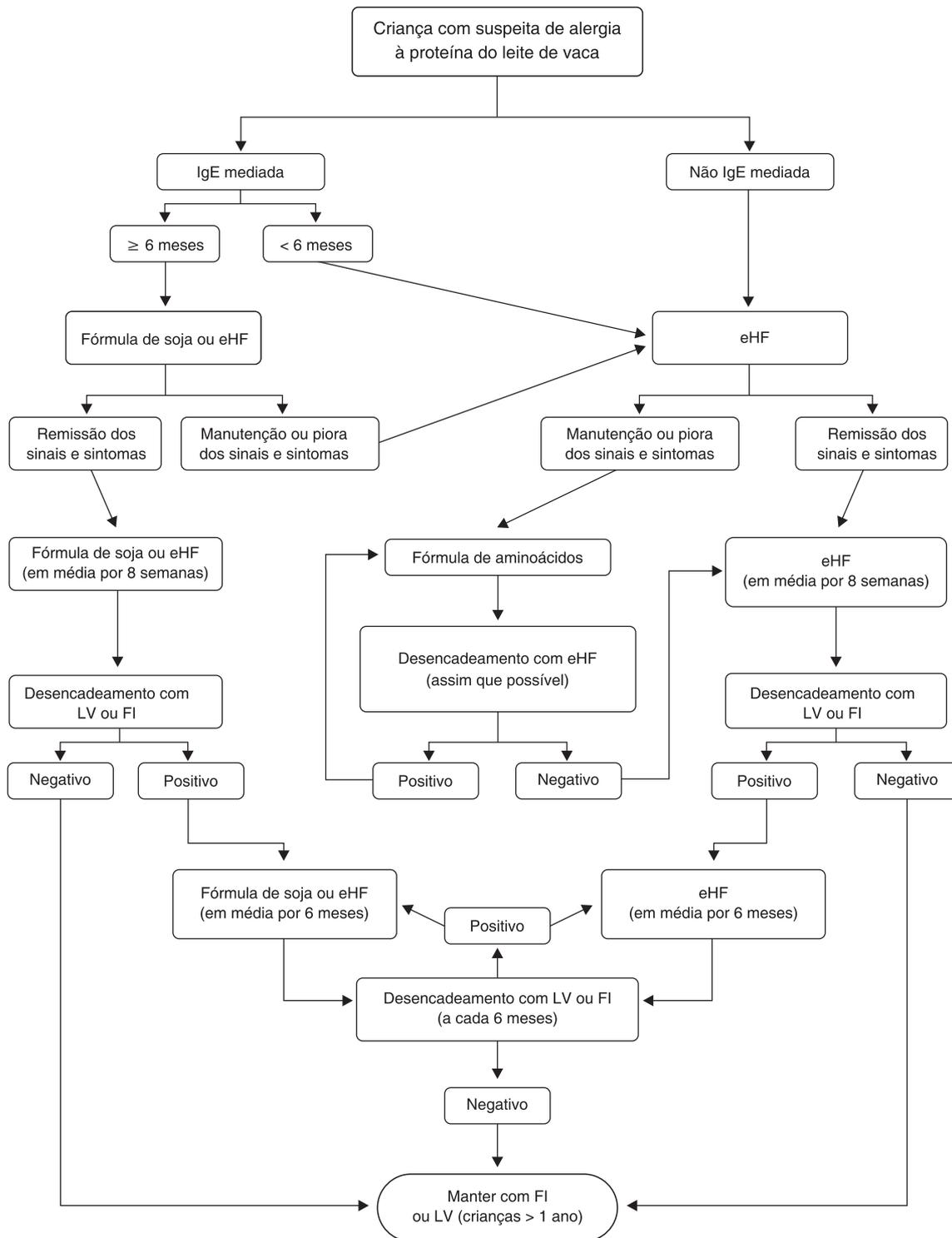
Bebidas à base de soja (composição para 100 mL)

Nome comercial Fabricante	Ades Original Unilever	Purity Original Cocamar	Shefa Original Shefa	Soy Original Ovelbra	Alimento à base de soja Líder	Naturis Soja Original Batavo	Mais Vita Original Yoki
Energia, kcal	34,5	34	45	41,5	45	39	51
Carboidratos, g	2,4	2,6	5,5	4,6	6	4,5	5
Proteínas, g	2,6	2,2	2,6	2,5	2,5	2,6	2,5
Gorduras totais, g	1,5	1,6	1,5	1,5	1,25	1,2	1,45
Cálcio, mg	120	137,5	120	120	60	120	120

**Tabela 19**  
Alimentos à base de soja enriquecidos com cálcio (composição para 100 mL)

Nome comercial	Soymilk natural	Soymilk saborizado	Soymilk ômega	Supra Soy sem lactose original	Supra Soy sem lactose saborizado	Soy Natu's original	Soymix original	Soylait original	Alimento de soja original	Alimento de soja saborizado
	Ovelbra	Ovelbra	Ovelbra	Josapar	Josapar	Natu's	Svili	Jasmine	Taeq	Taeq
Preparo (p/ 100 mL de água)	1,5 CS cheia (15 g)	2 CS rasas (20 g)	1 CS cheia (13 g)	1 CS cheia (13 g)	1 CS cheia (15 g)	1,5 CS cheia (15 g)	1,5 CS cheia (15 g)	1,5 CS cheia (17,5 g)	1,5 CS cheia (15 g)	1,5 CS cheia (15 g)
Energia, kcal	73	90,7	57,5	62	62	57	56,5	77,5	50	50
Carboidratos, g	6	11,3	5,5	5	7,5	10	11	10	9	9
Proteínas, g	3,7	3,5	4	3,5	3,3	2,1	1,9	3,25	3,5	3,5
Gorduras totais, g	3,7	3,5	4,1	3	2,1	1	0,95	2,7	0	0
Cálcio, mg	120,5	156,7	150	143,5	216,5	não referido	126	75	150	150
Ferro, mg	0,9	1,2	não referido	1,8	2	não referido	0,36	0,31	não referido	não referido

CS = colher de sopa.



eHF = fórmula extensamente hidrolisada à base da proteína do leite de vaca, FI = fórmula infantil à base de proteína do leite de vaca, LVI = leite de vaca integral.

\* O tempo médio de oito semanas pode variar na dependência das manifestações clínicas e da gravidade do cada caso.

**Considerações para lactentes:** lactentes menores de seis meses, com sintomas e em aleitamento, excluir produtos lácteos da dieta materna e manter o aleitamento! Para as que não estão amamentando, mas quiserem e puderem, deve-se orientar sempre a relactação e a exclusão do alérgeno da dieta materna.

**Figura 2**

Fluxograma para abordagem de crianças menores de dois anos e com suspeita de alergia às proteínas do leite de vaca

**Tabela 20**

Alimento para situações metabólicas especiais para nutrição enteral/oral para crianças de 3 a 10 anos

Nome comercial Fabricante	Neoforte Danone
Apresentação	400 g
Reconstituição habitual	3 colheres de medida para 90 mL de água (cada colher medida corresponde a 8,2 g de Neoforte)
Proteínas (g/100 mL)	3,5
Fonte proteica	100% aminoácidos livres
Gordura (g/100 mL)	4,6
Fonte de gordura	Óleos vegetais (TCM 35%)
Carboidrato (g/100 mL)	11
Fonte de carboidrato	Xarope de glicose 86% (fonte de maltodextrina) e sacarose 14%
Eletrólitos e minerais (100 mL)	
Magnésio, mg	17
Cálcio, mg	118
Fósforo, mg	80
Ferro, mg	1,6
Kcal/100 mL	100
Osmolalidade (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	650

As evidências científicas atuais com base em estudos randômicos avaliando os benefícios da introdução precoce de alérgenos alimentares não suportam a modificação na norma vigente de início da alimentação complementar a partir do sexto mês de vida, sem restrição na introdução dos alimentos potencialmente alergênicos (p. ex. ovo, peixe e trigo), independentemente do risco familiar de atopias<sup>236</sup>.

### Agradecimentos

Agradecemos às nutricionistas Renata Magalhães Boaventura e Julia Rosental de Souza Cruz pela colaboração na revisão das fórmulas alimentares.

### Referências

1. Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:241-57.
2. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):39-52.
3. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1381-91.
4. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2271-9.
5. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:379-86.

6. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein enterocolitis syndrome. *Curr Opin Clin Allergy Immunol.* 2014;14:222-8.
7. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(4):411-8.
8. Lozinsky AC, Morais MB. Colite eosinofílica em lactentes. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:16-21.
9. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnostic and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-9.
10. Beyer K, Teuber SS. Food Allergy diagnostic: scientific and un-proven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:261-6.
11. Crespo JF, James JM, Rodrigues J. Diagnosis and therapy of food allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2004;48:347-55.
12. Keller Franco A, Oselka Sarni R, Carvalho Mallozi M, Solé D. Body Mass Index and skin reactivity to histamine and Dermatophagoides pteronyssinus in children and adolescents followed in a pediatric allergy service. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(3):110-13.
13. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy.* 1983;38:167-72.
14. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:435-41.
15. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:132-6.
16. Solé D, Silva LR, Rosário Filho NA, Sarni ROS, Pastorino AC, Jacob CMA, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007 - Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev bras alerg imunopatol.* 2008;31:64-89.
17. Franco JM, Pinheiro APSG, Vieira SCF, Barreto IDC, Gurgel RQ, Cocco RR, Solé D. Acurácia de concentrações de IgE séricas e de diâmetros de pápulas do teste cutâneo no diagnóstico de alergia ao leite de vaca. *J Pediatr (Rio J).* 2017 Sep 28. pii: S0021-7557(17)30059-1. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.022. [Epub ahead of print].
18. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
19. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(S23):1-250.
20. 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.* 2014;69:1008-25.
21. Mansouri M, Rafiee E, Darougar S, Mesdaghi M, Chavoshzadeh Z. Is the atopy patch test reliable in the evaluation of food allergy-related atopic dermatitis? *Int Arch Allergy Immunol.* 2018 Jan 13. doi: 10.1159/000485126. [Epub ahead of print]
22. 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.* 2014;134(5):1016-25.
23. Catherine Hammond C, Lieberman JA. Unproven diagnostic tests for food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018;38:153-63.
24. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006-21.
25. Santos AF, James LK, Bahnson HT, Shamji MH, Couto-Francisco NC, Islam S et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1249-56.
26. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Methods in Allergy/Immunology: Food Challenges, *J Allergy Clin Immunol.* 2017; doi:10.1016/j.jaci.2017.06.038.
27. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactions to food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(Suppl):S365-83.
28. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges in patients with immediate reactions to foods. *Allergy.* 2004;59(7):690-7.
29. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:399-404.
30. 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. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):57-161.
31. 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;44:642-72.
32. Greenhawt M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:465-72.
33. 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;55(2):221-9.
34. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in bovine protein allergy (BPA). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:26-32.
35. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *Allergy Clin Immunol.* 2001;107:185-90.
36. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:268-73.
37. Gushken AKF, Castro ABB, Pastorinho AC, Ciccione AC, Gonçalves RFF, Jacob CMA. Establishing a milk specific decision point in IgE mediated cow's milk allergy (CMA) patients from a tertiary pediatric Brazilian Center. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(44):176.
38. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy.* 2012;67:951-7.
39. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AKF, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy. Results from a specific population. *Allergol Immunopathol.* 2015;43(1):67-72.
40. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test wheal size for the out-come of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1220-6.
41. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:583-8.
42. Imai T, Yanagida N, Ogata M, Komata T, Tomikawa M, Ebisawa M. The Skin Prick Test is not useful in the diagnosis of the immediate type food allergy tolerance acquisition. *Allergol Int.* 2014;63:205-10.
43. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10:226-34.

44. Wuthrich B. Ambulatory oral provocation testing. *Hautarzt*. 1995;46:352-3.
45. Correa FF, Vieira MC, Yamamoto DR, Speridião PGL, Morais MB. Open Challenge for diagnosis of cow's milk protein allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:163-6.
46. 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.
47. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111:829-35.
48. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:647-53.
49. 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;139:1111-26.
50. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet*. 2001;385:1871-2.
51. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3 suppl. 3):S1-148.
52. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:341-6.
53. Thomas K, Herouet-Guichenev C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:1116-22.
54. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shref er WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7.
55. Kim J, Kim H, Park M, Choi J, Shim J, Kim M, et al. Diagnostic Decision points of specific IgE concentrations in korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):332-8.
56. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shref er WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:977-83.
57. Teuber SS. Hypothesis: the protein body effect and other aspects of food matrix effects. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;964:111-6.
58. Mofidi S, Bock SA (eds). *A health professional's guide to food challenges*. Fairfax (VA): Food Allergy and Anaphylaxis Network; 2005.
59. Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol*. 2010;3:345-54.
60. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy*. 2010;65:2-6.
61. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(4):414-20.
62. Bock SA, 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;82:986-97.
63. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's Milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2009;168:891-6.
64. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shref er WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7.
65. Kim J, Kim H, Park M, Choi J, Shim J, Kim M, et al. Diagnostic Decision points of specific IgE concentrations in korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):332-8.
66. Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, 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;35:213-33.
67. 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.
68. 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*. 2013;41(2):94-101.
69. Be er OF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Coku ra H, Coku ra FÇ. Can fecal calprotectin level be used as a markers of inflammation in the diagnosis and follow-up of cow's milk protein allergy? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):33-8.
70. Merras-Salmio L, Kolho KL, Pelkonen AS, Kuitunen M, Mäkelä MJ, Savilahti E. Markers of gut mucosal inflammation and cow's milk specific immunoglobulins in non-IgE cow's milk allergy. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):8.
71. González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero JM. [Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(6):318-23.
72. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):476-481.e1
73. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:379-86.
74. Sampson HA, Furlong AM, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Symposium of the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:584-91.
75. Lockey RF, Kemp SF, Lieberman PL, Sheikh A. Anaphylaxis. in: Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M (eds). *World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy*. Update 2013. WAO; 2013:48-53.
76. Parlamán JP, Oron AP, Uspal NG, De Jong KN, Tieder JS. Emergency and Hospital Care for Food-Related Anaphylaxis in Children. *Hosp Pediatr*. 2016;6(5):269-74.
77. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
78. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-37.
79. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Bellamkonda VR, Nestler DM, et al. Temporal Trends in Epinephrine Dispensing and Allergy/Immunology Follow-up Among Emergency Department Anaphylaxis Patients in the United States, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;26. pii: S2213-2198(17)30474-9.
80. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32.
81. Simons FER, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.
82. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.

83. Sicherer SH, Simons FER; Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2017;139(3). pii: e20164006.
84. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1601-6.
85. Leonard SA. Baked Egg and Milk Exposure as Immunotherapy in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):32.
86. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20.e6.
87. Ruffner MA, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):54.
88. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
89. Keet CA, Wood RA. Emerging therapies for food allergy. *J Clin Invest.* 2014;124:1880-6.
90. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, et al. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-64.
91. de Kivit S, Tobin MC, De Meo MT, Fox S, Garsen J, Forsyth CB, et al. In vitro evaluation of intestinal TLR activation in preventing food allergic responses. *Clin Immunol.* 2014;154:91-9.
92. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:952-61.
93. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2562.
94. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo I, Aitoro R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10:742-50.
95. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Ver* 2013; CD006474.
96. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013;132:666-76.
97. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:580-2.
98. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013;163:771-7.
99. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1448-54.
100. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014;69:159-67.
101. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, et al. Probiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:465-73.
102. 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: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:S1-S58.
103. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *WAO J.* 2016;9:10.
104. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:468-75.
105. Sampson HA. Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:15-21.
106. Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:737-9.
107. Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;30-7.
108. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomized controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1297-304.
109. Bauer RN, Manohar M, Singh AM, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: Applications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:312-23.
110. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2017 Sep 27. doi: 10.1111/all.13319. [Epub ahead of print]
111. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007;62:1261-9.
112. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012;367:233-43.
113. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with post desensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:532-9.
114. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:444-50.
115. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:75-83.
116. Garcia Rodriguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gomez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1289-96.
117. Suárez-Fueyo A, Ramos T, Galán A, Jimeno L, Wurtzen PA, Marin A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:130-8.
118. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:52-8.
119. Martorell A, Felix-Toledo R, Cerda-Mir JC, Martorell-Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:174-6.

120. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59:980-7.
121. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1662-72.
122. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:389-96.
123. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343-7.
124. Martorell A, de la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1297-304.
125. Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr*. 2013;102:172-6.
126. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1154-60.
127. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60:1320-2.
128. 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. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:363-74.
129. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy*. 2007;62:335-6.
130. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1273-81.
131. Fisher HR, Du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitization more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011;96:259-64.
132. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:292-300.
133. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1275-82.
134. Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1131-3.
135. Gorelik M, Narisety SD, Guerrero AL, Chichester KL, Keet CA, Bieneman AP, et al. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1283-92.
136. Calvani M, Giorgio V, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010;42:11-9.
137. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
138. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:984-97.
139. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39:12-19.
140. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:448-55.
141. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:376-81.
142. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:125-31.
143. Bégin P, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2295-302.
144. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:973-82.
145. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1165-7.
146. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006;61:1238-9.
147. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:640-6.
148. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-9.
149. Blanchard C, Simon D, Schoepfer A, Straumann A, Simon HU, et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosal Immunol*. 2012;5:267-76.
150. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1309-10.
151. Sampson HA, Leung DY, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1368-74.
152. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1-9.
153. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1103-10.
154. McGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:873-81.
155. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1622-4.

156. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1123-9.
157. Dahdah L, Ceccarelli S, Amendola S, Campagnano P, Cancrini C, Mazzina O, et al. IgE immunoabsorption knocks down the risk of food-related anaphylaxis. *Pediatrics*. 2015;136:1617-20.
158. Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:187-200.
159. Saenz SA, Siracusa MC, Monticelli LA, Ziegler CG, Kim BS, Brestoff JR, et al. IL-25 simultaneously elicits distinct populations of innate lymphoid cells and multipotent progenitor type 2 (MPPTy2) cells. *J Exp Med*. 2013;210:1823-37.
160. Leyva-Castillo JM, Hener P, Michea P, Karasuyama H, Chan S, Soumelis V, et al. Skin thymic stromal lymphopoietin initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat Commun*. 2013;4:2847.
161. Kim HY, Chang Y-J, Subramanian S, Lee H-H, Albacker LA, Matangkasombut P, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:216-27.
162. Howell MD, Parker ML, Mustelin T, Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy*. 2015;70:887-96.
163. Carvalho VO, Sole D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozzi MC, et al. Guia Prático de atualização em dermatite atópica Parte II: abordagem terapêutica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1:157-82.
164. Michaud B, Aroulandom J, Baiz N, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Candon S, et al. Casein-specific IL-4- and IL-13-secreting T cells: a tool to implement diagnosis of cow's milk allergy. *Allergy*. 2014;69:1473-80.
165. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Burks AW, Liu AH, Jones SM, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in na observational study (Consortium of Food Allergy Research) of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1077-83.
166. Zitnik SE, Rüschenclorf F, Müller S, Sengler C, Lee Y-A, Griffioen RW, et al. IL13 variants are associated with total serum IgE and early sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:551-5.
167. Gandhi, NA, Bennett, BL, Graham, NM, Pirozzi, G, Stahl, N, and Yancopoulos, GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35-50.
168. Burton OT, Noval Rivas M, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, et al. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity*. 2014;41:141-51.
169. Fiocchi A, Pecora V, Valluzzi RL, Fierro V, Mennini M. Use of biologics in severe food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:232-8.
170. Savage JH, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:196-203.
171. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:805-12.
172. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:492-9.
173. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child*. 1982;57:649-52.
174. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:473-6.
175. 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;161:482-7.
176. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:731-6.
177. 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*. 2013;110:284-9.
178. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1087-93.
179. Savage JH, Kaeding A, Matsui E, Wood R. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:683-6.
180. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:326-31.
181. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10:12.
182. Deschildre A, Elégbédé CF, Just J, Bruyère O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:610-20.14.
183. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE. Food Allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:S1-S68.
184. Thalasingam M, Lee BW. Fish and Shellfish Allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:152-161.
185. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-7.
186. Savage JH, Matsui E, Skripak JM, Wood R. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1413-7.
187. Keet C, Matsui E, Dhillion G, Lenehan P, Paterakis M, Wood R. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:410-5.
188. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1257-66.
189. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307.
190. Parrish CP, Kim EH, Bird JA. Interventional Therapies for the Treatment of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):77-88.
191. 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):642-72.
192. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014;73:1209-16.
193. 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*. 2016;9(1):35.
194. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Canani RB, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):2.
195. Maranhão HS, Ramos MRM, Cocco RR, Gomes RC. Alergia alimentar. In: Weffort VRS, Lamounier JA (coord.). *Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência*. 2.ed. Barueri: Manole; 2017. p. 673-83.

196. Sampson HA, McCaskill CM. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107:669-75.
197. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled oral food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561-7.
198. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346-9.
199. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003;111:1645-53.
200. Aguiar ALA, Maranhão CM, Spinelli LC, Figueiredo RM, Maia JMC, Gomes RC, et al. Avaliação clínica e evolutiva de crianças em programa de atendimento ao uso de fórmulas para alergia à proteína do leite de vaca. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31:152-8.
201. Kapoor G, Roberts Y, Bynoe M, Gaughan M, Habibi P, Lack G. Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. *Allergy*. 2004;59:185-91.
202. National Institutes of Health. Offices of Dietary Supplements. Nutrient recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI). Disponível em [https://ods.od.nih.gov/Health\\_Information/Dietary\\_Reference\\_Intakes.aspx](https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx). Acessado em: 07/2017.
203. Weber TK, Speridião PG, Sdepanian VL, Neto UF, Morais MB. The performance of parents of children receiving cow's milk free diets at identification of commercial food products with and without cow's milk. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):459-64.
204. ANVISA. Perguntas e Respostas sobre Rotulagem de Alimentos Alergênicos Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia para Alegações Gerência Geral de Alimentos. Brasília/DF www.anvisa.gov.br Julho de 2015. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/396679/Perguntas%20e%20Respostas%20sobre%20Rotulagem%20de%20Alimentos%20Alerg%C3%A9nicos.pdf/dd699b1a-adc8-4bba-9971-7c2813b2394b>. Acessado em: 08/2017.
205. ANVISA. Resolução ANVISA/DC Nº 26 DE 02/07/2015. Disponível em <https://www legisweb.com.br/legislacao/?id=286510>. Acessado em: 08/2017.
206. Oldaeus G, Bradley CK, Bjorksten B, Kjellman NI. Allergenicity screening of "hypoallergenic" milk-based formulas. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:133-5.
207. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) / Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child*. 1999;81:80-4.
208. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cows milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:577-85.
209. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;134:27-32.
210. Seidman EG, Singer S. Therapeutic modalities for cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:104-11.
211. Muraro MA. Soy and other protein sources. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:85-90.
212. Kemp A. Hypoallergenic formula prescribing practices in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:191-5.
213. National Toxicology Program of US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on soy infant formula. Disponível em [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/genistein-soy/soyformula/soymonograph2010\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/genistein-soy/soyformula/soymonograph2010_508.pdf). Acessado em: 08/2017.
214. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:909-10.
215. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003;111:1601-8.
216. Lins MGM, Horowitz MR, Silva GAP, Motta MEFA. Teste de desencadeamento alimentar oral na confirmação diagnóstica da alergia à proteína do leite de vaca. *J. Pediatr (Rio J)*. 2010;86:285-9.
217. Petrus NC, Schoemaker AF, van Hoek MW, Jansen L, Jansen-van der Weide MC, van Aalderen WM, et al. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr*. 2015;174:759-65.
218. Morais MB, Spolidoro JV, Vieira MC, Cardoso AL, Clark O, Nishikawa A, Castro AP. Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-effective? *J Med Econ*. 2016;19:1207-14.
219. Guest JF, Yang AC, Oba J, Rodrigues M, Caetano R, Polster L. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula in managing infants with cow's milk allergy in Brazil. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:629-39.
220. Medeiros LCS, Speridião PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:363-70.
221. Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk -intolerant patients. *Allergy*. 2000;55:574-9.
222. Jones M, Campbell KA, Duggan C, Young G, Bousvarou A, Higgins L, et al. Multiple micronutrient deficiencies in a child fed on elemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:602-5.
223. Isolauri E, Siitaa Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*. 1998;132:1004-9.
224. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:183-9.
225. Sampson HA. Food Allergy Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:717-28.
226. Rigal N, Reiter F, Morice C, De Boissieu D, Dupont C. Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet of food neophobia. *Arch Pediatr*. 2005;12:1714-20.
227. Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:S91-96.
228. Polloni L, Schiff S, Ferruzza E, Lazzarotto F, Bonaguro R, Toniolo A, et al. Food allergy and attitudes to close interpersonal relationships: an exploratory study on attachment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):458-63.
229. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):497-502.
230. Shanahan L, Zucker N, Copeland WE, Costello EJ, Angold A. Are children and adolescents with food allergies at increased risk for psychopathology? *J Psychosom Res*. 2014;77(6):468-73.
231. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2ª ed., 1. reimpr. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
232. 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-na international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:26.

233. Dreborg MA. Dietary prevention of allergic diseases on infants and small children. Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Part II: Evaluation for methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:103-307.
234. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000133.
235. Luccioli S, Zhang YT, Verrill L, Ramos-Valle M, Kwegyir-Afful E. Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age. *Pediatric.* 2014;134:S21-S28.
236. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of Tolerance Induction. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(suppl 2):7-24.
237. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i974.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: sole.dirceu@gmail.com ou dirceu.sole@unifesp.br