



ARTIGO DE REVISÃO INTEGRATIVA

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA APLV PARA O SEU TRATAMENTO E MANEJO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ohayanne Nayare Nunes Pereira Inácio de Queiroz¹, Paulo Victor de Andrade Barbosa Dantas¹, Tadeu dos Santos Medeiros Filho¹, Quênia Gramile Silva Meira²

RESUMO

Objetivo: Discutir os desafios do diagnóstico precoce da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) e explorar estratégias de manejo nutricional para promover o desenvolvimento saudável e melhorar a qualidade de vida das crianças afetadas. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, utilizando as bases BVS e MEDLINE e os descritores "Alergia à Proteína do Leite de Vaca em Criança", "Diagnóstico" e "Tratamento", combinados com o operador booleano AND. Foram incluídos artigos publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, excluindo duplicidades e estudos irrelevantes. **Resultados:** A APLV é a alergia alimentar mais comum em crianças pequenas, variando entre 0,3% e 7,5% dos casos até dois anos de idade. Os sintomas podem ser gastrointestinais, cutâneos, respiratórios e, em casos graves, anafilaxia. O diagnóstico precoce é desafiador devido à variedade de manifestações clínicas. O manejo nutricional baseia-se na exclusão do leite de vaca da dieta, com uso de fórmulas extensamente hidrolisadas ou à base de aminoácidos, conforme recomendação atual. Recentemente, a imunoterapia tem surgido como alternativa promissora, ainda que enfrente limitações clínicas. **Conclusão:** Apesar dos avanços em fórmulas infantis e estratégias de manejo, persistem desafios no diagnóstico e tratamento da APLV. É fundamental aprimorar protocolos e investir em novas alternativas terapêuticas para garantir o desenvolvimento e qualidade de vida das crianças. **Descritores:** Alergia à proteína do leite de vaca; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To discuss the challenges of early diagnosis of cow's milk protein allergy (CMPA) and explore nutritional management strategies to promote healthy development and improve the quality of life of affected children. **Methodology:** An integrative literature review was conducted using a qualitative approach, using the BVS and MEDLINE databases and the descriptors "Cow's Milk Protein Allergy in Children," "Diagnosis," and "Treatment," combined with the Boolean operator AND. Articles published between 2014 and 2024 in Portuguese, English, and Spanish were included, excluding duplicates and irrelevant studies. **Results:** CMPA is the most common food allergy in young children, ranging from 0.3% to 7.5% of cases up to two years of age. Symptoms can be gastrointestinal, skin, respiratory, and, in severe cases, anaphylaxis. Early diagnosis is challenging due to the variety of clinical manifestations. Nutritional management is based on the exclusion of cow's milk from the diet, with the use of extensively hydrolyzed or amino acid-based formulas, as currently recommended. Recently, immunotherapy has emerged as a promising alternative, although it faces clinical limitations. **Conclusion:** Despite advances in infant formulas and management strategies, challenges remain in the diagnosis and treatment of CMPA. It is essential to improve protocols and invest in new therapeutic alternatives to ensure the development and quality of life of children with CMPA. **Keywords:** Cow's milk protein allergy; Diagnosis; Treatment.

1. Acadêmico(a) de Medicina. Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba. João Pessoa, Brasil.

2. Nutricionista. Doutora em Nutrição. Docente Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba. João Pessoa, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

As alergias alimentares têm se tornado uma crescente preocupação no Brasil, especialmente por estarem relacionadas a doenças crônicas, configurando-se como um problema de saúde pública (Solé et al., 2018). A frequência dessas alergias está em ascensão, o que destaca a necessidade urgente de uma compreensão aprofundada desse fenômeno, a identificação precisa dos alérgenos específicos que afetam os indivíduos e a implementação de medidas preventivas são essenciais para o manejo eficaz dessas condições (Lima et al., 2024).

A Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) é uma das alergias alimentares mais comuns, especialmente entre crianças, sendo considerada uma das principais causas de hipersensibilidade alimentar na infância (Palha, 2023). A APLV resulta de uma resposta imunológica adversa às proteínas do leite de vaca, causando uma ampla gama de manifestações clínicas, desde leves até graves, como anafilaxia (Arruda, 2021; Carvalho et al., 2022).

No entanto, muitos dos sintomas, como vômitos, recusa de alimentos, disfagia, esofagite, diarreia, constipação, sangue nas fezes, eczema, anafilaxia (Solé et al., 2012), não são exclusivos da APLV, constituindo, portanto, um desafio para o diagnóstico, sendo necessário o exame físico, um diário alimentar e testes adicionais como o exame sorológico para anticorpos IgE específicos para as proteínas do leite de vaca e/ou o teste cutâneo de puntura que consiste em usar extratos dos potenciais alergênicos na pele (Sicherer et al., 2004). Assim sendo, o diagnóstico preciso da APLV é essencial para garantir um tratamento adequado e evitar complicações.

O diagnóstico adequado da alergia à proteína do leite de vaca pode ser complexo, exigindo uma anamnese minuciosa e um histórico clínico detalhado, pois muitos pais podem não reconhecer as diversas manifestações alérgicas. Posto isto, identificar essa condição precocemente pode ser um desafio, devido à semelhança dos sintomas com outras patologias (como a intolerância à

lactose) e à falta de intervenções diagnósticas suficientemente precisas e acessíveis (Arruda et al., 2023).

Igualmente, a demora no diagnóstico pode levar a complicações significativas, como o comprometimento nutricional, tanto da criança como também aos responsáveis por crianças com APLV. Uma vez estabelecido o diagnóstico, há consenso de que a única terapia realmente eficaz é a eliminação do alérgeno da dieta, uma vez que a continuidade da exposição à proteína alérgica pode exacerbar os sintomas e levar a complicações de saúde. Dessa forma, a nutrição é a principal abordagem terapêutica e, portanto, a primeira linha de tratamento. Por outro lado, a necessidade de excluir o leite de vaca da dieta e as restrições dietéticas relacionadas a APLV, implica em dificuldades na obtenção de nutrientes essenciais, sobretudo em uma realidade onde muitos produtos processados contêm ingredientes de produtos lácteos e derivados do leite (Carvalho et al., 2022).

O propósito da nutrição no cuidado de pacientes com APLV é prevenir a ativação dos sintomas e a intensificação das manifestações alérgicas, pois a frequência de crises pode comprometer o desenvolvimento da criança e aumentar o risco de reações mais severas. Nesse sentido, é fundamental que os profissionais de saúde assegurem um crescimento e desenvolvimento adequados, livres de distúrbios nutricionais. Nesse sentido, o diagnóstico precoce da APLV é fundamental para garantir um manejo eficaz, evitando complicações nutricionais e promovendo o bem-estar da criança (Solé et al., 2018).

A maioria das crianças supera a alergia à proteína do leite de vaca na infância, à medida que seus sistemas imunológicos se desenvolvem. Assim, embora a APLV possa ser transitória em muitos casos, conforme Palha (2023, p.11) “é de extrema importância iniciar o tratamento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) o mais cedo possível, a fim de assegurar que a criança não tenha seu desenvolvimento afetado por causa dessa condição”, pois o impacto da APLV sobre o crescimento e o desenvolvimento infantil é

considerável, especialmente quando o diagnóstico é tardio ou inadequado.

Segundo Cordero et al. (2018), a APLV acarreta impactos significativos nas esferas social, clínica e econômica para os pacientes e suas famílias, afetando as atividades diárias e exigindo adaptações. Assim, a APLV acarreta impactos significativos no desenvolvimento e na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Nesse contexto, torna-se essencial a conscientização e a capacitação dos profissionais de saúde para um diagnóstico adequado e intervenções eficazes, posto que a identificação e manejo adequados da APLV são essenciais para garantir o desenvolvimento saudável e o bem-estar dos lactentes afetados, bem como seus familiares e responsáveis, que muitas vezes precisam lidar com desafios no manejo da dieta, buscando alternativas adequadas para a exclusão do leite de vaca e de seus derivados (Arruda, 2021).

Diante disso, esta revisão tem como objetivo discutir os desafios do diagnóstico precoce da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) e explorar as estratégias de manejo nutricional e de exclusão dietética que promovem um desenvolvimento saudável e uma melhor qualidade de vida para crianças afetadas por esta condição.

2. MÉTODOS

Esta produção caracteriza-se como uma revisão integrativa sistematizada da literatura, tipo de estudo que tem a finalidade de analisar trabalhos científicos que discursam sobre um assunto em comum com a intenção de compilar as informações mais pertinentes que estão presentes nos mesmos em um único documento e facilitar o acesso à informação, nesse caso, acerca da importância do diagnóstico precoce para o tratamento e manejo da APLV em crianças. Desse modo, a construção dessa revisão seguiu a ordem: elaboração de uma pergunta norteadora, coleta de dados sobre o tema em questão, avaliação dos dados coletados e análise das publicações, discussão dos resultados obtidos e, por fim, algumas considerações finais.

Deste modo, a pergunta norteadora da presente obra foi: “Qual é a importância do diagnóstico precoce da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) em crianças para o sucesso do tratamento e manejo adequado da condição?”. Esta pergunta foi elaborada com base em evidências prévias que sugerem o impacto de diagnósticos tardios na saúde das crianças, comprometendo intervenções eficazes. A relevância dessa questão surge da necessidade de identificar precocemente as manifestações clínicas da APLV, evitando o agravamento dos sintomas e possibilitando intervenções nutricionais e terapêuticas adequadas a tempo de promover um melhor desenvolvimento infantil. Assim, a pergunta norteadora foi pensada de modo a abordar a lacuna existente nas práticas de diagnóstico dessa alergia em crianças.

Com base nessa questão norteadora, definimos os termos-chave a serem utilizados nas estratégias de busca em bases de dados bibliográficas. Nossa abordagem priorizou uma cobertura ampla, buscando maior sensibilidade ao incluir uma variedade de termos relacionados ao tema, mesmo que com menor especificidade inicial. Essa estratégia permitiu a identificação de um grande número de referências relevantes para análise criteriosa pelos pesquisadores responsáveis pela seleção dos estudos. A pesquisa abrangeu uma combinação de descritores em português e inglês.

Dessa forma, a coleta de dados foi iniciada com a análise dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O objetivo era verificar a indexação de termos como "diagnóstico precoce APLV em crianças" e "tratamento e manejo adequado". Após confirmar que os termos selecionados estavam disponíveis como descritores, prosseguiu-se para a busca avançada, combinando "Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) em crianças" com "diagnóstico" e "tratamento" utilizando o operador booleano AND, o que resultou em 52 artigos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados SciELO, LILACS, MEDLINE/PubMed e Web of Science, concluída em 2 de outubro de 2024.

Para garantir a especificidade dos estudos obtidos, aplicaram-se filtros como "texto completo disponível" e "publicação nos últimos 10 anos", o que reduziu o acervo a 21 artigos científicos. Na base PubMed, a estratégia de busca "(Alergia à Proteína do Leite de Vaca em crianças) AND (diagnóstico) AND (tratamento)" gerou inicialmente 361 publicações. Após aplicar filtros adicionais — como textos completos gratuitos, revisões sistemáticas, publicações dos últimos cinco anos e faixa etária de 0 a 12 anos —, o número foi reduzido para 28 artigos. No entanto, após uma leitura detalhada, concluiu-se que esses artigos não abordavam diretamente o foco deste estudo.

A seleção final do acervo inicial de 21 artigos passou por uma avaliação rigorosa, aplicando critérios de exclusão como duplicidade, acesso restrito ao texto completo e incompatibilidade com o objetivo do estudo.

Após a triagem, quatro artigos foram excluídos (um por duplicidade, um por

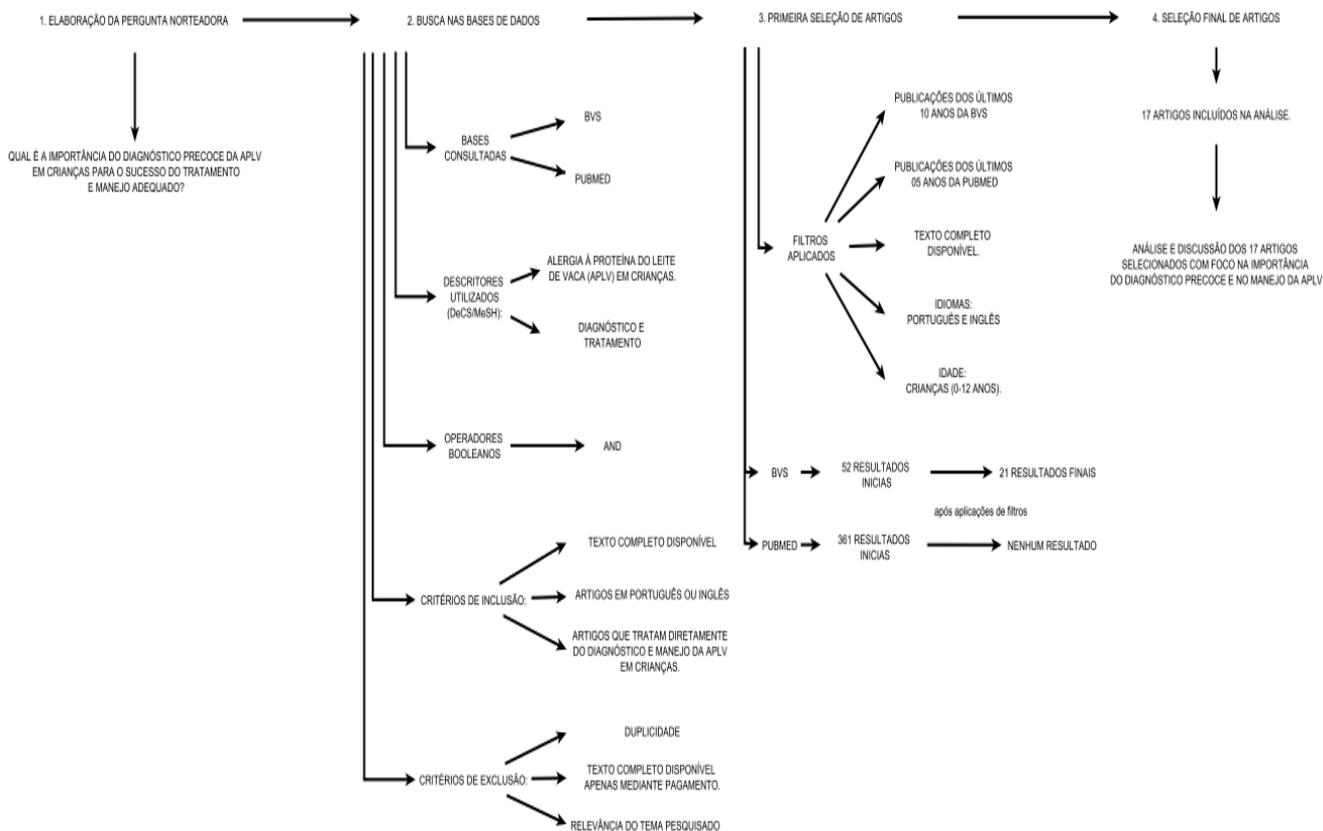
incompatibilidade temática e dois por incluídos na revisão. O fluxograma destaca as

etapas da busca, aplicação dos filtros, e exclusões por critérios específicos.

Por fim, a última etapa dessa produção foi a discussão dos resultados obtidos, tomando como base as informações científicas extraídas de forma independente entre os 17 trabalhos estudados, espaço este destinado ao esclarecimento da importância do diagnóstico precoce para o tratamento e manejo da APLV em crianças. conteúdos irrelevantes ou repetitivos), resultando em um acervo final de 17 artigos, todos disponíveis na BVS.

Para facilitar o entendimento do processo de seleção e exclusão dos artigos, foi elaborado um fluxograma (Figura 1) que ilustra cada uma das etapas da busca inicial até a chegada ao número final de estudos.

Figura 1: Fluxograma das etapas da revisão integrativa



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O acervo utilizado nesta revisão integra 17 estudos científicos, conforme apresentado no Quadro 1, todos indexados na

base de dados MEDLINE e publicados entre 2015 e 2021. Dentre esses, 15 estão em inglês, dois em espanhol e um em português.

Quadro 1. Relação de ano de publicação, base de dados, autores, título e principais

Ano de Publicação	Base de Dados	Autores	Título	Principais Resultados
2021	MEDLINE	Verduci et al.	Fórmulas semi-elementares e elementares para nutrição enteral em bebês e crianças com complexidade médica - pensando sobre alergia ao leite de vaca e além.	Em crianças com neurodeficiências, quando os sintomas gastrointestinais persistem apesar do uso de fórmula enteral específica, ou em casos de sintomas respiratórios e/ou dermatológicos, a ALV deve sempre ser considerada. Se o diagnóstico for confirmado, somente uma fórmula extensivamente hidrolisada ou baseada em aminoácidos, ou, como alternativa, fórmulas extensivamente hidrolisadas nutricionalmente adequadas derivadas de arroz ou soja, devem ser usadas.
2021	MEDLINE	Vandenplas et al.	Como os bebês são suspeitos de ter alergia ao leite de vaca controlados? Um relatório de estudo do mundo real.	O CoMiSS é uma ferramenta de conscientização baseada em vários sintomas, como choro, sintomas gastrointestinais, dermatológicos e respiratórios. A análise foi baseada em duas visitas desses indivíduos. Os resultados mostram um CoMiSS médio de 11 na primeira visita. Após uma intervenção dietética terapêutica, a pontuação na segunda visita, que aconteceu 3 semanas \pm 5 dias após a primeira, caiu para um valor médio de 4. Um questionário de satisfação preenchido pelos profissionais de atenção primária sugeriu um alto nível geral de satisfação com a aplicação da ferramenta CoMiSS na prática de rotina.
2021	MEDLINE	Zepeda-Ortega et al.	Estratégias e oportunidades futuras para a prevenção, diagnóstico e tratamento da alergia ao leite de vaca.	Os destaques da reunião combinados com desenvolvimentos publicados recentemente são apresentados aqui. A prevenção primária de APLV deve começar na pré-gravidez com foco em um estilo de vida saudável e diversidade alimentar para garantir a transferência adequada de complexos imunes inibitórios de IgG-alérgenos através da placenta, especialmente em mães com histórico de doenças alérgicas e parto cesáreo planejado. Para bebês não amamentados, há controvérsia sobre o papel preventivo de fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF),

				apesar de algumas evidências de benefícios econômicos à saúde entre aqueles com histórico familiar de alergia.
2021	MEDLINE	Eigenman et al.	Comentários sobre óxido nítrico em crianças com asma, imunoterapia oral de baixa dose para alergia ao leite de vaca e teste de SARS-Cov-2 em crianças em idade escolar.	Trinta e três crianças em 3 mL de leite de vaca por 1-3 anos foram desafiadas com 3 mL e 25 mL de leite de vaca após uma interrupção de 2 semanas da OIT. Uma proporção crescente de crianças foi capaz de tolerar 25 mL de leite de vaca após a OIT (27% após 1 ano, 52% após 2 anos e 61% após 3 anos). Além disso, o procedimento foi seguro na maioria dessas crianças com alergia grave ao leite de vaca, pois reações moderadas ou graves ocorreram após menos de 1% das 19.861 ingestões caseiras. Os autores descrevem uma diminuição na IgE específica e um aumento nos níveis de IgG4, respectivamente, como também relatado anteriormente.
2021	MEDLINE	Ramavath et al.	Enterocolite necrosante após transplante de fígado de doador vivo pediátrico.	EXCLUSÃO POR INCOMPATIBILIDADE DO TEMA
2020	MEDLINE	Terrados et al.	Eficácia do teste de alergia na esofagite eosinofílica induzida pelo leite. Descrição e acompanhamento dos pacientes.	Analizamos 31 crianças com EoE e descobrimos que o alimento causador foi o leite de vaca em 14 (45%). As características clínicas foram semelhantes em pacientes com EoE devido ao leite ou qualquer outra causa. Oito de 14 pacientes com EoE induzida por leite (57,14%) apresentaram resultados positivos no teste cutâneo de punção contra o leite de vaca. Todos os pacientes apresentaram IgE positiva contra o leite de vaca.
2020	BDENF LILACS	Reis et al.	Repercussões da alergia ao leite de vaca sob a ótica materna / Repercussões da alergia ao leite de vaca na perspectiva das mães	Os resultados mostraram que, apesar de a alergia alimentar acometer diretamente apenas o sistema imunológico da criança, a presença da alergia traz implicações para todos os membros do núcleo familiar, sobretudo para as mães, principais cuidadoras. Este fato pode ser compreendido a partir da Teoria dos Sistemas Familiares, segundo a qual a família (todo) é composta por seus membros (partes) que interagem mutuamente para alcançar um objetivo comum.
2019	MEDLINE	Vandenplas et al.	Prevenção da sensibilização alérgica e	Quando a amamentação não é possível ou adequada, uma fórmula de soro de leite parcialmente hidrolisada (pHF-W)

			tratamento da alergia à proteína do leite de vaca no início da vida: o consenso de redução do Oriente Médio.	demonstrou benefícios comprovados na prevenção de alergias, principalmente eczema atópico, em crianças com risco genético. Portanto, além de estimular a amamentação, a identificação precoce de bebês em risco de desenvolver doença atópica e a substituição da fórmula comumente usada com base na proteína intacta do leite de vaca por uma fórmula clinicamente comprovada de pHF-W é de suma importância para a prevenção de alergias.
2019	MEDLINE	Nowak-Wegrzyn et al.	Hipoalergenicidade confirmada de uma nova fórmula infantil extensivamente hidrolisada à base de soro de leite contendo dois oligossacarídeos do leite humano.	Das 82 crianças com APLV que foram rastreadas, 67 (coorte de intenção de tratar [ITT] — idade média de 24,5 ± 13,6 meses; intervalo de 2 a 57; 45 [67,2%] homens) foram randomizadas para receber a fórmula de teste ou de controle durante o primeiro DBPCFC. Destas, 64 crianças completaram pelo menos um DBPCFC (coorte de intenção de tratar modificada).
2019	MEDLINE	Kiykim et al.	Avaliação de um produto de panificação padronizado (SUTMEK) como uma ferramenta potencial para estudos de pesquisa de tolerância ao leite cozido e imunoterapia.	Estudamos 15 crianças (8 meninas, 7 meninos) com idade média de 26 meses (intervalo: 13–48 meses). Nove (60%) pacientes toleraram um desafio com leite extensivamente aquecido, enquanto 6 (40%) foram considerados reativos (anafilaxia: 2, sibilância: 2, urticária: 2). spIgE para leite, α-lactalbumina e caseína, e o diâmetro da pápula no teste cutâneo de puntura foram maiores no grupo reativo do que nos grupos tolerantes..
2018	MEDLINE	Cordero, Prado, Bravo	Atualização sobre o manejo da alergia à proteína do leite de vaca: fórmulas lácteas e outros sucos disponíveis. / Actualización en manejo de Alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes.	Uma boa abordagem diagnóstica evita o sub e o excesso de diagnóstico e, portanto, o sub e o excesso de tratamento. O tratamento da APLV consiste na eliminação da proteína do leite de vaca da dieta. Uma dieta restrita em uma criança que não necessita dela ou que desenvolveu tolerância pode alterar o crescimento, a qualidade de vida e gerar custos desnecessários.
2018	LILACS	Cordero, Prado, Bravo	Atualização sobre o manejo da alergia à proteína do leite de vaca: fórmulas lácteas e outros sucos disponíveis. / Actualización en manejo de Alergia a	EXCLUSÃO POR DUPLICIDADE DO TEMA (ACIMA)

			la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes.	
2017	MEDLINE	Hyytinen et al.	Evitar a fórmula à base de leite de vaca para bebês em risco não reduz o desenvolvimento da doença celíaca: um estudo controlado randomizado.	Dos 189 participantes analisados para anti-TG2A, 25 (13,2%) apresentaram resultado positivo. Dos 230 participantes do estudo observados, 10 (4,3%) foram diagnosticados com doença celíaca. Não encontramos diferenças significativas na incidência cumulativa de positividade anti-TG2A (razão de risco, 1,14; intervalo de confiança de 95%, 0,51-2,54) ou doença celíaca (razão de risco, 4,13; intervalo de confiança de 95%, 0,81-21,02) entre os grupos de hidrolisado de caseína e leite de vaca.
2017	MEDLINE	Torrijos et al.	Frequência e curso da esofagite eosinofílica durante a imunoterapia oral para alergia ao leite de vaca em uma série de 57 crianças.	O paciente 3 é um menino de 8 anos com histórico de problemas respiratórios hiperresponsividade brônquica induzida por infecção e alergia à proteína CM desde a infância. Ele viveu um episódio de anafilaxia leve aos 3 meses de idade quando a fórmula láctea foi introduzido em sua dieta. Testes de puntura realizados na época apresentaram resultados positivos para CM e suas proteínas (α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína). IgE específica foi positiva para CM (34,5 kU/L), caseína (20,3 kU/L), α -lactoalbumina (21 kU/L), e β -lactoglobulina (16 kU/L). O paciente posteriormente seguiram uma dieta rigorosa para evitar MC.
2017	MEDLINE	Yüce et al.	Conscientização e prática da alergia à proteína do leite de vaca entre pediatras turcos: uma pesquisa por questionário.	Este questionário-pesquisa transversal foi elaborado para avaliar a conscientização e a prática da APLV entre pediatras turcos. Um total de 410 pediatras foram incluídos com base em sua participação voluntária. Os questionários obtiveram dados demográficos e a conscientização e a prática dos pediatras sobre a APLV em bebês e crianças. Dermatite atópica (91,5%), diarreia (88,0%) e sangue significativo nas fezes (85,9%) foram os sintomas mais comuns considerados sugestivos de APLV.
2016	MEDLINE	Kruszewski et al.	Estudo prospectivo e comparativo de eficácia da eliminação do leite de vaca e fluticasona engolida para esofagite	As medidas de desfecho duplo de biópsia esofágica repetida (6 a 8 semanas) e mudança no Módulo EoE e Escalas de Sintomas do Pediatric Quality of Life Inventor (PedsQL) foram usadas para avaliar a resposta ao tratamento. Após 6–8 semanas de tratamento, as contagens

			eosinofílica pediátrica.	máximas de eosinófilos esofágicos diminuíram para abaixo do limite de 15 eosinófilos/campo de alta potência em 64% dos pacientes tratados com eliminação do leite de vaca e 80% dos pacientes tratados com fluticasona ingerida ($P = 0,4$). A remoção do leite de vaca da dieta é um tratamento eficaz de eliminação de um único alimento para pacientes pediátricos com EoE, conforme avaliado por melhora histológica e sintomática estatisticamente significativa. A eliminação do leite de vaca pode ser mais desejável para pacientes com EoE que não querem tomar medicamentos esteroides crônicos e de longo prazo.
2016	MEDLINE	Elizur et al.	Resultado clínico e laboratorial de 2 anos da imunoterapia oral em pacientes com alergia ao leite de vaca.	Questionários, testes cutâneos de puntura e ensaios de ativação de basófilos foram realizados. Dos 195 pacientes contatados, 180 (92,3%) consumiam proteína do leite regularmente. Metade apresentou reações adversas, a maioria leves. A taxa de reação em pacientes com 6–15 meses, 15–30 meses ou >30 meses após o tratamento diminuiu de 0,28/mês para 0,21/mês para 0,15/mês, respectivamente ($P < 0,01$).
2015	MEDLINE	Kuitunen et al.	Níveis elevados de IgE para α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína predizem imunoterapia oral com leite de vaca menos bem-sucedida.	Cinquenta e cinco (72%) pacientes atingiram a dose de manutenção (HD) durante a terapia. Altos níveis específicos de IgE para os alérgenos do leite α -lactoalbumina ($P = 0,048$), β -lactoglobulina ($P = 0,006$) e caseína ($P = 0,015$) antes do início da OIT foram associados a menor dose de manutenção atingida.
2015	MEDLINE	Lifschitz, Szajewska	Alergia ao leite de vaca: diagnóstico e tratamento baseados em evidências para o médico.	A abordagem diagnóstica inclui a realização de um histórico médico, exame físico, dietas de eliminação diagnóstica, testes cutâneos, medições específicas de IgE e provocações alimentares orais. Evitar rigorosamente o alérgeno ofensivo é a única opção terapêutica. A imunoterapia oral está sendo estudada, mas ainda não é recomendada para a prática clínica de rotina. Para a prevenção primária da alergia, a amamentação exclusiva por pelo menos 4 meses e até 6 meses é desejável. Bebês com risco hereditário documentado de alergia (ou seja, um pai e/ou irmão afetado) que não podem ser amamentados exclusivamente devem receber uma fórmula com alergenicidade reduzida confirmada, ou seja, uma fórmula parcialmente ou extensivamente hidrolisada, como um meio de prevenir

				reações alérgicas, principalmente dermatite atópica. Evitar ou introduzir alimentos sólidos além de 4–6 meses para prevenção de alergia não é recomendado.
2014	LILACS	Ferreira et al.	Doença do refluxo gastroesofágico: exageros, evidências e a prática clínica	EXCLUSÃO POR INCOMPATIBILIDADE DO TEMA E DUPLICAÇÃO
2014	LILACS	Ferreira et al.	Doença do refluxo gastroesofágico: exageros, evidências e prática clínica.	EXCLUSÃO POR INCOMPATIBILIDADE DO TEMA E DUPLICAÇÃO

Fonte: Dados coletados pelos autores para a pesquisa, 2024.

Os tipos de estudo incluem revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados, abrangendo metodologias qualitativas e quantitativas. O Quadro 1 detalha os títulos dos artigos e seus respectivos anos de publicação, especificando o espectro das obras selecionadas para análise.

Diante disso, após a leitura na íntegra dos trabalhos selecionados, foi possível observar a existência de três eixos temáticos a serem discutidos nesta revisão, sendo eles: (I) Nutrição e fórmulas infantis: inovações e tendências futuras no tratamento da APLV, (II) Protocolos de diagnóstico e manejo da alergia ao leite de vaca e (III) Estratégias de tratamento e imunoterapia: avanços e desafios.

Nutrição enteral e fórmulas infantis: inovações e tendências futuras no tratamento da APLV

A nutrição enteral é essencial para o manejo da Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) em bebês, com fórmulas semi-elementares e elementares sendo opções hipoalergênicas e altamente digeríveis. Inovações em fórmulas extensivamente hidrolisadas à base de soro de leite mostraram eficácia na prevenção de reações alérgicas, promovendo crescimento e saúde nutricional adequados. As tendências futuras incluem o desenvolvimento de fórmulas ainda mais

hipoalergênicas e a adição de prebióticos e probióticos para melhorar a saúde intestinal.

A educação e o suporte aos pais são cruciais para garantir decisões informadas sobre a alimentação das crianças, com foco na personalização do tratamento para melhores resultados clínicos.

Seguindo a lógica de Verduci et al (2021), o mesmo conseguiu avaliar o estado nutricional em bebês prematuros e crianças com comprometimento neurológico, com foco na alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e complicações gastrointestinais, como constipação e refluxo gastroesofágico.

Todavia, em bebês prematuros, recomenda-se o uso de fórmulas extensivamente hidrolisadas, mas em casos graves sugere-se fórmulas à base de aminoácidos devido à imaturidade digestiva.

As fórmulas enterais são adaptadas à idade e condição da criança, sendo indicadas fórmulas poliméricas para função intestinal normal e hidrolisadas para alergias. No entanto, as fórmulas hidrolisadas podem levar a ganho de peso mais lento. Em crianças com comprometimento neurológico, a prevalência de APLV é alta, e dietas de exclusão podem melhorar os sintomas, mas o diagnóstico definitivo ainda depende de testes, frequentemente não realizados. Portanto, fórmulas com fibras e à base de aminoácidos são indicadas para distúrbios gastrointestinais graves.

Nowak-Wegrzyn et al. (2019) observaram 82 crianças com APLV, das quais 67 foram randomizadas para receber fórmulas de teste ou controle em um desafio alimentar duplo-cego controlado por placebo (DBPCFC). Na análise final, 64 crianças participaram da análise de intenção de tratar modificada (mITT), e 61 concluíram ambos os DBPCFC, compondo a coorte por protocolo (PP).

Dos participantes, 98,4% toleraram tanto a fórmula de teste quanto a de controle, confirmando a hipoalergenicidade das fórmulas segundo critérios da Academia Americana de Pediatria. Além disso, 61 pacientes completaram o desafio de fórmula de teste em casa, com 90,2% consumindo a quantidade recomendada sem apresentar reações significativas. Apenas dois pacientes relataram sintomas gastrointestinais leves, sem eventos adversos graves, evidenciando a segurança e a eficácia das fórmulas testadas para crianças com APLV.

Sob a ótica de Cordero, Prado, Braro (2018), os presentes autores apresentaram diretrizes para o manejo da alimentação em crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Logo recomenda-se que a mãe elimine totalmente as proteínas lácteas de sua dieta e revise cuidadosamente os rótulos de alimentos. No entanto, em casos graves, pode ser necessária a exclusão de outras fontes alimentares e a suplementação com ferro, zinco, vitamina D e ácidos graxos ômega. A introdução de alimentos complementares deve ocorrer aos seis meses, priorizando um alimento de cada vez e evitando atrasos na introdução de alimentos alergênicos, a menos que haja alergia comprovada.

Crianças com APLV podem enfrentar déficits nutricionais significativos sem uma dieta de substituição adequada. Os principais nutrientes em risco incluem cálcio, essencial para o desenvolvimento ósseo; vitamina D, crucial para a absorção de cálcio; proteínas, que podem estar em níveis inadequados dependendo da fórmula substituta; vitamina

E, importante para a função imunológica; e energia, que pode ser deficitária sem um planejamento dietético adequado. Portanto, o acompanhamento nutricional contínuo é fundamental para

prevenir esses déficits e assegurar um crescimento saudável durante a exclusão da proteína do leite de vaca (Alves, Mendes, 2013).

Marquetti et al. (2023) enfatiza a importância do acompanhamento nutricional contínuo para prevenir esses déficits e garantir um crescimento saudável durante o manejo da APLV. Isso inclui o planejamento de refeições nutricionalmente equilibradas e a utilização de fórmulas hipoalergênicas, que podem ser hidrolisadas para reduzir o potencial alergênico.

Por conseguinte, as fórmulas terapêuticas são essenciais para o tratamento, sendo recomendadas as de hidrolisado proteico e aminoácidos, enquanto fórmulas parcialmente hidrolisadas e leite de outros mamíferos são consideradas inadequadas.

Desde 2017, o Ministério da Saúde disponibiliza fórmulas hipoalergênicas gratuitamente para crianças diagnosticadas com APLV no sistema público de saúde. A reavaliação para desenvolvimento de tolerância deve ocorrer aos 12 meses ou seis meses após o diagnóstico, com acompanhamento regular. Testes de IgE específica auxiliam na introdução do leite de vaca, apresentando melhores prognósticos para crianças com resultados negativos, sendo crucial determinar a tolerância para evitar dietas restritivas que possam comprometer o crescimento e a nutrição da criança e da mãe.

Protocolos de diagnóstico e manejo da alergia ao leite de vaca

Como Métodos de Identificação Precoce, podemos destacar a importância de uma abordagem sistemática para o diagnóstico precoce da APLV, incluindo a utilização de anamnese detalhada, história familiar, e a observação de sinais e sintomas clínicos. Os estudos selecionados mostraram que a identificação de sintomas precoces, como dermatites, cólicas e problemas gastrointestinais, pode facilitar o diagnóstico.

Segundo Zepeda Ortega et al (2021) a prevenção primária da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) envolve manipulação da dieta materna, amamentação e uso de fórmulas hidrolisadas. Todavia, a exclusão de

alimentos durante a gravidez e lactação não demonstrou eficácia consistente, dessa forma, a amamentação é benéfica para a tolerância alimentar, e componentes do leite materno podem reduzir alergias. As fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF) podem ajudar na prevenção da Dermatite Atópica (DA), mas seu uso na prevenção da APLV é controverso. Entretanto, a introdução precoce de leite de vaca está associada à menor incidência de alergias e também a introdução alimentar precoce, especialmente de amendoim e ovo, pode aumentar a tolerância a alérgenos, enquanto o contato com a pele pode causar sensibilização.

O presente estudo ainda apontou, que dietas ricas em ômega-3 durante a gravidez ajudam a prevenir DA e alergias, além de prebióticos e probióticos mostraram grande potencial na prevenção de alergias, mas os resultados foram inconclusivos.

Seguindo outra abordagem, um estudo utilizou o CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) como uma ferramenta para conscientizar sobre sintomas de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e auxiliar no diagnóstico precoce. O CoMiSS é uma escala de sintomas relacionada ao leite de vaca que ajuda a identificar sinais sugestivos de APLV em bebês. O estudo apontou variações entre países nas características dos bebês com suspeita de APLV, possivelmente influenciadas pelos sistemas de saúde locais.

Foram observadas diferenças no tempo entre o consumo de leite e o surgimento dos sintomas, sugerindo que, no Reino Unido, há maior prevalência de alergia mediada por IgE, enquanto na Alemanha predominam os casos não mediados por IgE. A pontuação CoMiSS inicial variou significativamente entre os países, com metade dos bebês apresentando $\text{CoMiSS} \geq 12$, embora estudos sugiram que um ponto de corte > 9 possa ser mais adequado. As intervenções com fórmulas hidrolisadas variaram conforme as recomendações e políticas de reembolso de cada sistema de saúde.

Diferenças nas investigações diagnósticas também foram notadas: no Reino Unido, houve maior foco em testes para IgE, enquanto na Alemanha, devido à

predominância de alergia não mediada, o uso de IgE foi menor. As fórmulas de aminoácidos livres (AAF) mostraram-se mais eficazes na redução dos sintomas em comparação com fórmulas extensivamente hidrolisadas (eHF), e embora as diretrizes recomendem eHF como primeira opção, a prescrição de AAF foi frequente. Essa variação pode ser explicada por fatores como treinamento médico, seleção de pacientes e políticas de reembolso dos sistemas de saúde (Vandenplas et al., 2021).

Ademais, um estudo com 31 crianças diagnosticadas com esofagite eosinofílica (EoE), o leite de vaca foi identificado como o alimento causador em 14 delas (45%). As características clínicas foram semelhantes entre os pacientes com EoE induzida pelo leite e aqueles com EoE de outras origens.

Dentre os 14 pacientes afetados pelo leite, 8 (57,14%) apresentaram resultados positivos no teste cutâneo de punção para leite de vaca. Todos os pacientes tinham IgE positiva para o leite. Importante notar que nenhum outro alimento foi identificado como gatilho. O acompanhamento teve uma mediana de 2,68 anos (variando de 6 meses a 9 anos), com uma taxa de remissão inicial de 100% (Terrados et al 2020).

Já Krusziwski et al (2016), avaliou a eficácia do tratamento em crianças recém-diagnosticadas com esofagite eosinofílica (EoE), com idades de 2 a 18 anos, que receberam fluticasona ingerida ($n = 24$) ou eliminaram o leite de vaca da dieta ($n = 20$).

Após 6 a 8 semanas de tratamento, 64% dos pacientes que eliminaram o leite de vaca e 80% dos tratados com fluticasona apresentaram contagens de eosinófilos abaixo de 15 por campo de alta potência ($P = 0,4$). No entanto, a eliminação do leite de vaca resultou em melhorias significativas nas pontuações do Pediatric Quality of Life Inventor (PedsQL), com médias de 69 vs. 82 para o módulo EoE ($P < 0,005$) e 58 vs. 75 para os sintomas ($P = 0,001$).

Corroborando ainda com o mesmo estudo, os pacientes tratados com fluticasona também mostraram melhorias, mas a eliminação do leite de vaca foi considerada um tratamento eficaz e preferível para aqueles que desejam evitar medicamentos esteroides a

longo prazo, com resultados positivos em termos de melhora histológica e sintomática.

Contudo, Kuitunen et al (2019) avaliou 76 crianças de 5 a 17 anos com Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) que foram submetidas a um protocolo de imunoterapia oral de 6 meses, visando alcançar uma dose de manutenção de 200 ml de leite (alta dose - HD). Dos participantes, 55 (72%) conseguiram atingir essa dose.

Altos níveis de IgE específicos para α -lactalbumina, β -lactoglobulina e caseína antes da imunoterapia oral estavam associados a menores chances de alcançar a dose de manutenção. Por outro lado, os pacientes que se dessensibilizaram mostraram um aumento significativo nos níveis de IgG4 para esses alérgenos durante o tratamento. Esses achados sugerem que diagnósticos realizados antes da imunoterapia oral podem ajudar a prever o sucesso do tratamento, com a dessensibilização sendo indicada por elevações nos níveis de IgG4.

Para Yuce et al (2017) relatou que Turquia, não há recomendações regionais específicas para a prevenção, diagnóstico e tratamento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Um questionário transversal avaliou a conscientização e a prática da APLV entre 410 pediatras. Os sintomas mais frequentemente associados à APLV foram dermatite atópica (91,5%), diarreia (88,0%) e presença de sangue nas fezes (85,9%). A opção terapêutica mais comum para bebês amamentados foi a continuação da amamentação com a eliminação de produtos contendo proteína do leite de vaca (79,0%).

Para bebês não amamentados, a fórmula à base de aminoácidos foi a mais escolhida, especialmente em casos de anafilaxia (58,8%), enterocolite (40,7%) e múltiplas alergias alimentares (52,0%). A maioria dos pediatras (52,0%) considerou 6 meses como o intervalo mais adequado antes de realizar um novo desafio alimentar. Embora a conscientização sobre a APLV seja elevada, as práticas clínicas dos pediatras turcos necessitam de melhorias, especialmente no que se refere à exclusão de outros leites de mamíferos e à escolha de fórmulas terapêuticas adequadas, visando

alinhar-se às diretrizes internacionais e otimizar a relação custo-efetividade.

Todavia, o protocolo de redução gradual para o tratamento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) propõe o uso de fórmulas parcialmente hidrolisadas (pHF-W) como uma alternativa às fórmulas padrão. Embora faltem evidências robustas que apoiem essa prática, muitos profissionais recomendam essas fórmulas para bebês com suspeita de APLV, ainda que acabem misturando diferentes tipos de hidrolisados. O autor também identificou déficits no manejo da APLV, incluindo conhecimento insuficiente sobre testes diagnósticos e a seleção correta de fórmulas.

As diretrizes atuais recomendam fórmulas extensivamente hidrolisadas (eHF), sem mencionar o uso de pHF-W. Contudo, sugere-se a inclusão de pHF-W em testes de desafio após a melhora dos sintomas com eHF, visando reduzir o uso inadequado dessas fórmulas. O tratamento nutricional com pHF-W pode ser eficaz para distúrbios gastrointestinais, mas a eliminação completa da lactose pode impactar negativamente a microbiota intestinal e a absorção de cálcio.

Além disso, um histórico clínico detalhado é essencial antes de qualquer teste alérgico, que deve ser realizado por profissionais capacitados e em ambiente hospitalar. Fórmulas à base de soja para APLV são controversas e não são recomendadas para bebês com menos de seis meses. Alternativas como leite de cabra ou ovelha também não são adequadas, devido à reatividade cruzada e à falta de adequação nutricional (Vandeplas et al., 2019).

Além das abordagens de diagnóstico e intervenções dietéticas, a imunoterapia oral tem surgido como uma opção promissora para aumentar a tolerância à proteína do leite de vaca em pacientes com APLV. Estudos indicam que essa estratégia pode elevar as taxas de testes de provocação alimentar oral negativos e diminuir os níveis de IgE específicos para o leite de vaca, facilitando uma reintrodução controlada da proteína na dieta. No entanto, as diretrizes atuais recomendam cautela no uso da imunoterapia devido ao risco de reações adversas graves, incluindo anafilaxia (Marquetti et al., 2023).

Estratégias de tratamento e imunoterapia: avanços e desafios.

Estudos recentes sobre o tratamento da APLV destacam avanços significativos e desafios contínuos. Entre as novas estratégias, surgem intervenções promissoras para reduzir a sensibilidade à proteína do leite de vaca, especialmente em casos onde a exclusão dietética não é viável.

Zepeda-Ortega et al. (2021) discutem o uso de fórmulas extensivamente hidrolisadas e a suplementação de probióticos e prebióticos como opções na prevenção e tratamento de alergias alimentares, fortalecendo a barreira imunológica e promovendo uma resposta equilibrada ao alérgeno. Já Nowak-Wegrzyn et al. (2019) demonstraram que uma fórmula extensivamente hidrolisada enriquecida com oligossacarídeos do leite humano é eficaz para crianças com alta sensibilidade, combinando segurança nutricional com benefícios para a saúde intestinal e imunológica.

Fórmulas hidrolisadas têm sido recomendadas para reduzir reações alérgicas, com estudos (como Vandenplas et al., 2019) apontando que, em casos graves, fórmulas à base de aminoácidos são ainda mais eficazes. Marquetti et al. (2023) corroboram essa conclusão, indicando que as fórmulas de aminoácidos (AAF) são adequadas para crianças que não respondem às hidrolisadas, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada para otimizar o tratamento.

A imunoterapia oral tem se destacado como uma estratégia importante, demonstrando taxas promissoras de indução de tolerância parcial ou completa. Elizur et al. (2016) mostraram que, embora eficaz, essa abordagem não está isenta de reações adversas leves, com apenas uma pequena parte dos pacientes necessitando de intervenção com epinefrina. A análise da literatura aponta, porém, que a imunoterapia apresenta desafios, como a potencial esofagite eosinofílica e variabilidade na resposta individual.

Estudos indicam que altos níveis de IgE específicos para proteínas do leite, como α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína,

podem prever respostas menos favoráveis à imunoterapia, destacando a necessidade de monitoramento constante e personalização do tratamento (Torrijos et al., 2017; Kuitunen et al., 2015).

Apesar dos avanços, persistem desafios para padronizar os protocolos e atender à variabilidade das respostas clínicas. A individualização do tratamento é crucial, considerando que cada paciente pode reagir de forma única às intervenções.

Dessa forma, embora o manejo da APLV ainda enfrente obstáculos, o futuro é promissor, com inovações em pesquisa e desenvolvimento de terapias que possam proporcionar resultados mais seguros e eficazes. A esperança é que, em um futuro próximo, pacientes possam reintroduzir a proteína do leite em suas dietas, ampliando suas opções alimentares e melhorando sua qualidade de vida.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão apresenta uma visão abrangente dos avanços e desafios no manejo da APLV, enfatizando a necessidade de abordagens multidisciplinares que englobem nutrição especializada, diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas inovadoras. A personalização do tratamento com base nas características individuais dos pacientes é fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida das crianças afetadas por essa condição.

É importante ressaltar que, apesar dos progressos, ainda há lacunas significativas no conhecimento e na disponibilidade de tratamentos específicos para subgrupos de pacientes. Investimentos contínuos em pesquisa são essenciais para desenvolver intervenções mais eficazes e seguras, além de promover a educação dos profissionais de saúde e das famílias sobre a APLV.

Além disso, a colaboração entre diferentes áreas da saúde, como pediatria e nutrição, é crucial para uma abordagem holística no tratamento da APLV. A integração de profissionais pode levar a diagnósticos mais rápidos e precisos, além de estratégias de manejo que considerem não apenas os aspectos físicos da condição, mas também o

impacto emocional e social na vida das crianças e suas famílias. Iniciativas que incentivem a troca de conhecimento e experiências entre esses profissionais podem resultar em melhores práticas clínicas e na implementação de protocolos mais eficazes. Portanto, a promoção de um ambiente colaborativo, aliado ao contínuo desenvolvimento de pesquisas e à formação adequada dos profissionais de saúde, é vital para enfrentar os desafios atuais e futuros no manejo da APLV.

6. REFERÊNCIAS

1. ALVES, Jordana Queiroz Nunes; MENDES, Juliana Frossard Ribeiro. Consumo dietético e estado nutricional em crianças com alergia à proteína do leite de vaca. **Comunic Ciências Saúde**, v. 24, n. 1, p. 65-72, 2013.
2. ARRUDA, Nathalie Félix Soares et al. Diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e os seus desafios: uma revisão integrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba**, v. 1, n. 2, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/2274276.1.2-1>.
3. ARRUDA, Tayze dos Santos Carneiro de. **Prevalência dos transtornos gastrintestinais em lactentes menores de 6 meses e sua relação com o diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV)**. 2021.
4. CARVALHO, L. do C. et al. Lactose intolerance and cow's milk protein allergy (CMPA): the main clinical considerations. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. e4411729651, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29651>.
5. CORDERO, Camila; PRADO, Francisca; BRAVO, Paulina. Actualización en manejo de Alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. **Revista chilena de pediatría**, v. 89, n. 3, p. 310-317, 2018.
6. DOS REIS, Pamela et al. Repercussões da alergia ao leite de vaca sob a ótica materna. **Rev Rene**, v. 21, n. 1, p. 13, 2020.
7. EIGENMANN, Philippe. Comments on nitric oxide in children with asthma, low-dose oral immunotherapy for cow's milk allergy, and SARS-Cov-2 testing in school children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 4, p. 631, 2021.
8. ELIZUR, A. et al. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy. **Allergy**, v. 71, n. 2, p. 275-278, 2016.
9. HYYTINEN, Mila et al. Avoidance of Cow's Milk-Based Formula for At-Risk Infants Does Not Reduce Development of Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 153, n. 4, p. 961-970. e3, 2017.
10. KIYKIM, Ayca et al. Evaluation of a standardized bakery product (SUTMEK) as a potential tool for baked-milk tolerance and immunotherapy research studies. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 178, n. 1, p. 1-9, 2019.
11. KRUSZEWSKI, P. G. et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. **Diseases of the Esophagus**, v. 29, n. 4, p. 377-384, 2016.
12. KUITUNEN, M. et al. High IgE levels to α -lactalbumin, β -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. **Allergy**, v. 70, n. 8, p. 955-962, 2015.
13. LIFSCHITZ, Carlos; SZAJEWSKA, Hania. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. **European journal of pediatrics**, v. 174, p. 141-150, 2015.
14. LIMA, Larissa Leite et al. Diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca: uma análise abrangente da literatura científica. **Saúde Única: Uma Jornada Colaborativa para a Promoção da Saúde Humana, Animal e Ambiental**, p. 157. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10717093>.
15. MARQUETTI, Larissa Emanuelle Gonçalves; SOARES, Tainá Gleice Dias Justo; GOMES, Rosane Campista; LONGO, Juliano Peixe; SARAIVA, Tarso Gomes; GONÇALVES, Thamires Cristina Dantas. Tratamento da alergia alimentar na população pediátrica: novas abordagens acerca do manejo da alergia à proteína do leite de vaca (APLV). **Revista Brasileira de Saúde**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 28433-28445, nov./dec. 2023. ISSN 2595-6825. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-148> Acesso em: 16 out. 2023.
16. NOWAK-WEGRZYN, Anna et al. Confirmed hypoallergenicity of a novel whey-based extensively hydrolyzed infant formula containing two human milk oligosaccharides. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1447, 2019.
17. PALHA, Adriane Aparecida Dias de Moura. **Proposta de cartilha para responsáveis de**

- crianças** com alergia à proteína do leite de vaca. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso.
18. SICHERER, Scott H.; SAMPSON, Hugh A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S.l.], v. 133, 2, p. 291-307, 2014.
 19. SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 – Parte II – Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, p. 39-82, 2018.
 20. TERRADOS, S. et al. Effectiveness of allergy testing in milk induced eosinophilic esophagitis. Description and follow-up of patients. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 48, n. 6, p. 576-581, 2020.
 21. TORRIJOS, E. Gomez et al. Frequency and course of eosinophilic esophagitis during oral immunotherapy for cow's milk allergy in a series of 57 children. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 27, n. 2, p. 132-133, 2017.
 22. VANDENPLAS, Yvan et al. How are infants suspected to have cow's milk allergy managed? A real world study report. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3027, 2021.
 23. VANDENPLAS, Yvan et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1444, 2019.
 24. VERDUCI, Elvira et al. Semi-elemental and elemental formulas for enteral nutrition in infants and children with medical complexity—thinking about cow's milk allergy and beyond. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4230, 2021.
 25. YÜCE, Aysel et al. Cows milk protein allergy awareness and practice among Turkish pediatricians: A questionnaire-survey. The Turkish. **Journal of pediatrics**, v. 59, n. 3, p. 233-243, 2017.
 26. ZEPEDA-ORTEGA, Benjamin et al. Strategies and future opportunities for the prevention, diagnosis, and management of cow milk allergy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 608372, 2021.