



Congresso PIBIC Cnpq Unicamp
Aluna Rafaela Mora (2019-2020)

Projeto/ Título: Análise Clínica, Laboratorial e Evolutiva dos Testes de Provocação Oral para Leite Cozido, realizados em Pacientes Pediátricos com Alergia à Proteína do Leite de Vaca, HC Unicamp (2016 a 2018)

Autora: Rafaela Mora – Graduanda em Medicina – RA: 205047/ Processo - Beneficiário 124007/2019-8.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Gut Lopes Riccetto - Área de Alergia e Imunologia Pediátrica - Departamento de Pediatria - FCM Unicamp

Local de Execução: Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica e Serviço de Arquivo Médico (SAME)– Hospital de Clínicas – Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

Vigência: 2019- 2020

Introdução

Define-se alergia alimentar como reação de hipersensibilidade decorrente de resposta imunológica específica, geralmente IgE mediada, que ocorre de forma reprodutível, após a ingestão e/ou contato com determinado alimento. A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais comum de alergia alimentar na infância. O surgimento dos sintomas de APLV ocorre durante o primeiro ano de vida para a maioria dos pacientes. Em geral, a APLV tem bom prognóstico, com taxa de resolução de 52% aos 5 anos e 79% aos 16 anos. O diagnóstico deve ser baseado na correlação dos resultados com a clínica apresentada. A ferramenta diagnóstica mais fidedigna para a APLV e outras alergias alimentares é o Teste de Provocação Oral (TPO), onde o paciente ingere, após período adequado de dieta de exclusão e sob supervisão médica, o alimento suspeito, a fim de flagrar uma reação alérgica. O TPO também é útil na determinação da aquisição de tolerância natural ao alimento causador da alergia. O TPO pode ser realizado tanto para leite de vaca contendo proteína intacta quanto para leite de vaca cozido (*Baked*). Se negativo, permite liberação da ingestão de leite contendo proteína

intacta (fórmula láctea comum ou leite integral) ou de alimentos *Baked*. O uso cotidiano de produtos *Baked* é vantajoso por permitir aumentar o repertório alimentar da criança, com impacto positivo na nutrição e na qualidade de vida. Além disso, há alguns estudos que apontam para a possibilidade de que a ingestão diária de alimentos *Baked* possa possibilitar aquisição de tolerância mais rápida para leite com proteína intacta. No caso de TPO positivo, o paciente deve ser mantido em dieta de exclusão. O TPO deve ser repetido, quando oportuno, para verificar aquisição ou não de tolerância alimentar.

Métodos: Estudo tipo série de casos, descritivo, retrospectivo. Foram incluídos 22 pacientes com diagnóstico de Alergia a Proteína de Leite de Vaca (APLV), submetidos à Testes de Provocação Oral (TPO) para leite cozido (*Baked*) conforme protocolo médico estruturado. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Unicamp CAAE 65392017.9.0000.5404/ Parecer 2.307.771/ 30.09.2017. Os TPOs foram realizados em sala específica para este fim, no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas Unicamp HC Unicamp, nos anos de 2016 a 2018.

Resultados

Com relação às características epidemiológicas observadas, o grupo estudado foi composto por 13/22 (59,1%) de meninos e 9/22 (40,9%) de meninas. A idade no momento do TPO *Baked* variou de 17 a 138 meses (média 62,9 meses \pm 32,28; mediana: 51,5 meses). Com relação às características clínicas desses pacientes, observou-se que a idade à primeira manifestação de sintomas de APLV variou de 1 a 24 meses (média: 6,1 \pm 5,2 meses; mediana: 5 meses). Portanto 20/22 (90,9%) apresentaram sintomas iniciais antes dos 12 meses de idade; somente 2/22 (9%) apresentaram sintomas iniciais entre 12 e 24 meses de idade. Com relação às primeiras manifestações de APLV, observou-se que 9/22 (40,9 %) pacientes apresentaram reações anafiláticas (dois ou mais sistemas comprometidos, aqui descritos como comprometimento concomitante de pele, trato gastrointestinal e trato respiratório) ; 13/22 (59,1 %) apresentaram sintomas restritos a um único órgão - 6/22 (27,3 %) relativos à pele (urticária/ angioedema/ dermatite atópica); 5/22 (22,7 %) relativos ao trato gastrointestinal (diarreia/vômitos) e 2/22 (9,1%) relativos ao trato respiratório (sibilância e tosse). Com relação ao alimento associado ao desencadeamento das manifestações iniciais, observou-se que este foi leite integral ou derivados de leite em 11/22 (50%) dos

pacientes; Fórmula de partida em 8/22 (36,4%) pacientes e aleitamento materno em 3/22 (13,6%) dos pacientes. Após as manifestações iniciais e até o momento do TPO *Baked*, 18/22 (81,8%) utilizaram fórmula láctea especial (fórmula extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos), 3/22 (13,6 %) mantiveram apenas o aleitamento materno e 1/22 (4,6 %) utilizou leite de soja. O tempo transcorrido entre os primeiros sintomas e o TPO *Baked* variou de 16 - 133 meses (média: $56,9 \pm 34,1$; mediana: 44,5 meses). Em relação aos exames complementares apresentados no momento do TPO *Baked*, observamos que nenhum dos 22 pacientes realizou *Prick test*. Quanto à dosagem de IgE Específica, 11/22 (50%) realizaram estes exames em outros serviços médicos; 5/22 (22,7%) realizaram IgE específica para leite de vaca (valor médio de 3,48 kU/l); 6 pacientes realizaram o exame combinado de IgE específica para caseína (valor médio 49,7 kU/l), alfa lactoalbumina (valor médio 13,9 kU/l) e beta lactoglobulina (valor médio 20 kU/l). Com relação aos resultados obtidos com TPO *Baked* e as características evolutivas dos pacientes, observamos que 18/22 (81,8%) apresentaram como resultado TPO negativo para *Baked* e 4/22 (18,2%) apresentaram como resultado TPO positivo para *Baked*. Os TPOs positivos se manifestaram como prurido (na língua, garganta, boca e pele); lesões de pele (eritema, pápulas, urticária), sintomas respiratórios (tosse, broncoespasmo, congestão nasal) e do trato gastrointestinal (dor abdominal e vômitos). Todos esses quadros foram controlados com administração de adrenalina, difenidramina, ondasetrona e corticoides, sem necessidade de medidas adicionais como internação em enfermaria ou terapia intensiva (Tabela 1). Para os TPOs *Baked* negativos, com reavaliação negativa sustentada após uma semana, foi liberado o consumo de pães, bolachas e massas contendo leite cozido (*Baked*). Para os TPOs positivos, manteve-se a dieta de restrição de leite e derivados. Até o momento da coleta dos dados, nenhum dos 22 pacientes foi submetido à novo TPO, seja para leite *Baked* ou leite integral. Não foram relatados eventos adversos ou reações anafiláticas após a realização do TPO *Baked* em nenhum dos 22 pacientes.

Tabela 1: características Clínicas e Laboratoriais de 22 pacientes submetidos à TPO Baked no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica HC Unicamp 2016-2018.

Resultado TPO	Paciente	Sexo	Idade início dos sintomas (meses)	Alimento desencadeante	Sintomas iniciais	Dieta exclusão de	Tempo de dieta de exclusão (meses)	Dosagens de IgE previamente ao TPO Baked	Idade ao TPO Baked	Manifestações no TPO
Positivo	1 DLS	M	9	Fórmula de Partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	49	alfa:4,4 beta: 6	58	Prurido em língua, desconforto

								caseína: 54,5		respiratório leve - broncoespasmo e eritema de face. Realizados difenidramina, hidrocortisona e adrenalina.
	2 JSR	M	6	Derivado - Sorvete	Anafilaxia	Fórmula Especial	26	alfa: 21,16 beta: 10,6 caseína: 56,4	32	Vômitos, pápulas em face, congestão nasal e espirros. Realizados difenidramina e hidrocortisona e ondrasentona
	3 LVF	M	6	Fórmula de Partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	43	alfa: 47,7 beta: 43,8 caseína: 54,1	49	Tosse seca, prurido na garganta, e eritema em olhos e face. Realizados difenidramina, hidrocortisona e adrenalina.
	4 EBM	F	4	Fórmula de Partida	Edema de face	Aleitamento materno	80	alfa: ND beta: 50,2 caseína> 100	84	Prurido oral e em dorso. Urticaria em face, dor abdominal e congestão nasal. Realizados difenidramina, hidrocortisona e adrenalina.
Negativo	1 CMCS	M	1	Derivado - sorvete	Anafilaxia	Fórmula especial	56	alfa: 8,1 beta: 9,29 caseína: 33,4	57	Nenhuma
	2 CEPB	M	16	Leite integral	TGI (diarreia, vômitos e dor abdominal)	Fórmula especial	53	NR	69	Nenhuma
	3 DFO	M	4	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	29	NR	33	Nenhuma
	4 DESS	M	24	Derivado de leite	Edema periorbitário	Leite de soja	93	Leite de vaca 1,09	117	Nenhuma
	5 FMMA	M	8	Fórmula de partida	Exantema generalizado	Fórmula especial	46	Leite de vaca 2,08	54	Nenhuma
	6 GHVO	M	4	Fórmula de partida	Cólica e Diarréia	Fórmula Especial	21	NR	25	Nenhuma
	7 IRT	M	6	Leite Integral	Urticária e Angioedema	Aleitamento materno	82	Leite de vaca 12,7	88	Nenhuma
	8 JLM	M	8	Derivado de leite - iogurte	Anafilaxia	Fórmula especial	119	alfa:2,6 beta: 0,3 caseína: 0,2	127	Nenhuma
	9 LBSO	M	5	Leite integral	TGI (diarreia e vômitos)	Fórmula especial	28	NR	33	Nenhuma
	10 LEES	M	5	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula especial	133	LV 0,97	138	Nenhuma
	11 KVS	F	1	Leite Integral	Urticária e Angioedema	Fórmula especial	16	NR	17	Nenhuma
	12 BOC	F	3	Leite materno	DA	Fórmula especial	84	NR	87	Nenhuma
	13 ECG	F	5	Derivado de leite - iogurte	Anafilaxia	Fórmula especial	43	NR	48	Nenhuma
	14 JOC	F	5	Leite integral	Tosse e chiado	Fórmula especial	30	NR	35	Nenhuma
	15 LPL	F	1	Derivado de leite -	Sibilância	Fórmula especial	31	LV 0,59	32	Nenhuma

				Fórmula láctea						
16 MRL	F	1	Leite materno	Vômitos e diarreia	Fórmula especial	37	NR	38	Nenhuma	
17 RMSC	F	8	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula especial	122	NR	130	Nenhuma	
18 YMOMV	F	1	Leite materno	Diarréia e vômitos	Fórmula especial	32	NR	33	Nenhuma	

Conclusões

O presente estudo permitiu avaliar de forma consistente as características epidemiológicas e clínicas dos 22 pacientes submetidos a TPO *Baked* em um serviço universitário. Houve, entretanto, impossibilidade de avaliação correta entre os níveis prévios de IgE específicas para leite de vaca no grupo estudado, dada à baixa porcentagem de exames realizados. Visto que houve expressiva quantidade de TPOs *Baked* negativos, possibilitando a ampliação da dieta para muitos pacientes, estratégias que permitam realização de maior quantidade de TPOs *Baked* e também TPO para leite contendo proteína intacta são desejáveis, do ponto de vista da qualidade de vida dos pacientes e também para a viabilidade econômica dos serviços de saúde.

Referências Bibliográficas:

- Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):69-71.e2.
- Barbosa CPG, Castro APM, Yonamine GH, Gushken AKF, Beck CML, Macedo PRC et al. Baked milk tolerant patient: Is there any special feature? *Allergol Immunopathol (Madr)*2017; 45(3): 283- 9.
- Efron A, Zeldin Y, Gotesdyner L, Stauber T, Maoz Segal R, Binsosn *et al.* A Structured Gradual Exposure Protocol to Baked and Heated Milk in the Treatment of Milk Allergy. *J Ped,* 2018; 203: 204-9
- Esmailzadeh H, Alyasin S, Haghghat M, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):747-53.
- Robinson ML; Lanser BJ. The Role of Baked Egg and Milk in the Diets of Allergic Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38(1): 65-79.