

NORMA DGS

NORMA CLÍNICA: 003/2024

Abordagem Diagnóstica e de Tratamento à Pessoa com Alergia ao Leite de Vaca

PUBLICAÇÃO: 26 de junho de 2024

PALAVRAS-CHAVE: Alergia, Leite de Vaca, Diagnóstico, Tratamento

www.dgs.pt

003/2024 de 26 de junho

Abordagem Diagnóstica e de Tratamento à Pessoa com Alergia ao Leite de Vaca

A presente Norma foi elaborada no Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, com a colaboração do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.

Painel de Peritos:

André Moreira (Coordenador Científico); Helena Monteiro; José Vilelas; Jorge Amil Dias; Maria do Céu Espinheira; Renata Barros; Rute Teixeira; Sylvia Jacob; Susana Almeida; Tiago Azenha Rama.

Auscultação:

Direção Executiva do SNS, I.P., ACSS, I.P., SPMS, E.P.E, INFARMED, I.P., Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, Ordem dos Enfermeiros e Ordem dos Farmacêuticos.

Revisão Científica:

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas (criada pelo Despacho n.º 8468/2015 de 3 de agosto de 2015).

Os peritos envolvidos na elaboração da presente norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

normas@dgs.min-saude.pt

NORMA CLÍNICA^a

1. A Alergia ao Leite de Vaca (ALV) que no âmbito da presente norma inclui o conceito clássico de “alergia às proteínas do leite de vaca”, não deve ser confundida com a intolerância à lactose, cuja sintomatologia típica inclui um ou mais dos seguintes sintomas: fezes moles e aquosas, distensão e dor abdominal, flatulência e náuseas, que melhoram com a ingestão de leite sem lactose, verificando-se tolerância a outros alimentos derivados do leite de vaca, com baixo teor ou isentos de lactose (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽¹⁻²⁾
2. Deve considerar-se a suspeita clínica de ALV, em todas as pessoas que apresentem um ou mais dos sintomas a seguir referidos, se associados temporalmente à ingestão do leite de vaca ou seus derivados (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽³⁾:
 - a) Imediatos (até cerca de 2 horas após a ingestão/contacto):
 - i. mucocutâneos (eritema/*flushing*, prurido, urticária e, ou angioedema);
 - ii. respiratórios (rinorreia, estertores, congestão nasal, pieira, tosse e dispneia);
 - iii. gastrointestinais (vómitos e diarreia);
 - iv. cardiovasculares (hipotensão, taquicardia, síncope, choque) de forma isolada em associação com sintomas de diferentes sistemas orgânicos ou unicamente cardiovasculares (anafilaxia).
 - b) Não imediatos (2 a 48 horas após a ingestão/contacto):
 - i. mucocutâneos (eritema/*flushing*, exantema não específico, prurido, eczema atópico);
 - ii. gastrointestinais (refluxo gastroesofágico, vómitos e diarreia, fezes muito moles e frequentes, sangue ou muco nas fezes, cólica, recusa alimentar, obstipação, ou fezes normais, com esforço defecatório excessivo, ou eritema perianal).
3. Em pessoas com suspeita ALV, recomenda-se que a história clínica alergológica detalhada seja a primeira etapa, uma vez que permite a identificação do possível mecanismo

^a A presente Norma adopta a classificação de evidência e graus de recomendação segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia.

implicado na ALV, e orienta a interpretação dos resultados dos meios complementares de diagnóstico (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽³⁾.

a) A história clínica alergológica detalhada deve incluir:

i. Alimento(s) suspeito(s) (leite/derivados como a manteiga, queijo, iogurtes).

ii. Processamento:

(i) Leite em natureza, fervido, assado;

(ii) Outros alimentos lácteos (manteiga, queijo, iogurtes);

(iii) Receitas/preparações culinárias e alimentos processados.

iii. Via de exposição: ingestão, inalação, contacto cutâneo.

iv. Intervalo de tempo entre a ingestão e a reação.

v. Quantidade ingerida.

vi. Alimentos ingeridos concomitantemente.

vii. Cofatores:

(i) Anti-inflamatórios não esteroides;

(ii) Exercício;

(iii) Bebidas alcoólicas;

(iv) Stress emocional/ansiedade;

(v) Infecção;

(vi) Período pré-menstrual;

(vii) Disrupção do ritmo circadiano.

b) O índice CoMiSS (*Cow's Milk-related Symptom Score* - CoMiSS™) pode ser utilizado para auxiliar o diagnóstico de alergia em lactentes (Anexo I, Quadro 1). Uma pontuação igual ou superior a 10 pontos torna mais provável o diagnóstico, embora este índice não dispense a avaliação com prova de eliminação temporária da proteína do leite de vaca da dieta⁽⁴⁾.

4. Em pessoas com ALV não mediada por IgE e com sintomas ligeiros a moderados, tais como cólicas abdominais, obstipação ou diarreia, intermitentes e autolimitados, está indicado que o diagnóstico seja estabelecido se os sintomas desaparecerem entre 2 a 6 semanas após a evicção estrita de leite de vaca e derivados e se reaparecerem após a reintrodução (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽⁵⁾.

a) Nestes casos a reintrodução do leite de vaca na dieta pode ser feita no domicílio (Anexo II).

5. Nas pessoas com suspeita de ALV mediada por IgE, os testes recomendados em primeira linha para a avaliação diagnóstica são os testes cutâneos e, ou determinação de IgE específica (Nível Evidência A, Grau Recomendação I)⁽³⁾.
 - a) A determinação da sensibilização pode ser efetuada através de:
 - i. Testes por picada (com extratos comerciais de leite de vaca) e, ou picada-picada (com leite de vaca em natureza), ou;
 - ii. Doseamento de IgE específica para a fonte alergénica (leite de vaca) e, ou para monocomponentes moleculares (caseína [Bos d 8], β -lactoglobulina [Bos d 5], α -lactoalbumina [Bos d 4]).
 - b) Estes testes devem ser realizados em serviços hospitalares com experiência no diagnóstico e tratamento da alergia alimentar.
6. A prova de provocação oral é recomendada para confirmar ou excluir o diagnóstico quando persistirem dúvidas acerca da relevância clínica da sensibilização mediada por IgE e/ou para avaliar o limiar de tolerância (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)^(3, 5).
 - a) Após prova de provocação oral negativa, deve ser promovida a ingestão de leite de vaca/derivados com processamento e dose (de proteína) semelhantes aos tolerados durante a prova (Nível Evidência C, Grau Recomendação IIa)^(3, 5).
7. Recomenda-se que as pessoas com suspeita clínica forte de ALV mediada por IgE sejam referenciadas a serviços hospitalares com experiência na realização de provas de provocação, e de protocolos de aferição de tolerância (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽³⁾.
8. A realização de testes de intolerância (doseamento de IgG ou IgG4 específicas), epicutâneos, intradérmicos e de testes de transformação linfocitária não é recomendada na avaliação diagnóstica da ALV, por falta de validação científica (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)^(3, 6).
9. Recomenda-se que o tratamento da pessoa com ALV, se inicie com a evicção do leite de vaca e seus derivados da dieta, sendo que o tempo de exclusão destes alimentos varia de acordo com o mecanismo imunológico envolvido e com a apresentação clínica (Nível Evidência C, Grau

Recomendação I)⁽⁵⁾:

- a) Na ALV não mediada por IgE, com apresentação ligeira a moderada, a tolerância ocorre habitualmente num período de 3-6 meses de exclusão;
- b) Na ALV não mediada por IgE com apresentação grave/síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares (do inglês *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome*, FPIES), a tolerância ocorre habitualmente após 12 meses de exclusão:
 - i. Perante uma resposta desfavorável à reintrodução do leite de vaca na dieta, a avaliação da tolerância deve ser novamente efetuada 6 meses depois.

10. Para os lactentes com diagnóstico de ALV sob aleitamento materno, se necessário, deverá ser prescrita uma fórmula hipoalergénica (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽⁵⁾:

- a) A escolha do tipo de fórmula hipoalergénica deve ser feita essencialmente com base na gravidade dos sintomas apresentados:
 - i. Fórmulas extensivamente hidrolisadas (FEH): para reações ligeiras a moderadas mediados por IgE, por ex. urticária, angioedema labial/periorbitário e a maioria dos sintomas gastrointestinais;
 - ii. Fórmulas de aminoácidos ou elementares (FAE): para reações graves, com atraso crescimento, sintomatologia multissistémica (gastrointestinal, cutâneo, respiratório) e múltiplas alergias alimentares.
- b) Apenas a prescrição inicial de FAE deve ser realizada em instituição hospitalar com experiência no diagnóstico e tratamento da alergia alimentar e por médicos das especialidades de Pediatria, Gastreenterologia Pediátrica ou Imunoalergologia. Sem prejuízo das prescrições subsequentes serem realizadas pelo médico assistente do doente, a revisão anual da necessidade desta prescrição deve voltar a ser realizada numa instituição hospitalar.

11. Nos lactentes com ALV, a utilização de outras fórmulas infantis/bebidas lácteas não está indicada (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽⁵⁾.

12. Recomenda-se que a diversificação alimentar das crianças com ALV siga as recomendações energéticas e nutricionais preconizadas para a idade, assegurando a exclusão apenas dos alimentos

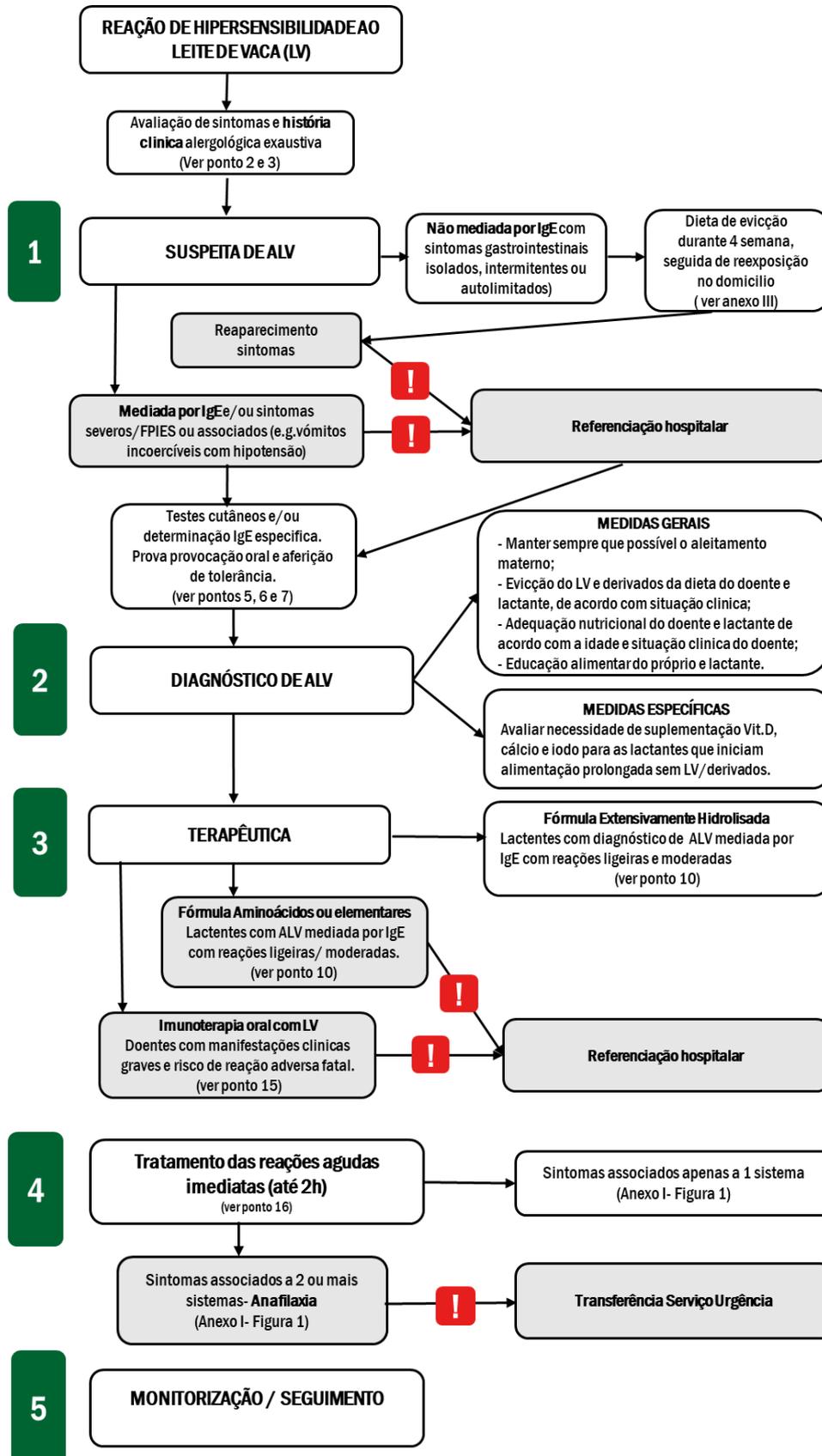
e receitas que contenham leite de vaca e derivados (Anexo III) (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)^(5, 7).

13. As mães de lactentes com diagnóstico de ALV não mediada por IgE sob aleitamento materno exclusivo, têm indicação para continuar a amamentar enquanto seguem uma prova terapêutica com alimentação isenta de proteína de leite de vaca por um período de 4 semanas (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)^(5, 8).
14. Para as mães que amamentem e que iniciem uma alimentação prolongada sem leite de vaca e derivados, pode ser considerada a suplementação em vitamina D, cálcio e iodo, quando as necessidades nutricionais não forem asseguradas através de uma alimentação diária saudável, equilibrada e diversificada (Nível Evidência C, Grau Recomendação I)⁽⁵⁾.
15. A imunoterapia oral com leite de vaca, nos doentes com ALV mediada por IgE, poderá ser considerada em doentes com manifestações graves, com risco de reação adversa fatal, devendo ser única e exclusivamente realizada em ambiente hospitalar, sob vigilância médica, em instituições com experiência na utilização desta terapia (Nível Evidência C, Grau Recomendação IIb)^(1, 3).
16. O tratamento agudo dos sintomas imediatos (até 2 horas) resultantes da ingestão de leite de vaca/derivados deve ter em consideração as seguintes orientações (Nível Evidência A, Grau Recomendação I)⁽⁶⁾:
 - a) Sintomas associados a um só sistema orgânico - resolvem, habitualmente, de forma rápida após a suspensão da ingestão do leite de vaca/derivados e da administração de anti-histamínicos H1, associados ou não a glicocorticóides, nas doses ajustadas ao peso e idade da pessoa (Anexo 1, Figura 1);
 - b) Sintomas associados a dois ou mais sistemas (Anafilaxia) - a administração precoce de adrenalina por via intramuscular, na dose ajustada à idade e atendendo ao estado clínico, constitui a primeira linha de tratamento (Anexo 1, Figura 1):
 - i. Na sequência de um episódio de anafilaxia, o doente deve ser referenciado para observação em contexto de serviço de urgência.

17. As pessoas e, ou o representante legal devem ser informados sobre a situação clínica e esclarecidos sobre as suas dúvidas, incluindo os benefícios e efeitos secundários da abordagem diagnóstica e terapêutica, em todas as consultas.
18. Deve constar do processo clínico a decisão fundamentada da eventual impossibilidade da aplicação da presente Norma.
19. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique.

Rita Sá Machado
Diretora-Geral da Saúde

FLUXOGRAMA



ENQUADRAMENTO E RACIONAL

- A. A prevalência de alergia ao leite de vaca (ALV) situa-se nos 2,3%, sendo maior nas faixas etárias mais jovens⁽¹¹⁾. Está associada a um incremento nos custos de saúde de cerca de 1600€ por ano e por pessoa, para além de ser fonte de ansiedade para o doente e cuidadores⁽¹²⁾. Por outro lado, a evicção do leite de vaca, sem o devido acompanhamento médico, pode condicionar negativamente o equilíbrio nutricional da criança. Este impacto pode ser minimizado com a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas suportadas em recomendações atualizadas de boas práticas e na evolução do conhecimento científico, e que devem ser disponibilizadas a todas as pessoas em que haja suspeita de ALV ou diagnóstico de ALV confirmado.
- B. Neste sentido, nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012 de 26 de janeiro a Direção-Geral da Saúde, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, emite esta Norma para garantir uma utilização racional de recursos, uma prestação uniforme e integrada de cuidados de saúde baseados na melhor evidência científica disponível, e uma melhor qualidade de vida da pessoa com ALV e seus cuidadores.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- A. A alergia alimentar é uma reação adversa imune, reprodutível, causada por um alimento, que classicamente se divide numa resposta anómala mediada ou não pela imunoglobulina (Ig) E.^(3, 5). Apesar de distintas, a ALV é frequentemente confundida com a intolerância à lactose, que é rara em crianças com menos de 3 anos de idade, embora possa ocorrer de forma transitória no decurso de uma gastroenterite⁽¹⁾. Tratando-se de entidades cuja forma de apresentação é muitas vezes inespecífica, intensifica a importância de se proceder a uma abordagem diagnóstica clara e precisa, que minimize o número de pessoas clinicamente suspeitas e, ou de diagnóstico incorreto, assim como, alvo de dietas de evicção desnecessárias e potencialmente prejudiciais, com significativa repercussão familiar, económica e social.
- B. Clinicamente, a ALV pode manifestar-se de forma imediata, durante os primeiros minutos ou até duas horas após exposição, na hipersensibilidade mediada por IgE, ou de forma tardia, na hipersensibilidade não mediada por IgE, ou mediada por células, que se pode instalar horas a dias

após a ingestão. Pode ainda verificar-se a combinação destes mecanismos mediados por IgE e por células. A distinção entre estes três fenótipos depende da avaliação clínica⁽⁶⁾.

- C. A ALV pode associar-se a alergia a proteínas, ou raramente, a glícidos do leite de vaca. O leite de vaca contém cerca de 3 gramas de proteína por 100 ml, sendo a caseína (Bos d 8), a β -lactoglobulina (Bos d 5) e a α -lactoalbumina (Bos d 4) as mais frequentemente responsáveis pela ocorrência de ALV mediada por IgE. A alergia a outros componentes do soro, como a albumina sérica bovina (Bos d 6) ou imunoglobulinas bovinas (Bos d 7), é consideravelmente menos frequente. Igualmente, a ALV associada à galactose- α -1,3-galactose (um glícido também conhecido como alfa-gal) é muito pouco frequente, ainda que se possa manifestar com reações graves⁽⁹⁾.

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

- A. A ALV, caracteriza-se por uma reação adversa desencadeada por uma resposta imune específica e reproduzível após exposição às proteínas do leite de vaca, enquanto que a intolerância à lactose é causada por deficiência enzimática de lactase^(3, 5). A ALV e a intolerância à lactose, são situações diferentes, pelo que o diagnóstico assertivo e célere assume um importante impacto na qualidade de vida do doente. O diagnóstico da intolerância à lactose baseia-se na história clínica, sendo evidente uma relação entre a ingestão de alimentos contendo lactose e os sintomas manifestados, e que estão diretamente relacionados com a quantidade de lactose ingerida e não absorvida. A lactose não absorvida representa uma carga osmótica que promove a translocação de fluidos e eletrólitos para o lúmen digestivo promovendo a diminuição do pH fecal e a libertação de metano e hidrogénio por bactérias intestinais (especialmente no colon) o que justifica a flatulência, a distensão abdominal e as queixas algicas que se lhe associam⁽²⁾.
- B. As reações imediatas (até 2 horas) e não imediatas (entre 2 a 48 horas) da ALV podem manifestar-se com sinais e sintomas num ou mais dos seguintes sistemas: mucocutâneo, respiratório, gastrointestinal, cardiovascular e, ou nervoso. Podem também surgir sintomas não diretamente decorrentes de ingestão, como urticária de contacto, sintomas respiratórios após inalação de vapores da cozedura de alimentos que contenham proteínas do leite de vaca, ou da aerossolização decorrente de derramamento.

Como estes sintomas são muito comuns em outras patologias, o julgamento clínico é importante, sendo que é suficiente apenas um destes para levantar a suspeita de ALV^(3, 5).

C. A ALV está associada a sintomas inespecíficos e de intensidade variável, sendo que a base da suspeita diagnóstica resulta do seu correto reconhecimento na história clínica alergológica. A existência de manifestações gastrointestinais isoladas torna menos provável uma ALV mediada por IgE, sendo dispensável a realização de quaisquer exames auxiliares de diagnóstico na grande maioria destes casos. As manifestações clínicas cutâneas, respiratórias e cardiovasculares, associadas ou não a manifestações gastrointestinais, estão habitualmente associadas a mecanismos IgE mediados, tendo indicação para estudo complementar^(3,5). O índice CoMiSS aumenta a consciencialização de que os sintomas podem estar relacionados ao leite de vaca mas não é um teste diagnóstico⁽¹³⁾.

D. Se a história clínica sugerir ALV não mediada por IgE com sintomas ligeiros a moderados, o diagnóstico deve ser confirmado após eliminação do leite da dieta durante 4 semanas e posterior reintrodução. Em crianças que sofrem de eczema grave, sugere-se que o período de eliminação do leite possa ser de 6 a 8 semanas⁽⁵⁾. Nestas crianças cuja história clínica alergológica é compatível com ALV não mediada por IgE, e com reações ligeiras a moderadas, a reintrodução do leite de vaca na sua dieta pode ser realizada no domicílio (Anexo II).

A evicção do leite da dieta pode resolver ou melhorar significativamente os sintomas, e a sua reintrodução pode causar uma recorrência ou reação imediata, pelo que a reintrodução não deve ser feita em crianças com suspeita de alergia imediata mediada por IgE ou que tenham sofrido reações graves. Nestes casos devem ser referenciados a um serviço hospitalar com experiência no diagnóstico e tratamento da alergia alimentar⁽³⁾.

E. A avaliação da sensibilização face aos componentes do leite de vaca deve ser efetuada sempre que haja manifestações compatíveis com reações mediadas por IgE: manifestações mucocutâneas, respiratórias, gastrointestinais ou cardiovasculares que surgem até 2 horas após a ingestão de leite de vaca, ou derivados. O aparecimento de manifestações gastrointestinais isoladas (nomeadamente, vómitos e, ou diarreia) torna menos provável uma ALV mediada por IgE, sendo que a realização destes meios auxiliares de diagnóstico não está indicada nestes casos^(3, 5).

- F. A prova de provocação oral constitui-se como o meio auxiliar de diagnóstico padrão para o estabelecimento do diagnóstico de alergia ao leite mediada por IgE.

Nas situações em que o risco de ALV mediada por IgE seja baixo (história clínica pouco sugestiva, reação ligeira, ou ausência de sensibilização), pode optar-se pela realização de provas de provocação oral com leite de vaca pasteurizado em natureza, na dose recomendada para a ingestão consoante o peso e idade do doente.

Quando a suspeita é suscitada por reações fortemente sugestivas, em que os valores IgE específicos ao leite ou seus componentes sejam elevados e, ou em que a reação índice seja, aparentemente, grave, a prova de provocação deve ser efetuada com recurso ao leite fervido, ou assado (por exemplo, queques confeccionados com leite/manteiga) e a dose deve ser ajustada caso-a-caso. Nesta situação, deve ser ponderada a realização de provas de provocação de forma seriada e separada no tempo, com doses sucessivamente maiores de proteínas de leite de vaca, com o objetivo de aferir a aquisição de tolerância para doses crescentes.

Dado que a intolerância à lactose é frequente (particularmente, nos adultos) e completamente distinta da alergia, recomenda-se que, acima dos 3 anos de idade, as provas de provocação sejam realizadas com leite sem lactose, para evitar o aparecimento de diarreia ou dor abdominal que podem dificultar a interpretação da prova.

Nas situações em que a pessoa tolerou a ingestão de leite em natureza na dose recomendada para o seu peso e idade, deve ser liberalizada a ingestão deste e dos seus derivados.

Embora não seja possível estabelecer uma relação inequívoca entre a dose tolerada durante provas de provocação oral e em ambiente não controlado, a probabilidade de reação após ingestão de uma dose inferior é baixa. Assim, nas situações de maior risco em que a prova de provocação foi efetuada com recurso ao leite de vaca fervido/assado com o intuito de aferir a dose tolerada, deve ser promovida a ingestão da dose de proteína inferior à tolerada durante a prova e a forma de processamento térmico do leite de vaca deve ser a mesma⁽³⁾.

- G. Deve ser efetuada referenciação a serviços hospitalares com experiência em provas de provocação oral, para avaliação diagnóstica e tratamento de todos os casos em que tenha ocorrido uma reação alérgica sistémica (aguda ou tardia), suspeita clínica de reações mediadas por IgE, nomeadamente se com asma associada, atraso do desenvolvimento estaturo-ponderal ou reações gastrointestinais agudas graves.

A reexposição ao leite de vaca, em pessoas com alergia mediada por IgE pode causar manifestações

mais graves do que as verificadas na reação índice. Assim, e em oposição a situações específicas da alergia não mediada por IgE, a provocação deve ser efetuada em meio hospitalar, sob supervisão médica, em serviços com experiência na realização de provas de provocação e tratamento de anafilaxia. A reexposição no domicílio está contraindicada⁽³⁾.

- H. Não existe evidência que suporte o doseamento isolado de IgG ou subclasses de IgG4 para alimentos, no diagnóstico de alergia alimentar. A sua presença não é indicativa de alergia. Em contexto de investigação, os ratios de IgG/subclasses de IgG para um alérgeno específico e os níveis totais de IgE têm sido utilizados para avaliar as respostas imunes ao longo do tempo. Os testes epicutâneos têm sido utilizados em contexto de investigação, predominantemente no diagnóstico de alergia não mediada pela IgE. A falta de padronização e evidência clara faz com que a sua recomendação, na prática clínica seja limitada. Na alergia alimentar, os testes intradérmicos não estão recomendados devido à sua baixa especificidade, reações irritantes locais frequentes e risco de reações sistémicas⁽³⁾.
- I. Se os sintomas forem relevantes e, a ALV não mediada por IgE for provável, a eliminação diagnóstica do leite da dieta da criança, ou da mãe em caso de amamentação, deve ser iniciada por um período de tempo limitado. A duração de uma dieta de eliminação diagnóstica depende das manifestações clínicas e deve ser mantida pelo mais curto período possível para avaliar se os sintomas clínicos desaparecem ou não. Em doentes com reações gastrointestinais, em que para além da diarreia crónica e sangue nas fezes, se verifica atraso do crescimento estatura-ponderal, pode demorar 2 a 4 semanas até que se verifique uma resposta. Se não houver melhoria dos sintomas dentro destes prazos, o diagnóstico de alergia será improvável⁽⁵⁾.
- J. Existem fórmulas hipoalergénicas, que diferem entre si em relação à fonte de proteína (caseína vs proteína do soro), grau de hidrólise e presença/ausência de lactose. A escolha do tipo de fórmula hipoalergénica, dependerá da gravidade dos sintomas apresentados. Para os lactentes com diagnóstico de ALV que não estejam sob aleitamento materno exclusivo e que apresentem reações ligeiras a moderadas com sintomas imediatos (mediados por IgE), como por ex. urticária, angioedema labial/periorbitário e a maioria dos sintomas gastrointestinais ao leite de vaca, deve-se optar por uma fórmula extensivamente hidrolisada (FEH). Para as situações em que existem reações graves com atingimento multissistémico (gastrointestinal, cutâneo, respiratório), atraso do

desenvolvimento estaturó-ponderal ou múltiplas alergias alimentares ou insuficiente resposta com FEH, deve optar-se por uma fórmula de aminoácidos ou elementares (FAE)⁽⁵⁾.

- K. As fórmulas lácteas com proteína de leite de vaca parcialmente hidrolisada não estão indicadas para o tratamento da ALV. As bebidas lácteas produzidas com proteínas derivadas de outros animais não devem ser recomendadas para o tratamento da ALV devido à reatividade cruzada e composição nutricional não adequada⁽⁵⁾. Numa lógica de carácter preventivo, alerta-se para a importância da evicção de suplementação com fórmula de leite de vaca na primeira semana de vida em lactentes amamentados, podendo resultar numa diminuição significativa do risco de ALV na primeira infância ^(9,10), para além de induzir a redução do aleitamento materno.
- L. Decorrente da dieta de evicção na criança pode ocorrer risco de inadequação nutricional caso não haja adequação alimentar às necessidades do ciclo de vida e uma intervenção nutricional personalizada, nomeadamente na ingestão energética total, proteína, cálcio, fósforo, iodo, vitamina A, vitamina D e vitaminas do complexo B, nomeadamente vitamina B12, B2 (Riboflavina) e +ácido pantoténico. Nesse sentido, são recomendadas avaliações regular do estado nutricional e de biomarcadores de risco nutricional, e a monitorização da ingestão alimentar. Em utentes com alergias alimentares múltiplas sob dietas de evicção para alergénios adicionais ao leite de vaca, com comorbilidades associadas, ou que não atinjam as necessidades energéticas e nutricionais recomendadas para a respetiva fase do ciclo de vida, pode ser necessário recorrer a suplementação nutricional, integrada na alimentação diversificada. Na prescrição de dieta livre de leite de vaca e derivados, podem ser consideradas fontes alimentares complementares, como produtos hortícolas de folha verde-escura, leguminosas, frutos gordos, cereais inteiros, carne, pescado e ovos, quando integradas num padrão alimentar saudável, equilibrado e diversificado⁽⁵⁾.
- M. As crianças amamentadas exclusivamente com leite materno podem desenvolver ALV, nomeadamente proctocolite alérgica (alergia não mediada por IgE). Nestes casos a mãe deve ser aconselhada a manter a amamentação, pelos reconhecidos benefícios na satisfação das necessidades nutricionais da criança na sua saúde e na saúde da mãe⁽¹⁴⁾. É possível que as proteínas do leite de vaca da alimentação da mãe possam estar presentes no leite materno, sendo recomendada a realização de prova terapêutica com eliminação do leite de vaca da dieta,

durante 4 semanas. Em lactentes sob aleitamento misto, a mãe deve continuar a amamentar, mas não deve excluir o leite de vaca nem outros alérgenos da sua alimentação, se tal não for absolutamente necessário. Se os sintomas da criança retornarem com a reexposição à proteína do leite de vaca, deve reintroduzir-se a FHE e, ou dieta isenta de leite de imediato, e a criança deve ser referenciada a um serviço hospitalar com experiência no diagnóstico e tratamento da ALV⁽³⁾.

- N. Durante o aleitamento materno é recomendado que a mãe tenha uma ingestão diária de 15 µg/dia de vitamina D, 950 – 1000 mg/dia de cálcio dependendo da idade da mãe e de 200 µg /dia de iodo⁽¹⁵⁾. A vitamina D está naturalmente presente em poucos alimentos, mas pode ser produzida endogenamente por ação da radiação ultravioleta da luz solar na pele, sendo recomendada a exposição solar diária moderada, tendo em consideração as medidas de prevenção das neoplasias da pele, para prevenir a insuficiência ou deficiência de vitamina D. De acordo com a orientação da OMS, a suplementação com vitamina D pode ser individualmente considerados em mulheres grávidas com suspeita de deficiência de vitamina D, sobretudo nos meses em que a exposição direta ao sol possa ser limitada^(7, 15).

Dado que o leite de vaca e derivados são a principal fonte alimentar de cálcio, as mães que amamentam podem necessitar de suplementação de cálcio, caso as necessidades nutricionais não sejam asseguradas através de uma alimentação diária equilibrada e diversificada com fontes alimentares de cálcio adicionais - ingestão de produtos hortícolas de folha verde-escura, frutos gordos, pescado em conserva (p.e. sardinha ou cavala) e outros alimentos fortificados em cálcio^(7, 15).

Na ausência de leite de vaca e derivados na alimentação da lactante, a ingestão de iodo (ingestão diária recomendada de 200 µg/dia) pode também ser assegurada por outras fontes alimentares de iodo, como o pescado, ovos, leguminosas, produtos hortícolas e utilização adequada de sal iodado. Adicionalmente, deve ser ponderada suplementação com iodeto de potássio (150 – 200 µg / dia), durante os períodos pré-conceção, gravidez e aleitamento materno ^(7, 15).

- O. A evicção alimentar estrita do leite de vaca e derivados ainda é considerada a base da abordagem médica e nutricional ao doente com ALV. No entanto, a evicção pode ser extraordinariamente difícil e a ingestão de pequenas quantidades/vestígios de leite de vaca

pode ser suficiente para induzir reações graves em doentes particularmente susceptíveis. Têm vindo a ser desenvolvidos diferentes protocolos de imunoterapia com leite de vaca, que pretendem promover o desenvolvimento de tolerância imunológica e que podem permitir uma exposição (diária) a quantidades variáveis do mesmo. Estes protocolos pressupõem a ingestão de quantidades crescentes de proteína do leite de vaca ao longo de meses a anos, sendo que se recomenda que a fase de indução (iniciação) e os aumentos de dose sejam efetuados em contexto hospitalar e em serviços com experiência na realização de protocolos de imunoterapia com leite de vaca. Ainda que possam ser bastante eficazes, estão frequentemente associados a reações alérgicas graves/anafilaxias no domicílio ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Adicionalmente, a imunoterapia com leite de vaca pode estar associada ao desenvolvimento de esofagite eosinofílica, pelo que as pessoas/pais de pessoas a realizar imunoterapia devem ser frequentemente indagadas face à sintomatologia esofágica (disfagia, dor/desconforto torácico, regurgitação/vómito, episódios de impactação alimentar)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

- P. O tratamento agudo das reações alérgicas ao leite de vaca requer a suspensão imediata da ingestão, e posterior ministração de fármacos (anti-histamínicos e glicocorticoides) que visam inibir a ação, ou impedir a libertação de mediadores mastocitários. A ministração de anti-histamínicos é habitualmente suficiente para debelar sintomas cutâneos (urticária e prurido), mas pode ser insuficiente quando surge envolvimento de outros órgãos e sistemas (nomeadamente, respiratório), situações em que deve ser ponderada a administração de glicocorticoides e, eventualmente, de outros fármacos. Quando a reação ocorre com manifestações de dois ou mais sistemas orgânicos (exemplos: urticária e broncoespasmo; vômito e broncoespasmo; angioedema e perda de consciência), ou de envolvimento estrito do sistema cardiovascular (exemplos: hipotensão súbita, síncope, choque) deve ser administrada adrenalina intramuscular (0,01 mg/Kg, até um máximo de 0,3 mg na criança e 0,5 mg no adulto) conforme preconizado para o tratamento da anafilaxia (Anexo 1, Figura 1)⁽¹⁹⁾.
- Q. As medidas para prevenir a alergia alimentar nos lactentes não estão suficientemente comprovadas pela evidência científica, nomeadamente^(9,10,19):
- Utilização indiscriminada de fórmula parcialmente ou extensamente hidrolisada como substituto e, ou complemento do aleitamento materno, quando o aleitamento materno exclusivo não for possível;

- Evicção da utilização de fórmula convencional à base de leite de vaca, após a primeira semana de vida, em lactentes que necessitem de um substituto ou complemento do leite materno, independentemente do risco alérgico familiar. A utilização deste tipo de fórmulas apenas não é recomendada na primeira semana de vida do lactente, como complemento do leite materno. A maioria das crianças saudáveis e de termo não necessita de qualquer suplementação para amamentação, nos primeiros dias de vida.
- Utilização de fórmulas à base de proteína de soja nos primeiros 6 meses de vida. A fórmula à base de soja pode ser prejudicial, devido à presença de altas concentrações de fitato, alumínio e fitoestrógenos (isoflavonas);
- Utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos para grávidas, mães e crianças.

ACRÓNIMOS/SIGLAS

Sigla / Acrónimo	Designação
ALV	Alergia ao Leite de Vaca
CoMiSS	<i>Cow's Milk-related Symptom Score - CoMiSS™</i>
DGS	Direção-Geral da Saúde
FAE	Fórmulas de aminoácidos ou elementares
FEH	Fórmulas extensivamente hidrolisadas
FPIES	<i>Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Heyman MB, Committee on N. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(3):1279-86.
3. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAAI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023.
4. Bajero K, Salvatore S, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS()): A Useful Awareness Tool. *Nutrients.* 2022;14(10).
5. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellof M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023.
6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAAI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-25.
7. Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):166-78.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2016. Food Allergy. NICE Quality Standard QS118. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs118>.
9. Binder AM, Cherry-Brown D, Biggerstaff BJ, Jones ES, Amelio CL, Beard CB, et al. Clinical and laboratory features of patients diagnosed with alpha-gal syndrome-2010-2019. *Allergy.* 2023;78(2):477-87.
10. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1137-45.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
12. Cawood AL, Meyer R, Grimshaw KE, Sorensen K, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The health economic impact of cow's milk allergy in childhood: A retrospective cohort study. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(8):e12187.
13. Vandenplas Y, Bajero K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients.* 2022;14(13).
14. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70(8):963-72.
15. European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for Nutrients Summary Report. EFSA supporting publication.2017;14(12):e15121. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121. .
16. 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(4):1103-10 e11.
17. 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(6):1154-60.
18. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1383-91 e17.
19. Carneiro-Leão L, Santos N, Gaspar Ângela, de Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais G de interesse da S. Letter to the Editor: Anaphylaxis, Diagnosis and Treatment. *Acta Med Port [Internet].* 2018 Feb. 28 [cited 2023 Nov. 13];31(2):134-5.
20. Padua I, Moreira A, Barros R. Food allergy: practical approach on education and accidental exposure prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(5):174-81.

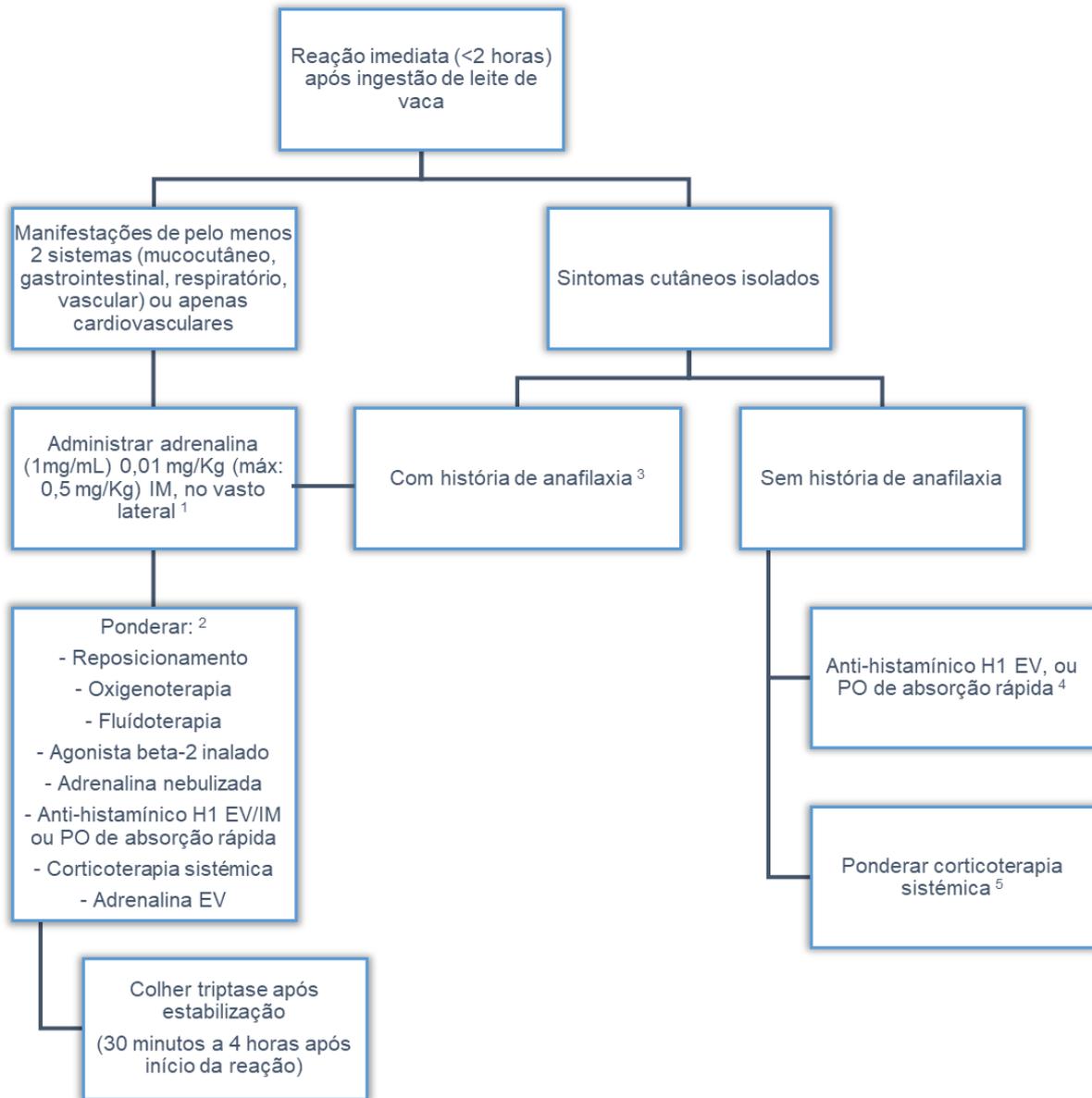
ANEXO I

Quadro 1. Índice CoMiSS - Sinais e sintomas

SINTOMAS	PONTUAÇÃO	DESCRIÇÃO	
Choro (durante mais de 1 semana, sem causa aparente)	0	1h/d	
	1	1-1,5h/d	
	2	1,5-2h/d	
	3	2-3h/d	
	4	3-4h/d	
	5	4-5h/d	
	6	5h/d	
Regurgitação	0	0-2 episódios/d	
	1	3 - 5 de pequeno volume	
	2	>5 episódios com volume > 1 colher de café	
	3	>5 episódios de metade da refeição em < metade das refeições	
	4	Regurgitação contínua de pequenos volumes >30 minutos após cada refeição	
	5	Cerca de metade ou volume total em pelo menos metade das refeições	
	6	Volume total todas as refeições	
Fezes (escala de Bristol)	4	Tipo 1 e 2 (fezes duras)	
	0	Tipo 3 e 4 (fezes normais)	
	2	Tipo 5 (fezes moles)	
	4	Tipo 6 (fezes líquidas, se não houver infeção)	
	6	Tipo 7 (fezes aquosas)	
Sinais cutâneos		Eczema atópico	
		Cabeça pescoço e tronco	Membros
		Ausente (0)	(0)
		Ligeiro (1)	(1)
		Moderado (2)	(2)
		Intenso (3)	(3)
		Urticária (Não 0 / Sim 6)	
Sinais respiratórios	0	Sem sinais respiratórios	
	1	Sinais ligeiros	
	2	Sinais moderados	
	3	Sinais intensos	

Fonte: Tradução livre de Bajerova et al, 2022 ⁽⁴⁾.

Figura 1. Tratamento da pessoa que apresenta reação aguda imediata (até 2 horas) após a ingestão de leite de vaca/derivados



¹Ponderar repetir até 2 vezes, com 5-10 minutos de intervalo, se persistência das manifestações.

²Ajustar à situação concreta:

- Reposicionamento:
 - Sintomas CV: decúbito dorsal e membros inferiores elevados
 - Sintomas respiratórios: sentado a 45°

- Durante a gravidez: decúbito lateral para a esquerda
 - Oxigenoterapia: se $SpO_2 < 95\%$, 10 L/min através de máscara de alta concentração;
 - Fluidoterapia: se manifestações CV ou respiratórias graves, bólus de 10 mL/Kg (máx: 500 mL) se 25-30 Kg, 500 mL se >25-30 Kg;
 - Agonista beta-2 inalado: se broncospasmo, salbutamol 400 μ g em pMDI e através de câmara expansora – repetir conforme necessidade;
 - Adrenalina inalada: se estridor, adrenalina 1 mg em 4 mL de SF
 - Anti-histamínicos H1: estes fármacos não tratam de forma eficaz as manifestações agudas da anafilaxia, mas podem contribuir para a resolução das manifestações cutâneas. Parentéricos: clemastina 0.025 mg/Kg (máx 2 mg) EV, ou hidroxizina 0.01 mg/Kg (máx 100 mg) IM; orais: ebastina 2,5-20 mg/dose.
 - Corticoterapia sistémica: não existe evidência de que estes fármacos previnem reações bifásicas e a sua instalação de ação tardia faz com que tenham uma reduzida atividade em reações agudas. Prednisolona (0,5-1 mg/Kg) ou equivalente EV, ou PO.
 - Adrenalina EV: anafilaxia refratária a 3 administrações de adrenalina. Deve ser efetuada em contexto de sala de emergência, ou cuidados intensivos, iniciar perfusão lenta (1 μ g/Kg/min) de adrenalina diluída em 1:10.000 (SF)
- ³No caso de história de anafilaxia associada à exposição ao leite de vaca, e na presença de sintomas mucocutâneos isolados, deve ser ponderada a administração imediata de adrenalina IM.
- ⁴Anti-histamínicos H1: Parentéricos: clemastina 0.025 mg/Kg (máx 2 mg) EV, ou hidroxizina 0.01 mg/Kg (máx 100 mg) IM; orais: ebastina 2,5-20 mg/dose.
- ⁵Corticoterapia sistémica: não existe evidência de que estes fármacos previnem a recorrência de reações agudas e a sua instalação de ação tardia faz com que tenham uma reduzida actividade em reações agudas. Prednisolona (0,5-1 mg/Kg) ou equivalente EV, ou PO.

ANEXO II

Informação de suporte para reintrodução do leite de vaca no domicílio após um teste de exclusão de 4 semanas

A. Regras Gerais:

1. NÃO inicie a reintrodução do leite de vaca se estiver doente, por exemplo, com quaisquer problemas respiratórios ou gastrointestinais, ou se estiver com agudização da sua dermatite/eczema atópico.
2. NÃO inicie a reintrodução se estiver a tomar algum medicamento que possa perturbar os intestinos.
3. NÃO interrompa a toma de nenhum medicamento que possa estar a tomar, por exemplo, medicamentos para problemas de refluxo ou obstipação.
4. NÃO introduza nenhum alimento pela primeira vez, durante a reintrodução do leite de vaca.
5. Elabore um registo do que come e bebe durante a reintrodução do leite de vaca e aponte todos os sintomas que eventualmente surjam, tais como vómitos, alterações intestinais, erupções cutâneas ou alterações na dermatite/eczema atópico.

B. Regras Específicas:

a) Crianças com aleitamento artificial ou misto

- Aumentar gradualmente em cada dia a quantidade de fórmula à base de leite de vaca apenas na PRIMEIRA mamada do dia (conforme Tabela 1). Todas as restantes refeições desse dia devem ser exclusivamente preparadas com fórmula especial hipoalergénica.
- Se a mãe também estiver a amamentar e a fazer uma dieta sem leite, deve começar novamente a ingerir leite e, ou seus derivados, por exemplo, queijo e iogurte.
- Se os sintomas retornarem, PARE a reintrodução. Dê novamente apenas a fórmula prescrita e informe o seu médico ou enfermeiro. Os sintomas devem desaparecer novamente dentro de alguns dias.
- Se nenhum sintoma ocorrer após o 7º dia (correspondente à 1ª mamada do dia apenas com fórmula à base de leite de vaca), ao 8º dia passe a dar exclusivamente a fórmula à base de leite de vaca em todas as mamadas.

Tabela1. Quantidades de fórmula à base de leite de vaca vs formula hipoalergénica durante a reintrodução do leite de vaca após exclusão de 4 semanas na dieta

DIA	VOLUME ÁGUA FERVIDA	Fórmula hipoalergénica (número de colheres) APENAS PRIMEIRA MAMADA	Fórmula à base de leite de vaca (número de colheres) APENAS PRIMEIRA MAMADA
1	210	6	1
2	210	5	2
3	210	4	3
4	210	3	4
5	210	2	5
6	210	1	6
7	210	0	7

b) Criança com aleitamento materno exclusivo:

A mãe pode retornar ao consumo de leite de vaca ou alimentos contendo leite de vaca que fazia antes do teste de exclusão. Se os sintomas retornarem, PARE a reintrodução, e retorne à dieta de exclusão de leite integral e informe o seu médico ou enfermeiro. Se não ocorrerem sintomas, pode continuar a beber leite de vaca e comer produtos que contenham leite de vaca, por ex. queijo e iogurte.

ANEXO III

Dieta livre de leite de vaca e derivados

A informação, leitura e interpretação correta dos rótulos nos alimentos embalados são essenciais na gestão do risco associado à alergia alimentar, sendo que uma proporção considerável de exposições acidentais é atribuída a rotulagem inapropriada ou à leitura e interpretação incorretas de rótulos. A avaliação e monitorização da ingestão energética e nutricional, do estado nutricional e a intervenção nutricional e alimentar personalizadas são fundamentais para o cumprimento efetivo da evicção dos alergénios alimentares e para assegurar a adequação nutricional e alimentar ao longo do ciclo de vida e o normal desenvolvimento e crescimento da criança e do adolescente⁽²⁰⁾.

<p>ALIMENTOS A EXCLUIR (LEITE E DERIVADOS)</p>	<p>Leite de vaca, leite de cabra, leite de ovelha, leite condensado, leite evaporado, leite desnatado, leite em pó. Iogurtes, queijo (qualquer tipo), requeijão, queijo fresco, manteiga, natas, papas lácteas com leite na composição.</p>
<p>INGREDIENTES NA ROTULAGEM</p>	<p>Leite evaporado, leite desnatado, leite em pó, soro, soro de leite, caseína, hidrolisado de caseína, caseinato, coalho de caseína, lactoalbumina, fosfato de lactalbumina, lactoglobulina, lactulose, lactose, lactato de sódio/cálcio, aromas, aroma artificial de manteiga, gordura de manteiga, óleo de manteiga.</p>
<p>RECEITAS E PREPARAÇÕES CULINÁRIAS</p>	<p>Todas as receitas que contenham leite, manteiga, queijo, iogurte, natas ou molho bechamel. Exemplos: Puré, empadão, bacalhau com natas, gratinados com molho bechamel, bifinhos com cogumelos, strogonoff, carne e peixe fritos ou panados com leite, quiches, recheios de salgados, refeições com molhos,</p>

	<p>refeições pré-confeccionadas.</p> <p>Bolos, sobremesas, semifrios e gelados, crepes, batidos.</p> <p>Exemplos: Leite-creme, creme de leite de ovos, gelados com leite, chantilly.</p>
ALIMENTOS PROCESSADOS	<p>Produtos de pastelaria e confeitaria (bolos e pasteis), gelados, semifrios, chocolate, bombons caramelizados, pudins, nougat, caramelo, cremes de pastelaria, margarina, manteiga de cacau, bolachas, alguns tipos de pão (pães de leite, bicos de pato), salsichas, fiambre e enchidos, sopas embaladas, caldos de culinária, molhos.</p>