



Data de Submissão: 29/12/2020

Data de Aprovação: 16/02/2021

ARTIGO DE REVISÃO

Alergia às proteínas do leite de vaca e a atenção primária à saúde: uma revisão narrativa das diretrizes atuais

Cow's milk protein allergy and primary health care: a narrative review of current guidelines

Carlos Tourinho Lapa Filho¹, Hannah Fernandes Lapa¹, Jackeline Motta Franco¹, Sarah Cristina Fontes Vieira¹, Dirceu Solé², Mário César Vieira³, Ricardo Queiroz Gurgel¹

Palavras-chave:

Alergia ao Leite,
Alergia Alimentar,
Diagnóstico,
Atenção Primária,
Manejo da Doença.

Resumo

Objetivos: Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre as diretrizes atuais para alergia alimentar e disponibilizar algoritmos com as principais recomendações para manejo de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) em crianças na atenção primária. **Métodos:** Foram pesquisadas publicações relevantes nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, *Guidelines International Network*, *National Guidelines Clearinghouse* and *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) com utilização das palavras-chaves sobre o tema e os artigos encontrados foram revisados, assim como as recomendações do guia e do consenso nacional de alergia alimentar. **Conclusão:** Diagnóstico e tratamento adequados de APLV em crianças são fundamentais, considerando seu impacto nutricional, emocional e socioeconômico. As diretrizes de prática clínica disponibilizam recomendações baseadas em evidência científica melhorando a qualidade do cuidado, entretanto sua implementação prática é um desafio. Ademais, a escassez de algoritmos que favoreçam a acessibilidade à informação dos extensos conteúdos científicos disponibilizados é uma realidade que torna relevante a proposta de um manejo de APLV na atenção primária que seja mais prático, aplicável e acessível, de modo a consolidar uma prática clínica baseada em evidência científica.

Keywords:

Milk Allergy,
Food Allergy,
Diagnosis,
Primary Care,
Disease Management.

Abstract

Objectives: To perform a narrative review of the literature about current guidelines for food allergy and present the main recommendations for cows milk protein allergy (CMPA) management in children at primary health care by algorithms. **Methods:** We searched for relevant publications on Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, *Guidelines International Network*, *National Guidelines Clearinghouse* and *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) using the keywords on this topic. A comprehensive review of these publications as well as the recommendations of the Brazilian guide and consensus for food allergy was performed. **Conclusion:** Adequate diagnosis and treatment for CMPA in children is essential, considering its nutritional, emotional and socioeconomic burden. Clinical practice guidelines provide recommendations based on scientific evidence improving quality of care, however their implementation is challenging due to the lack of practical algorithms applicable and accessible for the management of CMPA in primary care. In addition, the lack of algorithms that favor accessibility to information from the extensive scientific content available is a reality that makes relevant the proposal for a management of CMPA more practical, applicable and accessible, in order to consolidate a clinical practice based on scientific evidence.

¹ Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Pediatria - Aracaju - Sergipe - Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria - São Paulo - São Paulo - Brasil.

³ Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Departamento de Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:

Carlos Tourinho Lapa Filho.

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. R. Cláudio Batista - Dom Luciano, Aracaju/SE - Brasil. CEP: 49060-108. E-mail: carlos800@gmail.com

INTRODUÇÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é uma das alergias alimentares mais observadas na primeira infância¹ e pode ser definida como uma reação adversa de caráter imunológico, que ocorre, de forma reprodutível, cada vez que o indivíduo suscetível se expõe às diferentes proteínas do leite de vaca².

Preocupações com o diagnóstico precoce e oportuno da APLV, bem como com o seu adequado tratamento, vêm sendo destacadas ao longo dos anos, não só pelo impacto nutricional que ocasiona, mas também emocional e socioeconômico^{3,4}. Entretanto, a prática de medicina baseada em evidências (MBE) nesse campo é um desafio particular no que diz respeito à qualidade, clareza, aplicabilidade, dentre outros aspectos do conteúdo publicado nas diferentes diretrizes, o que pode prejudicar a conformidade entre suas recomendações e a prática clínica.

A adesão dos profissionais da atenção primária às diretrizes, bem como as razões para possíveis inconformidades com suas recomendações ainda não são inteiramente conhecidas. Diferentes estudos demonstraram que o conhecimento sobre o manejo de AA entre profissionais de saúde brasileiros pode ser inadequado⁵⁻⁸. Um estudo transversal, foi conduzido entre pediatras brasileiros em 2017 e demonstrou baixa adesão às diretrizes de alergia alimentar. A falta de recursos foi a principal barreira à adesão na percepção dos entrevistados, mas a falta de conhecimento foi destacada pelos autores como uma barreira relevante com impacto nos resultados observados⁸.

Conhecimento e aplicabilidade das recomendações são pontos críticos a serem considerados, especialmente na atenção primária. Nos últimos anos, vivenciamos um fluxo enorme de informações acerca de recomendações relacionadas ao diagnóstico e tratamento da APLV, muitas amplamente disponibilizadas, mas não exatamente acessíveis, uma vez que muitas são extensas e pouco práticas para um profissional generalista. A partir de uma revisão das principais recomendações vigentes, publicadas em diretrizes internacionais e, em conformidade com o consenso brasileiro, este artigo delinea as diferentes apresentações clínicas e pontua de forma simplificada o diagnóstico e tratamento da APLV para profissionais da atenção primária.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa das principais diretrizes para diagnóstico e tratamento da APLV. Publicações relevantes foram pesquisadas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, *Guidelines International Network*, *National Guidelines Clearinghouse* and *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) com utilização das palavras-chaves sobre o tema e os artigos encontrados foram selecionados e revisados, juntamente com as recomendações do guia e do consenso nacional de alergia alimentar.

A seleção foi fundamentada na publicação de Ruszczyński et al. (2016)⁹ que revisaram sistematicamente a qualidade de 15 diretrizes veiculadas para APLV e demonstraram que os escores de qualidade para cada domínio avaliado variaram entre os diferentes documentos. Dentre as diretrizes analisadas nesse estudo, as dez com maior pontuação e melhor qualidade foram utilizadas como base para essa revisão⁹.

As diretrizes MAP (*Milk Allergy in Primary Care guideline*)¹⁰ e iMAP (*International Milk Allergy in Primary Care*)¹¹, foram incluídas por fornecerem algoritmos simples e acessíveis para médicos na atenção primária. Tais documentos não foram resultado de análises de novas evidências, mas sim a apresentação de recomendações de diretrizes vigentes através algoritmos de uso fácil para auxiliar profissionais de saúde no atendimento de crianças com sintomas sugestivos de APLV¹¹. No Brasil, as recomendações para tratamento da alergia alimentar e, em especial da APLV, estão disponíveis em guias e consensos que não preenchem os critérios metodológicos necessários para serem classificados como diretrizes (do inglês, *guidelines*), mas, mesmo assim, foram utilizadas por sua relevância na prática clínica em nosso país¹²⁻¹⁴.

Diagnóstico de APLV

Crianças são expostas precocemente às proteínas do leite de vaca (LV) pela dieta materna (se amamentadas), pela ingestão de fórmula infantil ou durante a introdução dos alimentos sólidos¹. Portanto, não é de surpreender que o LV seja considerado o principal responsável pelas alergias alimentares na infância, com prevalência estimada entre 0,5% a 3% no primeiro ano de vida¹. No Brasil, Gonçalves et al. (2016)¹⁵ verificaram que 23,5% dos pais relataram alergias alimentares em seus lactentes, mas apenas 1,9% foram confirmados pelos testes de provocação oral, sendo o LV a principal causa da alergia alimentar.

A APLV pode ser classificada quanto à sua resposta imunológica em: mediada por imunoglobulina da classe E (IgE), não-mediada por IgE ou mista (quando ocorre uma resposta com componentes da mediada por IgE e não-mediada por IgE)¹⁶. A categorização dos sintomas quanto ao mecanismo imunológico envolvido é importante para auxiliar no manejo diagnóstico (Tabela 1).

Na reação mediada por IgE, os sinais e sintomas são de início rápido, minutos a duas horas após exposição ao alérgeno¹⁶. Nas não-mediadas por IgE, são tipicamente crônicos e ocorrem horas e até dias após a ingestão de proteínas do LV, como resultado de repetidas exposições¹⁷.

Como observado na Tabela 1, os sinais e sintomas do paciente suspeito de APLV é diversificado e atinge vários sistemas do organismo¹⁸. Nas reações IgE mediadas, destacam-se os sintomas dermatológicos (sendo a urticária o representante mais prevalente)¹⁹ e nas não-mediadas por IgE, os gastrointestinais (cólica, constipação e vômitos)¹⁷. Embora cada doença tenha sinais e sintomas únicos, eles podem se sobrepor e variar em gravidade¹⁷. Não é incomum o envolvimento de mais de um órgão²⁰.

Tabela 1. Sinais e sintomas de suspeita de alergia ao leite de vaca.

Alergia mediada por IgE	Não IgE mediada
Pele	
• Prurido • Eritema • Urticária aguda localizada ou generalizada • Angioedema agudo ao redor dos olhos, lábios e face • Dermatite atópica moderada ou grave	• Prurido • Eritema • Dermatite atópica moderada ou grave
Trato gastrointestinal	
• Angioedema de lábios, língua ou palato • Prurido oral • Dor/cólica abdominal • Vômito • Diarreia	• DRGE (se tratamento convencional não melhorar os sintomas) • Náusea • Vômito • Sangue e muco nas fezes • Cólica em lactentes (especialmente se associada com vômitos, recusa alimentar, diarreia, constipação ou dermatite atópica) • Recusa alimentar ou aversão • Dor abdominal • Constipação (se tratamento falhar, principalmente em lactentes alimentados com fórmula) • Hiperemia perianal • <i>Faltering growth</i> associados com um ou mais sintomas gastrointestinais acima (com ou sem dermatite atópica)
Trato respiratório (frequentemente combinado com um ou mais sintomas dos sistemas acima)	
• Prurido nasal, obstrução, espirros e coriza, com/sem conjuntivite, estridor, tosse, dor torácica e/ou sibilância, dispneia e cianose	
Reações sistêmicas	
• Anafilaxia	• FPIES aguda

Fonte: Adaptado do NICE *Clinical Guideline* (2011)¹⁸. Nota: Essa lista não inclui todos os sintomas possíveis. Ausência de sintomas acima não exclui alergia ao leite de vaca.

Os sintomas, em sua maioria, surgem em idade precoce, frequentemente, quando a criança está amamentando, o que complica ainda mais o diagnóstico, visto que existe uma coincidência temporal com os transtornos gastrointestinais funcionais que podem apresentar sinais e sintomas semelhantes (alteração do hábito intestinal, refluxo, constipação e cólica) e ocorrem em até 31% dos lactentes²¹.

História clínica e exame físico na APLV

A história clínica continua sendo a “pedra angular” do diagnóstico da APLV com unanimidade entre as diferentes diretrizes internacionais e recomendações nacionais¹⁴. Informações sobre idade de início e natureza dos sintomas, frequência da manifestação, tempo entre ingestão e início dos sintomas, quantidade necessária, método de preparação, reprodutibilidade, influência de fatores externos na manifestação (por exemplo, exercício, alterações hormonais, fatores emocionais), diário alimentar, registros prévios de peso e de comprimento, detalhes da alimentação prévia

(duração da amamentação, idade de introdução da fórmula infantil e dos sólidos e tipo de fórmula introduzida), respostas às dietas de restrição e intervenções terapêuticas instituídas devem estar relatadas¹⁹. História pessoal e/ou familiar (pais ou irmãos) de doença atópica, como dermatite atópica, asma, rinite alérgica ou alergia alimentar, também devem ser referenciadas¹⁷.

A anamnese detalhada auxiliará o pediatra a distinguir quais sintomas podem estar relacionados à APLV e qual mecanismo está envolvido, como demonstrado no tópico anterior. Na Figura 1, descreve-se que a APLV deve ser particularmente considerada se há:

- 1) Histórico familiar de doença alérgica¹⁴;
- 2) Sintomas persistentes que afetam diferentes sistemas orgânicos em lactentes (um ou mais sintomas descritos na Tabela 1)¹⁴;
- 3) Dermatite atópica moderada a grave, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ou outros sintomas gastrointestinais persistentes (incluindo cólica e constipação), em lactentes, sem resposta às intervenções terapêuticas^{10,17}.

Suspeita de alergia às proteínas do leite de vaca - mecanismo imunológico envolvido

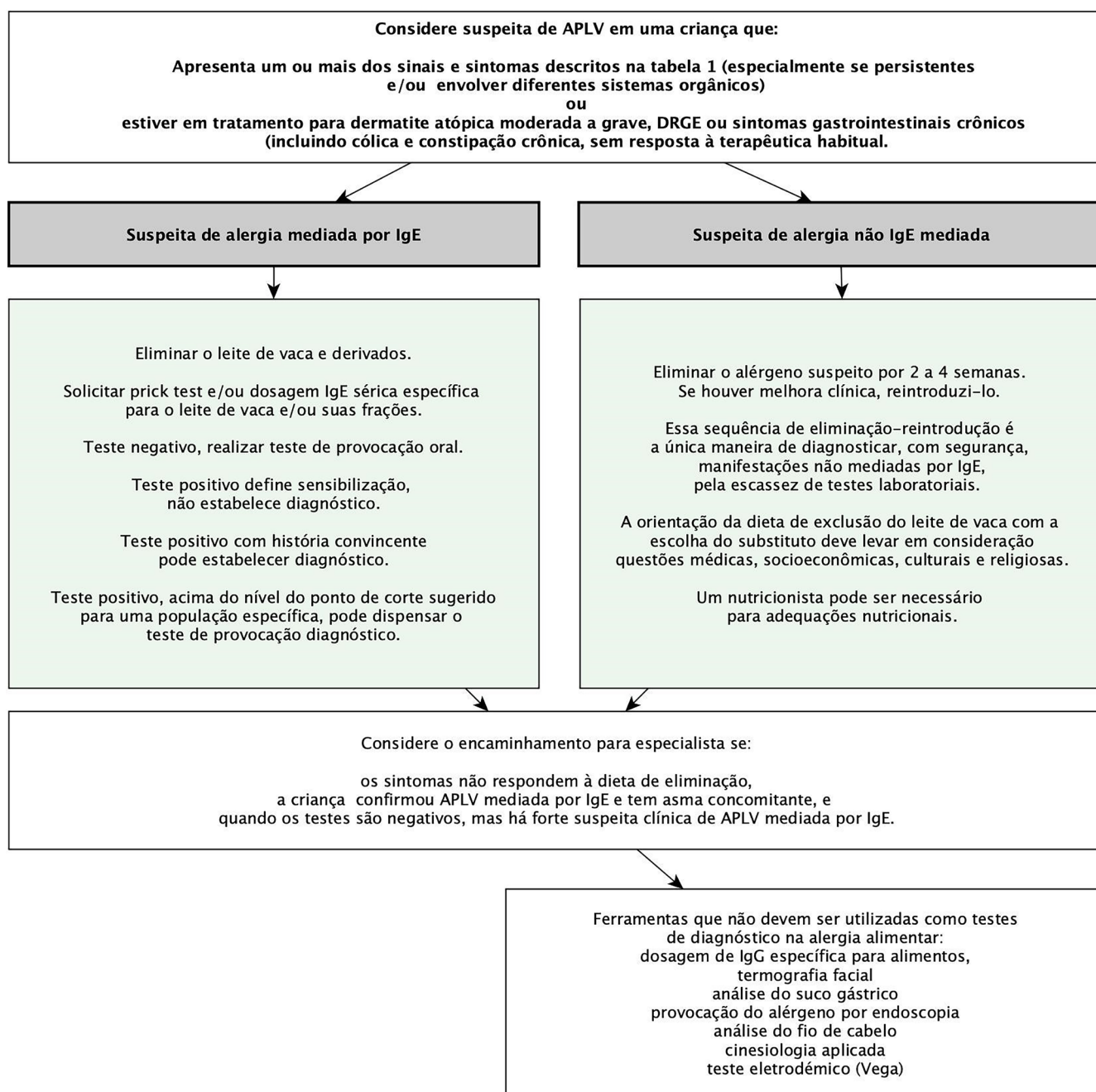


Figura 1. Suspeita de alergia às proteínas do leite de vaca - mecanismo imunológico envolvido.

Fonte: Modificado e adaptado de Venter et al. (2013)¹⁰.

APLV = Alergia às proteínas do leite de vaca; DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico.

Exames complementares na APLV

A indicação de exames complementares varia de acordo com o mecanismo imunológico envolvido, a gravidade e a evolução da doença. De acordo com as diretrizes, não devem ser solicitados antes de ser obtida uma história clínica detalhada, focada nos sintomas e sinais da APLV.

Caso a história clínica seja sugestiva de alergia mediada por IgE, o médico poderá solicitar as dosagens séricas de IgE específicas *in vitro*. A detecção de IgE específica para leite ou suas frações proteicas em uma criança indica sensibilização, portanto a interpretação do exame deve ser amparada na história clínica. Estes exames, se bem indicados e efetuados pelo método de ImmunoCap®, apresentam altas taxas de sensibilidade e especificidade¹³.

Valores de corte para níveis de IgE sérica específica para LV e frações, que minimizaria a chance de realização de testes de provocação oral, foram identificados em diferentes populações, com resultados divergentes, não sendo possível estabelecer valores universais²². No Brasil, devido à heterogeneidade das populações estudadas, diferentes pontos de corte foram estabelecidos. Para crianças entre 1 e 18 anos de idade, o ponto de corte foi de 11kU/L²³. Em pacientes anafiláticos, de 3,06kU/L (especificidade: 98% e VPP: 95%)²⁴. Em menores de 3 anos, com sintomas de APLV IgE mediada, o ponto de corte foi 5,17kU/L (especificidade: 90% e VPP: 88%)²⁵.

Na APLV não mediada por IgE, não há evidências de que qualquer biomarcador, incluindo IgE específicas para leite e frações, tenha validade clínica no diagnóstico e, embora alguns biomarcadores tenham sido estudados em pesquisas, as diretrizes são unânimes em não recomendar pesquisá-los na prática clínica até o momento¹⁷. A dieta de exclusão da genitora com posterior reintrodução do LV, após melhora clínica, é o melhor instrumento diagnóstico²⁶. De acordo com as diretrizes, exames para detecção de elementos anormais nas fezes (sangue oculto, leucócitos) e outros marcadores fecais como a alfa 1-antitripsina e calprotectina, em utilização isolada, não têm valor definido tanto para diagnosticar como para descartar APLV em pacientes com manifestações inespecíficas²⁷.

Endoscopias e biópsias do trato gastrointestinal podem ser indicadas para diagnosticar APLV e fazer diagnóstico diferencial. Na prática clínica, porém, a endoscopia só deve ser realizada quando houver forte suspeita de um diagnóstico alternativo ou sintomas persistentes (por exemplo, vômitos e/ou diarreia)²⁷.

Pacientes com esofagite eosinofílica são os potenciais candidatos para a realização de várias endoscopias, não só para diagnóstico como também para o seguimento (Tabela 2).

Após as avaliações destacadas anteriormente, encaminhar ao especialista para que seja dado, quando necessário, seguimento na investigação e elucidação diagnóstica (Figura 1). A revisão das diretrizes ressaltou alguns aspectos relevantes em diagnóstico:

O *Prick test* é um método de detecção de IgE específica *in vivo*, executado por especialista. Pode ser realizado com extratos do LV total e/ou de suas proteínas (α -lactalbumina, β -lactoglobulina e a caseína), além do LV fresco²⁸ e é considerado positivo quando o diâmetro médio da pápula for maior ou igual a 3mm em relação ao controle negativo¹⁹. Sua positividade se relaciona à sensibilização ao alimento, sem indicar alergia alimentar²⁵. Em situações como história de anafilaxia prévia ou condições que possam alterar a resposta cutânea, os testes *in vivo* são contraindicados²⁹.

O teste de provocação oral (TPO) é considerado o exame padrão-ouro no diagnóstico de APLV e consiste em administrar o leite de vaca de forma gradual e progressiva, por equipe capacitada e em ambiente controlado para atendimento de reações potencialmente fatais³⁰.

Diagnóstico diferencial

Quando do acometimento do trato digestivo, considera-se fundamental descartar malformações, distúrbios metabólicos, causas infecciosas, neurológicas ou parasitárias, devendo ser dado o maior destaque a essa última pela sua grande prevalência em nosso país.

Tabela 2. Diferentes apresentações clínicas e diagnóstico diferencial da APLV não mediada por IgE.

APLV não IgE mediada	Achados clínicos	Diagnóstico diferencial
Proctite alérgica induzida pela proteína alimentar , em inglês, <i>Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis</i> (FPIAP)	Sangue nas fezes ocasional, com ou sem muco, flatulência, escoriação anal.	Infecções gastrointestinais, fissuras anais, pólipos intestinais, enterocolite necrotizante, divertículo de Meckel, intussuscepção intestinal, doença inflamatória intestinal.
Síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar , em inglês, <i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i> (FPIES)	FPIES aguda: vômito 1-4h após a ingestão, palidez, letargia, hipovolemia, hipotensão, colapso e diarreia, seguindo a reintrodução da proteína após dieta de eliminação. FPIES crônica: vômito intermitente e progressivo, seguido por diarreia.	DRGE, sepse, erros inatos do metabolismo, estenose hipertrófica do piloro, má-rotação, intussuscepção intestinal, gastroenterite com vômitos.
Enteropatia induzida pela proteína alimentar , em inglês, <i>Food Protein-Induced Enteropathy</i> (FPE)	Dor abdominal, diarreia, muco e sangue nas fezes, hipoalbuminemia, <i>faltering growth</i> .	Sepse, deficiência congênita de dissacarídeos, doenças metabólicas, doença renal crônica, FPIES, enteropatia autoimune, síndrome da displasia epitelial fibrose cística, imunodeficiência e/ou infecção crônica, doença celíaca.
Esofagite eosinofílica (EoE)	Regurgitações, vômitos intermitentes, arqueamento das costas, dificuldade alimentar e <i>faltering growth</i> .	DRGE, doença inflamatória intestinal.
Doença do refluxo gastroesofágico induzida pela proteína alimentar	Vômitos dolorosos intermitentes, regurgitações regurgitation, arqueamento das costas, dificuldade alimentar and <i>faltering growth</i> .	DRGE, Gastroenterite aguda, envenenamento.
Constipação induzida pela proteína alimentar	Impactação fecal, dor abdominal.	Constipação idiopática, Doença de de Hirschsprung.

Fonte: Adaptada de Meyer et al. (2019)¹⁷.

Habitualmente, entre pacientes e médicos, há uma confusão entre intolerância à lactose e APLV, o que pode resultar em restrição alimentar desnecessária ou reações evitáveis³¹. A intolerância à lactose é uma reação não imunológica causada pela deficiência da enzima lactase, diferente da APLV que é uma reação imunológica às proteínas do leite de vaca. A lactose, carboidrato predominante no leite, é um dissacarídeo constituído pelos monossacarídeos glicose e galactose. A absorção intestinal da lactose requer hidrólise em seus monossacarídeos, pela enzima lactase, presente na borda em escova do intestino delgado³². Quando há falta da lactase, sintomas incluindo dores abdominais, distensão, flatulência e diarreia podem ocorrer e serem confundidos com APLV³³.

Sua ocorrência é incomum, na forma primária, em menores de 2-3 anos, quando outras etiologias devem ser pesquisadas³².

Tratamento da APLV

As recomendações vigentes estão apresentadas nas Figuras 2 e 3. Destaca-se que a exclusão do alérgeno ainda é a melhor opção de tratamento da APLV. No entanto, a eliminação de alimentos que contribuem com nutrientes essenciais, principalmente na infância, pode levar ao desenvolvimento de agravos nutricionais e predispor dificuldades alimentares³. Portanto, um bom manejo nutricional, seja na indicação criteriosa do(s) alimento(s) a ser(em) excluído(s), seja na escolha de uma fórmula substituta, ou na suplementação de micronutrientes, é fundamental.

Manejo da alergia às proteínas do leite de vaca não IgE mediada

Nem teste cutâneo, nem dosagem sérica de IgE são necessários na abordagem diagnóstica

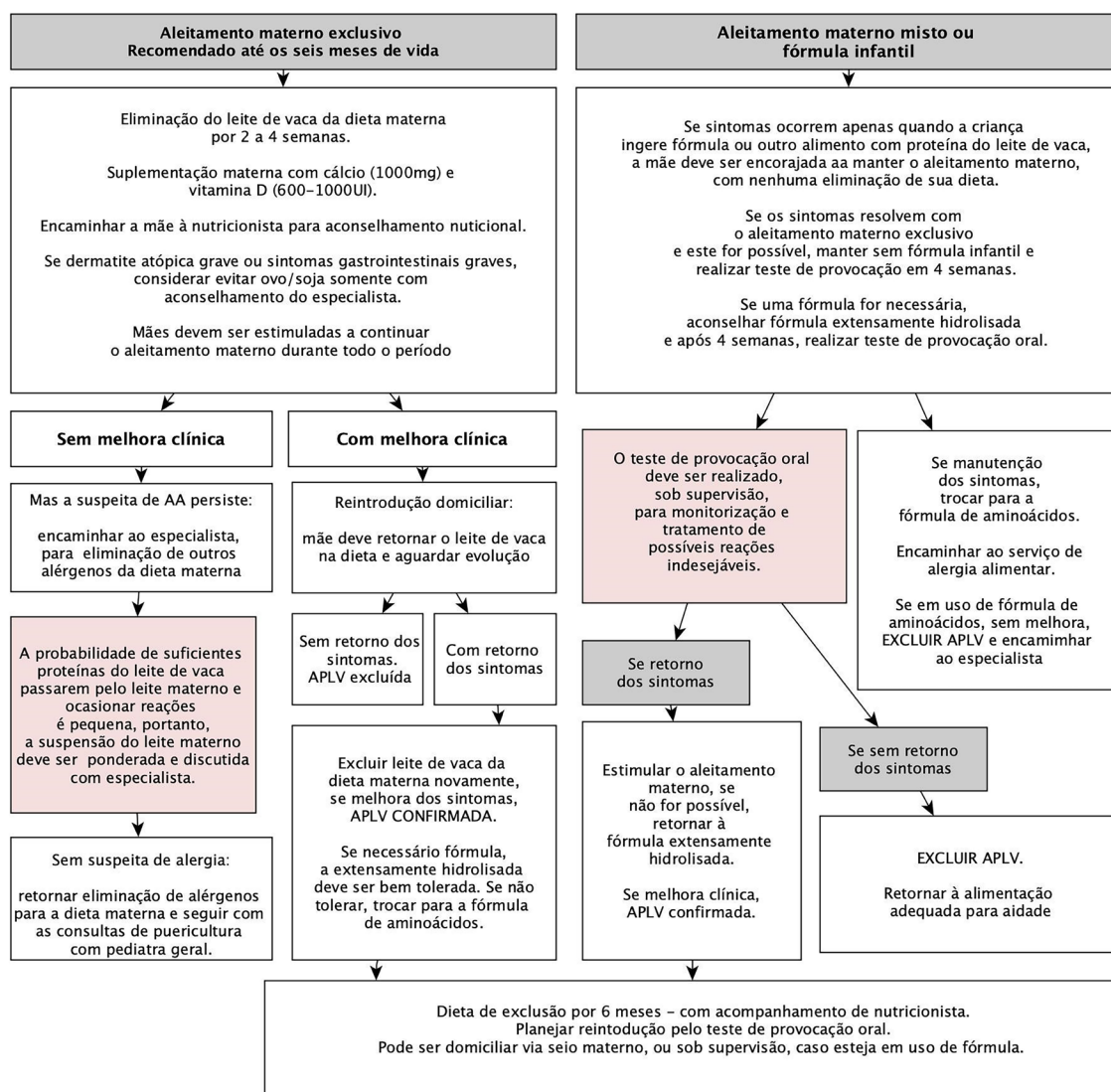


Figura 2. Manejo da alergia às proteínas do leite de vaca não IgE mediada.

Fonte: Modificado e adaptado de Venter et al. (2013)¹⁰.

APLV = Alergia às proteínas do leite de vaca.

Na APLV, a manutenção do aleitamento materno, principalmente no primeiro semestre de vida, é primordial³⁴. Mães devem ser encorajadas a continuar a amamentação e evitar restrições lácteas em sua dieta, a menos que a criança tenha sintomas que indiquem essa necessidade²². Se a criança, em aleitamento materno exclusivo, apresenta sintomas que sugerem APLV, é recomendável que a mãe inicie dieta de eliminação do LV e derivados, por período estabelecido (2 a 4 semanas), e faça suplementação de cálcio (1.000mg/dia)²² associado à vitamina D

(600-1.000UI/dia)³. Com a adequada dieta de restrição materna, observa-se, em média, melhora dos sintomas no lactente nas formas IgE entre 3 e 6 dias e nas não IgE mediadas em até 14 dias. Após melhora clínica, deve-se proceder à reintrodução do leite de vaca na dieta materna para confirmação ou exclusão do diagnóstico (Figuras 2 e 3)²⁶.

Na impossibilidade de manter o aleitamento materno, seja por ausência de resposta à dieta de eliminação materna, seja por outros fatores, é recomendado o uso de fórmulas infantis.

Manejo da alergia às proteínas do leite de vaca mediada por IgE

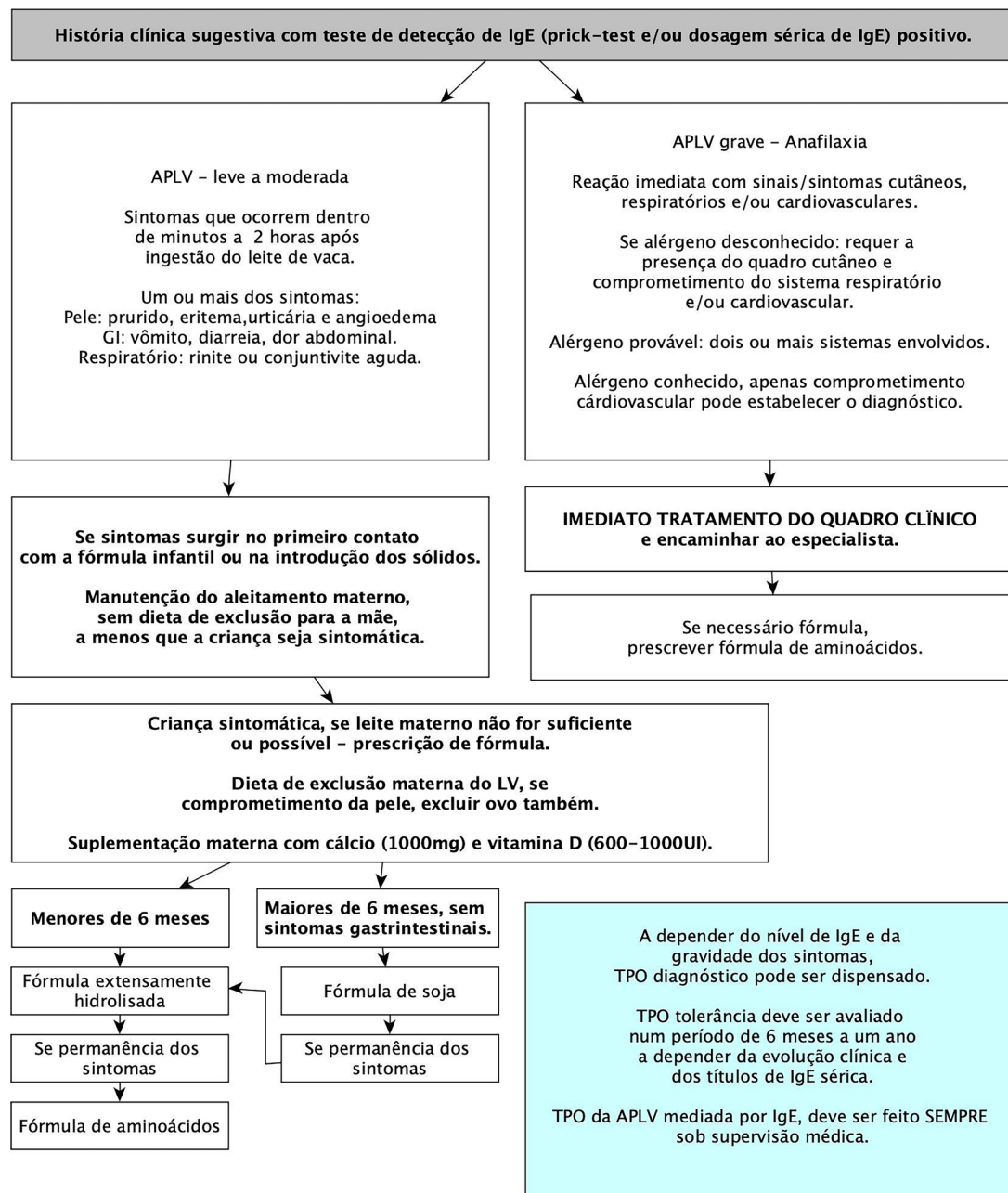


Figura 3. Manejo da alergia às proteínas do leite de vaca mediada por IgE.

Fonte: Modificado e adaptado de Franco et al. (2019)²⁵.

APLV = Alergia às proteínas do leite de vaca; TPO = Teste de provocação oral.

A escolha da fórmula ideal para o tratamento é uma decisão que deve basear-se na idade da criança, na apresentação clínica, na composição nutricional e na alergenidade residual da fórmula hipoalergênica proposta (Figura 2).

A maioria das crianças com APLV melhora com o uso da fórmula extensamente hidrolisada (FeH). Em geral, as diretrizes sugerem o uso de fórmula de aminoácidos (FAA), como tratamento de primeira linha, apenas para apresentações mais graves de APLV, como: (1) sintomas não totalmente resolvidos com a FeH; (2) *faltering growth* (declínio do traçado da curva de peso/idade ou peso/estatura após três verificações sucessivas); (3) múltiplas eliminações dietéticas; (4) doenças gastrointestinais graves; (5) esofagite eosinofílica; (6) FPIES; (7) dermatite atópica grave, quando criança em aleitamento materno exclusivo; (8) histórico de anafilaxia^{14,17,22,34-38}.

A fórmula da soja contém fitatos, que podem afetar a absorção de nutrientes, e isoflavonoides em quantidades que tornam esta fórmula inadequada para uso em crianças com menos de seis meses de idade²². Não é recomendada como primeira escolha pelas sociedades internacionais³⁴⁻³⁸. No Brasil, porém, está indicada como primeira opção em crianças com mais de 6 meses com alergia mediada por IgE¹⁴. Também pode ser indicada se as FeH não forem aceitas/toleradas ou se o maior custo das FeH for um fator que impeça a acessibilidade ou ainda se houver fortes preferências dos pais (por exemplo, dieta vegana)²². Bebidas à base de soja não devem ser utilizados para tratamento de APLV em crianças^{14,38}.

Fórmulas hidrolisadas de arroz surgiram como uma possibilidade pela segurança alergológica, já que são constituídas a partir do arroz, proteína pouco alergênica³⁹. Entretanto, sua segurança nutricional vem sendo estudada, o que limita, por enquanto, sua utilização na prática clínica¹⁴.

Fórmulas parcialmente hidrolisadas não são consideradas hipoalergênicas, portanto, não devem ser utilizadas para o tratamento da APLV²². Fórmulas isentas de lactose contém proteínas intactas de leite de vaca, sendo assim, não devem ser utilizadas no tratamento de APLV²². Além da bebida à base de soja, não se recomenda também o uso de outras bebidas vegetais (arroz, nozes, aveia ou similares), como substitutos de fórmulas, no tratamento de crianças, haja vista as inadequações nutricionais para a faixa etária e o alto risco de desnutrição grave ao utilizá-las¹⁴.

Leite de outros mamíferos (cabra, ovelha, búfala) não devem ser utilizados como substituto do leite de vaca pela semelhança quanto à estrutura proteica e chance de reatividade cruzada¹⁴. A possibilidade de reação cruzada entre LV e carne bovina é inferior a 10%⁶ e relaciona-se à presença de albumina sérica bovina, por isso a carne de vaca não deve ser excluída da alimentação da criança a não ser que haja certeza de que seu consumo esteja relacionado com uma piora dos sintomas¹⁴.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios preconizados para crianças saudáveis. Não há restrição à introdução de alimentos contendo proteínas potencialmente alergênicas (ovo, peixe, castanhas, amendoim) a partir do sexto mês, estejam os lactentes em aleitamento materno ou em uso de fórmula infantil.

O atraso na introdução de alguns alimentos alergênicos pode inclusive prejudicar o desenvolvimento de tolerância oral⁴⁰. Deve-se evitar apenas a introdução simultânea de dois ou mais alimentos fontes de proteína³⁸.

CONCLUSÃO

A APLV é uma doença em evolução com grande impacto na saúde da criança, o que torna fundamental seu diagnóstico e tratamento adequados. Diferentes diretrizes de prática clínica têm sido publicadas para aprimorar a abordagem em crianças com suspeita ou diagnóstico de APLV, disponibilizando recomendações baseadas em evidência científica. A restrição do LV na dieta ainda é considerada a melhor forma de tratar e de prevenir reações potencialmente graves, portanto sua recomendação é unânime entre as diretrizes. Destaca-se a atenção que deve ser dada à substituição inadequada do LV que pode acarretar deficiências nutricionais ou influência negativa nas práticas alimentares com prejuízos imediatos e/ou tardios para os lactentes. Diretrizes de alta qualidade, aliadas a algoritmos claros e aplicáveis, bem como a intervenções educacionais eficazes, podem ser capazes de consolidar uma prática clínica embasada em evidências científicas por profissionais da atenção primária, minimizando repercussões negativas da doença a curto e médio prazo.

REFERÊNCIAS

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb;35(1):45-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>
2. Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New perspectives in food allergy. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb;21(4):1474. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041474>
3. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jul;29(7):689-704. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12960>
4. Patel N, Herbert L, Green TD. The emotional, social, and financial burden of food allergies on children and their families. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar/Abr;38(2):88-91. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4028>
5. Cortez APB, Medeiros LCS, Speridião PGL, Mattar RHGM, Fagundes Neto U, Morais MB. Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente. *Rev Paul Pediatr*. 2007 Jun;25(2):106-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822007000200002>
6. Solé D, Jacob CMA, Pastorino AC, Porto Neto A, Burns DA, Sarinho ESC, et al. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Rev Paul Pediatr*. 2007 Dez;25(4):311-6.
7. Faria DPB, Cortez APB, Speridião PGL, Morais MB. Knowledge and practice of pediatricians and nutritionists regarding treatment of cow's milk protein allergy in infants. *Rev Nutr*. 2018 Nov/Dez;31(6):535-46. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-98652018000600003>
8. Vieira SCF, Santos VS, Franco JM, Nascimento-Filho HM, Barbosa KOSS, Lyra Junior DP, et al. Brazilian pediatricians' adherence to food allergy guidelines - a cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0229356. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229356>
9. Rusczyński M, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Cow's milk allergy guidelines: a quality appraisal with the AGREE II instrument. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jul;46(9):1236-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12784>

10. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013 Jul;3(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-23>
11. Venter C, Trevor B, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis clinical and translational allergy and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP - an international interpretation of the MAP (milk allergy in primary care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017 Ago;7:26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y>
12. Solé D, Silva LR, Rosário Filho NA, Sarni ROS, Pastorino AC, Jacob CMA, et al. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008 Jan/Mar;31(2):64-89.
13. Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni RO, Suano F. Guia prático de diagnóstico e tratamento de APLV. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2012;35(6):203-33.
14. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):39-82.
15. Gonçalves LC, Guimarães TC, Silva RM, Cheik MFA, Napolis ACR, Barbosa, et al. Prevalence of food allergy infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol*. 2016 Nov/Dez;44(6):497-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.009>
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125 (Supl 2):S116-S25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.028>
17. Meyer R, Lozinsky AC, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants - an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2019 Jun;75(1):14-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13947>
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings [Internet]. London: NICE; 2011; [acesso em ANO Mês dia]. Disponível em: www.nice.org.uk/CG116
19. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jul;21(Supl 21):S1-S125.
20. Heine RG. Gastrointestinal food allergies. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:171-80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000371700>
21. Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Yuan-Pan Wang. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul;22(28):6547-58. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6547>
22. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014 Mar;44(5):642-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12302>
23. Gushken AKF, Castro ABB, Pastorino AC, Ciccione AC, Gonçalves RFF, Jacob CMA. Establishing a milk specific decision point in IgE mediated cow's milk allergy (CMA) patients from a tertiary pediatric Brazilian Center. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(44):176.
24. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AKF, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy. Results from a specific population. *Allergol Immunopathol*. 2015 Jan/Fev;43(1):67-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.09.012>
25. Franco JM, Pinheiro APSG, Vieira SCF, Barreto IDC, Gurgel RQ, Cocco RR, et al. Acurácia de concentrações de IgE séricas e de diâmetro de pápulas do teste cutâneo no diagnóstico de alergia ao leite de vaca. *J Pediatr*. 2018 Mai/Jun;94(3):279-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.022>
26. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mai;135(5):1114-24.
27. Shah N, Foong RM, Borrelli O, Volonaki E, Dziubak R, Meyer R, et al. Histological findings in infants with gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol*. 2015 Jun;15:12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0012-6>
28. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Fev;38(1):39-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.004>
29. Bernstein IL, James TL, Bernestein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar;100(Supl 3):S1-S148. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60305-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60305-5)
30. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an oral food challenge: an update to the 2009 adverse reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):75-90.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029>
31. Costanzo D, Canani BR. Intolerância à lactose: mal-entendidos comuns. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(Supl 4):S30-S7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493669>
32. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition. Practical significance of lactose intolerance in children: supplement. *Pediatrics*. 1990;86:643-44.
33. Heyman MB. Intolerância à lactose em bebês, crianças e adolescentes. *Pediatrics*. 2006;118(3):1279-86. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1721>
34. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016 Jan;9:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0125-0>
35. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar/Abr;6(2):383-99.
36. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dez;126(6 Supl 1):S1-S58.
37. Sampson HA, Van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dez;130(6):1260-74.
38. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Ago;55(2):221-9.
39. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Canani R, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Org J*. 2018 Jan;11(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0179-7>
40. Faria DPB, Cortez APB, Speridião PGL, Morais MB. Knowledge and practice of pediatricians and nutritionists regarding treatment of cow's milk protein allergy in infants. *Rev Nutr*. 2018 Nov/Dez;31(6):535-46. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-98652018000600003> - ref. é igual a n. 7.