FUNDAMENTOS E PRÁTICAS
PEDIÁTRICAS E NEONATAIS Edição XVII



Capítulo 06

ANAFILAXIA COMO COMPLICAÇÃO DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS

ISABELA ZIEMBA DE ALCANTARA[1]
ALEXIA MONTENEGRO DA SILVA[1]
AMANDA CABRERA DE ALMEIDA[1]
NATHALIA MARGOT MILAMETTO DE GOUVEA[1]
MELISSA FERNANDES VILELA DE FREITAS[1]
LARA FRANCO IZZO[1]

1. *Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.*

Doi 10.59290/978-65-6029-125-6.6

Palavras Chave: *Anaphylaxis; Anaphylaxis pediatric; Cow's milk protein allergy.*

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A alergia alimentar é uma resposta adversa desencadeada quando o sistema imunológico identifica um alimento como prejudicial ao organismo, designado como alérgeno. Os alérgenos alimentares são componentes ou ingredientes reconhecidos pelas células imunes, acarretando reações e sintomas específicos (SICHERER & SAMPSON, 2011). A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma resposta exacerbada do sistema imunológico contra as proteínas do leite. Os três principais mecanismos imunológicos envolvidos no desenvolvimento da doença são: mediados por IgE, não mediados por IgE e combinados (MUNTEAN *et al.,* 2022). Sua manifestação se dá, principalmente, no primeiro ano de vida, visto que, nessa fase, há ainda uma imaturidade do sistema de defesa intestinal (SBP, 2024).

O leite de vaca é constituído por mais de 20 substâncias, cujas principais proteínas responsáveis pelas reações alérgicas abrangem a caseína, α-lactoalbumina e a ß-lactoglobulina. A alergia à proteína do leite de vaca é uma das principais causas de reações alérgicas alimentares, afetando cerca de 2 a 5% das crianças, seguida por outras fontes proteicas. Esse distúrbio é mais comum em lactentes e menores de 3 anos, já que habitualmente o leite de vaca é um dos primeiros alimentos a serem ofertados, em soma com fatores que afetam a sensibilização e a tolerância à proteína do leite de vaca que são: predisposição genética, infecções, composição da microbiota intestinal, momento da primeira exposição à proteína do leite, interrupção precoce do aleitamento, dieta da mãe e a quantidade e frequência de ingestão do alérgeno (LEITÃO *et al.,* 2022).

Essa atopia tem se apresentado como um grande desafio para os médicos e pacientes pediátricos. A título de exemplo, embora 50% dos casos se resolvam espontaneamente e desenvolvam tolerância até os 5 anos de idade, muitas crianças ainda mantêm a alergia ao leite de vaca ao longo da vida (BADINA *et al.*, 2022). Além disso, a doença em questão aumenta o risco de desenvolvimento de outras alergias, como eczema, dermatite atópica e asma, impactando significativamente a qualidade de vida (FLOHR & MANN, 2014). Outro desafio a ser considerado é que, na maioria das vezes, essas crianças devem seguir medidas preventivas rigorosas, como a exclusão total do leite de vaca da dieta (WARREN *et al.,* 2024).

A anafilaxia é uma reação imunomediada grave, de início súbito, que afeta múltiplos sistemas e pode ser potencialmente fatal. Ela se caracteriza por sinais e sintomas, como urticária, angioedema, hipotensão arterial e comprometimento respiratório e gastrointestinal, os quais aparecem imediatamente após a exposição ao alérgeno (SBP, 2016). No Brasil, as principais causas de anafilaxia são medicamentos e alimentos, sendo o leite de vaca um dos mais prevalentes, especialmente entre lactentes e pré-escolares. Essa condição requer um rápido reconhecimento dos sintomas e intervenção imediata, incluindo a administração de adrenalina, manutenção da volemia e monitoramento dos sinais vitais (SARINHO & LINS, 2016).

A incidência de alergia alimentar mediada por IgE em crianças tem crescido significativamente em escala global nas últimas décadas, impondo um ônus considerável sobre os pacientes, seus cuidadores e os sistemas de saúde (FERREIRA & SEIDMAN, 2007). A variação nos resultados dos estudos epidemiológicos ocorre devido a diferenças nos métodos de estudo, na anamnese médica, nos questionários utilizados e nos critérios diagnósticos empregados (JEONG & LEE, 2023).

A prevalência de alergia alimentar aumentou em cerca de 20% nos últimos 10 anos. Um

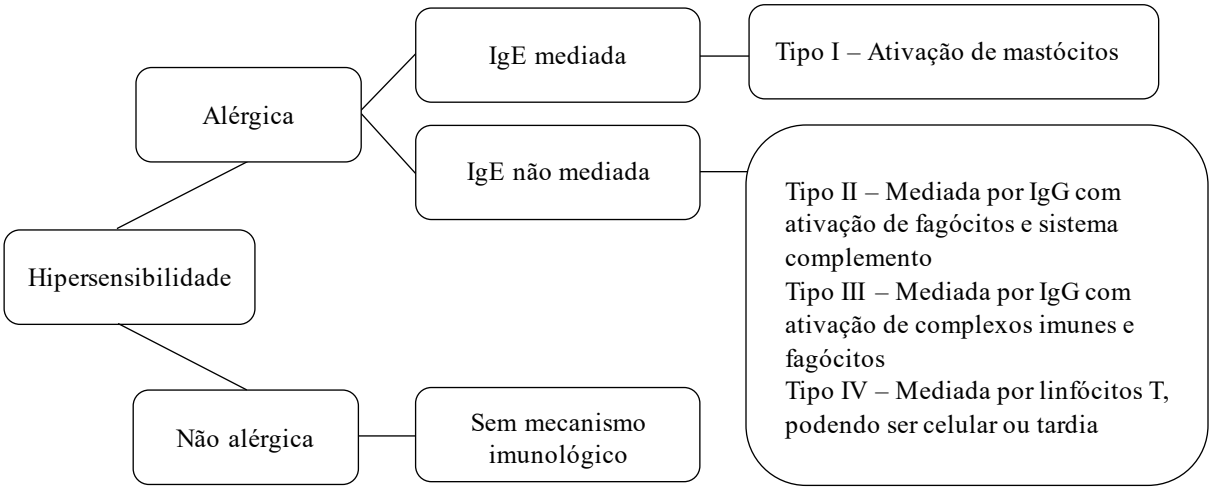
estudo conduzido em serviços públicos de atenção nutricional, em 34 municípios brasileiros, revelou que a APLV afetou 0,4% dos lactentes e crianças pequenas. Em um trabalho realizado por gastroenterologistas pediátricos, observou-se uma incidência de 2,2% de APLV e uma prevalência de 5,4% entre crianças atendidas nos serviços hospitalares estudados (JORDANI *et al.,* 2021).

As alergias alimentares são classificadas de acordo com seus mecanismos imunológicos dentre elas: IgE mediadas (reação de hipersensibilidade tipo I), IgE não mediadas (reação de hipersensibilidade tipo III e IV), **Figura 6.1**, e mistas (SANTANA, 2023). O termo "hipersensibilidade" descreve uma reação imune adaptativa que ocorre de maneira excessiva ou inadequada. Essas respostas são, essencialmente, manifestações inapropriadas de respostas imunológicas protetoras, às vezes levando a processos inflamatórios e danos nos tecidos (PIVATO & LOPES, 2012).

A hipersensibilidade do tipo I é conduzida pela imunoglobulina E (IgE) e é também conhecida como anafilaxia, atopia ou alergia. Os agentes desencadeadores dessas reações são chamados de alérgenos (PIVATO & LOPES, 2012). Nesse tipo de hipersensibilidade ocorre a exposição aos alérgenos, gerando uma ativação de células Th2 específicas para o antígeno, cujas citocinas produzidas são responsáveis por muitas das características da hipersensibilidade imediata, permitindo a produção de anticorpos IgE, que são responsáveis pela sensibilização dos mastócitos e permitem o reconhecimento do antígeno. A ligação destes anticorpos aos receptores Fc dos mastócitos e a estimulação dos mastócitos durante a reexposição ao antígeno, resultam na liberação de mediadores inflamatórios (como histamina, triptase, carboxipeptidase A e proteoglicanas) e subsequente reação patológica (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Nos casos de reações mediadas por IgE, há manifestação de uma gama diversificada de sintomas, com ênfase nos sintomas gastrointestinais que surgem em até duas horas após a ingestão do alérgeno (SOLÉ *et al.,* 2018).

Figura 6.1 Visão geral das reações de hipersensibilidade



Segundo Leitão *et al.* (2022), crianças com APLV IgE mediadas são acometidas por manifestações clínicas leves e até intensas, apresentando diarreia, enterorragia, urticária e até mesmo asma e anafilaxia. As IgE não mediadas manifestam-se com sintomas tardios relacionados ao trato gastrointestinal, **Tabela 6.1**.

A alergia alimentar pode resultar em complicações clínicas de gravidade leve, moderada e até grave, podendo incluir o risco de anafilaxia (SARINHO & MOURA., 2016). Atribui-se o nome de anafilaxia à reação sistêmica de hipersensibilidade imediata caracterizada por edema em vários tecidos e queda na pressão arterial após um processo de vasodilatação, sendo que esse processo da queda da pressão arterial é chamado de choque anafilático. Para estabelecer o diagnóstico da anafilaxia é necessário confirmar a presença de IgE específicas para determinados alérgenos e evidenciar a participação destes na indução dos sintomas. A taxa de recorrência de anafilaxia é elevada em pacientes que sabidamente já tinham recebido o diagnóstico de anafilaxia previamente (HERNANDES *et al.,* 2022).

Tabela 6.1 Manifestações clínicas de alergia alimentar baseadas nos mecanismos imunológicos envolvidos subjacentes

Alergia não mediada por IgE	Alergia mista	Alergia mediada por IgE
Dermatite, síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, síndrome de proctocolite induzida por proteína alimentar e síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar	Dermatite atópica, asma, esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica	Rash eritematosa, urticária, angioedema, broncoespasmo agudo, rinoconjuntivite alérgica, tontura, desmaio, cólica uterina, sensação de "morte iminente" e anafilaxia

Fonte: Adaptado de SOLÉ *et al.,* 2018.

O objetivo deste estudo consistiu em realizar uma revisão integrativa, através dos materiais mais recentes, para verificar os principais achados científicos a respeito das complicações clínicas associadas à APLV com ênfase para anafilaxia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada no período de março a maio do ano de 2024, que teve como objetivo analisar os achados predominantes acerca da anafilaxia como uma complicação clínica relacionada à alergia à proteína do leite de vaca (APLV), por meio de uma abordagem exploratória e descritiva empregando as bases de dados: PubMed, Google Acadêmico e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*anaphylaxis*", "*anaphylaxis pediatric" e "cow's milk protein allergy*". Os artigos selecionados têm sua data de publicação entre 2019 e 2024, disponíveis na língua portuguesa e/ou inglesa.

A partir dessa busca foram encontrados 63 artigos, sendo 60 deles encontrados no PubMed, 2 no Google Acadêmico e 1 na SciELO, destes, foram excluídos artigos que não abordassem o tema e aqueles disponibilizados em forma de resumo. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram aprovados 5 artigos, sendo 4 pela PubMed e 1 pela SciELO. Os artigos elegidos foram submetidos a uma análise minuciosa frente aos seus métodos, objetivos, resultados e conclusões para dar seguimento à coleta de dados e extração do conteúdo a ser exposto.

Para melhor compreensão, os resultados foram apresentados de forma descritiva, permitindo a classificação dos dados, abordando o desenvolvimento de anafilaxia em pacientes com APLV, submetidos ou não a imunoterapia oral e gravidade da reação alérgica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças alérgicas são frequentes na prática clínica pediátrica e se caracterizam pelo aumento da produção de imunoglobulina IgE pe-

los linfócitos B em resposta à exposição a antígenos. Alergias alimentares afetam predominantemente crianças nos primeiros anos de vida, devido à imaturidade da barreira intestinal e ao sistema imunológico em desenvolvimento, resultando em uma baixa tolerância às proteínas alimentares.

A partir deste estudo, foram identificados vários fatores de risco associados à APLV, incluindo: exposição materna a antibióticos durante a gravidez, histórico familiar de alergias, predisposição genética, presença de outras alergias, desequilíbrios na flora intestinal, imaturidade do sistema imunológico e exposição precoce a antibióticos durante o primeiro ano de vida. Em conclusão, as principais complicações clínicas da APLV incluem: diarreia, sangramento gastrointestinal, eczema, dermatite atópica, asma e, em casos graves, anafilaxia (SANTANA, 2023).

Dentre as complicações graves de alergia à proteína do leite alavancadas, está a anafilaxia, a qual possui início agudo, de minutos a horas, com envolvimento de pele e/ou mucosa e pelo menos um comprometimento do trato respiratório, sistema cardiovascular e/ou gastrointestinal, sendo o leite de vaca responsável por até 26% das mortes devido à anafilaxia alimentar em crianças e adolescentes em idade escolar em alguns países europeus. Urticária, rubor, prurido, angioedema, edema de glote, estridor laríngeo, vômito e dispneia são manifestações comuns. Deste modo, os resultados comparam a presença de anafilaxia nos casos de APLV.

Através de um estudo analítico e transversal, realizado na Romênia, cerca de 70 pacientes com alergia à proteína do leite de vaca mediada por IgE foram avaliados, e dentre esses, 30% apresentou anafilaxia como sua primeira manifestação da alergia, destacando a gravidade da condição (MUNTEAN *et al.,* 2022). Uma outra pesquisa, a qual aborda a APLV mediada por IgE em crianças de Singapura, dentre os 355 pacientes examinados, 313 eram alérgicos ao leite de vaca enquanto 42 o toleravam. Dentre esses, avaliou-se que a maioria apresentou reações cutâneas, seguidas por reações gastrointestinais, todavia, 6 pacientes (1,9%) tiveram anafilaxia como resposta inicial ao alérgeno enquanto 16 pacientes vieram a apresentar anafilaxia em algum momento da vida (CHONG *et al.,* 2022).

A imunoterapia oral (OIT) tem sido considerada uma abordagem terapêutica futurosa no tratamento de portadores de APLV. Crianças submetidas a OIT ao longo de 20 anos, seguindo um protocolo específico de indução de tolerância oral, registraram reações adversas a longo prazo. Dentre as reações, a anafilaxia é considerada grave, no entanto, ainda assim a APLV apresenta um prognóstico favorável, devido a alta taxa de resolução espontânea e aquisição de tolerância até os 5 anos de idade em mais de 50% dos casos. Durante a OIT, 12 crianças (3,5%) apresentaram reações anafiláticas graves que exigiram injeção de adrenalina. (BADINA *et al.,* 2022).

Um estudo para determinar as características dos pacientes pediátricos que sofreram anafilaxia, juntamente com os tratamentos administrados foi realizado com o intuito de avaliar a utilidade da triagem do nível de triptase como um marcador de anafilaxia em crianças coreanas. Um total de 107 pacientes diagnosticados com anafilaxia em um único centro de emergência pediátrica em um período de 3 anos foi incluído no estudo. A causa mais comum de anafilaxia pediátrica foi alimentar, incluindo nozes e leite, constatando que os alimentos são a causa mais comum de anafilaxia na infância, se tornando plausível considerar alta a taxa de aplicação de injeção intramuscular de epinefrina nesse estudo (LEE *et al.,* 2020).

A OIT é um tratamento abordado especialmente em crianças onde a alergia ao leite de vaca mediada por IgE é persistente, e tem como

objetivo atingir a tolerância ao alérgeno em questão, melhorando assim a qualidade de vida do paciente, pois, segundo dados, menores serão os riscos de complicações em casos de contato acidental, consumo de alimentos derivados ou com traços do alérgeno.

O protocolo da OIT compõe-se de três fases: escalonamento, construção e manutenção. A primeira fase, dita escalonamento, ocorre no hospital, por segurança, e consiste na oferta de doses de leite de forma progressiva, em princípio diluída em água e posteriormente, integral. Na próxima fase, de construção, é realizada em domicílio, onde pacientes e pais são orientados tanto à dosagem de leite a ser ingerida pela criança, quanto a alternância de dias, cada caso individualizado de acordo com o resultado da primeira fase. Por fim, a fase de manutenção, também em domicílio, é instituída a maior dose tolerada do alimento pelo paciente na fase anterior, de forma diária (BADINA *et al.,* 2022). Os estudos confirmam que mais de 80% dos pacientes que seguiram o tratamento de forma adequada apresentaram boa resposta frente a uma pequena porcentagem onde a APLV foi persistente após acompanhamento. Nestes a duração da OIT poderá ser prorrogada a fim de se obter êxito na tolerância alimentar (MUNTEAN *et al.,* 2022).

Sabe-se que o diagnóstico de anafilaxia é baseado em sintomas, história, exame físico e exame de sangue, no qual analisa-se o nível da proenzima triptase, visto que esta é liberada ativamente quando ocorre a desgranulação dos mastócitos frente a uma reação alérgica. Seu valor normal encontra-se em torno de 5ng/ml, e quando ativa, ≥11,4 nh/ml. Essa avaliação enzimática pode ser feita entre 15 minutos e 3 horas após o início dos sintomas.

Contudo, um estudo realizado em um pronto-socorro pediátrico na Coreia demonstrou que a maior parte dos níveis de triptase liberada medida nos pacientes com anafilaxia eram menores que a metade da referência, na forma de proenzima ativa. Também foi relatado que valores altos de triptase nem sempre eram correlacionados a quadros mais graves da reação alérgica ou antecedentes pessoais de alergia, além de que o resultado dos testes de triptase necessitam de um período prolongado de confirmação, ou seja, não se aplica em situações de emergência médica, sendo utilizado então para posterior comprovação do diagnóstico, e também para acompanhamento do paciente (LEE *et al.,* 2020).

O tratamento primordial para a anafilaxia é a administração de epinefrina intramuscular na região anterolateral da coxa, uma vez que seus efeitos alfa 1-adrenérgico reduzem edema em vias aéreas e os efeitos beta 2-adrenérgico favorecem broncodilatação. Para terapia complementar à epinefrina podem ser utilizados glicocorticóides que são esteróides sistêmicos que agem efetivamente também em edema de vias aéreas e asma; e anti-histamínicos são prescritos para urticária e angioedema. Nebulização respiratória pode ser ofertada também para maior conforto do paciente (LEE *et al.,* 2020).

Dependendo do caso clínico e da história de alergia alimentar do paciente, após a alta hospitalar é recomendada a prescrição de adrenalina autoinjetável para evitar novos episódios de emergência, assim como é orientada a procura de um médico especialista em alergias para fornecimento de dietas adequadas com restrições e substituições alimentares, e tratamentos como a imunoterapia oral, citada anteriormente (LEE *et al.,* 2020; MUNTEAN *et al.,* 2022).

CONCLUSÃO

A APLV é comum na infância, fazendo-se necessário que os cuidadores permaneçam atentos ao desenvolvimento de reações alérgicas e necessidade de atendimento hospitalar de emergência. A anafilaxia é uma das principais com-

plicações clínicas encontradas na APLV, sendo considerada uma manifestação intensa de início agudo, de minutos a horas que pode ser graduada de leve à alta gravidade e tem o potencial de ser fatal. Essa condição impacta múltiplos sistemas do corpo com foco para o sistema gastrintestinal, respiratório e a pele. O diagnóstico é feito com base na anamnese médica, exame físico e exames laboratoriais que confirmam a presença de IgE específica para certos alérgenos e demonstram sua contribuição para a ocorrência dos sintomas. O tratamento para anafilaxia é a utilização da epinefrina intramuscular na região anterolateral da coxa, visto seu rápido efeito broncodilatador, reduzindo rapidamente sintomas respiratórios e pode ser indicada a nebulização concomitante. Associado a ela comumente são prescritos glicocorticoides e antihistamínicos como terapia complementar, visando principalmente sintomas como urticária e angioedema. A não administração da epinefrina de forma precoce pode levar ao agravamento do caso e até o óbito.

Devido ao avanço da indústria alimentícia, atualmente, há formulações que possibilitam o consumo do leite de vaca ao paciente alérgico, sem oferecer riscos à vida, no entanto, são consideráveis as contraindicações para a oferta de alimentos com alergênicos, mesmo que em pequenas quantidades. Estudos indicam que pacientes que aderiram a imunoterapia oral (OIT) possuem um risco menor de apresentar complicações graves em comparação aos que abandonaram o tratamento, no entanto, ainda se faz necessário estudos acerca da imunoterapia oral como terapêutica frente a APLV, uma vez que esse tratamento é promissor na busca pela tolerância ao alérgeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K. & LICHTMAN, A.H. Imunologia celular e molecular. 5.ed. Rio de Janeiro, RJ: Revinter, 2005.

BADINA, L. *et al.* Life-threatening anaphylaxis in children with cow's milk allergy during oral immunotherapy and after treatment failure. Immunity, Inflammation and Disease, v. 10, n. 4, p. e607, 2022. doi:10.1002/iid3.607.

CHONG, K.W. *et al.* IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, v. 40, n. 1, p. 65, 2022. doi:10.12932/AP-180219-0496.

FERREIRA, C.T., & SEIDMAN, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. Jornal De Pediatria, v. 83, n. 1, p. 7, 2007. https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000100004.

FLOHR, C. & MANN, J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy, v. 69, n. 1, p. 3, 2014. doi: 10.1111/all.12270.

HERNANDES, G.H. *et al.* Anafilaxia durante o primeiro ano de vida em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 6, n. 3, p. 369, 2022. doi: 10.5935/2526-5393.20220042

JEONG, K. & LEE, S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. Clinical and Experimental Pediatrics, v. 66, n. 12, p. 504, 2023. doi: 10.3345/cep.2022.01004.

JORDANI, M.T. *et al*. Perfil clínico e nutricional de crianças com alergia à proteína do leite de vaca. USP, Ribeirão Preto, Brasil, v. 54, n. 4, p. e-176348, 2021. doi: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.176348.

LEE, W.S. et al. Characteristics and Treatment of Anaphylaxis in Children Visiting a Pediatric Emergency Department in Korea. Biomed Res Int. 2020 Feb 27;2020:2014104. doi: 10.1155/2020/2014104.

LEITÃO, L.M.B.P. *et al.* Fatores preditores do desfecho do Teste de Provocação Oral na Alergia à Proteína do Leite de Vaca: in natura vs. alimentos processados. Medicina, v. 55, n. 1, p. e-190854, 2022. https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.190854.

MUNTEAN, I.A. *et al.* Predictive Factors for Oral Immune Modulation in Cow Milk Allergy. Nutrients, v. 14, n. 3, p. 494, 2022. doi: 10.3390/nu14030494.

PIVATO, L.S., & LOPES, R.A. Hipersensibilidade imediata: uma revisão sobre anafilaxia. Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 1, p. 147, 2012.

SANTANA, A.D.G. Fatores de risco e complicações clínicas relacionadas à alergia à proteína do leite de vaca. Semana Acadêmica. Fortaleza, edição 232, v. 11, 2023. doi: 10.35265/2236-6717-232-12533.

SARINHO, E. & LINS, M.G.M. Severe forms of food allergy. Journal of Pediatrics, v. 93, supplement 1, p. 53, 2017. doi: 10.1016/j.jpedp.2017.06.009.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Anafilaxia. Guia prático de atualização, 2016. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detal2he/nid/guia-pratico-de-atualizacao-sobre-anafilaxia/>. Acesso em: 30 de abril de 2024.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Alergia ao leite de vaca. Departamento Científico de Gastroenterologia Pediátrica. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/doencas/alergia-ao-leite-de-vaca/>. Acesso em: 30 abr. 2024.

SICHERER, S.H. & SAMPSON, H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 141, n. 1, p. 41, 2018. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 2, n. 1, p. 7, 2018. doi: 10.5935/2526-5393.20180004.

WARREN, C. *et al.* The clinical burden of food allergies: Insights from the Food Allergy Research & Education (FARE) Patient Registry. The World Allergy Organization Journal, v. 17, edição 3, p. 100889, 2024. doi:10.1016/j.waojou.2024.100889.