



Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos  
a proteína do leite de vaca  
MARIANA ANTUNES GRIZZI

RIO DE JANEIRO  
Fevereiro de 2024

Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de  
vaca

MARIANA ANTUNES GRIZZI

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Saúde da Mulher, da Criança e do  
Adolescente Fernandes Figueira  
como requisito para conclusão da  
Residência Médica de Alergia e  
Imunologia

Orientador: Liziane Nunes de Castilho Santos

RIO DE JANEIRO

2024

## CIP - Catalogação na Publicação

Grizzi, Mariana.

Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca / Mariana Grizzi. - Rio de Janeiro, 2024.

51 f.

Monografia (Especialização Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientador: Liziane Nunes de Castilho Santos.

Bibliografia: f. 26-27

1. oral immunotherapy. 2. cow's milk allergy. 3. food allergy. 4. food hypersensitivity. I. Título.

## Resumo

A alergia alimentar é uma resposta imunológica anômala que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinados alimentos. Dentre estas, as alergias IgE mediadas são importantes causas de admissões hospitalares e vem aumentando em número nos últimos anos. O leite de vaca é o principal alérgeno alimentar responsável pela maior parte das reações IgE mediadas principalmente na faixa etária pediátrica. Na maior parte dos casos a tolerância ocorre de forma espontânea, mas em alguns deles a alergia permanece mesmo na vida adulta.

A orientação para esses pacientes até pouco tempo atrás, era não se ter contato com o alérgeno e possuir sempre um plano de ação em mãos com as medicações necessárias caso um contato acidental desencadeasse sintomas. Os alérgenos alimentares fazem parte do dia a dia da população, sendo assim a exclusão total da dieta se torna um desafio. A possibilidade de contatos acidentais geram ansiedade nestes pacientes pelo risco de desencadear reações graves. Causando desta forma perda de qualidade de vida importante.

A imunoterapia oral para alérgenos alimentares é uma proposta terapêutica que vem sendo aprimorada em diversos centros cujo objetivo é atingir a tolerância a alérgenos antes não tolerados.

O objetivo do estudo é, com base na literatura atual, propor um protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca a ser aplicado no ambulatório de Alergia e Imunologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

## **Abstract**

Food allergy is an anomalous immunological response that occurs after the ingestion of/or contact with certain types of food. Among them, IgE-mediated allergies are important causes of hospital admissions and have been increasing in numbers in recent years. Cow's milk is the main food allergen responsible for most IgE-mediated reactions, mainly in the pediatric age group. In most cases, tolerance occurs spontaneously, but in some cases the allergy remains even into adulthood.

Until a short time ago, the recommendation for these patients was to avoid contact with the allergen and to always have an action plan on hand with the necessary medications in case of an accidental contact that triggered symptoms. Due to the fact that most allergens are foods that are part of the population's daily life, total exclusion from the diet can be challenging. The possibility of accidental contacts generate anxiety as they can trigger potentially serious reactions. Causing, consequently, a significant loss of quality of life.

Oral immunotherapy for food allergens is a new therapy proposal that is being improved in several centers with the aim of acquiring tolerance to previously intolerant allergens.

The objective of the study is, based on current literature, to propose an oral immunotherapy protocol for patients allergic to cow's milk protein to be applied at the Allergy and Immunology department of the Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

## Sumário

1.	Introdução .....	6
2.	Justificativa .....	10
3.	Objetivos .....	11
4.	Metodologia .....	12
5.	Resultados .....	13
6.	Discussão .....	26
7.	Conclusão .....	30
8.	Referência Bibliográfica.....	31
9.	Anexos	
	Anexo I – Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca .....	33
	Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	49

## 1. Introdução

A alergia alimentar é definida como uma resposta imunológica anômala, que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s).<sup>1</sup>

Alguns estudos vem destacando um aumento dos casos de alergia alimentar nos últimos anos. Uma metanálise publicada em 2013 envolvendo 89 países evidenciou aumento da alergia alimentar, na grande maioria deles, nos últimos dez anos antecedentes, aumentando a necessidade de um olhar mais cuidadoso na assistência a esses pacientes nos serviços de saúde. Nos países em que houve aumento das reações de hipersensibilidade aos alimentos, este ocorreu principalmente na população pediátrica. Apenas seis países relataram que havia estabilidade nos casos, e sua maioria se localizava na Europa. Em 35 países os dados foram insuficientes para estimar a prevalência da alergia alimentar, o que leva a percepção da necessidade de maior investimento de estudos na área.<sup>2</sup> Outro estudo publicado em 2015, na Espanha, descreveu um aumento das admissões hospitalares por anafilaxia desencadeada por alimentos, principalmente ao leite e ovo, majoritariamente na faixa etária pediátrica, nos anos de 1998 a 2011, corroborando com a tendência global observada.<sup>3</sup>

O leite de vaca é o alérgeno alimentar mais envolvido nas alergias mediadas por IgE na infância, afetando cerca de 2% da população mundial abaixo de quatro anos de vida. Já foi evidenciada diferentes prevalências de acordo com cada país estudado, variando entre 1 e 2,3% em crianças até dois anos de vida. Em algumas alergias alimentares, a evolução natural é de atingir a tolerância à medida que a criança vai crescendo. Aproximadamente 50% dos indivíduos com alergia a proteína do leite de vaca se tornam tolerantes por voltados três aos cinco anos de vida, com redução adicional da prevalência na adolescência. A prevalência da alergia ao leite de vaca

em adultos varia dependendo do método diagnóstico do estudo, mas fica em torno de 0,1 a 0,3%.<sup>4</sup> As alergias alimentares são classificadas por seus mecanismos imunológicos, mediadas por anticorpos IgE ou não. Podem ser classificadas então em mediadas por anticorpos IgE, não mediadas por anticorpos IgE ou reações mistas. As reações mediadas por IgE decorrem da sensibilização a alérgenos alimentares com formação de anticorpos IgE específicos que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos. Contatos subsequentes com este mesmo alimento determinam a liberação de mediadores vasoativos e citocinas dos linfócitos T helper 2 (Th2) que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata.<sup>1</sup>

A anafilaxia induzida por alimentos é uma forma de hipersensibilidade mediada por IgE com sintomas súbitos, sendo um quadro emergencial que põe a vida do indivíduo em risco. Os sintomas resultam da ação de mediadores que atuam em alvos como os sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, cutâneo e nervoso.<sup>1</sup> Qualquer alimento pode induzir uma anafilaxia, porém os três mais comuns são amendoim, nozes e leite, sendo o leite o terceiro deles, responsável por 10 a 19% dos casos.<sup>4</sup>

O método padrão ouro para diagnóstico de alergia alimentar é o teste de provocação oral, que 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 suficiente para resolução dos sintomas clínicos. Ele é indicado para confirmar ou excluir alergia alimentar e avaliar aquisição de tolerância em alergias alimentares potencialmente transitórias.<sup>5</sup>

A terapia principal é não ter qualquer contato com o leite de vaca e ter um plano de



ação sempre em mãos, incluindo a epinefrina, para caso ocorra um evento como a anafilaxia. Porém eliminar completamente o leite de vaca da dieta pode ser difícil, tanto do ponto de vista nutricional como do social. Esse alimento está muito presente em diversas culturas gerando perda de qualidade de vida para os alérgicos a ele, que além da perda da função social da comida ainda sofrem com a possibilidade de surgir reações adversas não esperadas.<sup>4</sup>

Devido ao aumento dos casos e ao quanto essa comorbidade afeta a qualidade de vida de quem por ela é acometido, nos últimos anos aumentou exponencialmente o número de estudos sobre um tratamento que vem com a promessa de uma melhora importante na vida de quem possui alergia alimentar. A imunoterapia oral para alergia a proteína do leite de vaca envolve a administração de titulações de leite de vaca em intervalos regulares para modular a resposta imune específica a proteína alergênica. As doses vão gradativamente aumentando até que se chegue a uma dose alvo, que é mantida por um período maior até se criar a tolerância. Os diferentes protocolos variam de acordo com o número de doses, preparação do alimento a ser oferecido (fresco ou assado, diluídos em diferentes excipientes etc.), quantidade de proteína do leite a ser oferecida em cada dose, intervalo entre as doses e a dose de manutenção.<sup>4</sup>

Os mecanismos imunológicos da imunoterapia oral ainda não foram claramente descritos, o que se sabe é que essa terapia induz uma diminuição da ativação e liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, um aumento da IgG4 e diminuição das IgEs específicas, além de ativar as células T regulatórias específicas e inibir a resposta mediada por Th2.<sup>6</sup>

O objetivo da imunoterapia oral para alérgenos alimentares seria alcançar e manter a eficácia mesmo após a finalização do tratamento. Ou seja, que o paciente consiga ingerir uma porção do alimento previamente alergênico sem apresentar sintomas mesmo que passe por um período maior sem ser exposto a esse alimento, o que chamamos de tolerância total. O tempo de terapia para que se alcance esse objetivo final ainda não está claramente definido. Como se tem observado que uma parte dos pacientes não conseguem sustentar a ausência de sintomas se passar um período sem a exposição ao alérgeno, é considerado também uma terapia bem-sucedida aquela que consegue manter o paciente sem reações adversas graves durante a manutenção da ingestão programada do alimento, chamando então de tolerância parcial ao alérgeno.<sup>7</sup>

O presente trabalho visa elaborar um protocolo de imunoterapia oral para pacientes com alergia a proteína do leite de vaca para uso no ambulatório de Alergia e Imunologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

## **2. Justificativa**

Nos últimos anos houve um aumento dos casos de alergia alimentar, e o leite é um alérgeno importante principalmente na infância. Além disso, casos de persistência de reação a proteína do leite de vaca estão sendo descritos. Além do exposto, o Instituto, neste momento, está em processo de acreditação hospitalar.

Esse projeto propõe um protocolo de imunoterapia oral para pacientes com alergia a proteína do leite de vaca, a ser utilizado no cuidado no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente FernandesFigueira (IFF/Fiocruz).

### **3. Objetivos**

#### 1. Objetivo geral

- a. Propor um protocolo de imunoterapia oral para pacientes com alergia a proteína do leite de vaca para uso no ambulatório de Alergia e Imunologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

#### 2. Objetivos Específicos

- a. Descrever o que é imunoterapia oral
- b. Padronizar necessidade de exames complementares e indicação de imunoterapia oral em pacientes com alergia a proteína do leite de vaca
- c. Padronizar a realização da imunoterapia oral: doses, intervalos, progressão, interrupção do tratamento
- d. Padronizar o tratamento das reações que possam ocorrer devido a ingestão do alérgeno

#### **4. Metodologia**

Foi feita uma revisão não sistemática em bases de periódicos online de bibliotecas como MEDLINE, SCIELO, LILACS e COCHRANE LIBRARY com palavras chaves como oral immunotherapy, food allergy, cow's milk allergy, food hypersensitivity, abrangendo artigos publicados entre 2010 e 2023 e através de buscas nas referências dos artigos revisados.

Os dados coletados foram selecionados para participar da referência bibliográfica por critérios como o grau de relevância da publicação, impacto da revista em que o artigo foi publicado e informações mais atuais e utilizados como base para o referencial teórico para construção de um protocolo clínico de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca.

Esse estudo tem a finalidade de descrever e discriminar todas as etapas do processo de imunoterapia oral para alergia a proteína do leite de vaca, desde a seleção de pacientes aptos a realizar o protocolo proposto, como as etapas para aplicação da terapia, exames necessários antes, durante e após o processo, condutas frente a reações adversas e definição de quando se deve interromper a terapia, seja por sucesso dela e finalização do tratamento ou por impossibilidade de continuar. Tem-se como objetivo final a produção de um protocolo clínico de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca a ser aplicado no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do IFF/Fiocruz.

É, portanto, um estudo baseado em revisão bibliográfica de material já previamente publicado em bases de dados, sem envolvimento direto com seres humanos, animais ou materiais biológicos, nem mesmo com necessidade de acesso a prontuário ou informações sigilosas.

## 5. Resultados

Os resultados do presente trabalho de conclusão serão apresentados no formato de um protocolo, padronizando as condutas frente um paciente alérgico a proteína do leite de vaca candidato a imunoterapia oral (anexo 1).

# PROTOCOLO DE IMUNOTERAPIA ORAL - LEITE DE VACA

## CRITÉRIOS

- **CrITÉrios de inclusão** – apresentar a totalidade dos seguintes critÉrios
  1. Pacientes com quatro anos ou mais de vida
  2. Paciente com alergia ao leite de vaca IgE mediada (IgE especÍfica para leite, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina ou caseÍna positivas ou com teste cutâneo de leitura imediata positivo para leite de vaca in natura)
  3. Paciente com alergia ao leite de vaca persistente, confirmado por teste de provocao oral ou sintomas imediatos compatÍveis no último ano
  4. Possuir dispositivo de adrenalina auto injetável
  
- **CrITÉrios de exclusão** – apresentar qualquer um dos seguintes critÉrios
  1. Paciente com alergia ao leite de vaca não mediada por IgE
  2. Paciente com esofagite eosinofÍlica sem controle da doença
  3. Paciente com asma grave ou não controlada
  4. Paciente com dermatite atpica grave

5. Paciente com doenças cardiovasculares ou outras doenças e terapêuticas que contraindiquem o uso de adrenalina
6. Paciente com doenças sistêmicas graves como doenças autoimunes ou neoplasias malignas
7. Paciente em uso de terapia imunossupressora (com exceção do omalizumabe)
8. Gravidez
9. Dificuldade em entender os riscos e benefícios do tratamento, em seguir as instruções e reconhecer e tratar reações adversas

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

Th2 - Linfócito T helper 2

ITO – Imunoterapia oral

TPO – Teste de provocação oral

TCLI – Teste cutâneo de leitura imediata

## **DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO**

- **Termo de consentimento livre e esclarecido**

Com a definição do paciente que se enquadra nos critérios de inclusão sem apresentar nenhum dos critérios de exclusão é necessário obter o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

- **História e exame físico**

Após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido e antes de iniciar o processo de imunoterapia oral para proteína do leite de vaca é necessário colher a história do paciente e realizar o exame

físico completo (tabela 1).

Tabela 1

<b>HISTÓRIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Idade, moradia, contato do paciente</li><li>• Histórico de saúde do paciente (comorbidades, cirurgias, alergias medicamentosas e alimentares)</li><li>• História da última exposição ao alimento alergênico</li></ul>
<b>EXAME FÍSICO (itens mínimos)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Peso e altura</li><li>• Pressão arterial</li><li>• Frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio</li><li>• Ausculta cardíaca e pulmonar</li><li>• Exame da região abdominal</li><li>• Rinoscopia e orofaringe</li><li>• Presença de lesão na pele</li></ul>

- **Materiais necessários**

Antes de iniciar cada etapa da imunoterapia oral é necessário checar a funcionalidade e ter acesso fácil aos materiais necessários (tabela 2).

As medicações também devem estar em um local rapidamente acessível com as doses previamente calculadas de acordo com o peso da criança, conforme descrito na tabela 3.

Tabela 2

<b>Categorias</b>	
Equipamentos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estetoscópio</li><li>• Esfignomômetro adequado para idade</li><li>• Oxímetro</li><li>• Equipamento de proteção pessoal (luvas, máscara, álcool)</li><li>• Relógio</li><li>• Cateter para acesso periférico</li><li>• Oxigênio e cânula nasal para oxigêniooterapia</li><li>• Laringoscópio, tubos para intubação, máscaras para ventilação</li><li>• Desfibrilador cardíaco</li><li>• Controle positivo, controle negativo e agulhas para o teste cutâneo de leitura imediata</li></ul>



Medicações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-histamínico de segunda geração</li> <li>• Corticoide (oral e parenteral)</li> <li>• Salbutamol spray inalatório</li> <li>• Soro fisiológico 0,9% 500ml</li> <li>• Dipirona (oral e parenteral)</li> <li>• Ondansetrona (oral e parenteral)</li> <li>• Epinefrina intramuscular</li> </ul>
Infraestrutura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipe de saúde treinada e com experiência no diagnóstico e tratamento de alergia alimentar incluindo teste de provocação oral e reações como anafilaxia</li> <li>• Equipe de suporte disponível para observação prolongada em caso de anafilaxia</li> </ul>

Tabela 3

Medicações	Doses
Anti-histamínico de segunda geração <ul style="list-style-type: none"> <li>• Loratadina (&gt; de 2 anos)</li> <li>• Desloratadina (&gt; 6 meses)</li> </ul>	Loratadina < 30kg 5mg 24/24h >30kg 10mg 24/24h Desloratadina 6 a 11 meses 1mg 24/24h 1 a 5 anos 1.25mg 24/24h 6 a 11 anos 2.5mg 24/24h ≥ 12 anos 5mg 24/24h
Corticoide <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolona</li> <li>• Hidrocortisona</li> </ul>	Prednisolona 1 a 2mg/kg Hidrocortisona 5 a 10mg/kg
Salbutamol spray inalatório 100mcg/jato	1 a 4 jatos
Soro fisiológico 0,9%	20ml/kg na etapa rápida
Dipirona	Oral, venoso ou intramuscular 15 a 25mg/kg até de 6/6h
Ondansetrona	Oral, venoso e intramuscular 0.15mg/kg até de 8/8h
Epinefrina 1/1000	Intramuscular preferencialmente vasto lateral da coxa 15/15minutos até três vezes 0.01mg/kg até no máximo 0.3 mg/dose

- **Leite de vaca in natura**

O leite de vaca a ser utilizado durante todo o procedimento deverá ser o leite de vaca integral. Caso o paciente apresente sintomas gastrointestinais compatíveis com intolerância à lactose (dor abdominal, distensão abdominal, flatulência etc.), que são comuns em quem não tem contato frequente com esse açúcar, poderá ser utilizado o leite de vaca integral sem lactose.

Preferencialmente deve-se manter a marca do leite de vaca desde o início até o final da terapia, a fim de evitar variações, mesmo que pequenas, na quantidade de proteína ingerida numa mesma solução.

- **Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)**

No primeiro dia da imunoterapia oral (ITO) após a anamnese e exame físico inicial será realizado o TCLI com leite de vaca in natura e diluído em água filtrada com o objetivo de personalizar para cada paciente a titulação inicial do protocolo de imunoterapia oral.

O teste cutâneo de leitura imediata deverá ser realizado com o controle positivo (histamina), controle negativo, leite de vaca in natura e leite de vaca em diluições progressivas em escala decimal de acordo com a tabela 4. O objetivo do TCLI é estabelecer a partir de qual diluição o paciente deixará de apresentar reação cutânea. A diluição inicial da imunoterapia oral será três vezes maior (mil vezes mais diluída) do que a última concentração positiva no TCLI. Se a concentração 1/100000 ainda tiver resultado positivo deve ser realizado em diluições seguintes em escala decimal até o teste se tornar negativo.

O TCLI é realizado na superfície anterior do antebraço, com aplicação de uma gota de solução. Com uma agulha será feita uma pequena pressão na epiderme através de cada gota. A leitura deve ser realizada 15 minutos após medindo-se os diâmetros das urticas (média aritmética entre o maior diâmetro e seu respectivo diâmetro ortogonal). É considerada positiva a urtica que mede pelo menos 3mm a mais que a urtica do controle negativo.

Tabela 4

<b>Teste de puntura titulado</b>	<b>Diluição</b>
Histamina	10mg/ml
Controle negativo	-
Leite de vaca puro	-
Leite diluído 1/10	1ml de leite de vaca + 9ml de água
Leite diluído 1/100	1ml da diluição 1/10 + 9ml de água
Leite diluído 1/1000	1ml da diluição 1/100 + 9ml de água
Leite diluído 1/10000	1ml da diluição 1/1000 + 9ml de água
Leite diluído 1/100000	1ml da diluição 1/10000 + 9ml de água

- **Etapa de indução**

A diluição da primeira etapa é definida de acordo com o resultado do teste cutâneo de leitura imediata conforme explicitado acima. Se a diluição inicial definida pelo resultado do TCLI for maior que a primeira etapa da tabela abaixo (1/1000000) a etapa de indução deverá começar com ela, respeitando as mesmas doses e intervalos das etapas iniciais (etapas 1 a 4), porém com a diluição já definida. A cada progressão de

etapa a solução fica uma casa decimal mais concentrada (menos diluída) avançando no protocolo até a chegada nas etapas explicitadas. Ao final de cada etapa é designado ao paciente uma dose a ser feita com um intervalo pré-determinado diariamente por 12 horas seguidas (por exemplo, das 8h às 20h). A mudança para uma nova etapa acontece semanalmente sob supervisão profissional, com aumento da concentração ou dose diária a ser ingerida. De acordo com cada paciente e devido a possíveis reações que venham a ocorrer durante as diferentes etapas, esse protocolo pode sofrer alterações. Caso o paciente esteja apresentando reações com a administração das doses diárias apenas por 12h consecutivas pode ser necessário diminuir o intervalo noturno sem doses por exemplo. A ocorrência de sintomas graves durante alguma fase do tratamento pode ser seguida de diminuição da dose ou retorno para etapa anterior.

Durante a toda a fase de indução o paciente deverá uma hora antes da ingestão da primeira dose do dia fazer uso de um anti-histamínico de segunda geração.

A última etapa da fase de indução consiste no Dia D. Nesse dia o paciente ingere sob supervisão profissional 150ml de leite puro, e após 2h pode comer o que quiser com leite em sua composição, em pequenas porções, finalizando assim a fase de indução e entrando na fase de manutenção.

Quando houver volumes maiores de leite puro a ser consumido poderá ser misturado com achocolatado sem leite, como por exemplo cacau 100%, a fim de melhorar a aceitação do líquido.

Tabela 5

<b>Etapas</b>	<b>Diluição do leite</b>	<b>Escalonamento supervisionado</b>	<b>Dose em domicílio posterior a progressão</b>
1	1: 1.000.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
2	1: 100.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
3	1: 1.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
4	1: 100	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
5	1: 10	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 0,1 ml leite puro - aguarda 1 hora 0,1 ml leite puro e libera para casa com 0,1 ml cada 1h	Tomar 0,1 ml de leite puro de 1/1hora por 12h
6	Leite puro	0,2 ml - aguarda 20min 0,4 ml - aguarda 20min 0,8 ml - aguarda 20min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
7	Leite puro	1,5 ml - aguarda 1 hora 2 ml - aguarda 1 hora 2 ml e libera para casa após 30 min	Tomar 2 ml de 1/1hora por 12h

8	Leite puro	3 ml - aguarda 2 horas 4 ml - aguarda 2 horas 4 ml – libera para casa após 30 min	Tomar 4 ml de 2/2horas por 12h
9	Leite puro	6 ml - aguarda 3 horas 8 ml – libera para casa após 1 hora	Tomar 8 ml de 3/3 horas por 12h
10	Leite puro	10 ml - aguarda 3 horas 15 ml – libera após 1 hora	Tomar 15 ml de 3/3 horas por 12h
11	Leite puro	25 ml - aguarda 4 horas 30 ml - libera após 1 hora	Tomar 30 ml de 4/4 horas por 12h
12	Leite puro	40 ml - aguarda 4 horas 50 ml - libera após 1 hora	Tomar 50 ml de 4/4 horas por 12h
13	Leite puro	70 ml - aguarda 4 horas 80 ml - libera após 1 hora	Tomar 80 ml de 4/4 horas por 12h
14	Leite puro	100 ml - aguarda 4 horas 120 ml - libera após 1 hora	Tomar 120 ml de 4/4 horas por 12h
15	Leite puro	150 ml - aguardar 2 horas  Dia D – comer o que tiver vontade	Mantém 150 ml uma vez ao dia

- **Fase de manutenção**

Durante a fase de manutenção o paciente deve ingerir diariamente 150 ml de leite de vaca in natura, mas também está liberado para ingestão de outros alimentos derivados do leite caso tenha desejo. Mesmo que ocorra consumo de outras formas de processamento do leite de vaca, o volume de leite in natura deve ser ingerido para manter a tolerância adquirida na fase de indução.

No início da fase de manutenção ainda se mantém a dose diária de anti-histamínico de segunda geração uma hora antes da ingestão dos 150ml de leite de vaca in natura. Porém, após um mês do início dessa fase é marcado um teste de provocação oral (TPO) para avaliar a tolerância da dose diária sem o uso do anti-histamínico. No dia indicado o paciente

comparece ao serviço de saúde sem ter feito uso do anti-histamínico para ingestão de 150ml de leite de vaca in natura sob supervisão profissional. Se não ocorrer reação no TPO fica suspenso a necessidade do uso da medicação diária, passando apenas para uso se necessário. Caso o paciente apresente sintomas é mantido o anti-histamínico diário e uma nova provocação oral marcada posteriormente para avaliar tolerância sem a medicação.

O acompanhamento do paciente se mantém regular, com retornos marcados para um mês após o término da fase de indução (dia em que é realizado o TPO sem anti-histamínico), após é marcado retorno com três, seis, nove e doze meses após o término da indução e início da manutenção. Em cada retorno é avaliado a ocorrência de reações adversas, se houve presença de cofatores, se necessitou de medicações de resgate e ajuda no manejo da quantidade de leite a ser ingerida caso seja necessário. No retorno também é reforçado as medicações de resgate com suas respectivas doses e lembrado o manejo da adrenalina auto injetável.

Cerca de dois a cinco anos após o início da fase de manutenção é testado a tolerância total ao alérgeno, sendo orientado o paciente a passar um período maior sem a ingestão do leite de vaca para posteriormente ser marcado um teste de provocação oral com 150ml de leite de vaca in natura. Se o resultado do teste for negativo o paciente atingiu a tolerância total ao alérgeno, não apresentando reações mesmo após um período sem a ingestão. Caso o resultado do teste seja positivo é retornado a dose diária de leite de vaca tolerada pelo paciente e designa-se que foi atingida

a tolerância parcial, que ocorre quando é necessária a ingestão regular do alérgeno para se manter sem reações.

- **Orientações sobre cofatores**

O paciente deve ser orientado a ingerir as doses diariamente nos mesmos horários. Existem alguns fatores que podem aumentar as chances de reações durante a ingestão do leite pelo paciente, além de tornarem possíveis reações mais graves, e são chamados de cofatores. As doses diárias não devem ser administradas se o paciente estiver doente ou com privação de sono, se estiver com o estômago vazio, no período menstrual ou muito estressado. Também deve-se fugir do intervalo de duas horas antes ou após um banho quente e de uma hora antes ou após dormir e acordar. O exercício físico também deve ser eliminado no período de quatro horas antes e depois de uma dose. Deve-se também ter consciência de que a exacerbação de rinite ou o uso de anti-inflamatórios não esteroidais podem atuar como cofatores de reações, devendo então serem evitados.

## **TRATAMENTO DOS SINTOMAS**

Os sintomas induzidos pela imunoterapia oral serão classificados de acordo a gravidade, de forma a determinar a melhor terapia a ser instituída. Tratar reações leves de forma mais agressiva como por exemplo com o uso de adrenalina sem real necessidade aumenta taxa de hospitalização e mortalidade, além de aumentar o peso psicológico para o paciente. Por esse motivo é importante que cada paciente entenda o



que é um sintoma compatível com reação a ingestão do leite e como tratar cada um desses sintomas.

- **Pele e mucosas**

Sintomas acometendo pele e mucosas, como eritema, urticária, angioedema e prurido, devem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração oral. Se não melhora ou se sintomas intensos considerar administração de um corticoide oral.

- **Sistema respiratório**

Sintomas como rinorreia e espirros devem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração oral. Em caso de presença de tosse intermitente e sibilos deve ser checada a frequência respiratória e saturação de oxigênio do paciente e administrado o spray inalatório de salbutamol. Se os sintomas não aliviarem com o salbutamol ou progredirem para rouquidão, tosse intensa, dispneia, cianose ou edema de laringofaringe deve-se aplicar a adrenalina intramuscular imediatamente e, se necessário, oxigênio inalatório e estabilização das vias aéreas. Pacientes com história prévia de asma devem ser acompanhados mais atentamente.

- **Sistema gastrointestinal**

Sintomas como náusea e vômitos podem ocorrer imediatamente após a ingestão, mas em alguns casos podem surgir algumas horas após. Dor abdominal leve e um único episódio de vômito ou diarreia podem melhorar

sem nenhum tratamento. Mas a persistência da dor ou recorrência dos vômitos necessitam de tratamento com anti-histamínicos de segunda geração oral além de sintomáticos (dipirona, expansão volêmica e/ou ondansetrona). Se a dor for extremamente intensa, se ocorrer vômitos contínuos e/ou perda do controle esfinteriano deve-se administrar a adrenalina intramuscular.

- **Sistema cardiovascular**

Apresentar sintomas do sistema cardiovascular automaticamente já se configura como sintomas moderados, devendo ser administrado anti-histamínicos de segunda geração se taquicardia (aumentos a partir de 15 batimentos por minuto) ou hipotensão leve. Se houver presença de disritmia, hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca deve-se administrar a adrenalina intramuscular além do suporte necessário em cada situação.

- **Sistema neurológico**

Podem ocorrer alterações no nível de consciência. Sintomas como cansaço, irritação leve e dor de cabeça podem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração, sintomáticos como dipirona se necessário e observação clínica. Se ocorrer evolução para sintomas como fadiga excessiva, sonolência ou perda da consciência se torna necessário a aplicação da adrenalina intramuscular.

## 6. Discussão

A imunoterapia oral, por ser um tratamento recente na literatura, possui divergências entre os diferentes protocolos existentes. Os protocolos variam de acordo com o número de doses, preparação do alimento a ser oferecido, quantidade de alimento em cada dose, intervalo entre as doses e a dose de manutenção<sup>8</sup>.

Na definição de qual paciente está apto para realizar a imunoterapia oral (critérios de inclusão) já é possível observar divergências. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica indicam esse tratamento para crianças a partir de quatro anos de idade como forma de se esperar adquirir a tolerância espontânea, o que ocorre em grande parte dos casos<sup>7</sup>, porém protocolos como o canadense não estabelecem limite inferior de idade. Eles consideram que como as crianças mais novas tem maior chance de sucesso e de adquirir tolerância ao alimento alergênico, não é prudente em casos de alergia alimentar importante perder a oportunidade do tratamento.<sup>8</sup> Alguns centros de referência ficam em um meio termo, como o guia espanhol que estabelece como limite inferior de idade os dois anos de vida.<sup>6</sup> Os outros critérios de inclusão não costumam ser tão divergentes, incluindo a comprovação da existência de IgE específica para leite de vaca (seja por exames laboratoriais ou pelo teste de punção), confirmação da reatividade clínica ao ingerir o alérgeno e a obtenção das medicações necessárias para o tratamento de eventuais sintomas fora da unidade de saúde<sup>6,7,8</sup>.

Durante a decisão sobre a indicação de um paciente candidato a imunoterapia oral é necessário também avaliar a presença de alguns critérios de exclusão. Os critérios de exclusão não são tão controversos na literatura, sendo

alguns deles bem definidos, como doenças sistêmicas ativas (doenças autoimunes, câncer e uso de imunossupressor), presença de asma grave ou não controlada, esofagite eosinofílica não controlada, dermatite atópica grave, doenças cardiovasculares ou uso de medicação que contraindique o uso da adrenalina, gravidez no início do tratamento, não compreensão do tratamento proposto e/ou do uso das medicações necessárias para conter reações adversas.<sup>6,7</sup>

A definição da infraestrutura necessária para realizar a imunoterapia oral para alimentos na maior parte dos protocolos inclui um centro especializado em alergia com experiência em imunoterapia oral, porém países como o Canadá deixa como possibilidade em seu protocolo nacional a realização da terapia por pediatras e/ou médicos de família em caso de não possuir ou possuir acesso limitado a alergistas<sup>6,8,9</sup>. Os responsáveis pela aplicação da terapia devem, entretanto, serem treinados e supervisionados por alergistas.<sup>8</sup> O restante da infraestrutura necessária é consenso sobre a necessidade, como materiais para realizar o exame físico, medicações para o tratamento de reações adversas e equipe com o suporte material necessário para atuar caso o paciente apresente anafilaxia<sup>6,8,9</sup>.

O leite de vaca integral com lactose foi o definido como o de escolha no presente protocolo, porém alguns centros de referência fazem uso do leite de vaca integral sem lactose, com o intuito de evitar sintomas gastrointestinais provenientes do contato com a lactose em um paciente que não possuía contatos frequentes com esse açúcar anteriormente. Foi optado por manter a lactose pois será o leite que o paciente irá consumir com mais frequência em seu dia a dia após a fase de indução. Caso ocorram reações adversas relacionadas a

presença da lactose pode ser individualizado o uso do leite de vaca integral sem lactose.<sup>10</sup>

A padronização das etapas da fase de indução e da fase de manutenção possui grande variação nos mais diversos guias e centros de referência<sup>10,8</sup>. O objetivo durante a indução é aumentar gradativamente, sempre sob supervisão profissional, a quantidade do alimento alergênico a ser ingerido em cada etapa, liberando o paciente para casa com a última dose que foi administrada no serviço de saúde. Ao atingir a fase de manutenção o paciente chega numa dose alvo que manterá diariamente junto com a possibilidade de consumir outros alimentos com leite de vaca, atingindo assim a tolerância parcial (paciente ainda necessita da ingestão regular do alimento para manter-se tolerante)<sup>10</sup>. Alguns protocolos incluem a avaliação para a chamada tolerância total ao alérgeno, em que o paciente passa um período prolongado sem o consumo do alimento alergênico para então realizar um teste de provocação oral (TPO) em ambiente supervisionado. Se o paciente não apresentar reação nesse TPO diz-se que se atingiu a tolerância total. Existe risco de perder parte da tolerância nesse período de exclusão do alimento antes tolerado, portanto alguns guias preconizam que sejam feitos aumentos progressivos no intervalo entre cada ingestão do alimento de forma a ir testando o quanto se mantêm a tolerância.<sup>8</sup>

Os chamados cofatores são fatores que aumentam as chances de reações e das mesmas serem mais graves. É orientado pela Organização Mundial de Alergia evitá-los períodos antes e após a ingestão das doses diárias.<sup>11</sup> Em geral os cofatores são reconhecidos de forma igual por todos os centros de imunoterapia oral.

Em caso de reações adversas é importante que os pacientes e seus familiares saibam como agir e a forma correta de administrar cada medicação. Por esse motivo é essencial que a cada consulta seja dedicado um tempo para falar sobre esse tópico, lembrando como é a administração principalmente da adrenalina auto injetável. É recomendado que o paciente possua o seu próprio plano de ação, onde vem especificando cada sintoma compatível com reação de alergia alimentar, e qual medicação usar em cada um deles, com sua respectiva dose de acordo com a idade e/ou peso de cada paciente.<sup>12</sup>

## **7. Conclusão**

O presente trabalho foi desenvolvido reunindo protocolos atualizados de outros países e/ou centros de referência e estudos atuais sobre o tema.

Por meio de tópicos bem definidos a proposta foi padronizar condutas frente um tratamento emergente em todo o mundo e até então pouco realizado no Brasil. O objetivo do protocolo é ser um guia, podendo ser individualizado para cada paciente frente a situações não prevista.

Espera-se que por meio dele seja estimulado a prática da imunoterapia oral como meio de induzir tolerância ao leite de vaca em pacientes antes não tolerantes, melhorando assim significativamente sua qualidade de vida.

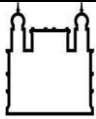

## 8. Referência Bibliográfica

- 1) Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):7-38
- 2) Prescott, Susan L et al. "A global survey of changing patterns of food allergy burden in children." *The World Allergy Organization journal* vol. 6,1 21. 4 Dec. 2013, doi:10.1186/1939-4551-6-21
- 3) Tejedor-Alonso, M A et al. "Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011." *Allergy* vol. 70,7 (2015): 880-3. doi:10.1111/all.12613
- 4) Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, Dziechciarz P, Horvath A, Jebai R, Mihara H, Roldan Y, Said M, Shamir R, Bozzola M, Bahna S, Fiocchi A, Wasserman S, Schünemann HJ, Brożek JL; WAO DRACMA Guideline Group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. *World Allergy Organ J.* 2022 Sep;15(9):100682. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100682. PMID: 36185550; PMCID: PMC9474924.
- 5) Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. 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. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):39-82
- 6) Martorell, A et al. "Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase." *Journal of investigational allergology & clinical immunology* vol. 27,4 (2017): 225-237. doi:10.18176/jiaci.0177



- 7) Pajno, G B et al. "EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy." *Allergy* vol. 73,4 (2018): 799-815. doi:10.1111/all.13319
- 8) Bégin, P., Chan, E.S., Kim, H. et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based, and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 16, 20 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7>
- 9) Pajno, Giovanni Battista et al. "Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report." *Italian journal of pediatrics* vol. 43,1 13. 23 Jan. 2017, doi:10.1186/s13052-016-0315-y
- 10) Mendonça, Juliana Guimarães de. Avaliação da resposta à imunoterapia oral em pacientes com alergia ao leite de vaca. 2022. Tese (Doutorado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022. doi:10.11606/T.5.2022.tde-29112022-111805.
- 11) Brozek, Jan L et al. "World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - XIV - Recommendations on CMA immunotherapy." *The World Allergy Organization journal* vol. 15,4 100646. 23 Apr. 2022, doi:10.1016/j.waojou.2022.100646
- 12) Ebisawa, Motohiro et al. "Japanese guidelines for food allergy 2020." *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* vol. 69,3 (2020): 370-386. doi:10.1016/j.alit.2020.03.004

**9. Anexo I – Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca**

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

DATA DA IMPLEMENTAÇÃO:	DATA LIMITE DA REVISÃO:	REVISÃO	CÓDIGO: IFF.XXX PRT.001/00
------------------------	-------------------------	---------	----------------------------

## Sumário

### 1. OBJETIVO

### 2. CAMPO DE APLICAÇÃO

### 3. INTRODUÇÃO

### 4. CRITÉRIOS

- Critérios de inclusão
- Critérios de exclusão

### 5. DEFINIÇÕES E SIGLAS

### 6. DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

- História e exame físico
- Protocolo

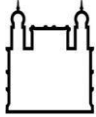

### 7. REFERÊNCIAS NORMATIVAS E BIBLIOGRÁFICAS

### 8. LISTA DE DISTRIBUIÇÃO

### 9. DATA DE APLICAÇÃO

### 10. ANEXOS

Elaborado por:	Verificado por	Aprovado por

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

## 1) OBJETIVO

Propor protocolo de imunoterapia oral para pacientes com alergia a proteína do leite de vaca

## 2) CAMPO DE APLICAÇÃO

Ambulatório de alergia e imunologia pediátrica da Área de Atenção Clínica à Criança e ao Adolescente do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz).

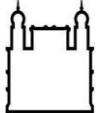

## 3) INTRODUÇÃO

As alergias alimentares são classificadas por seus mecanismos imunológicos, mediadas por anticorpos IgE ou não.

O leite de vaca é o alérgeno alimentar mais envolvido nas alergias mediadas por IgE na infância, afetando cerca de 2% da população mundial abaixo de quatro anos de vida. Já foi evidenciada diferentes prevalências de acordo com cada país estudado, variando entre 1 e 2,3% em crianças até dois anos de vida. A evolução natural de algumas alergias alimentares, é atingir a tolerância à medida que a criança vai crescendo. Aproximadamente 50% das crianças com alergia a proteína do leite de vaca adquirem tolerância natural por volta dos três aos cinco anos de vida, com redução adicional da prevalência na adolescência. A prevalência da alergia ao leite de vaca em adultos varia dependendo do método diagnóstico do estudo, mas fica em torno de 0,1 a 0,3%.

A anafilaxia induzida por alimentos é uma forma de hipersensibilidade mediada por IgE com sintomas súbitos, sendo um quadro emergencial que põe a vida do indivíduo em risco. Os sintomas resultam da ação de mediadores que atuam em alvos como os sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, cutâneo e nervoso. Qualquer alimento pode induzir uma anafilaxia, porém os três mais comuns são amendoim, nozes e leite, sendo o leite o terceiro deles, responsável por 10 a 19% dos casos.

A imunoterapia oral para alergia a proteína do leite de vaca envolve a administração de titulações de leite de vaca em intervalos regulares para modular a resposta imune específica a proteína alergênica. As doses vão gradativamente aumentando até que se chegue a uma dose alvo, que é mantida por um período maior até se criar a tolerância. Os diferentes protocolos variam de acordo com o número de doses, preparação do alimento a ser oferecido (fresco ou assado, diluídos em

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

diferentes excipientes etc.), quantidade de proteína do leite a ser oferecida em cada dose, intervalo entre as doses e a dose de manutenção.

O objetivo da imunoterapia oral para alérgenos alimentares seria alcançar e manter a eficácia mesmo após a finalização do tratamento. Ou seja, que o paciente consiga ingerir uma porção do alimento previamente alergênico sem apresentar sintomas mesmo que passe por um período maior sem ser exposto a esse alimento, o que chamamos de tolerância total. O tempo de terapia para que se alcance esse objetivo final ainda não está claramente definido. Como se tem observado que uma parte dos pacientes não conseguem sustentar a ausência de sintomas se passar um período sem a exposição ao alérgeno, é considerado também uma terapia bem-sucedida aquela que consegue manter o paciente sem reações adversas graves durante a manutenção da ingestão programada do alimento, chamando então de tolerância parcial ao alérgeno.

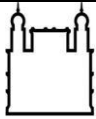

#### 4) CRITÉRIOS

##### 1. Critérios de inclusão: devem apresentar a totalidade dos seguintes critérios

- i) Pacientes com quatro anos ou mais de vida
- ii) Paciente com alergia ao leite de vaca IgE mediada (IgE específica para leite, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina ou caseína positivas ou com teste cutâneo de leitura imediata positivo para leite de vaca in natura)
- iii) Paciente com alergia ao leite de vaca persistente, confirmado por teste de provocação oral ou sintomas imediatos compatíveis no último ano
- iv) Possuir dispositivo de adrenalina auto injetável

##### 2. Critérios de exclusão – apresentar qualquer um dos seguintes critérios:

- i) Paciente com alergia ao leite de vaca não mediada por IgE
- ii) Paciente com esofagite eosinofílica sem controle da doença
- iii) Paciente com asma grave ou não controlada
- iv) Paciente com dermatite atópica grave
- v) Paciente com doenças cardiovasculares ou outras doenças e terapêuticas que contraindiquem o uso de adrenalina
- vi) Paciente com doenças sistêmicas graves como doenças autoimunes ou neoplasias malignas
- vii) Paciente em uso de terapia imunossupressora (com exceção do omalizumabe)

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

viii) Gravidez

ix) Dificuldade em entender os riscos e benefícios do tratamento, em seguir as instruções e reconhecer e tratar reações adversas

## 5) DEFINIÇÕES E SIGLAS

h - hora

IgE – Imunoglobulina E

ITO – Imunoterapia oral

ml – mililitro

mg – miligrama

Kg - quilograma

TCLI – Teste cutâneo de leitura imediata

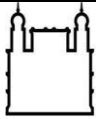

TPO – teste de provocação oral

## 6) DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

### i) Antes do protocolo

(1) Verificar se os itens relacionados a infraestrutura e equipamentos estão disponíveis

<p>Infraestrutura</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipe de saúde treinada e com experiência no diagnóstico e tratamento de alergia alimentar incluindo teste de provocação oral e reações como anafilaxia</li> <li>• Equipe de suporte disponível para observação prolongada em caso de anafilaxia</li> </ul>
<p>Equipamentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estetoscópio</li> <li>• Esfigmomanômetro adequado para idade</li> <li>• Oxímetro</li> <li>• Equipamento de proteção pessoal (luvas, máscara, álcool)</li> <li>• Relógio</li> <li>• Cateter para acesso periférico</li> <li>• Oxigênio e cânula nasal para oxigenioterapia</li> <li>• Laringoscópio, tubos para intubação, máscaras para ventilação</li> <li>• Desfibrilador cardíaco</li> </ul>

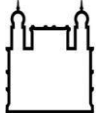

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle positivo, controle negativo e agulhas para o teste cutâneo de leitura imediata</li> </ul>		

(2) As medicações também devem estar em um local rapidamente acessível com as doses previamente calculadas de acordo com o peso da criança

Medicações	Doses	
Anti-histamínico de segunda geração	Loratadina	< 30kg 5mg >30kg 10mg
	Desloratadina	
	6 - 11 meses	1mg
	1 a 5 anos	1.25mg
	6 a 11 anos	2.5mg
	≥ 12 anos	5mg
Corticoide	Prednisolona	1 a 2mg/kg
	Hidrocortisona	5 a 10mg/kg
Salbutamol spray inalatório 100mcg/jato	1 a 4 jatos	
Soro fisiológico 0,9%	20ml/kg na etapa rápida	
Dipirona	Oral, venoso ou intramuscular 15 a 25mg/kg até de 6/6h	
Ondansetrona	Oral, venoso e intramuscular 0.15mg/kg até de 8/8h	
Epinefrina 1/1000	Intramuscular preferencialmente vasto lateral da coxa 15/15minutos até três vezes 0.01mg/kg até no máximo 0.3 mg/dose	

(3) Antes de iniciar o tratamento, é necessária a anamnese/evolução detalhada e exame físico completo realizado no dia do início do protocolo.

<b>História</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade, condições de moradia, contato do responsável do paciente</li> <li>• Histórico de saúde do paciente (comorbidades, cirurgias, alergias medicamentosas e alimentares)</li> <li>• História da última exposição ao alimento alergênico</li> </ul>
<b>Exame Físico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso e altura</li> </ul>

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressão arterial</li> <li>• Frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio</li> <li>• Ausculta cardíaca e pulmonar</li> <li>• Exame da região abdominal</li> <li>• Rinoscopia e orofaringe</li> <li>• Presença de lesão na pele</li> </ul>		

**(4)** Termo de consentimento livre e esclarecido: após avaliar se o paciente está apto a iniciar o protocolo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, é explicado através do termo como o processo é realizado, riscos. Após a leitura, caso o responsável queira iniciar o tratamento, este deve assiná-lo. (Anexo 1).

**(5)** Leite de vaca in natura

O leite de vaca a ser utilizado durante todo o procedimento deverá ser o leite de vaca integral. Caso o paciente apresente sintomas gastrointestinais compatíveis com intolerância à lactose (dor abdominal, distensão abdominal, flatulência etc.), que são comuns em quem não tem contato frequente com esse açúcar, poderá ser utilizado o leite de vaca integral sem lactose.

Preferencialmente deve-se manter a marca do leite de vaca desde o início até o final da terapia, a fim de evitar variações, mesmo que pequenas, na quantidade de proteína ingerida numa mesma solução.

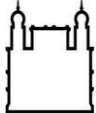

**(6)** Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)

No primeiro dia da imunoterapia oral (ITO) após a anamnese e exame físico inicial será realizado o TCLI com leite de vaca in natura e diluído em água filtrada com o objetivo de personalizar para cada paciente a titulação inicial do protocolo de imunoterapia oral.

O teste cutâneo de leitura imediata deverá ser realizado com o controle positivo (histamina), controle negativo, leite de vaca in natura e leite de vaca em diluições progressivas em escala decimal de acordo com a tabela

O objetivo do TCLI é estabelecer a partir de qual diluição o paciente deixará de apresentar reação cutânea. A diluição inicial da imunoterapia oral será três vezes maior (mil vezes mais diluída) do que



 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

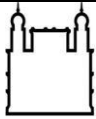

a última concentração positiva no TCLI. Se a concentração 1/100000 ainda tiver resultado positivo deve ser realizado em diluições seguintes em escala decimal até o teste se tornar negativo.

O TCLI é realizado na superfície anterior do antebraço, com aplicação de uma gota de solução. Com uma agulha será feita uma pequena pressão na epiderme através de cada gota. A leitura deve ser realizada 15 minutos após medindo-se os diâmetros das urticas (média aritmética entre o maior diâmetro e seu respectivo diâmetro ortogonal). É considerada positiva a urtica que mede pelo menos 3mm a mais que a urtica do controle negativo.

Teste de puntura titulado	Diluição
Histamina	10mg/ml
Controle negativo	-
Leite de vaca puro	-
Leite diluído 1/10	1ml de leite de vaca + 9ml de água
Leite diluído 1/100	1ml da diluição 1/10 + 9ml de água
Leite diluído 1/1000	1ml da diluição 1/100 + 9ml de água
Leite diluído 1/10000	1ml da diluição 1/1000 + 9ml de água
Leite diluído 1/100000	1ml da diluição 1/10000 + 9ml de água

## ii) Protocolo - Etapa de indução

A diluição da primeira etapa é definida de acordo com o resultado do teste cutâneo de leitura imediata conforme explicitado acima. Se a diluição inicial definida pelo resultado do TCLI for maior que a primeira etapa da tabela abaixo (1/1000000) a etapa de indução deverá começar com ela, respeitando as mesmas doses e intervalos das etapas iniciais (etapas 1 a 4), porém com a diluição já definida. A cada progressão de etapa a solução fica uma casa decimal mais concentrada (menos diluída) avançando no protocolo até a chegada nas etapas explicitadas. Ao final de cada etapa é designado ao paciente uma dose a ser feita com um intervalo pré-determinado diariamente por 12 horas seguidas (por exemplo, das 8h às 20h). A mudança para uma nova etapa acontece semanalmente sob supervisão profissional, com aumento da concentração ou dose diária a ser ingerida. De acordo com cada paciente e devido a possíveis reações que venham a ocorrer durante as diferentes etapas, esse protocolo pode sofrer alterações. Caso o paciente esteja apresentando

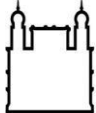

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

reações com a administração das doses diárias apenas por 12h consecutivas pode ser necessário diminuir o intervalo noturno sem doses por exemplo. A ocorrência de sintomas graves durante alguma fase do tratamento pode ser seguida de diminuição da dose ou retorno para etapa anterior. Durante a toda a fase de indução o paciente deverá uma hora antes da ingestão da primeira dose do dia fazer uso de um anti-histamínico de segunda geração.

A última etapa da fase de indução consiste no Dia D. Nesse dia o paciente ingere sob supervisão profissional 150ml de leite puro, e após 2h pode comer o que quiser com leite em sua composição, em pequenas porções, finalizando assim a fase de indução e entrando na fase de manutenção.

Quando houver volumes maiores de leite puro a ser consumido poderá ser misturado com achocolatado sem leite, como por exemplo cacau 100%, a fim de melhorar a aceitação do líquido.

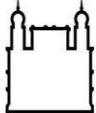

<b>Etapas</b>	<b>Diluição do leite</b>	<b>Escalonamento supervisionado</b>	<b>Dose em domicílio</b>
1	1: 1.000.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
2	1: 100.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
3	1: 1.000	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
4	1: 100	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min 0,8 ml - aguarda 20 min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h	Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h
5	1: 10	0,1 ml - aguarda 20 min 0,2 ml - aguarda 20 min 0,4 ml - aguarda 20 min	Tomar 0,1 ml de leite puro de 1/1hora por 12h

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		<b>PROTOCOLO CLÍNICO</b>		 <b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA	
<b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b>					
		0,8 ml - aguarda 20 min 0,1 ml leite puro - aguarda 1 hora 0,1 ml leite puro e libera para casa com 0,1 ml cada 1h			
6	Leite puro	0,2 ml - aguarda 20min 0,4 ml - aguarda 20min 0,8 ml - aguarda 20min 1 ml - aguarda 1 hora 1 ml e libera para casa com 1ml cada 1h		Tomar 1 ml de 1/1hora por 12h	
7	Leite puro	1,5 ml - aguarda 1 hora 2 ml - aguarda 1 hora 2 ml e libera para casa após 30 min		Tomar 2 ml de 1/1hora por 12h	
8	Leite puro	3 ml - aguarda 2 horas 4 ml - aguarda 2 horas 4 ml – libera para casa após 30 min		Tomar 4 ml de 2/2horas por 12h	
9	Leite puro	6 ml - aguarda 3 horas 8 ml – libera para casa após 1 hora		Tomar 8 ml de 3/3 horas por 12h	
10	Leite puro	10 ml - aguarda 3 horas 15 ml – libera após 1 hora		Tomar 15 ml de 3/3 horas por 12h	
11	Leite puro	25 ml - aguarda 4 horas 30 ml - libera após 1 hora		Tomar 30 ml de 4/4 horas por 12h	
12	Leite puro	40 ml - aguarda 4 horas 50 ml - libera após 1 hora		Tomar 50 ml de 4/4 horas por 12h	
13	Leite puro	70 ml - aguarda 4 horas 80 ml - libera após 1 hora		Tomar 80 ml de 4/4 horas por 12h	
14	Leite puro	100 ml - aguarda 4 horas 120 ml - libera após 1 hora		Tomar 120 ml de 4/4 horas por 12h	
15	Leite puro	150 ml - aguardar 2 horas  Dia D – comer o que tiver vontade		Mantém 150 ml uma vez ao dia	

### iii) Protocolo - Fase de manutenção

Durante a fase de manutenção o paciente deve ingerir diariamente 150 ml de leite de vaca in natura, mas também está liberado para ingestão de outros alimentos derivados do leite caso tenha desejo. Mesmo que ocorra consumo de outras formas de processamento do leite de vaca, o volume de leite in natura deve ser ingerido para manter a tolerância adquirida na fase de indução.

No início da fase de manutenção ainda se mantém a dose diária de anti-histamínico de segunda geração uma hora antes da ingestão dos 150ml de leite de vaca in natura. Porém, após um mês do início dessa fase é marcado um teste de provocação oral (TPO) para avaliar a tolerância da dose diária sem o uso do anti-histamínico. No dia indicado o paciente comparece ao serviço de saúde

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

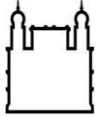

sem ter feito uso do anti-histamínico para ingestão de 150ml de leite de vaca in natura sob supervisão profissional. Se não ocorrer reação no TPO fica suspenso a necessidade do uso da medicação diária, passando apenas para uso se necessário. Caso o paciente apresente sintomas é mantido o anti-histamínico diário e uma nova provocação oral marcada posteriormente para avaliar tolerância sem a medicação.

O acompanhamento do paciente se mantém regular, com retornos marcados para um mês após o término da fase de indução (dia em que é realizado o TPO sem anti-histamínico), após é marcado retorno com três, seis, nove e doze meses após o término da indução e início da manutenção. Em cada retorno é avaliado a ocorrência de reações adversas, se houve presença de cofatores, se necessitou de medicações de resgate e ajuda no manejo da quantidade de leite a ser ingerida caso seja necessário. No retorno também é reforçado as medicações de resgate com suas respectivas doses e lembrado o manejo da adrenalina auto injetável.

Cerca de dois a cinco anos após o início da fase de manutenção é testado a tolerância total ao alérgeno, sendo orientado o paciente a passar um período maior sem a ingestão do leite de vaca para posteriormente ser marcado um teste de provocação oral com 150ml de leite de vaca in natura. Se o resultado do teste for negativo o paciente atingiu a tolerância total ao alérgeno, não apresentando reações mesmo após um período sem a ingestão. Caso o resultado do teste seja positivo é retornado a dose diária de leite de vaca tolerada pelo paciente e designa-se que foi atingida a tolerância parcial, que ocorre quando é necessária a ingestão regular do alérgeno para se manter sem reações.

#### **iv) Protocolo - Orientações sobre cofatores**

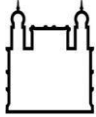

O paciente deve ser orientado a ingerir as doses diariamente nos mesmos horários. Existem alguns fatores que podem aumentar as chances de reações durante a ingestão do leite pelo paciente, além de tornarem possíveis reações mais graves, e são chamados de cofatores. As doses diárias não devem ser administradas se o paciente estiver doente ou com privação de sono, se estiver com o estômago vazio, no período menstrual ou muito estressado. Também deve-se fugir do intervalo de duas horas antes ou após um banho quente e de uma hora antes ou após dormir e acordar. O exercício físico também deve ser eliminado no período de quatro horas antes e depois de uma dose. Deve-se também ter consciência de que a exacerbação de rinite ou o uso de anti-inflamatórios não esteroidais podem atuar como cofatores de reações, devendo então serem evitados.

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

### **v) Protocolo – Tratamento de sintomas**

Os sintomas induzidos pela imunoterapia oral serão classificados de acordo a gravidade, de forma a determinar a melhor terapia a ser instituída. Tratar reações leves de forma mais agressiva como por exemplo com o uso de adrenalina sem real necessidade aumenta taxa de hospitalização e mortalidade, além de aumentar o peso psicológico para o paciente. Por esse motivo é importante que cada paciente entenda o que é um sintoma compatível com reação a ingestão do leite e como tratar cada um desses sintomas.

- ✓ **Pele e mucosas:** Sintomas acometendo pele e mucosas, como eritema, urticária, angioedema e prurido, devem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração oral. Se não melhora ou se sintomas intensos considerar administração de um corticoide oral.
- ✓ **Sistema respiratório:** Sintomas como rinorreia e espirros devem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração oral. Em caso de presença de tosse intermitente e sibilos deve ser checada a frequência respiratória e saturação de oxigênio do paciente e administrado o spray inalatório de salbutamol. Se os sintomas não aliviarem com o salbutamol ou progredirem para rouquidão, tosse intensa, dispneia, cianose ou edema de laringofaringe deve-se aplicar a adrenalina intramuscular imediatamente e, se necessário, oxigênio inalatório e estabilização das vias aéreas. Pacientes com história prévia de asma devem ser acompanhados mais atentamente.
- ✓ **Sistema gastrointestinal:** Sintomas como náusea e vômitos podem ocorrer imediatamente após a ingestão, mas em alguns casos podem surgir algumas horas após. Dor abdominal leve e um único episódio de vômito ou diarreia podem melhorar sem nenhum tratamento. Mas a persistência da dor ou recorrência dos vômitos necessitam de tratamento com anti-histamínicos de segunda geração oral além de sintomáticos (dipirona, expansão volêmica e/ou ondansetrona). Se a dor for extremamente intensa, se ocorrer vômitos contínuos e/ou perda do controle esfinteriano deve-se administrar a adrenalina intramuscular.
- ✓ **Sistema cardiovascular:** Apresentar sintomas do sistema cardiovascular automaticamente já se configura como sintomas moderados, devendo ser administrado anti-histamínicos de segunda geração se taquicardia (aumentos a partir de 15 batimentos por minuto) ou hipotensão leve. Se houver presença de disritmia, hipotensão, bradicardia ou parada

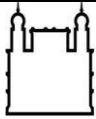

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

cardíaca deve-se administrar a adrenalina intramuscular além do suporte necessário em cada situação.

- ✓ Sistema neurológico: Podem ocorrer alterações no nível de consciência. Sintomas como cansaço, irritação leve e dor de cabeça podem ser tratados com anti-histamínicos de segunda geração, sintomáticos como dipirona se necessário e observação clínica. Se ocorrer evolução para sintomas como fadiga excessiva, sonolência ou perda da consciência se torna necessário a aplicação da adrenalina intramuscular. Este item constitui a própria descrição sequencial do protocolo em questão.

## 7) REFERÊNCIAS NORMATIVAS E BIBLIOGRÁFICAS

1. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):7-38
2. Prescott, Susan L et al. "A global survey of changing patterns of food allergy burden in children." The World Allergy Organization journal vol. 6,1 21. 4 Dec. 2013, doi:10.1186/1939-4551-6-21
3. Tejedor-Alonso, M A et al. "Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998-2011." Allergy vol. 70,7 (2015): 880-3. doi:10.1111/all.12613
4. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, Dziechciarz P, Horvath A, Jebai R, Mihara H, Roldan Y, Said M, Shamir R, Bozzola M, Bahna S, Fiocchi A, Wasserman S, Schünemann HJ, Brożek JL; WAO DRACMA Guideline Group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. World Allergy Organ J. 2022 Sep 8;15(9):100682. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100682. PMID: 36185550; PMCID: PMC9474924.
5. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. 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. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):39-82
6. Martorell, A et al. "Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy:

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		

Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase.” Journal of investigational allergology & clinical immunology vol. 27,4 (2017): 225-237. doi:10.18176/jiaci.0177

7. Pajno, G B et al. “EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy.” Allergy vol. 73,4 (2018): 799-815. doi:10.1111/all.13319

## 8) LISTA DE DISTRIBUIÇÃO

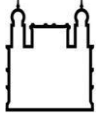

Deverá constar uma cópia no ambulatório de alergia e imunologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, local onde será seu principal campo de aplicação e de acordo com a Política de Documentos uma cópia será disponibilizada pela intranet

## 9) DATA DE APLICAÇÃO

Será adotado após divulgação na Intranet

## 11) ANEXOS

### **ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

 <p>Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</p>	<p><b>PROTOCOLO CLÍNICO</b></p>	 <p><b>IFF</b> INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE   FERNANDES FIGUEIRA</p>
<p><b>TÍTULO: Protocolo de imunoterapia oral para pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca</b></p>		



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA TRATAMENTO COM IMUNOTERAPIA ORAL PARA PACIENTES COM ALERGIA AO LEITE DE VACA**

Nome Civil: _____
Nome Social: _____
Prontuário nº: _____      Data de nascimento: ____/____/____

1. Declaro que o profissional de saúde que assina este documento me informou que, há a necessidade de tratamento com imunoterapia oral para leite de vaca, na história clínica de alergia e testes cutâneos e/ou no sangue.
2. O tratamento consiste na em oferecer o leite de vaca via oral diariamente com aumento de doses realizadas sob supervisão profissional. É uma terapia de duração prolongada, cerca de quatro meses na fase de indução, com aumentos de doses progressivos, com a finalidade de aumentar a "resistência" ou criar uma tolerância no indivíduo a este alérgeno específico. Este tratamento é capaz de modular o sistema imune a responder de maneira melhor frente ao alérgeno. A imunoterapia oral envolve riscos de manifestações como coceira e vermelhidão na pele, espirros, coriza, tosse, falta de ar, dor abdominal, enjoo, vômitos, diarreia, aumento dos batimentos cardíacos, pressão baixa e raramente dor de cabeça e sonolência. Quando estas reações ocorrem, necessitam de tratamento imediato. Na grande maioria das vezes as reações cedem rapidamente com o uso de medicamentos adequados. Caso se faça necessário, o tratamento pode ser suspenso a qualquer momento dependendo da avaliação médica.
3. A proposta deste procedimento, seus objetivos, benefícios esperados e os cuidados que devo adotar após sua realização me foram claramente explicados.
4. Autorizo qualquer outro procedimento, exame ou tratamento, incluindo internação, em situações imprevistas que possam ocorrer durante o procedimento e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos.
5. Assumo o compromisso de seguir rigorosamente as orientações das condutas referente ao tratamento orientadas pela equipe médica.
6. Compreendi que sou livre para não consentir o procedimento sem qualquer penalização e sem prejuízo ao meu cuidado. Estou ciente que meu estado de saúde pode se agravar caso o procedimento não seja realizado.
7. Outras dúvidas que eu gostaria de esclarecer:  
\_\_\_\_\_
8. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e quando as fiz, obtive respostas de maneira adequada e satisfatória.
9. Entendo que não existe garantia absoluta sobre os resultados a serem obtidos.



10. Declaro que estou livremente consentindo a realização deste tratamento e compreendo que a qualquer momento antes do mesmo ser iniciado e sem a necessidade de dar nenhuma explicação poderei revogar este consentimento.

Paciente  Responsável (grau de parentesco \_\_\_\_\_)  
Identidade nº \_\_\_\_\_ Órgão expedidor \_\_\_\_\_  
Nome legível: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_

**Profissional de saúde** (médico e/ou fisioterapeuta)  
( ) Prestei todas as informações necessárias ao paciente e/ou seu representante legal, conforme termo acima. De acordo com o meu entendimento o paciente/responsável está em condições de compreender o que lhe foi informado.  
Assinatura/registro conselho: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_

**Revogação do consentimento:**  
Revogo o consentimento prestado no dia \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_, e afirmo que não desejo prosseguir o tratamento que me foi proposto, o qual dou como finalizado nesta data.  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_  
Assinatura do médico que tomou conhecimento da revogação do termo de consentimento: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_

**Termo de acompanhante a paciente submetido a procedimento ambulatorial.**  
Eu, \_\_\_\_\_  
portador da identidade nº \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_  
responsabilizo-me por acompanhar o paciente acima após o procedimento realizado no IFF até sua residência.  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_

## **10. Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA TRATAMENTO COM IMUNOTERAPIA ORAL PARA PACIENTES COM ALERGIA AO LEITE DE VACA**

Nome Civil: \_\_\_\_\_  
Nome Social: \_\_\_\_\_  
Prontuário nº: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

1. Declaro que o profissional de saúde que assina este documento me informou que, há a necessidade de tratamento com imunoterapia oral para leite de vaca, na história clínica de alergia e testes cutâneos e/ou no sangue.
2. O tratamento consiste na em oferecer o leite de vaca via oral diariamente com aumento de doses realizadas sob supervisão profissional. É uma terapia de duração prolongada, cerca de quatro meses na fase de indução, com aumentos de doses progressivos, com a finalidade de aumentar a "resistência" ou criar uma tolerância no indivíduo a este alérgeno específico. Este tratamento é capaz de modular o sistema imune a responder de maneira melhor frente ao alérgeno. A imunoterapia oral envolve riscos de manifestações como coceira e vermelhidão na pele, espirros, coriza, tosse, falta de ar, dor abdominal, enjoo, vômitos, diarreia, aumento dos batimentos cardíacos, pressão baixa e raramente dor de cabeça e sonolência. Quando estas reações ocorrem, necessitam de tratamento imediato.. Na grande maioria das vezes as reações cedem rapidamente com o uso de medicamentos adequados. Caso se faça necessário, o tratamento pode ser suspenso a qualquer momento dependendo da avaliação médica.
3. A proposta deste procedimento, seus objetivos, benefícios esperados e os cuidados que devo adotar após sua realização me foram claramente explicados.
4. Autorizo qualquer outro procedimento, exame ou tratamento, incluindo internação, em situações imprevistas que possam ocorrer durante o procedimento e que necessitem de cuidados diferentes daqueles inicialmente propostos.
5. Assumo o compromisso de seguir rigorosamente as orientações das condutas referente ao tratamento orientadas pela equipe médica.
6. Compreendi que sou livre para não consentir o procedimento sem qualquer penalização e sem prejuízo ao meu cuidado. Estou ciente que meu estado de saúde pode se agravar caso o procedimento não seja realizado.
7. Outras dúvidas que eu gostaria de esclarecer:  
\_\_\_\_\_
8. Tive a oportunidade de fazer perguntas, e quando as fiz, obtive respostas de maneira adequada e satisfatória.
9. Entendo que não existe garantia absoluta sobre os resultados a serem obtidos.

10. Declaro que estou livremente consentindo a realização deste tratamento e compreendo que a qualquer momento antes do mesmo ser iniciado e sem a necessidade de dar nenhuma explicação poderei revogar este consentimento.

Paciente  Responsável (grau de parentesco \_\_\_\_\_)  
Identidade nº \_\_\_\_\_ Órgão expedidor \_\_\_\_\_  
Nome legível: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

**Profissional de saúde** (médico e/ou fisioterapeuta)  
( ) Prestei todas as informações necessárias ao paciente e/ou seu representante legal, conforme termo acima. De acordo com o meu entendimento o paciente/responsável está em condições de compreender o que lhe foi informado.  
Assinatura/registro conselho: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

**Revogação do consentimento:**  
Revogo o consentimento prestado no dia \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_, e afirmo que não desejo prosseguir o tratamento que me foi proposto, o qual dou como finalizado nesta data.  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_  
Assinatura do médico que tomou conhecimento da revogação do termo de consentimento: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

**Termo de acompanhante a paciente submetido a procedimento ambulatorial.**  
Eu, \_\_\_\_\_  
portador da identidade nº \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_  
responsabilizo-me por acompanhar o paciente acima após o procedimento realizado no IFF até sua residência.  
Assinatura: \_\_\_\_\_  
Rio de Janeiro, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_