

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**GABRIEL BARROSO SILVA BRITO  
JAIRO FERREIRA DE FARIAS JUNIOR  
PEDRO ENRICO CYPRESTES SANT'ANNA**

**DIAGNÓSTICO DA APLV NÃO IgE MEDIADA – UMA REVISÃO LITERÁRIA  
DOS ÚLTIMOS 5 ANOS**

VITÓRIA - ES  
2023

GABRIEL BARROSO SILVA BRITO  
JAIRO FERREIRA DE FARIAS JUNIOR  
PEDRO ENRICO CYPRESTES SANT'ANNA

**DIAGNÓSTICO DA APLV NÃO IgE MEDIADA – UMA REVISÃO LITERÁRIA  
DOS ÚLTIMOS 5 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Campos Perim

VITÓRIA - ES  
2023

**JAIRO FERREIRA DE FARIAS JUNIOR  
GABRIEL BARROSO SILVA BRITO  
PEDRO ENRICO CYPRESTES SANT'ANNA**

**DIAGNÓSTICO DA APLV NÃO IGE MEDIADA - UMA REVISÃO LITERÁRIA DOS  
ÚLTIMOS 5 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 14 de novembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

*Paula Campos Perim*

---

Paula Campos Perim - Pediatra e Alergologista, Mestre em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientadora

*Thaís Vassallo Rocha Lanschi*

---

Thaís Vassallo Rocha Lanschi - Gastropediatra, Mestre em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Examinadora Interna

*Camata*

---

Amanda Cordeiro Camata - Nutróloga Pediatra  
Hospital Estadual Infantil e Maternidade Alzir Bernardino Alves - HIMABA  
Examinadora Externa

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência da alergia alimentar tem crescido nos últimos 20 anos, incluindo a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), sendo essa uma das causas mais comuns de alergia alimentar infantil. Neste trabalho, realizou-se uma revisão bibliográfica na plataforma Pubmed/Medline sobre trabalhos relacionados ao diagnóstico da APLV não IgE mediada. **Objetivo:** Determinar os métodos diagnósticos mais relevantes para se obter maior sensibilidade e especificidade ao diagnóstico da APLV não mediada por IgE. **Método:** Foi realizada uma revisão literária onde foram coletados artigos publicados entre 2018 e 2022 na plataforma Pubmed/Medline utilizando descritores definidos pelo *Medical Subject Headings* (MESH), além de 3 consensos relevantes para o tema. Os textos foram filtrados pela data de publicação, acesso gratuito na íntegra, idade dos pacientes do nascimento até os 5 anos de idade, língua portuguesa e inglesa, considerando os demais critérios de inclusão e exclusão. **Discussão:** Dos 13 artigos escolhidos que tratam do tema, 4 métodos diagnósticos para APLV IgE não mediada foram observados, prick test, testes moleculares, teste de provocação oral e parâmetros incluídos no CoMiSS. Dentre os trabalhos analisados, o teste de provocação oral foi o método mais vezes citado e indicado entre consensos, diretrizes e artigos incluídos no presente trabalho. **Conclusão:** com o fim da análise, é concluiu-se que os meios de realização do diagnóstico da APLV podem seguir diferentes fluxos tendo como grande valor a exclusão de diagnósticos diferenciais. O padrão-ouro, no entanto, se encontra na realização da suspensão da proteína do leite de vaca, seguida do teste de provocação oral.

**Palavras chaves:** Hipersensibilidade a Leite, Diagnóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of food allergy has increased in the last 20 years, including cow's milk protein allergy (CMPA), which is one of the most common causes of childhood food allergy. In this study, a literature review was conducted on the PubMed/Medline platform concerning works related to the diagnosis of non-IgE-mediated CMPA. **Objective:** To determine the most relevant diagnostic methods to achieve higher sensitivity and specificity in the diagnosis of non-IgE-mediated CMPA. **Method:** Articles published between 2018 and 2022 were collected from the PubMed/Medline platform using Medical Subject Headings (MESH) descriptors, in addition to three relevant consensuses on the topic. The texts were filtered by publication date, free full access, patient age from birth to 5 years, Portuguese and English language, considering other inclusion and exclusion criteria. **Discussion:** Among the 13 selected articles dealing with the subject, 4 diagnostic methods for non-IgE-mediated CMPA were observed: prick test, molecular tests, oral provocation test, and parameters included in CoMiSS. Among the analyzed studies, the oral provocation test was the method most frequently cited and recommended in consensuses, guidelines, and articles included in this work. **Conclusion:** After the analysis, it was concluded that the means of diagnosing CMPA can follow different pathways, with the exclusion of differential diagnoses being of great value. However, the gold standard lies in discontinuing cow's milk protein, followed by the oral provocation test.

**Keywords:** Milk Hypersensitivity, Diagnosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma que representa como ocorreu a seleção dos artigos.....	09
Figura 2 - Fatores de risco para APLV.....	12
Figura 3 - Sinais e sintomas sugestivos de APLV.....	13
Figura 4 - Manifestações segundo o mecanismo imunológico envolvido.....	14
Figura 5 - Possíveis diagnósticos diferenciais da APLV.....	19
Figura 6 - Parâmetros incluídos no CoMiSS.....	25
Figura 7 - Ferramentas de diagnóstico utilizadas para alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não mediada por IgE pelos gastroenterologistas pediátricos latino-americanos e espanhóis pesquisados.....	27
Figura 8 - Local onde é realizada a provocação diagnóstica em casos de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não mediada por IgE, utilizada pelos gastroenterologistas pediátricos latino-americanos e espanhóis pesquisados.....	28

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	9
2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	9
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	10
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b> .....	11
3.1 DEFINIÇÃO.....	11
3.2 FATORES DE RISCO.....	12
3.3 SINAIS E SINTOMAS.....	13
3.4 DIAGNÓSTICO.....	16
3.5 TRATAMENTO.....	21
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	30
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

Com a evolução da sociedade moderna torna-se imperativo o entendimento sobre patologias cada vez mais prevalentes e que possuem grande impacto no perfil de saúde da população. Sabendo da grande prevalência de alergias na população, sobretudo, quando essa população em questão é a pediátrica, considera-se a Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) tanto por sua presença em cerca de 2,5% das crianças quanto por seu impacto na qualidade de vida do paciente, dessa forma torna-se um relevante problema de saúde pública e, portanto, fundamental, a realização de estudos e de pesquisas sobre essa patologia (SOLÉ et al, 2018; KALACH et al. 2019).

Cabe destacar as alergias como um todo, para isso, deve-se compreender a priori que alergias consistem em uma resposta exacerbada do organismo à exposição a certo elemento, podendo essa ser por via aérea, por via alimentar ou por contato cutâneo. Já no que se refere ao quadro de APLV a definição é o conjunto de patologias que ocorrem como consequência a uma resposta imunológica anômala que se dá em virtude da ingestão ou contato com determinado alimento, sendo nesse caso o leite de vaca. É válido destacar que além da potencialidade do alérgeno em si, as reações imunológicas dependem de susceptibilidade individual e podem ser classificadas segundo o mecanismo imunológico envolvido. “Alergia alimentar” é um termo utilizado para descrever as reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, mediados por anticorpos IgE ou não. As manifestações não mediadas por IgE não são de apresentação imediata e caracterizam-se basicamente pela hipersensibilidade mediada por células. Embora pareçam ser mediadas por linfócitos T, há muitos pontos que necessitam ser mais estudados nesse tipo de reações. Aqui estão representados os quadros de proctite e enteropatia (ZENG et al. 2019).

Embora mais de 170 alimentos tenham sido reconhecidos como potencialmente alergênicos, uma pequena parcela entre eles tem sido responsabilizada pela maioria das reações ocorridas, destacando-se que a proporção de sensibilização a esses alérgenos comuns é variável segundo a idade dos pacientes e a região geográfica que



habitam. Na infância, os alimentos mais responsabilizados pelas alergias alimentares são leite de vaca, ovo, trigo e soja, que em geral são transitórias. Menos de 10% dos casos persistem até a vida adulta.

Visando o diagnóstico correto, é necessário o conhecimento dos principais sintomas relacionados com a APLV, tendo destaque o choro e irritabilidade, regurgitação, alteração da consistência fecal e do hábito evacuatório, sintomas cutâneos e sintomas respiratórios, devendo todas essas manifestações serem avaliadas de acordo com a intensidade, podendo ser material de avaliação para escalas diagnósticos (KALACH et al. 2019)..

Quanto ao diagnóstico tem se como avaliação padrão-ouro o período de exclusão seguido de teste de provocação oral, além de testes que afastam possíveis diagnósticos diferenciais como a endoscopia, e colonoscopia e testes genéticos, também de testes laboratoriais como dosagem de IgE específico quando esse tipo de mecanismo é o suspeitado.

No âmbito dos diagnósticos diferenciais diversas patologias podem ser citadas, tendo destaque, no caso do APLV não IgE mediado, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), doença celíaca, constipação intestinal, doença inflamatória intestinal e síndromes diarreicas.

Logo, após a contextualização supracitada é de grande valia a compreensão de que o tema APLV é de elevada relevância no manejo da saúde da população pediátrica, tendo destaque a necessidade de um diagnóstico o mais precoce e acertado possível, assim, dentro desse contexto de importância o presente trabalho busca tratar sobre o diagnóstico de uma das alergias de maior impacto na população pediátrica, sendo essa a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV), mais precisamente do subtipo IgE não mediada (VANDENPLAS et al., 2019).

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Estratégia de pesquisa

A revisão da literatura foi feita através de artigos coletados na plataforma Pubmed/Medline no período de novembro de 2022, sendo incluídos apenas artigos publicados entre 2018 e 2022. Os artigos foram selecionados a partir das palavras chaves “Milk Hypersensitivity” e “Diagnosis”, definidos pelo *Medical Subject Headings* (MESH). Os textos foram filtrados pelos seguintes critérios: texto completo, artigos dos últimos 5 anos, língua portuguesa e inglesa, recém-nascidos: nascimento a 1 mês, pré-escolares: 2 a 5 anos, além disso considerando os demais critérios de inclusão e exclusão.

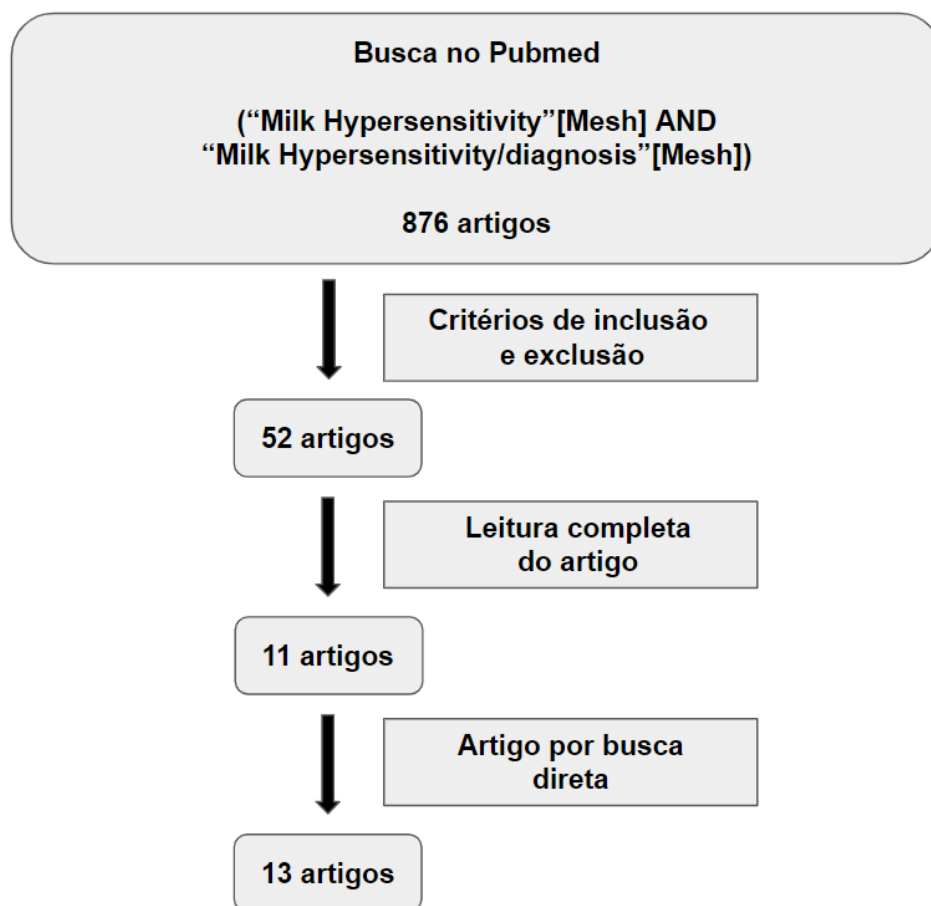


Figura 1. Fluxograma que representa como ocorreu a seleção dos artigos.  
Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores.

## 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram examinados artigos que envolviam testes com humanos, publicados nos últimos cinco anos, artigos originais, clássicos, metanálise, guidelines e consensos. Tais artigos foram analisados por leitura na íntegra por todos os pesquisadores. Artigos relacionados ao tema que, todavia, não apareceram na busca foram adicionados a partir da busca direta por meio de consensos.

Foram excluídos artigos que só apresentaram o resumo online gratuito, testes feitos com animais, artigos que não tratavam sobre alergia à proteína do leite de vaca IgE não mediada. Ademais, excluíram-se cartas ao editor, comunicações rápidas e textos incompletos.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Definição

A alergia alimentar é um distúrbio imunológico complexo em consequência a uma resposta anômala após a ingestão e/ou contato com determinado alimento e constitui uma preocupação crescente de saúde, com prevalência estimada entre 4 e 6%. Dentre as alergias alimentares, a Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV) é geralmente a primeira a aparecer, muitas vezes no primeiro ano de vida, podendo ser mediada por qualquer um dos quatro tipos de reações imunológicas (SOLÉ et al, 2018; KALACH et al. 2019).

A alergia à proteína do leite de vaca é uma condição de saúde mundial que afeta a saúde de 8% das crianças. A prevalência de APLV em lactentes menores de 1 ano, na China, está estimada entre 2,0 e 7,5% (ZENG et al. 2019).

Segundo Muraro e colaboradores em 2022, a alergia alimentar afeta de 2 a 4% das crianças e adultos, podendo ter consequências graves como anafilaxia, além de diminuição da qualidade de vida e aumento dos custos com alimentação alternativa, tornando-se um fardo a ser carregado pela família. Indivíduos afetados convivem com o risco e precisam ficar em constante vigilância para evitar exposição aos alérgenos.

Define-se como alérgeno, qualquer substância capaz de estimular uma resposta de hipersensibilidade. O leite de vaca é um dos principais alérgenos alimentares em todo o mundo e pacientes alérgicos às suas proteínas apresentam elevadas taxas de reatividade a leites de outros mamíferos, com destaque para cabra, ovelha e búfala. Os leites de égua e de camelo apresentam menor percentual de reação (SOLÉ et al, 2018).

Embora mais de 170 alimentos tenham sido reconhecidos como potencialmente alergênicos, uma pequena parcela entre eles tem sido responsabilizada pela maioria das reações ocorridas, destacando-se que a sensibilização a esses alérgenos comuns é variável segundo a idade dos pacientes e a região geográfica que habitam. Na infância, os alimentos mais responsabilizados pelas alergias alimentares são leite de

vaca, ovo, trigo e soja, que em geral são transitórias. Menos de 10% dos casos persistem até a vida adulta (SOLÉ et al, 2018).

A proteína do leite de vaca é um importante alérgeno em lactentes e crianças pequenas. Os principais alérgenos do leite incluem: as caseínas (proteínas de maior concentração do leite), bem como as proteínas do soro do leite beta-lactoglobulina e alfa-lactalbumina (NOWAK-WEGRZYN et al. 2019).

### 3.2 Fatores de risco

Os fatores de risco para APLV incluem: história familiar de atopia (alimentar, cutânea, medicamentosa, respiratória, otorrinolaringológica ou asma) e herança genética, em que há forte associação com alergia mediada por IgE (KALACH et al. 2019).

Uma história familiar de distúrbios alérgicos nos pais e/ou irmãos é um forte determinante do risco de alergia em uma criança, porém, uma história negativa ao nascer não exclui o risco futuro de alergia. Além disso, fatores ambientais também parecem influenciar o risco de alergias no início da vida. Esse risco torna-se ainda maior em caso de história de eczema atópico ou asma na família. Sendo assim, é uma doença de causa multifatorial (VANDENPLAS et al., 2019).

Table 1. Risk factors for allergy [4,6].



Figura 2. Fatores de risco para APLV.  
Fonte: Vandenplas et. al. (2019, p. 2).

Apesar dos vários fatores de risco para alergia alimentar terem sido identificados e citados na literatura como: ser lactente do sexo masculino, etnia asiática e africana, comorbidades alérgicas (como dermatite atópica), desmame precoce, entre outros; ainda não está claro quais destes fatores são importantes para a elevação da

prevalência de alergia alimentar, seja nas formas IgE mediadas como nas não IgE mediadas (SOLÉ et al, 2018).

### 3.3 Sinais e sintomas

APLV em lactentes manifesta-se principalmente através de sintomas na pele, trato digestivo e trato respiratório (ZENG et al. 2019).

Em setembro de 2014, especialistas de todo o mundo chegaram a um consenso sobre a pontuação dos sintomas da APLV e propuseram a utilização, nesse artigo, do escore CoMiSS  $\geq 12$  para prever a doença (ZENG et al. 2019).

**Table 1** Symptom Score

Symptom	Score	
Crying	0	$\leq 1$ hours/day
	1	1-1.5 hours/day
	2	1.5-2 hours/day
	3	2-3 hours/day
	4	3-4 hours/day
	5	4-5 hours/day
	6	$\geq 5$ hours/day
Regurgitation	0	0-2 times/day
	1	a small amount, $\geq 3$ and $\leq 5$ times/day
	2	$> 5$ times/day, $> 1$ coffee spoon every time
	3	$> 5$ times/day, $>$ feeding amount but $<$ half amount every time
	4	Vomiting persisted for $> 30$ min with less feeding amount after each feeding
	5	Vomiting occurred with over half feeding amount after each feeding
	6	Vomiting occurred with total feeding amount after each feeding
Stool (Bristol)	4	Type 1 and 2 (hard lumpy stool)
	0	Type 3 and 4 (normal stool)
	2	Type 5 (soft stool)
	4	Type 6 (loose stool unrelated to infection)
	6	Type 7 (watery stool)
Skin symptom	0-6	Allergic dermatitis
		Head, neck and trunk
		Four limbs
		0
		1
	2	
	3	
Respiratory symptom	0 or 6	Urticaria (without: 0/with: 6)
	0	Without respiratory symptom
	1	Mild
	2	Moderate
	3	Severe

Figura 3. Sinais e sintomas sugestivos de APLV.  
Fonte: Zeng et. al. (2019, p. 2).

APLV pode induzir uma ampla gama de sintomas que podem ser imediatos (de minutos até 2 horas) e não imediatos ou tardios (inciam entre 48 horas ou até 1 semana) após a exposição a proteína, ou uma combinação de ambos os mecanismos. As reações imediatas são mais prováveis de serem mediadas por IgE, enquanto as reações tardias também podem envolver mecanismos imunes não mediados por IgE. A tabela 1 exemplifica bem a diversidade de sintomas (SOLE et al, 2018; VANDENPLAS et al., 2019).

Esses sinais e sintomas geralmente envolvem a pele, trato gastrointestinal e respiratório. Nos casos do envolvimento do TGI pode haver uma sobreposição entre sintomas IgE-positivo e IgE-negativo, como por exemplo na dermatite atópica e esofagite eosinofílica. Já sintomas como angioedema e urticária são relativamente específicos para IgE positiva (VANDENPLAS et al., 2019).

**Tabela 1**  
Manifestações de alergia alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido<sup>1-4</sup>

	Mediada por IgE	Mediada por IgE e célula (misto)	Não mediada por IgE
Pele	Urticária, angioedema, <i>rash</i> eritematoso morbiliforme, rubor	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme Dermatite de contato
Respiratório	Rinoconjuntivite alérgica Broncoespasmo agudo	Asma	Hemossiderose induzida por alimento (Síndrome de Heiner)
Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Espasmo intestinal agudo	Esofagite eosinofílica (EoE) Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIPS) Síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar
Cardiovascular	Tontura e desmaio		
Miscelânea	Cólicas e contrações uterinas Sentimento de "morte iminente"		
Sistêmicas	Anafilaxia Anafilaxia por exercício dependente de alimento		

Figura 4. Manifestações segundo o mecanismo imunológico envolvido.  
Fonte: Solé et. al. (2018 - Parte 1, p. 3).

São sinais clínicos que devem chamar atenção para possibilidade de APLV não-IgE mediada:

- Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar: manifestação potencialmente grave e com sinais clínicos heterogêneos. Manifesta-se usualmente em lactentes por náuseas, vômitos intratáveis, hipotonia, palidez, apatia e diarreia com muco e/ou sangue que iniciam de 1 a 3 horas após a ingestão da proteína desencadeante. Manifestações respiratórias e cutâneas estão ausentes. Raramente ocorre em crianças que são alimentadas exclusivamente ao seio materno; geralmente acontece quando a criança começa a receber fórmula infantil. Como não é mediada por IgE, os testes alérgicos que detectam anticorpos IgE específicos para antígenos alimentares são habitualmente negativos, e o diagnóstico baseia-se nos dados clínicos, isto é, na resolução dos sintomas com a eliminação do antígeno, associado ao reaparecimento dos sintomas com a sua reintrodução via provocação oral. Nas crises agudas, em geral, as crianças evoluem bem, com hidratação venosa e fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas, ou fórmula com aminoácidos. Os pacientes que apresentam estes quadros desencadeados pelas proteínas do leite de vaca e de soja, em geral, tornam-se tolerantes por volta dos 2 a 3 anos de idade, enquanto aqueles desencadeados por alimentos sólidos tendem a ter evolução mais prolongada (SOLÉ et al, 2018).

- Proctocolite eosinofílica: é definida como uma forma comum de apresentação da APLV. Ocorrendo no período do aleitamento materno exclusivo devido a reações às proteínas ingeridas pela mãe e transmitidas ao bebê pelo leite materno. Sua prevalência é desconhecida. Tem início nos primeiros meses de vida (80% antes dos 6 meses), e na maior parte dos casos as fezes não apresentam redução de consistência (70% dos casos). Na maioria dos casos, a perda de sangue é discreta, porém, pode ocorrer anemia por deficiência de ferro. Ao contrário do que se acreditava no passado, cerca da metade dos casos ocorre na vigência de aleitamento materno exclusivo (reações às proteínas ingeridas pela mãe com transmissão através do leite materno). Em geral, a perda de sangue desaparece poucos dias após a exclusão da proteína alergênica da dieta da mãe (lactentes em aleitamento natural exclusivo) ou do lactente. Na dieta de exclusão, as fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas são eficazes em mais de 90% dos casos. O desenvolvimento espontâneo de tolerância oral na proctocolite alérgica ocorre na maioria dos casos até os 12 meses de vida (SOLÉ et al, 2018).



- Síndrome de Heiner: é uma síndrome específica respiratória decorrente de alergia à proteína do leite de vaca. É uma manifestação incomum, ocorrendo na infância e caracteriza-se por anemia, atraso no crescimento, hemossiderose pulmonar e pneumonia recorrente, com infiltrados pulmonares persistentes, além de serem detectados anticorpos precipitantes ao leite de vaca (SOLÉ et al, 2018).

Concluimos, portanto, que as manifestações clínicas da APLV não IgE mediada são em sua maioria gastrointestinais, sendo a Síndrome de Heiner a exceção em relação ao quadro respiratório, e o envolvimento cutâneo já fala a favor de mecanismos mistos ou IgE mediados.

### 3.4 Diagnóstico

O diagnóstico de alergia ao leite de vaca pode ser desafiador, uma vez que os sintomas podem ser imediatos (mediados por IgE) ou tardios (não mediados por IgE) e envolvem muitos sistemas de órgãos. Os sintomas gastrointestinais atribuídos a alergia não mediada por IgE incluem, entre outros: cólica infantil, síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar, enteropatia alérgica alimentar, distúrbios eosinofílicos e distúrbios de motilidade induzida por proteína alimentar, constipação induzida e refluxo gastroesofágico induzido por proteína alimentar (VANDENPLAS et al., 2019).

O diagnóstico baseia-se na obtenção de uma anamnese detalhada e no exame físico, onde são coletados sinais e sintomas e questionado ao paciente sobre o histórico familiar de atopias. Além de testes complementares como: testes cutâneos por punctura (“prick test”), IgE específico sérico, testes moleculares, que não são úteis em casos suspeitos de mecanismo não IgE mediado. Além disso, medidas como restrição na dieta com posterior reintrodução do alimento suspeito (teste de provocação oral) e o teste duplo cego placebo controlado são atualmente recomendados como padrão-ouro para o diagnóstico. Lembrando que as provocações devem ser realizadas em centro experiente e na presença do especialista, devido a possibilidade de indução de anafilaxia. Até o momento não existem testes confiáveis para APLV não IgE-mediada (KALACH et al. 2019; VANDENPLAS et al., 2019; MURARO et al., 2022).

Sobre os testes diagnósticos, quando há suspeita de reações IgE-mediadas, teste cutâneo ou exames para anticorpos IgE específicos para os alimentos suspeitos são

indicados. Os dois testes apresentam sensibilidade e especificidade variáveis. É importante reconhecer que um teste cutâneo positivo ou um teste de sangue soro específico IgE positivo mostra sensibilização (ou seja, presença de anticorpos IgE) a um alérgeno alimentar, mas, por si só, não confirma uma alergia. O teste de provocação oral com proteína do leite de vaca ainda é considerado o melhor método confirmatório (VANDENPLAS et al., 2019).

Caso a suspeita seja de alergia não mediada por IgE, deve-se restringir o uso da proteína do leite de vaca (normalmente por 2 a 6 semanas) e reintroduzi-la após o esse período, como teste de provocação. O escore de sintomas relacionados ao leite de vaca (CoMiSS) é um método simples, rápido e fácil de usar. Porém, não diagnostica APLV e não substitui o teste de provocação oral (VANDENPLAS et al., 2019).

Allen e colaboradores, em 2022, chegaram a um consenso de que não basta a presença de sintomas gastrointestinais, eles devem ser reprodutíveis e específicos, relacionados à ingestão de proteína do leite. Foi destacado que muitas diretrizes de alergia alimentar consideram a alergia ao leite no diagnóstico diferencial de sangue nas fezes, mas os participantes observaram que o sangue visível nas fezes em uma criança amamentada exclusivamente é geralmente autolimitado, com muitas outras causas possíveis, incluindo infecção e fissuras. Além disso, foi pontuado que o diagnóstico de alergia ao leite deve ser considerado em uma criança com choro reprodutível após a ingestão de proteína do leite.

Toca e colaboradores, em 2019, em um estudo pioneiro na avaliação dos métodos utilizados na investigação e no diagnóstico tanto da APLV IgE mediada, como na APLV não-IgE mediada, chegaram a um resultado de que 17% dos participantes foram diagnosticados de acordo com as recomendações baseadas nas diretrizes das sociedades latino-americanas de pediatria. No diagnóstico da doença não-IgE mediada, mesmo sem indicação, em 15% dos participantes foram utilizados testes IgE específicos de pele (Prick Test) e 22% testes específicos de sangue. Em 45% utilizou-se teste alimentar. Já em relação a APLV imunomediada as porcentagens para os mesmos exames foram de 57%, 83% e 22% respectivamente. Uma vez confirmado o diagnóstico, 98% dos pacientes receberam indicação de realização de dieta em crianças que não eram amamentadas, 89% dos pacientes receberam a indicação

inicial de fórmula extensamente hidrolisada, 9% de fórmula de aminoácidos, 1% de forma de soja e 1% de forma de arroz hidrolisado. Ao final do estudo foi possível a conclusão de que o manejo da APLV é diversificado de acordo com a realidade da região, priorizando o acesso e a sensibilidade e especificidade do método diagnóstico. Todavia é destacada a necessidade da atualização constante e busca de inclusão dos diversos métodos e sua validação ampla nas diretrizes e protocolos de diagnóstico da APLV.

Sobre os exames laboratoriais, a literatura indica que alguns exames, o hemograma simples por exemplo, não possuem grande valia para o diagnóstico em si, porém podem ser de grande utilidade em relação a busca por complicações como infecções e anemia, além disso tem valor na investigação de diagnósticos diferenciais como gastrites eosinofílicas. Já sobre a investigação de sensibilização IgE específica, ela pode ser realizada de duas maneiras, *in Vitro* e *in Vivo*, a primeira citada anteriormente é realizada pela dosagem da IgE específica no sangue. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento, já a segunda é realizada muitas vezes por meio do teste cutâneo que quando positivo (reação maior que 3 mm após exposição da pele a alérgeno em questão) nos aponta hiperreatividade a substância inoculada. Isto posto, ressalta-se o fato de tal exame apontar apenas sensibilização ou hiperreatividade, não dando diagnóstico de alergia nos casos IgE mediados e não possuindo utilidade no contexto de apenas reação não IgE mediada. (SOLÉ et al, 2018).

A literatura destaca importantes diagnósticos diferenciais que devemos ter em mente juntamente com a possibilidade de APLV, como exemplificado na figura a seguir (SOLÉ et al, 2018).

Diagnóstico diferencial das reações adversas a alimentos<sup>16</sup>

**Doenças gastrointestinais (vômitos e/ou diarreia)**

Anomalia estrutural  
 Refluxo gastroesofágico  
 Hérnia hiatal  
 Estenose pilórica  
 Doença de Hirschsprung  
 Fístula traqueoesofágica  
 Deficiências enzimáticas (primárias e secundárias)  
 Deficiência de dissacaridases (lactase, sacarase-isomaltase)  
 Galactosemia  
 Fenilcetonúria  
 Doença celíaca  
 Doenças inflamatórias intestinais  
 Colites indeterminadas  
 Alterações vasculares  
 Insuficiência pancreática (fibrose cística, síndrome Scwachman-Diamond)  
 Doença da vesícula biliar  
 Úlcera péptica  
 Malignidade

**Contaminantes e aditivos**

Flavorizantes e conservantes  
 Metabissulfito de sódio  
 Glutamato monossódico  
 Nitritos/nitratos  
 Corantes  
 Tartrazina, outros azocorantes e vermelho carmin  
 Toxinas bacterianas (*Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*)  
 Fúngicas (aflatoxinas, ergotamina)  
 Doenças associadas a produtos do mar  
 Envenenamento pela histamina do peixe (atum, cavala)  
 Envenenamento pela ciguatera (garoupa, barracuda)  
 Saxitoxina (mariscos)  
 Agentes infecciosos  
 Bactérias (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *C. difficile*, *Yersinia*, *Campylobacter*)  
 Parasitas (*Ameba*, *Giardia*, *Estrongyloides*, *Trichinella*, *Anisakis simplex*)  
 Vírus (hepatite, rotavírus, enterovírus, CMV)  
 Antígenos de fungos  
 Contaminantes acidentais  
 Metais pesados (níquel, cobre)  
 Pesticidas  
 Antibióticos (amoxicilina, clindamicina)

**Agentes farmacológicos**

Cafeína (café, refrigerantes)  
 Teobromina (chocolate, chá)  
 Histamina (peixes, chucrute)  
 Triptamina (tomate, ameixa)  
 Serotonina (banana, tomate)  
 Tiramina (queijos, arenque em conserva)  
 Solanina (batatas)  
 Alcool

**Reações psicológicas**

Figura 5. Possíveis diagnósticos diferenciais da APLV.  
 Fonte: Solé et. al. (2018 - Parte 2, p. 41).

Endoscopia digestiva alta e colonoscopia com biópsias tem valia na suspeita de doença celíaca, de doenças eosinofílicas, de doença inflamatória intestinal ou de outras doenças de absorção (SOLÉ et al, 2018). Sendo assim, possuem indicações restritas.

Teste de provocação oral (TPO) tem grande valia na pesquisa a alergias alimentares e, principalmente, a alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Para sua realização são necessários alguns pré requisitos como o bom estado de saúde da criança que será submetida ao teste e que algumas classes de medicamentos sejam suspensas para que se diminua os números de falsos negativos. Além disso é preciso a assinatura de um termo de consentimento por parte dos responsáveis, visto o risco de desfechos mais graves, também posto a esse ponto é necessária uma vigilância maior ao paciente logo após a sua exposição ao possível alérgeno. São considerados sintomas objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, eritema, palidez, angioedema, tosse e/ou sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, diminuição da pressão arterial em 20%, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso e anafilaxia. O aparecimento súbito e persistência destes sintomas classificam o TPO como positivo, portanto, justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos, quando necessário. Em casos de sintomas considerados subjetivos como, por exemplo: prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, sensação de dispneia, alterações do comportamento, prostração, cefaleia ou recusa em ingerir o leite, não se justifica a interrupção do procedimento. Um período de observação maior, para permitir a resolução dos sintomas, deve ser disponibilizado antes da oferta da dose subsequente. TPO com sintomas subjetivos podem ser considerados positivos se as manifestações ocorrerem após três doses do alimento testado, mas não se reproduzirem com o placebo. Em crianças pequenas que ainda não falam, as pistas para o início de uma reação podem ser sinais sutis, como prurido em orelha, fricção na língua, arranhões no pescoço ou mudança no comportamento, ficando quieto, se retirando ou assumindo a posição fetal, ou ficando irritadas. Enfim, quando positivo, o teste traz benefícios relacionados à confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, à redução do risco de exposição acidental e da ansiedade sobre o desconhecido, além de validar o esforço do paciente

e de seus familiares em evitar o alimento. Se negativo, permite a ingestão do alimento suspeito, reduzindo risco nutricional e melhorando a qualidade de vida do paciente (SOLÉ et al, 2018).

### 3.5 Tratamento

A alergia alimentar é mais adequadamente tratada em equipe multidisciplinar, incluindo médicos para o diagnóstico, nutricionistas para evitar deficiência de nutrientes e psicólogos para apoiar as pessoas gravemente afetadas pela ansiedade e outros impactos na qualidade de vida. Os enfermeiros da atenção primária desempenham papel de suma importância no gerenciamento de casos leves e fornecendo educação continuada aos pacientes (MURARO et al., 2022).

Até recentemente, pessoas com alergia alimentar eram orientados somente a evitar o alimento e para os IgE mediados era dada a orientação de carregar adrenalina o tempo todo em caso de anafilaxia. Hoje já existem opções adicionais disponíveis.

Em 2022, Muraro e colaboradores elaboraram a Diretriz Manejando a Alergia Alimentar que teve como objetivo ajudar os profissionais na condução de pacientes diagnosticados com alergia alimentar, seja IgE mediada ou não-IgE mediada. Para tal os autores analisaram: intervenções dietéticas e educacionais, terapias biológicas e imunoterapia.

Vandenplas e colaboradores em 2021, relatam que a melhora ou desaparecimento de sintomas com o uso de pHF-W não exclui a APLV como diagnóstico. Os autores referem que a alergenicidade dos peptídeos nessas fórmulas é muito alta expondo a criança a risco de reações severas. Isto posto, não recomendam seu uso no manejo da APLV. Anteriormente em 2019, o entendimento do supracitado autor era de que, quando a amamentação não for possível, uma fórmula de soro de leite parcialmente hidrolisada (pHF-W) demonstrava benefícios comprovados na prevenção de alergias, principalmente eczema atópico em crianças com fator de risco quando comparada com a fórmula com proteína intacta do leite de vaca.

Já Szajewska e Horvath (2017) afirmam que o uso de fórmula de leite parcialmente hidrolisada (pHF) pode ser considerado como uma opção para reduzir a alergia, principalmente o eczema, porém essa evidência certamente é baixa.

A Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) sugere em sua Diretriz Managing food allergy: GA<sup>2</sup>LEN guideline 2022, com nível de evidência baixo, que pessoas com alergia alimentar documentada evitem o alimento alérgeno, a menos que os riscos individuais permitam algum nível de consumo, sempre orientados por seus profissionais de saúde (MURARO et al., 2022).

Diretrizes de especialistas recomendam, em casos de lactentes não amamentados com leite materno, o uso de fórmula extensamente hidrolisada (eHF) ou fórmula de aminoácidos livres (AAF) em caso de sintomas graves (VANDENPLAS et al., 2019).

Da mesma forma, com um nível de evidência moderado, A Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) sugere que a maioria dos bebês (de 0 a 1 ano) diagnosticados com alergia alimentar ao leite de vaca e que precisam de uma alternativa ao leite materno, usem uma fórmula hipoalergênica extensamente hidrolisada ou uma fórmula de aminoácidos livres. Não são recomendados fórmula de leite de vaca parcialmente hidrolisada, leites de outros mamíferos, ou, para lactentes menores de 6 meses, fórmula de soja (MURARO et al., 2022).

Corroborando com essa recomendação, o estudo Partially Hydrolyzed Whey Formula Intolerance in Cow's Milk Allergic Patients teve em seu estudo 0% de tolerância ao pHWF entre 10 crianças norte-americanas com ALV, o que contrasta com as taxas relatadas anteriormente de tolerância de 40 a 60% em crianças europeias com APLV. Dessa forma o estudo foi encerrado precocemente devido à baixa taxa de tolerância e à determinação estatística de que era improvável que o recrutamento adicional produzisse resultados diferentes em nossa população de pacientes. Chegando a conclusão que a fórmula de soro de leite parcialmente hidrolisado não deve ser recomendada para indivíduos com APLV (EGAN, 2017).

Essa recomendação baseou-se na análise de 4 estudos sobre eliminação de alérgenos alimentares da dieta. Concluíram que evitar o alérgeno provavelmente reduzirá sintomas, porém haverá uma nutrição e crescimento sub ótimo. Por isso é importante que apenas os alérgenos documentados sejam evitados. Os autores ressaltam ainda que pessoas com alergia a ovo/leite podem tolerá-los cozidos (MURARO et al., 2022).

Contudo, o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar de 2018, nos mostra por meio de uma metanálise com 37 estudos clínicos e com mais de 19.000 participantes que não há evidências consistentes de que as fórmulas hidrolisadas (parcialmente ou extensamente) poderiam funcionar como medidas preventivas no desenvolvimento de doenças alérgicas (SOLÉ et al, 2018).

Outro importante ponto destacado é sobre a alimentação das mães, que devem seguir uma dieta adequada e orientada. Os autores destacam ainda que lactentes com alergia mediada por IgE raramente são tão sensíveis a ponto de reagir aos níveis baixos encontrados no leite materno e que os danos para a mãe associados a restrição do leite de vaca durante a amamentação são maiores que qualquer benefício para o lactente (MURARO et al., 2022).

O consenso enfatiza o papel do profissional de saúde no sentido de conseguir identificar o alérgeno específico. Isso vai permitir que a pessoa com alergia alimentar evite apenas o necessário e não tenha uma alimentação excessivamente restritiva. Os profissionais devem orientar o preparo do alimento suspeito de forma cozida ou assada (quando o paciente tolera) e reavaliar constantemente o diagnóstico. O nutricionista tem papel de suma importância, pois pode ajudar nas substituições alimentares mantendo a necessidade nutricional do indivíduo (MURARO et al., 2022).

Esse mesmo consenso, após revisão de literatura, identificou 12 estudos sobre leite de vaca extensamente hidrolisado e 8 estudos sobre fórmula infantil à base de aminoácidos livres para lactentes com alergia ao leite de vaca. Concluíram que os benefícios superam os riscos no uso das duas opções. Os autores são contra leite de vaca parcialmente hidrolisado e leite de outros mamíferos devido ao potencial de reação alérgica. São contra ainda o leite de soja para menores de 6 meses devido ao risco de reação alérgica e ao efeito potencial desconhecido do fitato, alumínio e fitoestrogênio. Não há evidências suficientes para tirar conclusões sobre fórmula de arroz hidrolisado. Existem muito poucos estudos no leite de outros mamíferos, como cabra e leite de burra. Há um alto grau de reatividade cruzada entre cabra/ovelha e leite de vaca. Alguns estudos descobriram que o uso de leite de cabra em crianças com alergia ao leite de vaca resultou em reações alérgicas, incluindo anafilaxia (MURARO et al., 2022).



Lembrando que a amamentação é sempre preferível em lactentes com alergia ao leite de vaca. Quando não for possível, os profissionais de saúde devem orientar a melhor alternativa. A maioria dos lactentes tolera fórmula extensamente hidrolisada, mas alguns podem continuar a ter sintomas significativos ou problemas de crescimento. A fórmula de aminoácidos livres pode ser útil como uma alternativa para esses casos. A fórmula ideal deve ter hipoalergenicidade documentada e ser nutricionalmente suficiente (MURARO et al., 2022).

Sobre a imunoterapia alérgica, a literatura destaca que as vias imunológicas IgE mediadas da alergia alimentar podem, potencialmente, serem alvos de imunoterapias. Isso envolve exposição cuidadosamente controlada ao alérgeno, aumentando de pouco em pouco podendo modificar a resposta do sistema imune e aumentar o limiar de reação. A imunoterapia pode ser administrada pelas vias: oral, epicutânea, subcutânea ou sublingual (MURARO et al., 2022).

A imunoterapia oral pode ser útil para adultos com alergia IgE mediada onde os potenciais benefícios superam os riscos, mas há evidências para fazer uma recomendação para crianças de 4 a 11 anos. Nelas, provavelmente, há um aumento do limiar de reação, por exemplo ao amendoim, por isso os autores do consenso acharam importante destacar a evidência positiva até o momento, e caso esteja disponível, o profissional e a família da criança devem tomar uma decisão compartilhada (MURARO et al., 2022).

Não há evidências suficientes para fazer recomendações sobre outras aplicações da imunoterapia para diferentes tipos de alimentos. Também não há evidência suficiente para recomendar a adição de omalizumabe a imunoterapia (MURARO et al., 2022).

Outro aspecto de suma importância é a educação continuada de pacientes e de suas famílias sobre o gerenciamento da alergia no dia a dia e em casos de emergência, adaptados à sua faixa etária. Pessoas com alergia alimentar e seus cuidadores precisam de conhecimento e habilidades para reconhecer reações de diferentes gravidades e como gerenciá-las. O consenso, em uma revisão rápida identificou 6 ensaios randomizados controlados de estratégias educacionais e concluiu que ainda não há evidência suficiente para recomendar uma forma de educação padrão. Qualquer que seja a abordagem utilizada, a educação deve ser adaptada à

experiência de alergia de cada pessoa, seu risco de reações e seus riscos pessoais e circunstâncias sociais. Existe um potencial para aumentar a ansiedade se a informação não for fornecida com suporte apropriado e num contexto apropriado, além disso existe também um potencial para excesso de confiança, levando a um risco de exposição inadequada a alérgenos alimentares (MURARO et al., 2022).

Os mesmos autores destacam como lacuna no conhecimento atual os seguintes aspectos: ainda faltam maneiras precisas para prever quem está em maior risco de reações graves e formas de minimizar o impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes. Destacam ainda que a educação para pessoas com alergia alimentar e suas famílias é fundamental para ajudar as pessoas a se manterem seguros, evidenciando a necessidade urgente de testes randomizados para abordar melhor o aspecto educacional durante o tratamento.

Sobre a imunoterapia, destacam que são escassas as evidências sobre a preferência do paciente, impactos sobre qualidade de vida e custo-benefício. E sobre as terapias biológicas ainda faltam estudos adequados e robustos sobre a eficácia das terapias sozinhas ou associadas com imunoterapia (MURARO et al., 2022).

#### **4 DISCUSSÃO**

O estudo Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants propôs em 2019 a utilização de um escore (CoMiSS) para detecção precoce dos sintomas, que muitas vezes são inespecíficos. O Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS; [figura 6](#)) foi desenvolvido para aumentar a conscientização principalmente sobre APLV não mediada por IgE. A amostra continha 38 lactentes com suspeita de APLV, que após 4 semanas com controle dietético e melhora dos sintomas voltaram ao serviço para o teste de provocação oral e aplicação do escore. Esse escore levava em consideração os seguintes fatores: choro, regurgitação, fezes (Bristol), sintomas respiratórios e em pele. Os autores concluíram que, apesar do escore ser um método simples e confiável para triagem da APLV, ainda permanece o risco de subdiagnóstico quando  $\text{CoMiSS} \geq 12$  não houve relevância clínica no uso do escore na amostra estudada (ZENG et al. 2019).

Symptom	Score			
Crying	0	≤1 h/day		
	1	1 to 1.5 h/day		
	2	1.5 to 2 h/day		
	3	2 to 3 h/day		
	4	3 to 4 h/day		
	5	4 to 5 h/day		
Regurgitation	6	≥5 h/day		
	0	0 to 2 episodes/day		
	1	≥3 to ≤5 episodes of small volume		
	2	>5 episodes of >1 coffee spoon		
	3	>5 episodes of ±half of the feedings in< half of the feedings		
	4	continuous regurgitations of small volumes >30 min after each feeding		
Stools (Bristol scale)	5	regurgitation of half to complete volume of a feeding in at least half of the feedings		
	6	regurgitation of the complete volume after each feeding		
	4	type 1 and 2 (hard stools)		
	0	type 3 and 4 (normal stools)		
	2	type 5 (soft stool)		
	4	type 6 (liquid stool, if unrelated to infection)		
Skin symptoms	6	type 7 (watery stools)		
	0 to 6	Atopic eczema	Head-neck-trunk	Arms-legs-hands-feet
		Absent	0	0
		Mild	1	1
		Moderate	2	2
Severe	3	3		
0 to 6	Urticaria (0: no, 6: yes)			
	0	no respiratory symptoms		
Respiratory symptoms	1	slight symptoms		
	2	mild symptoms		
	3	severe symptoms		

Figura 6. Parâmetros incluídos no CoMiSS.

Fonte: ZENG et al. (2019 - p. 2)

Em concordância com o estudo mencionado anteriormente, outro artigo, A latin american pediatric gastroenterology group's understanding of cow's milk protein allergies diagnosis and treatment, foi capaz de chegar aos resultados de que em relação ao diagnóstico, o conhecimento da apresentação clínica da APLV aumenta a possibilidade de suspeita diagnóstica. Embora 15% dos entrevistados (gastroenterologistas pediátricos) utilizem um sistema de pontuação de sintomas que aparentemente pode facilitar o processo diagnóstico, não há sistemas de pontuação validados ou recomendados nas diretrizes atuais. As diretrizes latino-americanas recomendam a realização da história clínica, indagando especificamente sobre a história alimentar do paciente, tendo especial cuidado em incluir os diferentes

alimentos associados ao aparecimento dos sintomas e detectando o mecanismo fisiopatológico envolvido (TOCA et al., 2019).

Para diagnosticar APLV não mediada por IgE, um número considerável de participantes utiliza testes cutâneos ou dosagem de IgE específica no soro (Fig. 7), que não são indicados no consenso ibero-latino-americano ou nas diretrizes latino-americanas devido ao baixo rendimento diagnóstico e alta probabilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos. As diretrizes latino-americanas não recomendam o uso desses testes (nível de evidência 2b; grau de recomendação B). Tanto o consenso quanto às diretrizes recomendam o teste de provocação oral (TPO) com proteínas do leite de vaca como teste definitivo e padrão-ouro.

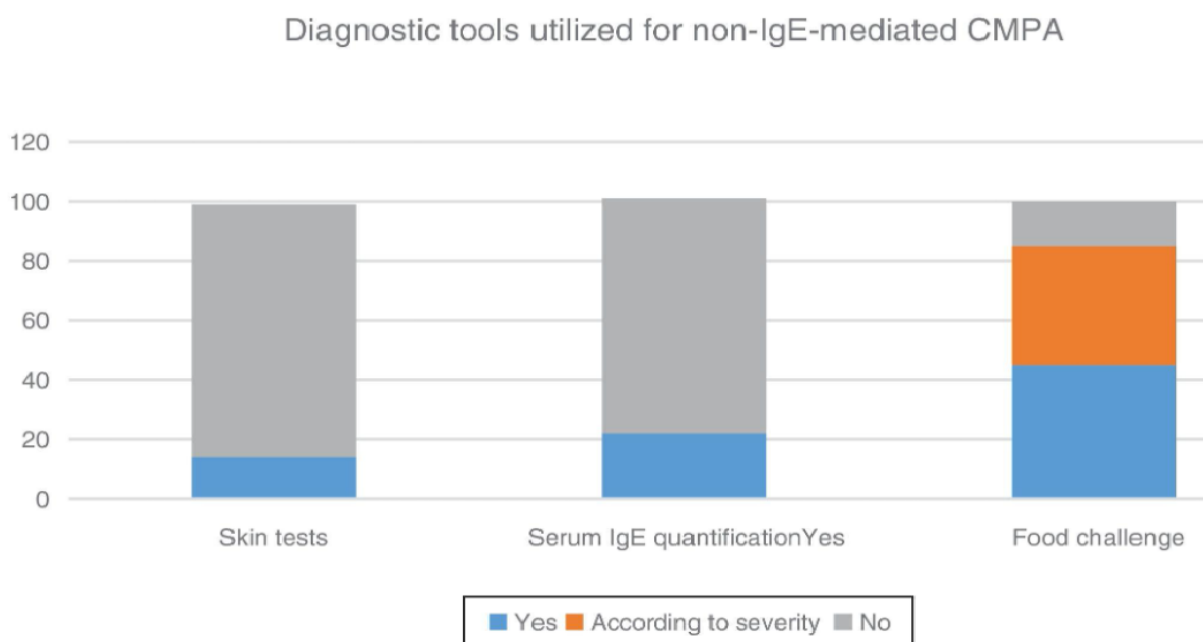


Figura 7. Ferramentas de diagnóstico utilizadas para alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não mediada por IgE pelos gastroenterologistas pediátricos latino-americanos e espanhóis pesquisados. Fonte: TOCA et al. (2019 - p. 385).

Assim como o artigo anterior mencionado, o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar - 2018 propõe que em pacientes com alergia alimentar não-IgE mediada tem sido recomendada a dieta de exclusão, seguida por teste de provocação oral, para confirmação do diagnóstico. No caso de APLV, a dieta de exclusão diagnóstica é recomendada ser feita com fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas à base da proteína do leite de vaca, sem especificação se de caseína ou de proteína do soro.

Caso não haja melhora clínica, após duas semanas, recomenda-se a substituição por fórmula de aminoácidos. Se houver melhora, deve ser realizado o teste de provocação oral. Se o resultado for positivo, a dieta de exclusão terapêutica com a mesma fórmula deve ser mantida pelo período de 6 a 12 meses. Nas crianças pequenas amamentadas, a mãe deve retirar da sua dieta os produtos à base de leite de vaca, e os sintomas do lactente devem ser monitorados.

Outro trabalho que corrobora com o uso do teste de provocação oral é o estudo *How Are Infants Suspected to Have Cow's Milk Allergy Managed? A Real World Study Report*. Ele afirma que até 25 a mais de 50% das crianças desenvolvem distúrbios gastrointestinais funcionais (DGIFs). Como o espectro de manifestações de DGIFs e principalmente APLV não mediada por IgE se sobrepõem, eles podem ser difíceis de separar levando a dificuldade em distinguir de DGIFs, DRGE e APLV não mediada por IgE. Um diagnóstico confirmado de APLV não mediado por IgE requer um teste de provocação oral (TPO) após uma dieta de eliminação diagnóstica de duas a quatro semanas.

Acerca do método diagnóstico utilizado para diagnosticar a APLV não IgE mediada, houve também discordâncias entre a prática e as referências literárias sobre ao local que seria mais apropriado e seguro para realização do TPO. Segundo o artigo *A Latin American pediatric gastroenterology group's understanding of cow's milk protein allergy diagnosis and treatment* Quarenta e seis por cento dos gastroenterologistas pediátricos entrevistados indicaram a realização do teste no domicílio do doente, 37% de forma controlada em centro hospitalar e 17% de forma controlada em consultório privado ou unidade de cuidados de saúde primários (figura 8).

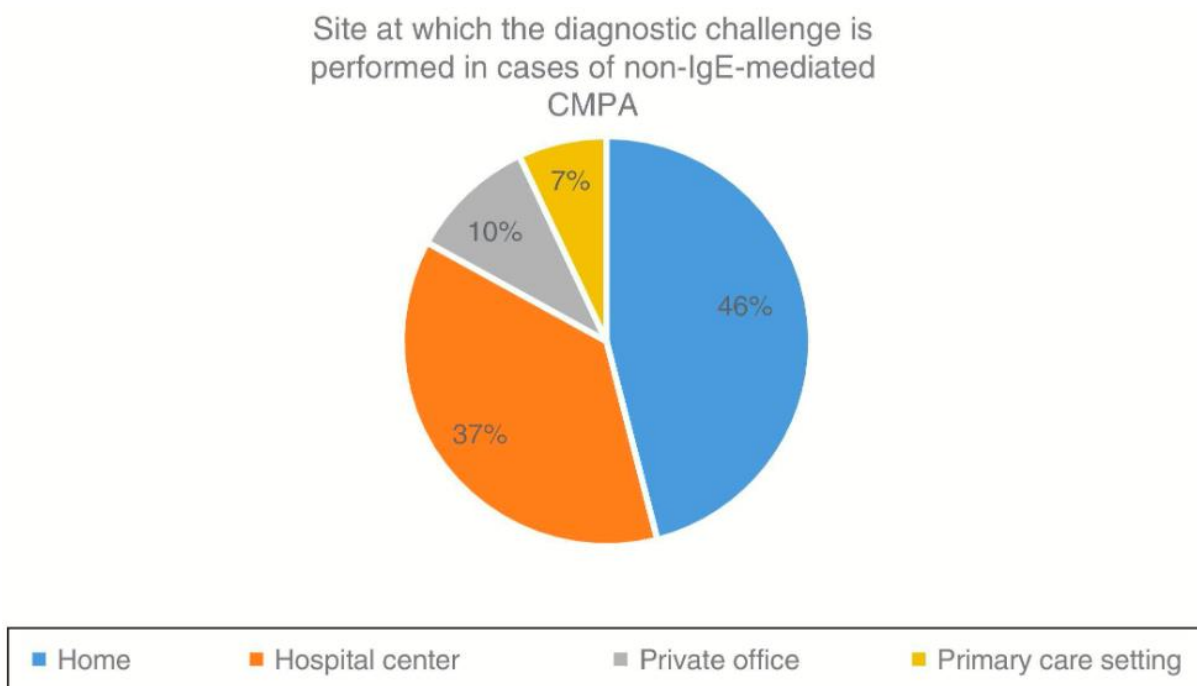


Figura 8. Local onde é realizada a provocação diagnóstica em casos de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não mediada por IgE, utilizada pelos gastroenterologistas pediátricos latino-americanos e espanhóis pesquisados.

Fonte: TOCA et al. (2019 - p. 385).

Em contraponto, o Consenso Brasileiro de alergia alimentar - 2018 nos alerta para pacientes diagnosticados com Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) que devem realizar o TPO sob supervisão médica, com acesso a fluidos intravenosos, antes mesmo do início do procedimento, como recomendado para pacientes com risco de reação anafilática. A sua execução em consultório pode ser considerada em pacientes sem histórico de reação grave de FPIES, embora cautela seja necessária pelo fato de não existirem dados que possam prever a gravidade futura das reações, e pelo fato de em até 50% dos resultados positivos, o tratamento com fluidos intravenosos seja necessário. Nesses casos, o TPO no domicílio não é recomendado, dado o potencial de reações graves. Embora estudo recente tenha relatado condução bem-sucedida das reações com reidratação oral, é aconselhável ter hidratação intravenosa prontamente disponível.

## 5 CONCLUSÃO

Diante de todo material exposto no presente trabalho, se conclui que a APLV é uma patologia de extrema importância para conhecimento médico, desde o generalista ao especialista, visto que muitas vezes tal desordem tem sua manifestação com início de investigação na atenção primária, sem presença do médico especializado.

A apresentação da APLV pode ser frustrada, sem maiores comemorativos, com ausência de sinais que indiquem a certeza clínica da patologia, tendo como determinante os mais diversos sintomas, sobretudo os com repercussões advindas do trato gastrointestinal sendo, muitas vezes, necessária uma investigação mais aprofundada, tendo como cerne e foco a avaliação de diagnósticos diferenciais, visando um diagnóstico de exclusão.

No que tange propriamente o diagnóstico da APLV, cabe a compreensão de que se podem seguir diversos caminhos, entretanto o padrão-ouro para avaliação se estabelece na suspensão da proteína do leite de vaca da dieta, seguida do teste de provocação oral, sabendo-se que tal prática só deve ser realizada após orientação do paciente e dos responsáveis, além de apresentação de bom estado de saúde. Na investigação da APLV outros métodos podem ser utilizados como a mensuração sérica de IgE específica e prick teste nos casos suspeitos IgE mediados, valendo pontuar a possibilidade de diversos outros exames complementares que podem facilitar a exclusão de outros diagnósticos, como por exemplo a endoscopia digestiva alta e colonoscopia, além de testes terapêuticos, como o realizado com inibidor da bomba de prótons na DRGE.

Logo, torna-se imperativo a compreensão dos métodos diagnósticos e os caminhos que podem ser percorridos em relação ao diagnóstico da APLV, valendo ressaltar que tal conhecimento é fundamental na prática médica, visto a prevalência e os impactos que causam não somente no paciente portador, mas também em toda sua rede familiar e de apoio.

## 6 REFERÊNCIAS

1. ALLEN, H., PENDOWER, U., SANTER, M., GROETCH, M., COHEN, M., MURCH, S., WILLIAMS, H., MUNBLIT, D., KATZ, Y., GUPTA, N., ADIL, S., BAINES, J., BONT, E., RIDD, M., SIBSON, V., MCFADDEN, A., KOPLIN, J., MUNENE, J., PERKIN, M., SICHERER, S., BOYLE, R. Detection and management of milk allergy: **Delphi consensus study**. *Clinical & Experimental Allergy*, [s. l.], ano 2022, v. 2, ed. 52, p. 848-858, 19 maio 2022. DOI 10.1111/cea.14179. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35615972/>
2. FANCO, A., PINHEIRO, J. M., VIEIRA, A. P., BARRETO, I. D., GURGEL, R. Q., COCCO R. R. et al. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. **J Pediatr (Rio J)**. 2018;94:279-85. Study carried out at Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP; and Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brazil. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.06.022>
3. KALACH, N., BELLAICHE, M., ELIAS-BILLON, I., DUPONT, C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. **Archives de Pédiatrie**. v. 26, n. 4, p. 226-231. Maio. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.014>
4. MURARO ET AL. Managing food allergy: GA<sup>2</sup>LEN guideline 2022. **World Allergy Organization Journal (2022)**. 15: 100687. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100687>
5. NOWAK-WEGRZYN, A., CZERKIES, L., REYES, K, COLLINS, B., HEINE, R. G. Confirmed Hypoallergenicity of a Novel Whey-Based Extensively Hydrolyzed Infant Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides. **Nutrients**. 11:1447. 2019. Disponível em: <http://doi:10.3390/nu11071447>
6. SOLÉ 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. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2018; 2 (1): 39-82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.201880005>



7. SZAJEWSKA H, HORVATH A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. **World Allergy Organization Journal**. 10: 27. p. 1-11. 2017.
8. TOCA MC, ROMAN-RIECHMANN E, VÁZQUEZ-FRÍAS R, BATISTA DE MORAIS M, SOSA P, BOGGIO-MARZET C, et al., en representación del Grupo de Trabajo de Alergia Alimentaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Conocimiento sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca por un grupo de gastroenterólogos pediátricos en Iberoamérica: resultado de la encuesta del Grupo de Trabajo de Alergia Alimentaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. **Revista de Gastroenterología de México**. 2020;85:382-389.
9. VANDENPLAS, Y., SALVATORE, S., RIBES-KONINCKX C., CARVAJAL E., SZAJEWSKA, H., et al. (2018) The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. **PLOS ONE** 13(7): e0200603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200603>
10. VANDENPLAS Y, MUKHERJEE R, DUPONT C, et al. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single- blinded, prospective, multicentre trial in infants. **BMJ Open** 2018;8:e019968. doi:10.1136/bmjopen-2017-019968
11. VANDENPLAS, Y., AL-HUSSAINI, B., AL-MANNAEI, K., AL-SUNSID, A., HELMI AYESH, W., EL-DEGEIR, M., EL-KABBANY, N., HADDAD, J., HASHMI, A., KREISHAN, F., TAWFIK, E. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. **Nutrients**. 11:1444. 2019. Disponible em: <http://doi:10.3390/nu11071444>
12. VANDENPLAS, Y., BELOHLAVKOVA, S., ENNINGER, A., FRÜHAUF, P., MAKWANA, N., JÄRVI, A. (2021). How Are Infants Suspected to Have Cow's Milk Allergy Managed? A Real World Study Report. **Nutrients**. 13(9), 3027. Disponible em: <https://doi.org/10.3390/nu13093027>
13. VANDENPLAS Y, BROUGH HA, FIOCCHI A, MIQDADY M, MUNASIR Z, SALVATORE S, THAPAR N, VENTER C, VIEIRA MC, MEYER R. Current Guideline and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. **Journal of Asthma and Allergy**. p. 1243-1256. 2021.

14. ZENG, Y., ZHANG, J., DONG, G., LIU, P., XIAO, F., LI, W., WANG, L., WU, Q. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatrics*. 19:191. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1563-y>
15. ZEPEDA-ORTEGA, B., GOH, A., XEPAPADAKI, P., SPRIKKELMAN, A., NICOLAOU, N., HERNANDEZ, R., LATIFF, A., YAT, M., DIAB, M., HUSSAINI, B., SETIABUDI AWAN, B., KUDLA, U., Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Sec. Nutritional Immunology*, [s. l.], ano 2021, v. 12, 10 jun. 2021. DOI 10.3389/fimmu.2021.608372. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34177882/>
16. EGAN, Maureen; LEE, Tricia; ANDRADE, Jade; GRISHINA, Galina; MISHOE, Michelle; GIMENEZ, Gustavo. Partially Hydrolyzed Whey Formula Intolerance in Cow's Milk Allergic Patients. *Pediatr Allergy Immunol.*, [s. l.], 28 jun. 2017. DOI 10.1111/pai.12718. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490273/>