



**ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM PEDIATRIA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA SOBRE DIAGNÓSTICO, MANEJO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN PEDIATRICS: A SYSTEMATIC REVIEW ON  
DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND FUTURE PERSPECTIVES**

**ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA EN PEDIATRÍA: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA SOBRE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

Data da submissão: 25/07/2025

Data de publicação: 25/08/2025

**Gisele Batista Tavares de Mello**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
Endereço: São Paulo, Brasil  
E-mail: xl.gisele.xl@hotmail.com

**Júlia Mariano de Moraes**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
Endereço: São Paulo, Brasil  
E-mail: juliamoraes2206@gmail.com

**Higley Maira Cintra**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
Endereço: São Paulo, Brasil  
E-mail: higleycintra2@gmail.com

**Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão**

Pós-graduada em Cuidados Paliativos Pediátricos, Uti Pediátrica e Neonatal e Nutrição Pediátrica  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
Endereço: São Paulo, Brasil  
E-mail: Maria Eugênia \_059@hotmail.com

**RESUMO**

Objetivo: O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica sobre a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV), buscando identificar as principais manifestações clínicas, bem como os principais métodos utilizados no diagnóstico e tratamento dessa patologia. Metodologia: É uma revisão sistemática focada em entender os aspectos principais da APLV. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais sinais e sintomas da APLV na população pediátrica, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?” Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando cinco descritores combinados com o termo booleano “AND”: Milk Hypersensitivity, Pediatrics, Signs and Symptoms, Digestive, Clinical Diagnosis e Diagnosis. Isso resultou em 162 artigos. Sendo selecionado 25 artigos para análise. Resultados: A APLV é frequente na infância, com manifestações variadas e mecanismos imunológicos distintos, exigindo diagnóstico individualizado. O manejo baseado na exclusão das proteínas do leite de vaca, fórmulas hipoalergênicas e suplementação adequada melhora a evolução



clínica e previne complicações. Conclusão: Novos métodos diagnósticos mostram potencial, mas ainda precisam de validação. A detecção precoce e o tratamento oportuno são essenciais, e mais estudos padronizados são necessários para orientar condutas.

**Palavras-chave:** Alergia à Proteína do Leite de Vaca. Tratamento. Pediatria.

### ABSTRACT

**Objective:** The general objective of this study is to analyze the scientific literature on Cow's Milk Protein Allergy (CMPA), seeking to identify the main clinical manifestations, as well as the main methods used in the diagnosis and treatment of this pathology. **Methodology:** This is a systematic review focused on understanding the main aspects of CMPA. The research was guided by the question: "What are the main signs and symptoms of CMPA in the pediatric population, as well as what diagnostic and therapeutic resources are used in clinical practice?" To find answers, searches were conducted in the PubMed database using five descriptors combined with the Boolean term "AND": Milk Hypersensitivity, Pediatrics, Signs and Symptoms, Digestive, Clinical Diagnosis, and Diagnosis. This resulted in 162 articles. Twenty-five articles were selected for analysis. **Results:** CMPA is common in childhood, with varied manifestations and distinct immunological mechanisms, requiring individualized diagnosis. Management based on the exclusion of cow's milk proteins, hypoallergenic formulas, and adequate supplementation improves clinical outcome and prevents complications. **Conclusion:** New diagnostic methods show potential but still require validation. Early detection and timely treatment are essential, and further standardized studies are needed to guide management.

**Keywords:** Cow's Milk Protein Allergy. Treatment. Pediatrics.

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo general de este estudio es analizar la literatura científica sobre la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), buscando identificar las principales manifestaciones clínicas, así como los principales métodos utilizados en el diagnóstico y tratamiento de esta patología. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática enfocada en comprender los principales aspectos de la APLV. La investigación se guió por la pregunta: "¿Cuáles son los principales signos y síntomas de la APLV en la población pediátrica, así como qué recursos diagnósticos y terapéuticos se utilizan en la práctica clínica?". Para encontrar respuestas, se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed utilizando cinco descriptores combinados con el término booleano "AND": Hipersensibilidad a la Leche, Pediatría, Signos y Síntomas, Digestivo, Diagnóstico Clínico y Diagnóstico. Esto resultó en 162 artículos. Se seleccionaron veinticinco artículos para su análisis. **Resultados:** La APLV es común en la infancia, con manifestaciones variadas y mecanismos inmunológicos diferenciados, lo que requiere un diagnóstico individualizado. El manejo basado en la exclusión de las proteínas de la leche de vaca, fórmulas hipoalergénicas y una suplementación adecuada mejora el pronóstico clínico y previene complicaciones. **Conclusión:** Los nuevos métodos de diagnóstico muestran potencial, pero aún requieren validación. La detección temprana y el tratamiento oportuno son esenciales, y se necesitan más estudios estandarizados para orientar el manejo.

**Palabras clave:** Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca. Tratamiento. Pediatría.



## 1 INTRODUÇÃO

A alergia alimentar constitui a segunda fase do aumento da prevalência de doenças alérgicas que ocorreu nos últimos 60 anos. Inicialmente, a asma e a rinite alérgica aumentaram principalmente nos países ricos durante a segunda metade do século XX. Em alguns países, a prevalência destas doenças alérgicas respiratórias estabilizou ou está a diminuir, como na Coreia, Marrocos, Tailândia, Austrália e Brasil. Contudo, a prevalência de alergia alimentar aumentou nos últimos 20-30 anos. A alergia alimentar afeta 6-8% das crianças em todo o mundo e o fardo da doença é mais elevado em bebês e crianças em idade pré-escolar. O leite de vaca é uma das causas mais comuns e precoces de alergia alimentar infantil, afetando 1,4-3,8% das crianças pequenas. O estudo Europrevall, que utilizou uma verificação rigorosa, incluindo desafio alimentar duplo-cego controlado por placebo (DBPCFC) em 12.000 crianças com idade entre 24 e 30 meses, mostrou uma prevalência global de 0,59%, variando de 0 a 1,3% em diferentes países, enquanto taxas semelhantes foram demonstradas em estudos de Israel, Dinamarca e EUA (ZEPEDA-ORTEGA et al ;2021).

A Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) é definida como uma reação adversa reprodutível a uma ou mais proteínas do leite de vaca (CM) (geralmente caseína ou  $\gamma$ -lactoglobulina sérica). O mecanismo imunológico subjacente, os tempos de apresentação e os órgãos envolvidos diferenciam a APLV de outras reações adversas ao MC, como a intolerância à lactose. O CMA, como todos os FAs, pode ser dividido em duas categorias principais de acordo com o tipo de mecanismo imunológico subjacente: mediado por imunoglobulina (Ig)E ou não mediado por IgE. As reações mediadas por IgE são as mais comuns. Por outro lado, existem reações não mediadas por IgE que podem surgir de outros processos celulares envolvendo eosinófilos ou células T. A APLV geralmente ocorre nos primeiros 2 anos de vida e especialmente no primeiro ano, ao contrário de outras alergias, como alergias a amendoim, nozes, peixes e mariscos, que podem se desenvolver mais tarde na infância ou na idade adulta. A maioria das alergias (incluindo alergias a CM) resolve-se espontaneamente durante a infância ou adolescência, enquanto as alergias ao amendoim e aos frutos secos têm maior probabilidade de persistir na idade adulta (GIANNETTI et al;2021).

O diagnóstico de APLV baseia-se principalmente na história e no exame físico do paciente. Os testes que podem ser realizados incluem testes cutâneos de picada (SPT) e IgE específica para soro. Esses testes têm baixa especificidade, mas alta sensibilidade. Portanto, podem ser positivos mesmo em indivíduos não alérgicos. Caso haja suspeita de APLV, o leite de vaca deve ser eliminado da dieta por 1 mês, seguido da reintrodução do leite de vaca na dieta. Crianças com APLV mediada por IgE devem ser reavaliadas a cada 6–12 meses para verificar a tolerância à proteína do leite de vaca. Embora um



desafio alimentar oral (OFC) tenha sido considerado o padrão ouro para o diagnóstico de APLV, sua praticidade no diagnóstico de APLV em crianças tem sido debatida. Algumas revisões sistemáticas e diretrizes internacionais sugeriram o uso de tamanhos de pápulas de corte no SPT e valores de IgE específicos para diagnosticar alergia ao leite de vaca, sem a necessidade de realizar OFCs. Por exemplo, a Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI) sugeriu que bebês menores de 2 anos de idade com tamanho de pápula maior 6 mm durante o SPT com leite de vaca são 100% específicos para um desafio positivo, e o OFC não é recomendado (CRONIN et al:2023).

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) representa um desafio constante tanto para os profissionais de saúde como para os pacientes. A crescente incidência de alergias alimentares em ambientes industrializados e urbanos, as dificuldades de diagnóstico que os médicos podem enfrentar, o custo associado à morbidade e a influência significativa na qualidade de vida dos indivíduos afetados tornam a pesquisa sobre alergia à proteína do leite de vaca importante e necessária até hoje (EMMERT et al;2023).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre as manifestações clínicas e o manejo da APLV. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas para a APLV.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca das manifestações clínicas da Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) no paciente pediátrico, bem como demonstrar os principais métodos utilizados no diagnóstico e tratamento do quadro ,objetivando garantir uma maior elucidação clínica desta patologia. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais sinais e sintomas da APLV na população pediátrica, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC) . Foram utilizados cinco descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Milk Hypersensitivity, Pediatrics , Signs and Symptoms, Digestive , Clinical Diagnosis e Diagnosis. A



estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi Milk Hypersensitivity AND Pediatrics, Milk Hypersensitivity AND Signs and Symptoms, Digestive, Milk Hypersensitivity AND Clinical Diagnosis, Milk Hypersensitivity AND Diagnosis. Desta busca foram encontrados 162 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 162 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 25 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 11 estudos para compor a coletânea.

### 3 DISCUSSÃO

A Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) é uma reação do sistema imunológico às proteínas encontradas no leite de vaca. A APLV é a AF mais comum na infância: afeta aproximadamente 2% das crianças com menos de 4 anos de idade e uma percentagem ainda maior de bebês. A prevalência de APLV diminui para menos de 1% em crianças com mais de 6 anos de idade. O leite de vaca pode ser dividido em duas partes: coágulo (coalhada), que contém 80% dos CMPs, principalmente caseína (Bos d 8); e lactosero (soro de leite), que contém 20% dos CMPs, como  $\gamma$ -lactalbumina (Bos d 4) e  $\gamma$ -lactoglobulina (Bos d 5). Outras proteínas do soro de leite incluem albumina sérica bovina (BSA, Bos d 6), lactoferrina (Lf) e imunoglobulina (Bos d 7). Crianças com alergias são principalmente sensíveis a múltiplas proteínas do leite de vaca, e mais de 50% dos indivíduos com APLV produzem IgEs específicas contra caseína,  $\gamma$ -lactoglobulina e  $\gamma$ -lactalbumina. Os anticorpos IgE humanos são direcionados principalmente para epítomos conformacionais; portanto, quaisquer alterações na estrutura das proteínas poderiam influenciar suas propriedades imunogênicas e alergênicas. Caseína e proteínas de soro de leite podem ser ingeridas através da ingestão de fórmula à base de leite de vaca ou através do leite materno (CELA et al;2023)

A APLV pode ser considerada um termo genérico para diferentes doenças com sintomas, fisiopatologia e tratamento distintos e pode ser ainda classificada como alergia alimentar mediada por imunoglobulina E (IgE), alergia alimentar não mediada por IgE ou IgE mista. e alergia alimentar não mediada por IgE. Estas reações alérgicas imunologicamente mediadas ao leite de vaca devem ser



distinguidas da intolerância ao leite, onde está envolvido um mecanismo não imunológico, como a intolerância à lactose, e da aversão ao leite ou intolerância psicológica. A intolerância alimentar, como a intolerância à lactose, não envolve o sistema imunológico, mas a deficiência de uma enzima para digerir a lactose. Assim, o diagnóstico de tolerância ao leite ou à lactose não envolve quaisquer parâmetros imunológicos, enquanto as doenças imunomediadas envolvem marcadores imunológicos relevantes (ZEPEDA-ORTEGA et al ;2021).

A prevalência de APLV diagnosticada em hospital no primeiro ano de vida varia de 0,5% a 3% dos bebês, com a taxa mais baixa quando a amamentação e o desafio alimentar são considerados. No entanto, num estudo finlandês, dos 824 bebês amamentados exclusivamente, 2,1% tinham APLV, verificado por um teste de eliminação de CM. No estudo de coorte de nascimentos EuroPrevall, foram incluídas 12.049 crianças com sintoma possivelmente relacionados com APLV e 77,5% foram acompanhadas até aos 2 anos de idade. A avaliação clínica incluiu anticorpos IgE específicos para CM (IgE), teste cutâneo de puntura e desafio alimentar duplo-cego controlado por placebo. A APLV foi suspeitada em 358 (3%) crianças e confirmada pelo desafio alimentar em 55 casos (0,54%, IC 95% 0,41–0,70). De todas as crianças com APLV 23,6% tinham IgE sérica específica negativa e todos toleraram CM um ano após o diagnóstico, em comparação com 57% das crianças com APLV associada a IgE (SALVATORE et al;2021)

A APLV geralmente se apresenta durante os primeiros meses de vida, dias ou semanas após a introdução de uma fórmula à base de leite de vaca na dieta. Os sintomas também podem ocorrer durante a amamentação exclusiva, se as proteínas do leite de vaca da dieta materna forem transmitidas através do leite materno em quantidades suficientes. Os sintomas podem ser causados por reações “imediatas” (precoce) e reações “retardadas” (tardias). As reações imediatas ocorrem de minutos até 2 horas após a ingestão do alérgeno e são mais provavelmente mediadas pela imunoglobulina E (IgE). Eles envolvem a pele e os trato respiratório e gastrointestinal, incluindo prurido oral, urticária, rinorréia ou rinoconjuntivite, angioedema de orofaringe, eczema, vômito e diarreia. As reações tardias manifestam-se até 48 horas ou até 1 semana após a ingestão e geralmente envolvem mecanismos imunológicos não mediados por IgE. Eles incluem enteropatia induzida por proteínas alimentares (FPE), proctocolite alérgica induzida por proteínas alimentares (FPIAP) e síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES). As manifestações não mediadas por IgE são menos comuns e envolvem principalmente o sistema GI; os principais sintomas são vômitos, regurgitação, diarreia, sangramento retal, dificuldades de alimentação, choro persistente, problemas de sono e retardo de crescimento (CELA et al;2023)



A passagem tardia de mecônio ou constipação é definida como falha na evacuação nas primeiras 48 horas após o nascimento. Com um histórico positivo de passagem tardia de mecônio, os médicos tradicionalmente consideram isso como um sinal para diagnósticos graves, como doença de Hirschsprung (DH), íleo meconial (IM) devido a fibrose cística (FC) ou obstrução intestinal, e iniciam exames como enema opaco, manometria anorretal e/ou biópsia por sucção retal de acordo com as recomendações atuais. Raramente consideramos a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), embora tenha sido descrito que ela ocorre no período perinatal e causa doença que mimetiza a DH. Como ainda não existem exames laboratoriais de diagnóstico disponíveis, o diagnóstico da APLV tem que ser clínico. Recentemente, relatamos três casos de bebês que tiveram atraso na passagem de mecônio com subsequente constipação perinatal de início precoce que não responderam às terapias convencionais e necessitaram de estimulação retal para defecar. Os sintomas desapareceram quando o componente proteico do leite foi suspenso e recorreram quando as proteínas do leite foram reintroduzidas nos pacientes. Os sintomas posteriormente desapareceram novamente quando mudaram para uma fórmula extensivamente hidrolisada ou à base de aminoácido. Assim, não só evitou exames laboratoriais mais agressivos e invasivos, mas também melhorou significativamente o atendimento desta população de pacientes jovens, muito vulneráveis. Infelizmente, de acordo com a nossa pesquisa recente, esta forma perinatal atípica de início precoce de APLV raramente foi reconhecida pela grande maioria dos prestadores de cuidados, incluindo gastroenterologistas, contrastando com a forma típica de APLV que ocorre mais tarde na vida (ARAKONI et al;2023).

Normalmente, as crianças com constipação relacionada à APLV apresentam outras manifestações de alergia ou atopia (como eczema ou rinite alérgica) ou sintomas em outras partes do trato gastrointestinal (como regurgitação). Os sintomas podem ser assíncronos, começando com regurgitação infantil ou diarreia e progredindo para constipação e dermatite ou manifestações respiratórias anos depois. No entanto, a constipação pode ser a única manifestação da APLV. Nesses casos, a constipação associada à alergia alimentar (FA-C) pode apresentar-se de forma idêntica à constipação funcional. Notavelmente, ao contrário da constipação funcional, os sintomas, incluindo comportamentos de retenção, resolvem-se com a eliminação do alimento agressor (CONNOR et al;2022).

Múltiplos mecanismos patogênicos podem contribuir para a constipação tipo saída associada à APLV. Inflamação, retenção comportamental e função anormal do esfíncter anal podem contribuir. A constipação relacionada à alergia alimentar está associada à proctite, com aumento de eosinófilos em biópsias da mucosa retal. No entanto, a proctite está ausente em até 40%. A densidade de mastócitos e



a proximidade dos mastócitos aos nervos entéricos em biópsias retais foram consideradas marcadores de constipação alérgica alimentar. A dor associada a cólicas abdominais, proctite, disquezia, escoriação perianal ou fissuras pode contribuir para comportamentos de retenção que resolvem com dieta de eliminação (CONNOR et al;2022).

Os passos iniciais para o diagnóstico de APLV são uma história clínica completa (de preferência orientada por perguntas abertas) e um exame físico. Se houver suspeita de uma alergia mediada por IgE, a medição dos níveis séricos específicos de IgE (sIgE) e um teste cutâneo (SPT) são o próximo passo razoável, embora deva ser observado que esses testes por si só são insuficientes para estabelecer o diagnóstico de APLV. O TPS tem alto valor preditivo negativo, mas um teste positivo não é adequado para confirmar o diagnóstico de APLV; antes indica um estado de sensibilização. Um extrato alergênico é transferido para a ponta de uma pequena lanceta, que penetra na barreira epitelial de granulação de mastócitos em indivíduos suscetíveis, que se apresenta como uma reação de pápula e erupção. A principal vantagem de medir os níveis séricos específicos de IgE é a correlação das concentrações de s-IgE com a possibilidade e gravidade de uma reação clínica ao alérgeno, embora seja difícil determinar um valor de corte exato (os níveis variam com a idade e o tipo de alérgeno). Antes do desafio alimentar oral (OFC) subsequente, que ainda é o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar, os métodos diagnósticos acima mencionados são apropriados para risco avaliação. (EMMERT et al;2023)

Durante a OFC, doses crescentes do alérgeno suspeito são administradas por via oral até ou os sintomas clínicos se desenvolvem ou uma dose máxima tolerada é atingida. É ideal para ser realizado em um desenho duplo-cego e controlado por placebo (DBPCFC), mas devido aos altos custos e ao comprometimento de tempo necessário, raramente é utilizado no ambiente clínico. Além disso, os desafios alimentares orais devem ocorrer em enfermarias hospitalares especializadas, com pessoal e equipamentos adequados para o manejo imediato de reações alérgicas agudas. A calprotectina fecal tem sido utilizada com sucesso para diagnóstico e monitoramento de inflamação gastrointestinal nas últimas décadas porque a quantificação desse biomarcador é um procedimento simples, rápido e relativamente barato. Pode ser uma ferramenta valiosa, como alguns estudos demonstraram recentemente, no diagnóstico médico da APLV não mediada por IgE. Uma direção promissora para um diagnóstico mais preciso e objetivo de alergias alimentares é o teste de alergia resolvido por componentes. Neste método, alérgenos purificados ou recombinantes são usados para identificar anticorpos IgE e IgG4 específicos do alérgeno. Uma vantagem significativa desse método na população pediátrica é a menor quantidade de soro sanguíneo necessária para a realização do exame



em comparação aos ensaios convencionais; até mesmo amostragem de sangue capilar pode ser realizada. No entanto, a eficácia desta ferramenta diagnóstica e sua possível superioridade sobre a medição convencional de s-IgE e o SPT necessitam de avaliação adicional devido a relatórios conflitantes de estudos anteriores. Uma área notável na qual o diagnóstico resolvido por componentes pode ser benéfico para pacientes com APLV é distinguir alergias ao leite cozido ou cru, determinando assim o prognóstico e projetando medidas para induzir a tolerância ao leite. O teste de ativação de basófilos (BAT) é um método de diagnóstico *in vitro* promissor e seguro; embora seja usado principalmente em ambientes de pesquisa, pode fornecer um diagnóstico altamente preciso de alergias alimentares mediadas por IgE. Durante o BAT, a ativação dos basófilos via receptor IgE leva ao aumento dos marcadores de superfície (CD63 e CD203c), cujo nível de expressão é medido pela citometria de fluxo (EMMERT et al;2023)

O tratamento da APLV baseia-se na exclusão da dieta do leite de vaca e derivados do leite (laticínios). Em pacientes com APLV amamentadas, as mães lactantes devem ser encorajadas a continuar a amamentar seguindo uma dieta isenta de proteínas do leite de vaca. Deve ser realizado aconselhamento nutricional apropriado para excluir completamente o leite e fontes ocultas de proteína do leite de vaca das dietas de mulheres lactantes e paragarantir suas necessidades nutricionais (incluindo suplementação de cálcio e vitamina D). Nos casos em que o leite materno não seja possível e até o segundo ano de idade, as fórmulas à base de leite de vaca e leite de outros mamíferos (por exemplo, leite de cabra, leite de ovelha, etc) devem ser estritamente evitadas e uma fórmula hipoalergênica deve ser escolhida (COPPOLA et al;2023).

O termo “fórmula hipoalergênica” não tem um significado unívoco em todo o mundo. Nos EUA, conforme definição da Academia Americana de Pediatria, o termo indica uma fórmula que é tolerada por pelo menos 90% das crianças com APLV comprovada, com intervalo de confiança de 95%, quando administrada de forma prospectiva, randomizada, duplo-cega, ensaios controlados por placebo. Na Europa, por outro lado, refere-se genericamente a uma fórmula contendo proteína hidrolisada, tendo assim uma alergenicidade reduzida. O Regulamento Delegado (UE) 2016/127 da Comissão estabelece os teores de micro e macronutrientes para fórmulas hidrolisadas (HF), sejam de origem animal (proteínas de soro de leite e caseína) ou vegetais (proteínas de soja), no primeiro ano de vida para administração oral (D'AURIA et al; 2021).

As fórmulas hidrolisadas (HF) atualmente no mercado são diferentes em termos de fonte de proteína (ou seja, animal ou vegetal), métodos e grau de hidrólise e componentes adicionais (ou seja, pré e probióticos e componentes espessantes) que podem influenciar os resultados clínicos. Estas



características variáveis significam que marcas diferentes não podem ser comparadas. Com base no grau de hidrólise enzimática, os HF são classificados como fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF) ou fórmulas extensivamente hidrolisadas (eHF). Em geral, o pHF contém peptídeos com peso molecular <5 kDa, variando de 3 a 10 kDa, enquanto os eHF são compostos por mais de 90% de peptídeos curtos <3 kDa (principalmente <1,5 kDa) e aminoácidos livres. De acordo com as diretrizes europeias, as fórmulas “hipoalergênicas” destinadas à alimentação tratamento da APLV incluem fórmulas de eHF e de aminoácidos (AAF), que são as únicas opções “analergênicas”, pois contêm uma mistura de aminoácidos livres (D'AURIA et al; 2021).

A fórmula infantil à base de soja sempre foi uma opção para o manejo da APLV pois também é isenta de MC e mais barata que a eHF. As preocupações com os potenciais efeitos adversos dos fitoestrógenos e das isoflavonas têm dificultado o uso da fórmula de soja abaixo dos 6 meses de idade. As fórmulas modernas de soja são nutricionalmente adaptadas para bebês, e as preocupações com fitoestrógenos e isoflavonas não são mais válidas. Contudo, a prevalência da alergia à soja é debatida e não adequadamente investigada; em algumas diretrizes parece ser comparável ao do CM. Uma revisão sistemática com meta-análise incluindo 40 estudos publicados de 1909 a 2013 identificou a prevalência ponderada estabelecida de alergia à soja como 0 a 0,5% para a população em geral, 0,4 a 3,1% para a população de referência e 0 a 12,9% para as crianças alérgicas. A prevalência de sensibilização por IgE após o uso de fórmulas à base de soja é de cerca de 8.7 Assim, a fórmula infantil à base de soja pode resultar em tantos bebês alérgicos quanto a fórmula com CM, embora com alergia a uma proteína diferente. Os dados sobre AMC não mediada por IgE e sobre alergia à soja basearam-se principalmente em revisões retrospectivas e observacionais. De acordo com estes, até 50% das crianças com APLV não mediada por IgE também podem reagir à soja (VANDENPLAS et al;2023).

A suplementação de cálcio deve ser considerada durante toda a duração da dieta de exclusão de lactentes não amamentados, considerando a quantidade e a composição da fórmula hipoalergênica consumida . A suplementação de vitamina D deve ser realizada em todos os pacientes durante o primeiro ano de vida e deve ser considerada se continuar a administração durante todo o período da dieta de exclusão. Além do cálcio e da vitamina D, o leite de vaca é um veículo ideal para a introdução de ácidos graxos poliinsaturados  $\gamma$ -3 (PUFAs), exercendo vários efeitos imunomoduladores benéficos. Níveis baixos de PUFA  $\gamma$ -3 no plasma foram relatados em pacientes pediátricos com APLV. Sua suplementação deve ser avaliada em pacientes com APLV, considerando também perfil plasmático de PUFAs  $\gamma$ -3 (COPPOLA et al;2023).



#### 4 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstra que a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma condição frequente na população pediátrica, com manifestações clínicas heterogêneas e mecanismos imunológicos distintos, exigindo diagnóstico cuidadoso e individualizado. Evidências apontam que o manejo baseado na exclusão completa das proteínas do leite de vaca, associado à seleção adequada de fórmulas hipoalergênicas e suplementação nutricional, resulta em melhora clínica significativa e prevenção de complicações.

Métodos diagnósticos emergentes, como a calprotectina fecal, a alergia resolvida por componentes e o teste de ativação de basófilos, apresentam potencial para aumentar a acurácia diagnóstica, embora ainda careçam de validação robusta. Apesar da variedade de protocolos e abordagens terapêuticas descritos, observa-se consenso quanto à importância da detecção precoce e da intervenção oportuna para otimizar o crescimento, o desenvolvimento e a qualidade de vida.

Novos estudos, com desenho metodológico padronizado e acompanhamento a longo prazo, são necessários para consolidar evidências e orientar condutas mais precisas na prática clínica.



## REFERÊNCIAS

- ARAKONI, Rajalakshmy; KAMAL, Hebat; CHENG, Sam Xianjun. Constipação perinatal de início muito precoce: pode ser alergia à proteína do leite de vaca?. *World Journal of Gastroenterology* , v. 29, n. 33, p. 4920, 2023.
- CELA, Ludovica et al. Mecanismo molecular e efeitos clínicos dos probióticos no tratamento da alergia à proteína do leite de vaca. *International Journal of Molecular Sciences* , v. 24, n. 12, p. 9781, 2023.
- CONNOR, Frances et al. Constipação associada à alergia ao leite de vaca: quando procurar? uma revisão narrativa. *Nutrients* , v. 14, n. 6, p. 1317, 2022.
- COPPOLA, Serena et al. Nutritional strategies for the Prevention and Management of cow's milk allergy in the Pediatric Age. *Nutrients*, v. 15, n. 15, p. 3328, 2023.
- CRONIN, Caoimhe et al. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients*, v. 15, n. 6, p. 1397, 2023
- D'AURIA, Enza et al. Fórmulas hidrolisadas no tratamento da alergia ao leite de vaca: novos insights, armadilhas e dicas. *Nutrients* , v. 13, n. 8, p. 2762, 2021.
- EMMERT, Vanessza et al. Current Practice in Pediatric Cow's Milk Protein Allergy—Immunological Features and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 5, p. 5025, 2023
- GIANNETTI, Arianna et al. Cow's milk protein allergy as a model of food allergies. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1525, 2021.
- SALVATORE, Silvia et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease—Can we solve the dilemma in infants?. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 297, 2021.
- VANDENPLAS, Yvan et al. O desafio restante para diagnosticar e controlar a alergia ao leite de vaca: um artigo de opinião para a prática clínica diária. *Nutrients* , v. 15, n. 22, p. 4762, 2023.
- ZEPEDA-ORTEGA, Benjamin et al. Estratégias e oportunidades futuras para a prevenção, diagnóstico e tratamento da alergia ao leite de vaca. *Frontiers in Immunology* , v. 12, p. 608372, 2021