

TRATAMENTO DIETOTERÁPICO NA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV) EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Danielly Araujo da Cruz¹, Esdra de Almeida¹, Gabrieli Ramos de Oliveira da Vitória¹, Kelly Ribeiro Amichi²

1- Acadêmicas do curso de nutrição da Faculdade Multivix Vitória.

2- Nutricionista, Mestre em Ciência dos Alimentos e professora da Faculdade MULTIVIX de Vitória -ES.

RESUMO

As alergias alimentares (AA) têm crescido nos últimos anos. No público infantil a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), ganha destaque por ser a alergia alimentar mais recorrente em crianças com menos de 12 meses de vida. A APLV é multifatorial e está associada a fatores genéticos e ambientais, tais como: introdução alimentar feita de forma errônea e precoce; ausência do aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de vida; tipo de parto; deficiência de micronutrientes; histórico de atopia familiar; assim como diversos outros fatores que influenciam na microbiota intestinal do recém-nascido. No público infantil a APLV varia quanto ao tempo de surgimento dos primeiros sintomas (imediate ou tardio) e o nível de gravidade, podendo ir de quadros de diarreia e urticárias até a anafilaxia. A literatura evidencia o aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida como a principal forma de prevenção e tratamento de AA, em especial a APLV. Diante disso o trabalho consistirá em uma revisão bibliográfica narrativa com objetivo de discorrer sobre mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento nutricional e prevenção da APLV, utilizando artigos de revistas científicas, referentes a alergia, através de bases de dados eletrônicas como Scielo, Pubmed, Google Acadêmico, Biomed, e Biblioteca Virtual Multivix. Com as pesquisas foi reafirmada a importância e necessidade de um profissional nutricionista e uma equipe multidisciplinar para amenizar os sintomas dos acometidos por APLV e diminuir a incidência desta AA. As pesquisas também salientam a importância da alimentação como precursora da promoção, prevenção e manutenção da saúde.

Palavras-chave: Alergia à proteína do leite de vaca; Aleitamento materno; Alimentação infantil; Alergia a alimentos; Fórmulas para lactentes.

ABSTRACT

Food allergies (FA) have been increasing sharply over the years. Among children, cow's milk protein allergy (CMPA) stands out because it's the most recurrent food allergy (FA) in children with less than 12 months of life. The CMPA is multifactorial and is associated with genetic and environmental factors, such as: introducing food erroneously and prematurely; Absence of exclusive breastfeeding in the first months of life; method of childbirth; micronutrient deficiency; history of atopy in the family; as well as several other factors that influence the intestinal microbiota of the newborn. In children, CMPA varies in terms of the time of appearance of the first symptoms (immediate and delayed) and the level of severity, which can go from diarrhea and hives to anaphylaxis. The literature shows that exclusive breastfeeding in the first 6 months of life is the main way to prevent and treat food allergies, especially CMPA. Therefore, the thesis will consist of a bibliographic narrative review in order to debate pathophysiological mechanisms, diagnosis, nutritional treatment, and prevention of CMPA, using articles, scientific journals, and books, referring to allergy, through online databases such as Scielo, Pubmed, Google Scholar, Biomed, and Multivix's Virtual Library. With the research, the importance and need for a professional nutritionist and a multidisciplinary team were reaffirmed to alleviate the symptoms of those affected by CMPA and reduce the incidence of food allergies. Researches also emphasize the importance of food as a precursor to the promotion, prevention, and maintenance of health.

Keywords: *Allergy to cow's milk protein; Breastfeeding Infant feeding; Allergy to food;. Infant formulas.*

1. INTRODUÇÃO

O número de acometidos por doenças alérgicas tem se elevado nos últimos anos, no público materno infantil especificamente há uma grande prevalência das

alergias alimentares (AA) (ABRAMS et al., 2017). Dentre as AA no público infantil, uma das mais recorrentes é a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), que ocorre principalmente devido à introdução alimentar de forma precoce nos organismos relativamente imaturos (FLOM; SICHERER, 2019). Além disso, as AA atingem não só o indivíduo alérgico em si, mas impactam todo o ambiente social e financeiro da família (GUPTA et al., 2013).

A APLV, geralmente é detectada nos primeiros anos de vida da criança, como uma resposta do sistema imunológico mediado ou não por imunoglobulina do tipo E (IgE) que são proteínas presentes nas células de defesa do corpo humano. (LUYT et al., 2014). Cerca de 1 a 17% das crianças de países desenvolvidos, apresentam sintomas que indicam a presença da APLV. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), utilizando um questionário enviado aos municípios com suporte para tratar a APLV, indicou que cerca de 0,2 a 0,7% das crianças apresentam esses sintomas (BRASIL, 2017).

A APLV apresenta diversos sintomas que podem ser confundidos com outras AA, devido a sua variabilidade (ANVISA, 2018). Dentre os imediatos, se destaca as urticárias, vômito, dificuldade de respirar e angioedema. Já nos sintomas com reações tardias pode haver sangue nas fezes, diarreia, cólica, intestino preso, baixo ganho pondero-estatural, assadura, fissura perianal, e em casos muito graves podendo chegar até a uma anafilaxia (SICHERER; SAMPSON, 2018).

Diversos estudos indicam a importância do aleitamento materno exclusivo (AME) nos primeiros meses de vida para prevenção e controle dos sintomas decorrentes da APLV (PÉREZ-ESCAMILLA et al., 2019), devido aos seus benefícios que favorecem não só a criança, mas também a mãe. A mãe desfruta de benefícios como a redução do estresse, redução na probabilidade de desenvolver a osteoporose, artrite reumática, câncer, perda de peso adquirido durante a gestação, entre outros. Além de proporcionar a criação de um vínculo afetivo entre mãe e bebê (HULSBOSCH, et al., 2021). Já para o bebê, fortalece a microbiota intestinal e ajuda a reduzir o surgimento de doenças crônicas como diabetes, hipertensão, obesidade e hipercolesterolemia. Não obstante, há também redução da mortalidade infantil (SOLÉ et al., 2018).

O diagnóstico da APLV não é emitido de forma instantânea. Primeiro se tem a suspeita apontada pela família, junto a isso é iniciada uma anamnese detalhada de

toda história pregressa e do cotidiano da criança. Feito isso é tomada a primeira conduta nutricional, onde se exclui o leite de vaca da alimentação da criança, entretanto, para um diagnóstico preciso é necessário a realização do teste de provocação oral (TPO) (GIANNETTI et al., 2021).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo discorrer sobre mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento nutricional e prevenção na APLV. Para tanto, foi feita uma revisão da literatura científica sobre a temática exposta. Sendo assim, o presente estudo visa aprimorar e colaborar nas possíveis discussões sobre a APLV, uma vez que, são necessários mais estudos esclarecedores sobre o tema, visto que a incidência de APLV está em uma curva ascendente, impactando as crianças acometidas e seus familiares.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão narrativa realizada através do levantamento de artigos científicos por meio das bases de dados nas seguintes plataformas: *National Library of Medicine (PUBMED)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, Biblioteca Virtual Multivix, os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: "Alergia à proteína do leite de vaca"; "Aleitamento materno"; "Hipersensibilidade alimentar".

Os critérios utilizados para inclusão foram: artigos com o texto completo disponível; relacionados ao tema de interesse desse estudo; nos idiomas português e inglês; e publicados no período de 2010 a 2022. Para a exclusão foram utilizados os seguintes critérios: artigos que não estavam integralmente disponíveis, resumos de congressos, monografias, dissertações, teses, capítulos de livro, assim como estudos realizados em outro idioma que não inglês e português. As buscas ocorreram no período de agosto a novembro de 2022.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA APLV

As manifestações clínicas podem incluir sintomas cutâneos, respiratórios e gastrointestinais, e não ocorrem de forma singular, podendo apresentar variados sintomas simultaneamente (MATTHAI et al., 2020). As sintomatologias podem ser classificadas em reações imediatas ou reações tardias. As imediatas podem ocorrer em poucas horas após o consumo de alimentos com a presença do leite de vaca, por outro lado, as reações tardias podem ocorrer depois de 48 horas e até uma semana após a ingestão do leite (MOUSAN; KAMAT, 2016). Em síntese, os sintomas estão ligados diretamente aos mecanismos imunológicos, sendo esses, classificados em IgE mediado (reações imediatas), não mediado (reações tardias), e mista (reações imediatas ou tardias) (DIAFERIO et al., 2020).

As reações mediadas por IgE ocorrem por meio da formação de anticorpos que se conectam aos receptores de mastócitos e basófilos (células do sistema imunológico), promovendo a liberação de mediadores vasoativos e citocinas Th2 (SOLÉ et al., 2018). Já reações mistas, possuem a inclusão de linfócitos T e citocinas pró-inflamatórias. Por fim, as reações não mediadas por IgE são caracterizadas dentro da literatura científica como uma hipersensibilidade ocasionada por células (ZLOTKOWSKA et al., 2021).

Entre os sintomas cutâneos mais prevalentes dentro da APLV, estão a urticária e o angioedema. A urticária configura-se com uma lesão da pele, formada por pápulas, caracterizada por áreas delimitadas e circundadas, e vem acompanhada de intenso prurido (RADONJIC-HOESLI et al., 2018). Ao contrário da urticária, o angioedema acomete camadas mais profundas da pele, entretanto, envolve mecanismos semelhantes como inchaço e pápulas, podendo afetar diversas partes do corpo, incluindo mãos, pálpebras, tornozelos e genitais (HAHN et al., 2017).

Embora sejam os mais comuns, os sintomas supracitados não são os únicos, crianças acometidas ainda podem apresentar dermatite atópica (AGUIRRE et al., 2022). A dermatite atópica possui uma causalidade e fisiopatologia extremamente complexa, trata-se de um processo inflamatório caracterizado por lesões avermelhadas, edema e descamação que causam imenso desconforto. A gravidade da dermatite pode ser avaliada pelo *scoring atopic dermatitis* (SCORAD), uma ferramenta amplamente utilizada que avalia a extensão, intensidade, e sintomas subjetivos como prurido e distúrbio do sono. A pontuação possui três domínios, leve

(menor que 20), moderada (entre 20 e 40) e grave (pontuação maior que 40) (CARVALHO et al., 2017).

A APLV também inclui sintomas respiratórios, como rinite alérgica, asma persistente, Síndrome de Heiner e reação respiratória a alimentos como componente de anafilaxia (FLOM; SICHERER, 2019). A rinite alérgica não é um sintoma isolado, e caracteriza-se como uma inflamação da mucosa nasal, que ocorre por meio de uma sensibilização após contato com um componente alérgico, apresentando espirros, coriza, cansaço e coceira como sintomas (SCHULER; MONTEJO, 2019). Assim como a rinite, a asma também não ocorre de forma isolada, entretanto, possui prevalência elevada e configura-se como estreitamento dos brônquios. Os sintomas incluem, falta de ar, chiado, tosse seca e pressão no peito (LICARI et al., 2020).

Outro quadro clínico citado na literatura é a Síndrome de Heiner que é caracterizada como uma hipersensibilidade não mediada por IgE, desencadeada pela APLV. É uma condição clínica extremamente rara e inclui sinais de anemia, baixa estatura para idade, hemossiderose pulmonar e manifestações gastrintestinais (ARASI et al., 2021). No entanto, a doença é reversível e possui bom prognóstico quando ocorre a restrição do alérgeno (LEE et al., 2021).

Uma das manifestações da APLV considerada de extrema emergência médica é a anafilaxia, que consiste em uma reação alérgica aguda sistêmica mediada por IgE, podendo ocorrer logo após a introdução do componente alérgico ou algumas horas depois (DEWACHTER, 2019). Nesta condição clínica, a interação de antígenos com IgE nos basófilos e mastócitos culmina na liberação de histamina, ocasionando sintomas como prurido em orofaringe, sibilos, angioedema, dispneia e disfonia. Também há manifestações graves, que podem incluir choque anafilático, edema laríngeo, cianose e broncoespasmo intenso (GRABENHENRICH et al., 2016).

Entre os sistemas do organismo humano, um dos mais acometidos na APLV é o trato gastrointestinal, que abrange múltiplas sintomatologias, sendo as mais comuns, a cólica, regurgitação, e a constipação (DREBORG, 2016). Embora sejam as sintomatologias mais recorrentes, não são as únicas, vários outros quadros clínicos podem acometer o sistema gastrointestinal na APLV, isso inclui a síndrome de enterocolite induzida por alergia alimentar, esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, refluxo gastroesofágico, e enteropatia induzida (APARICIO et al., 2020).

A síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (do inglês *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome* - FPIES) é classificada como uma urgência pediátrica, devido a mescla de quadros clínicos sendo alguns potencialmente graves. Além disso, é considerada uma síndrome rara (BULSA et al., 2021). Em um estudo retrospectivo realizado no período de 2000 a 2019 com 43 crianças, Okazaki et al. (2022) observaram que 5 pacientes foram diagnosticados com FPIES e todos apresentaram quadro clínico grave, apresentando desidratação e acidose metabólica.

A FPIES é denominada IgE não mediada, e classificada de 2 formas, aguda e crônica. A FPIES aguda ocorre dentro de uma a quatro horas após a ingestão, e pode apresentar letargia, vômitos, palidez, em alguns pacientes pode ocorrer diarreia aquosa dentro de 5 a 10 horas após ingestão (AGYEMANG; NOWAK-WEGRZYN, 2019). Entretanto, a forma crônica da patologia é menos caracterizada, ocorre antes dos 4 meses de vida do lactente, e dentro de 1 a 4 semanas após ingestão do alérgeno culminado em vômitos, diarreia e baixo ganho de peso (NOWAK-WEGRZYN et al., 2017).

Assim como FPIES a esofagite eosinofílica possui prevalência crescente, entretanto, é uma patologia imunomediada por Th2. É caracterizada clinicamente por disfunção esofágica e endoscopicamente por placas brancas, anéis concêntricos e sulcos lineares (GONSALVES; ACEVES, 2020). Histologicamente, uma exacerbada quantidade de eosinófilos é detectada na área esofágica em um quadro de esofagite, todavia, em um contexto de ausência da patologia, não há eosinófilos no local (FURUTA; KATZKA, 2015).

A gastrite eosinofílica também consiste em uma infiltração por eosinófilos, entretanto, acometem o estômago. Ao contrário do esôfago, o estômago apresenta eosinófilos em estado fisiológico normal, tornando o diagnóstico ainda mais complexo (UPPAL et al., 2016). A sintomatologia inclui déficit pondero-estatural, dor abdominal, saciedade precoce e perda de apetite (GIOVANNINI et al., 2014).

O refluxo gastroesofágico por alergia alimentar é uma condição clínica recorrente em lactentes, é denominada como retorno do conteúdo gástrico pelo esôfago (MOUSA; HASSAN, 2017). O refluxo pode ser classificado como fisiológico ou patológico. É considerado refluxo fisiológico quando o lactente possui desenvolvimento adequado e não expulsão do conteúdo gástrico de forma forçada,

já o refluxo patológico está intimamente ligado a outras manifestações, como distúrbios respiratórios, problemas alimentares, perda de peso, e anemia sideropênica (RYBAK et al., 2017).

Outra manifestação clínica recorrente em crianças acometidas é a enteropatia induzida por proteína alimentar, podendo ser caracterizada como diarreia sem melena. Esta resulta em má absorção de água e nutrientes, culminando em perda de peso (NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017). O sintoma geralmente ocorre em lactentes em seus primeiros meses de vida, podendo estar acompanhado de anemia e vômitos (CAUBET et al., 2017).

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da APLV é feito a partir de três premissas: suspeita do diagnóstico através da história clínica detalhada compatível; exame físico; e remissão dos sintomas após dieta de exclusão do alérgeno. Por último, é realizado uma reexposição, por meio da introdução do leite de vaca, para observar possíveis desencadeamentos de sintomas (DIAFERIO et al., 2020).

O exame físico e a anamnese são pilulas que contribuem para o diagnóstico da APLV. O relato sobre os sintomas adversos após consumir o alimento pode facilitar o diagnóstico (MATTHAI et al., 2020). Os elementos coletados no momento da anamnese são de suma importância, sendo alguns deles, a idade de início, a quantidade ingerida necessária para ocasionar sintomas, o tempo de ingestão do alimento até o aparecimento dos sintomas e a frequência das manifestações clínicas (SOLÉ et al., 2012).

Os exames laboratoriais de IgE medem a concentração de anticorpos de imunoglobulina E, contribuindo como uma informação adicional, pois não pode ser utilizado como um único parâmetro (GUPTA et al., 2017). Atualmente, é possível estimar frações proteicas específicas do leite, sendo, a caseína, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e soro-albumina bovina (KOLETZKO et al., 2012). Resultados exacerbados para caseína estão intimamente relacionados a quadros clínicos mais persistentes, todavia, as demais frações da proteína do leite estão intimamente ligadas a sintomas mais brandos e subjetivos (SOLÉ et al., 2012).

Assim como os exames de IgE, a dieta de exclusão também é citada na literatura como um auxílio no diagnóstico médico. Esse método caracteriza-se pela

restrição da proteína do leite de vaca pela nutriz, pois o componente alergênico pode ser excretado no leite materno. Sendo assim, em caso de APLV, ocorrerá remissão dos sintomas (HEINE, 2018).

O teste cutâneo é um método que também faz parte da detecção de APLV mediada por IgE ou célula mista. Segundo o consenso brasileiro de alergia alimentar, não há idade mínima para realização do teste, todavia, crianças menores de 6 meses geralmente não são expostas a variedades de alimentos, tornando inviável a formação de anticorpos. O resultado do teste positivo consiste na formação de pápulas ou vesículas (GUPTA et al., 2017).

Embora os métodos supracitados facilitem o diagnóstico, estes não podem ser utilizados isoladamente para conclusão. O parâmetro mais confiável para determinar o diagnóstico de APLV é o Teste de Provocação Oral (TPO) (DIAFERIO et al., 2020). O método consiste na introdução do leite com a proteína intacta em doses crescentes, com objetivo de averiguar sintomas diversos que podem ou não ocorrer (MOUSAN; KAMAT, 2016).

O teste de tolerância possui três domínios: aberto, simples cego e duplo cego. O TPO aberto é aplicado em crianças menores de 3 anos vida. Neste teste, todos os envolvidos estão cientes do que está sendo ingerido pelo paciente (GUPTA et al., 2017). Já no método duplo cego, o alimento está ofuscado, e somente o médico possui a informação do que está sendo ingerido pelo paciente. E, por fim, o método duplo cego placebo controlado, neste contexto, o composto é preparado por uma terceira pessoa, onde, o profissional e o paciente não possuem a informação do que está sendo consumido (KOLETZKO et al., 2012).

Em síntese, o TPO pode ser realizado em casa em casos de APLV IgE não mediada, entretanto, em quadros de manifestações clínicas graves, a possibilidade de realizar o teste em casa é descartada. Em quadros de APLV mediada por IgE, o teste de tolerância deve ser realizado em um hospital, pois há risco de anafilaxia (MOUSAN; KAMAT, 2016).

3.3 TRATAMENTO NUTRICIONAL

A exclusão das proteínas alergênicas presentes no leite de vaca é a única forma de intervenção terapêutica em indivíduos acometidos. Crianças em aleitamento materno, a genitora da criança deve ser submetida a uma dieta de

exclusão, e a alimentação complementar deve ser iniciada somente a partir dos 6 meses (HEINE, 2018). Já crianças acima de dois anos não se encontram mais na fase de lactante. Portanto, não possui o leite como base da alimentação, podendo se beneficiar de uma alimentação saudável e equilibrada, por meio de alimentos sólidos e líquidos, que não contenham o alérgeno (MAZZOCCHI et al., 2017).

Em um estudo transversal, realizado pelo instituto de medicina integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) com 140 crianças de 0 a 5 anos com diagnóstico de APLV e em dieta de exclusão da proteína do leite de vaca, foi observado que houve predominância de crianças eutróficas de acordo com os parâmetros antropométricos utilizados em sua pesquisa, onde 128 crianças apresentaram ganho pondero-estatural adequado para idade (BRITO et al., 2021).

No entanto, dietas de restrição podem ocasionar redução na ingestão de micronutrientes. O leite e seus produtos derivados são ricos em cálcio e fósforo, sendo esses, substanciais para o desenvolvimento da criança e para o metabolismo ósseo. Entretanto, o quadro clínico de APLV pode ocasionar diminuição na ingestão desses minerais (DUPONT et al., 2020). Além disso, crianças com APLV podem apresentar uma redução da vitamina D. Em um estudo transversal realizado na Finlândia, com 171 crianças na faixa etária de dez anos, evidenciou-se que o status de vitamina D foi consideravelmente inferior em crianças com histórico de APLV em comparação com crianças que não apresentavam essa condição (ROSENDAHL et al., 2017).

A dieta de restrição é a primeira alternativa em quadro de APLV, todavia, em casos de impossibilidade do aleitamento materno, a substituição pode ser realizada por fórmulas hipoalergênicas (MOUSAN; KAMAT, 2016). No mercado atual, existem fórmulas especializadas, sendo elas a fórmula semi-elementar e a fórmula elementar. A semi-elementar consiste em peptídeos que são resultados da quebra das proteínas por um processo enzimático (HEINE, 2018). A quebra das proteínas em peptídeos diminui a quantidade de epítomos sensibilizantes, diminuindo a capacidade de alergenicidade e proporcionando maior tolerância (ZEPEDA et al., 2021). Já a elementar consiste em aminoácidos livres e são consideradas totalmente não alergênicas, é uma das fórmulas mais consumidas por crianças diagnosticadas (BRITO et al., 2021).

As fórmulas nutricionais semi-elementar e elementar a base da proteína do leite de vaca, são comumente utilizadas no tratamento da APLV, no entanto, não são as únicas existentes no mercado. Fórmulas à base de proteína vegetal também são comercializadas, dentre elas, fórmula à base de proteína de soja e de arroz (VERDUCI et al., 2021). A fórmula a base de proteína de soja não contém lactose, apresenta glicopeptídeos da soja e fitoestrogênios é recomendada em manifestações leves da APLV, e após a utilização de fórmula elementar e fórmula semi-elementar por 6 a 8 semanas (SOLÉ et al., 2018).

O leite vegetal a base de proteína hidrolisada de arroz pode ser consumida por crianças desde o nascimento, todavia, não há consenso na literatura sobre a sua utilização. De acordo com a pesquisa de Dupont et al., (2020), a fórmula hidrolisada de proteína de arroz proporciona desenvolvimento adequado, ganho pondero-estatural sem prejuízos nutricionais, no entanto, não há evidências sobre o consumo em um grande período de tempo, principalmente na alergia alimentar múltipla e sobre a mineralização dos ossos.

Existem critérios para a utilização dessas fórmulas, que podem ser escolhidas de acordo com o quadro clínico do paciente. Segundo o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar, a fórmula de proteína extensamente hidrolisada é preconizada em quadros de IgE mediada, sendo, bebês menores de 6 meses de vida, e em casos de IgE não mediada. Entretanto, se não houver remissão dos sintomas, o indicado é substituir pela fórmula elementar. Já a fórmula a base de aminoácidos livres o preconizado é a utilização em quadro clínico de desnutrição severa, sintomas cutâneos graves e síndrome de má absorção (HEINE, 2018).

Além disso, a literatura científica cita estudos clínicos relacionados ao leite de jumenta e leite de cabra para crianças alérgicas. O leite de jumenta apresenta baixo teor calórico e lipídico não sendo viável para crianças que dependem de uso exclusivo, entretanto, pode ser recomendado para crianças maiores de 12 meses de idade. Já o leite de cabra apresenta risco elevado para reatividade cruzada, alto teor de proteína, osmolaridade excessiva e baixo teor de micronutrientes, portanto, o consumo não é recomendado (GIOVANNINI et al., 2014).

3.4 PREVENÇÃO

A microbiota intestinal do recém-nascido (RN) é diretamente influenciada por diversos fatores externos. O crescimento das bifidobactérias inibe o das bactérias nocivas e também impulsionam o fortalecimento do sistema imunológico do RN (SIQUEIRA et al., 2020).

Dito isto, ressalta-se a importância do aleitamento materno como um dos principais métodos de fortalecimento da microbiota do RN. No âmbito da prevenção da APLV, estudos confirmam que a exclusão de alimentos com potencial alergênico da alimentação da nutriz durante a gestação ou durante a amamentação não tem relação direta com o aparecimento da APLV (KUŚMIEREK et al., 2019).

A prevenção da APLV pode ser dividida em 3 níveis, sendo o primeiro nível a prevenção aplicada de forma geral para todas as crianças que não apresentaram nenhum tipo de reação a proteína do leite de vaca. Esta prevenção se trata da amamentação exclusiva nas primeiras 26 semanas de vida (CHILDS et al., 2022).

A segunda forma de prevenção deve ser aplicada a indivíduos que já tem predisposição ao desenvolvimento da alergia e a indivíduos que já apresentaram sintomas leves de APLV. Esta prevenção é caracterizada pela exclusão parcial de alimentos que contenham leite e derivados da alimentação da nutriz, para que não haja traços de proteína do leite de vaca no leite materno (CARRAPATOSO; SARINHO, 2007).

A prevenção terciária é destinada aos indivíduos com reações graves a proteína do leite de vaca, essa medida é aplicada para a regressão dos sintomas da APLV. Neste caso destaca-se a exclusão total de alimentos lácteos da dieta materna, também é utilizada como estratégia a inclusão de fórmulas hipoalergênicas na alimentação do neonato caso haja a necessidade (VENTER et al., 2022).

Há também pesquisas que buscam uma relação positiva entre o uso de probióticos e prebióticos no tratamento de doenças alérgicas, tendo em vista que estes colaboram com a boa formação da microbiota intestinal. A utilização destes é baseada no papel imunorregulatório que a microbiota intestinal possui nos primeiros anos de vida da criança, porém ainda não há nada conclusivo (DELCOLE et al., 2020; CARNEIRO et al., 2021).

Os probióticos são microrganismos vivos que quando consumidos na dose correta oferecem benefícios para a saúde do seu hospedeiro. O seu mecanismo de

ação é através da adesão destes microrganismos na mucosa do trato gastrointestinal, impedindo assim a ação e proliferação de outras bactérias competidoras que podem ser nocivas ao indivíduo (CASTRO, 2019).

Já os prebióticos favorecem o crescimento de colônias de bactérias benéficas no cólon. Por serem compostos alimentares não digeríveis pelo organismo humano, os prebióticos necessitam de bactérias que façam a sua fermentação para beneficiar o hospedeiro, essa relação de mutualismo gera uma barreira microbiológica para o indivíduo, colaborando assim com os mecanismos de defesa naturais do corpo (CASTANYS-MUÑOS et al., 2016).

Há também estudos que apontam que a combinação de probióticos com prebióticos, conhecidos como simbióticos, quando feita de forma correta, favorece ambos. Essa interação pode ser feita *in vitro* e direcionada a partes específicas do trato gastrointestinal, esse procedimento é utilizado para o tratamento de diversas doenças que acometem esta parte do corpo humano, incluindo as alergias alimentares (SAAD, 2006).

Foi feito um levantamento com artigos que explicavam de forma detalhada a relação supracitada, correlacionando estes artigos com a temática abordada pode-se destacar o *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) como o probiótico mais eficaz em termos de alívio dos sintomas de APLV em crianças com quadros de atopia. Para as demais doenças alérgicas, ainda não há evidências suficientes sobre o uso deste probiótico (CARNEIRO et al., 2021)

Alguns micronutrientes também vêm sendo amplamente citados na literatura como contribuintes na prevenção da APLV. Sabe-se que a nutrição possui papel importante na resposta imunológica. Portanto, o consumo insuficiente de nutrientes pode estar associado a um maior risco de desenvolvimento de alergias alimentares (AGOSTONI et al., 2019). Estudos apontam que nutrientes como vitamina D e ômega 3, podem influenciar na resposta imune (HEINE, 2018).

Estudos sugerem que baixas concentrações de vitamina D estão associadas a risco elevado de desenvolvimento da sensibilização a alimentos (MAZZOCCHI et al., 2017). Em um estudo realizado por Allen et al. (2013) na Austrália, envolvendo 5.276 crianças com menos de 1 ano de idade, foi notado que as que viviam nas regiões mais distantes da linha do equador apresentavam mais alergias alimentares, tendo em vista que essas regiões recebem menos radiação ultravioleta ambiente,

essa questão foi diretamente relacionada à deficiência de vitamina D. Para o estudo os lactentes foram submetidos a testes cutâneos para leite de vaca, ovo, amendoim ou camarão. Os bebês com insuficiência de vitamina D tinham maior propensão a alergias alimentares do que os com níveis adequados, evidenciando assim a importância deste micronutriente como fator protetor para as AA.

Outro nutriente associado à resposta imunológica é o ômega 3, uma gordura poli-insaturada, composta por 3 ácidos graxos, sendo eles, o eicosapentaenoico (EPA), alfa-linolênico (ALA) e docosahexaenoico (DHA). Este nutriente é obtido exclusivamente por meio da alimentação e está presente em alimentos como peixes, sementes de linhaça, nozes, entre outros (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Pesquisas apontam que o ômega 3 pode contribuir para regulação do sistema imunológico, atuando no equilíbrio de células Th1 e Th-2 e na redução de citocinas pró-inflamatórias (SARTÓRIO et al., 2021).

3.5 BENEFÍCIOS DA AMAMENTAÇÃO

O aleitamento materno tem se mostrado uma estratégia eficaz no controle e combate de doenças gastrointestinais em crianças, a exclusividade do AM em lactentes até os seis meses está diretamente relacionada ao desenvolvimento correto da microbiota intestinal do RN, tendo em vista que esta é diretamente relacionada a diversos fatores externos e internos, como por exemplo, contexto social familiar, alimentação, doenças no período gestacional, entre outros (REY-MARIÑO et al., 2022).

O leite materno possui propriedades nutritivas específicas para cada fase do aleitamento e sua composição muda diariamente durante o período da lactância, sendo nos primeiros dias um líquido fino e amarelo chamado de colostro, que comparado ao leite maduro, é mais pobre em proteínas e mais rico em carboidratos e gorduras (ZHANG et al., 2022). Já o leite materno maduro, além das proteínas, carboidratos e gorduras, conta também com diversos compostos bioativos que são imprescindíveis na formação da microbiota intestinal infantil, como os oligossacarídeos (YI; KIM, 2021).

Logo após o nascimento, diversas bactérias são introduzidas no corpo do neonato formando assim um ecossistema microbiano que é constituído principalmente por bifidobactérias, que além de serem responsáveis por retardar o

crescimento de bactérias prejudiciais ao organismo, também auxiliam na absorção de nutrientes dos alimentos (HENRICK et al., 2021).

De acordo com o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar, o leite materno atua de forma importante para o amadurecimento da barreira intestinal e tolerância oral do lactente, tendo em vista que o alimento com potencial alergênico é introduzido em pequenas quantidades no corpo da criança através do leite materno (MORIKI et al., 2022).

Apesar da recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os níveis de aleitamento materno exclusivo (AME) não estão dentro do esperado (HAO et al., 2022). Níveis baixos de escolaridade e renda, além da falta de parceria conjugal, insegurança, depressão pós parto, autoestima baixa, medo de não possuir leite para oferecer ao bebê, falta de amparo emocional, imaturidade, entre outros, são situações que contribuem para os índices baixos de AME (RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ et al., 2022).

Ao se tratar das principais dificuldades enfrentadas pelas nutrizes no período da amamentação, pode se ressaltar a dificuldade da pega correta como principal causa do desmame precoce, seguido por razões físicas como obesidade, parto por cesárea e também traumas mamilares (BURGER et al., 2022).

Para a nutriz, o AME também traz grandes benefícios, como o vínculo entre mãe e filho, auxilia na perda de peso adquirida durante a gravidez, ajuda a prevenir hemorragias do pós-parto, assim como câncer de mama (HULSBOSCH, et al., 2021) e ovários, o AME também possui efeito contraceptivo se for feito até os 6 primeiros meses pós parto (GLASIER et al., 2019).

Ao se tratar da amamentação para crianças com APLV, vale ressaltar que as principais proteínas com potencial alergênico presentes no leite de vaca são: caseína, beta-lactoglobulina e alfa-lactoglobulina. A caseína se destaca dessas por sua prevalência maior no leite materno quando não é digerida corretamente pela nutriz. Dito isto, a dieta da nutriz de uma criança portadora de APLV deve ser livre do leite de vaca e seus derivados devido à “contaminação” do leite materno com proteínas do leite de vaca (VANDENPLAS et al., 2019).

Um dos micronutrientes mais importantes durante a amamentação é o cálcio, para as mães que precisam fazer a exclusão de leite e derivados durante a lactação se torna imprescindível à suplementação deste mineral (GUINÉ; GOMES, 2016).

3.6 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E NUTRICIONAL

Uma equipe multidisciplinar composta por nutricionista, pediatra e fonoaudiólogo é substancial para melhor abordagem clínica (VERDUCI et al., 2021). O nutricionista é o profissional que vai desempenhar a monitorização do quadro nutricional do paciente, realizando avaliação de ganho pondero-estatural, registro da ingestão alimentar, aceitabilidade e intervenção nutricional (GIOVANNINI et al., 2014).

É notório que a APLV interfere diretamente no estado nutricional da criança, pois uma dieta de exclusão ocasiona a restrição de alguns nutrientes essenciais para desenvolvimento de um indivíduo, devendo ser supridos por meio de uma alimentação adequada e equilibrada (DUPONT et al., 2020). O leite é fonte de alguns micronutrientes importantes, desta forma, o nutricionista é o profissional habilitado para realizar adequações da dieta para suprir as necessidades metabólicas e avaliar possíveis suplementações (MEYER et al., 2018).

Além disso, crianças sintomáticas, apresentando principalmente distúrbios no trato gastrointestinal como a FPIES, também podem apresentar déficit nutricional devido à má absorção de nutrientes e baixa ingestão de alimentos, potencializando a perda de peso e comprometendo o estado nutricional (OKAZAKI et al., 2022). É válido ressaltar que os hábitos alimentares neste período podem reverberar no estado nutricional na fase adulta, ocasionando grande impacto na saúde. Portanto, é de suma importância o acompanhamento de profissionais capacitados em um contexto multidisciplinar para minimizar complicações futuras (BRITO et al., 2021).

4. CONCLUSÃO

Os estudos salientam a importância da amamentação como principal fator preventivo de AA, porém a literatura carece de estudos mais conclusivos sobre a atuação de nutrientes no sistema imunológico e os efeitos referentes à redução da hipersensibilidade alérgica. Também não há estudos conclusivos que relacionem a utilização de probióticos com o alívio de quadros de atopia em crianças com APLV.

O tratamento da APLV envolve principalmente a exclusão total do leite de vaca da alimentação, podendo implicar na carência de diversos nutrientes. Portanto,

o acompanhamento nutricional se torna imprescindível para minimizar os prejuízos no desenvolvimento do indivíduo, por meio de avaliações e orientações individualizadas com a finalidade de suprir as necessidades fisiológicas. O tratamento assertivo depende do conhecimento dos profissionais da saúde sobre os sintomas e especificidades da APLV, para que cada vez menos haja equívocos no momento do diagnóstico, pois até hoje a APLV é frequentemente confundida com a intolerância a lactose.

REFERÊNCIAS

- ABRAMS, Elissa M. et al. Early Solid Food Introduction: Role in Food Allergy Prevention and Implications for Breastfeeding. **The Journal of Pediatrics**, v. 184, p. 13–18, maio 2017. Acesso em: 23 set. 2022.
- AGOSTONI, Carlo et al. The Long-Term Effects of Dietary Nutrient Intakes during the First 2 Years of Life in Healthy Infants from Developed Countries: An Umbrella Review. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 3, p. 489–501, 7 mar. 2019. Acesso em: 2 nov. 2022.
- AGUIRRE, Camila Paula Munhoz et al. Induced proctocolitis - oral food challenge should be done to confirm the diagnosis of cow's milk allergy in neonates? **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 3, p. 365–369, set. 2022. Acesso em: 5 nov. 2022.
- AGYEMANG, Amanda; NOWAK-WEGRZYN, Anna. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 57, n. 2, p. 261–271, 8 fev. 2019. Acesso em: 23 out. 2022.
- ALLEN, Katrina J. et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1109-1116.e6, abr. 2013.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas e Respostas sobre Rotulagem de Alimentos Alergênicos**. Brasília. Jan. 2016. Disponível em: <<https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssauade/pdf/a-perguntas-resposta-alergenic.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2022
- APARICIO, Marina et al. Microbiological and Immunological Markers in Milk and Infant Feces for Common Gastrointestinal Disorders: A Pilot Study. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 634, 27 fev. 2020.
- ARASI, Stefania et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1710, 18 maio 2021.
- BRITO, Hérika de Cássia Alves de et al. Estado nutricional e hábitos alimentares de

crianças diagnosticadas com alergia a proteína do leite de vaca em dieta de exclusão/ nutritional status and eating habits of children diagnosed with cow's milk protein allergy on an exclusion diet. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 10029–10042, 2021.

BULSA, Karolina et al. Chronic Milk-Dependent Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Children from West Pomerania Region. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4137, 19 nov. 2021. Acesso em: 5 nov. 2022.

BÜRGER, Bernadette et al. Factors Associated with (Exclusive) Breastfeeding Duration—Results of the SUKIE-Study. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1704, 20 abr. 2022. Acesso em: 23 set. 2022.

CARNEIRO, Tatiana Filizola Dantas; MACHADO, Flávia Christiane de Azevedo; OLIVEIRA, Suelen Ferreira de. A SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICOS É EFICAZ NO TRATAMENTO DE ALERGIA ALIMENTAR EM CRIANÇAS? REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Ciência Plural**, v. 7, n. 3, p. 251–271, 28 ago. 2021. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/23419>>. Acesso em: 3 set. 2022.

CARRAPATOSO, I.; SARINHO, E. Is it possible to prevent food allergy? **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 15, p. 291–299, 2007. Disponível em: RCAAP - Será possível prevenir a alergia alimentar?. Acesso em: 27 out. 2022.

CARVALHO, Sheron L. C. de et al. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida da família. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 3, 2017. Acesso em: 1 set. 2022.

CASTANYS-MUÑOZ, E., Martin, M. J., & Vazquez, E. (2016). Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition*, 7(2), 323-330.

CASTRO, R. E. V. Probióticos para alergia à proteína do leite de vaca: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. 04 set. 2019 Disponível em: <<https://pebmed.com.br/probioticos-para-alergia-a-proteina-do-leite-de-vaca-revisao-sistemica-de-ensaios-clinicos-randomizados/>>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CAUBET, Jean-Christoph et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 28, n. 1, p. 6–17, 3 nov. 2017.

CHILDS, Caroline E et al. Potential Biomarkers, Risk Factors, and Their Associations with IgE-Mediated Food Allergy in Early Life: A Narrative Review. **Advances in Nutrition**, v. 13, n. 2, p. 633–651, 1 out. 2021. Acesso em: 2 nov. 2022.

DELCOLE, Giovanna et al. Uso de probióticos e/ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopia: uma revisão sistemática. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 2, 2020. Acesso em: 30 out. 2022.

DEWACHTER, P.; SAVIC, L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. **BJA Education**, v. 19, n. 10, p. 313–320, out. 2019.

DIAFERIO, Lucia et al. May Failure to Thrive in Infants Be a Clinical Marker for the Early Diagnosis of Cow's Milk Allergy? **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 466, 13 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diretrizes da OMS sobre política de saúde e apoio sistémico para a otimização de programas de agentes comunitários de saúde**. 2019. Disponível em:

<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275474/9789248550362-por.pdf?ua=1>>. Acesso em: 30 set. 2022.

DREBORG, Sten. Cow's milk protein allergy and common gastrointestinal symptoms in infants. **Acta Paediatrica**, v. 105, n. 3, p. 253–254, 9 fev. 2016.

DUPONT, Christophe et al. Hydrolyzed Rice Protein-Based Formulas, a Vegetal Alternative in Cow's Milk Allergy. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2654, 31 ago. 2020.

FLOM, Julie D.; SICHERER, Scott H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1051, 10 maio 2019.

FURUTA, Glenn T.; KATZKA, David A. Eosinophilic Esophagitis. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 17, p. 1640–1648, 22 out. 2015.

GIANNETTI, Arianna et al. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 30 abr. 2021.

GIOVANNINI, Marcello et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 40, n. 1, p. 1, 2014. Acesso em: 8 ago. 2022.

GLASIER, Anna et al. Contraception after pregnancy. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 98, n. 11, p. 1378–1385, 13 maio 2019.

GONSALVES, Nirmala P.; ACEVES, Seema S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 1–7, jan. 2020.

GRABENHENRICH, Linus B. et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 4, p. 1128-1137.e1, abr. 2016.

GUINÉ, Raquel; GOMES, Ana Luísa. A Nutrição na Lactação Humana. **Millenium - Journal of Education, Technologies, and Health**, n. 49, p. 131–152, 20 dez 2016. Disponível em: <<https://revistas.rcaap.pt/millenium/article/view/8082>>. Acesso em: 18 out. 2022.

GUPTA, Malika et al. Diagnosis of Food Allergy. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 39–52, 1 fev. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132673/>>.

GUPTA, Ruchi et al. The Economic Impact of Childhood Food Allergy in the United States. **JAMA Pediatrics**, v. 167, n. 11, p. 1026, 1 nov. 2013.

HAHN, Janina et al. Angioedema. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 114, n. 29-30, p. 489–496, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818177>>.

HAO, Yanhui et al. Breastfeeding Practices and Associated Factors in Shanghai: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4429, 21 out. 2022. Acesso em: 10 nov. 2022.

HEINE, Ralf G. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 72, n. Suppl. 3, p. 33–45, 2018.

HENRICK, Bethany M. et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. **Cell**, v. 184, n. 15, p. 3884-3898.e11, jul. 2021.

HULSBOSCH, L. P. et al. Breastfeeding intention and trait mindfulness during pregnancy. **Midwifery**, v. 101, p. 103064, 2021. Disponível em: <https://research.tilburguniversity.edu/en/publications/breastfeeding-intention-and-trait-mindfulness-during-pregnancy/?_ga=2.169041953.1407854583.1636362106-728785822.1635188022>. Acesso em: 11 nov. 2022.

KOLETZKO, S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 221–229, ago. 2012.

KUŚMIEREK, M. et al. The impact of immunomodulatory factors from maternal diet during pregnancy on cow's milk allergy in offspring – A pilot study in the paediatric population of the Kuyavian-Pomeranian Voivodship. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 47, n. 6, p. 570–578, nov. 2019. Acesso em: 18 set. 2022.

LEE, Ji Young et al. Children with Heiner Syndrome: A Single-Center Experience. **Children**, v. 8, n. 12, p. 1110, 1 dez. 2021.

LICARI, Amelia et al. Asthma in children and adolescents: the Control'Asma project. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. Suppl 11, p. e2020002, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023065/>>. Acesso em: 4 out. 2022.

LUYT, D. et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 44, n. 5, p. 642–672, 16 abr. 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.12302>>.

MATTHAI, JOHN et al. **Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology**

and Nutrition; Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. 15 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844758/>>.

MAZZOCCHI, Alessandra et al. The Role of Nutritional Aspects in Food Allergy: Prevention and Management. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 850, 9 ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579643/>>.

MEYER, Rosan. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 29, n. 7, p. 689–704, nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV)**. p. 2, 24 ago 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_APLV_CP68_2017.pdf>.

MORIKI, Dafni et al. The Role of the Gut Microbiome in Cow's Milk Allergy: A Clinical Approach. **Nutrients**, v. 14, n. 21, p. 4537, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/21/4537/htm>>. Acesso em: 5 nov. 2022.

MOUSA, Hayat; HASSAN, Maheen. Gastroesophageal Reflux Disease. **Pediatric Clinics of North America**, v. 64, n. 3, p. 487–505, jun. 2017.

MOUSAN, Grace; KAMAT, Deepak. Cow's Milk Protein Allergy. **Clinical Pediatrics**, v. 55, n. 11, p. 1054–1063, 31 ago. 2016.

NOWAK-WĘGRZYN, A; JAROCKA-CYRTA, E; MOSCHIONE CASTRO, APB. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 27, n. 1, p. 1–18, fev. 2017.

OKAZAKI, Fumiko et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Children with Down Syndrome: A Pilot Case-Control Study. **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 388, 17 jan. 2022. Acesso em: 3 nov. 2022.

PÉREZ-ESCAMILLA, Rafael et al. Perspective: Should Exclusive Breastfeeding Still Be Recommended for 6 Months? **Advances in Nutrition**, 31 maio 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmz039/5506821>>.

RADONJIC-HOESLI, Susanne et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 54, n. 1, p. 88–101, 26 jul. 2018.

REY-MARIÑO, Alejandra; FRANCINO, M. Pilar. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4316, 15 out. 2022. Acesso em: 3 set. 2022.

RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, Alejandra et al. Maternal Factors Associated with Non-Exclusive Breastfeeding in Haitian Immigrant Women in Southern Chile. **Nutrients**, v. 14, n. 15, p. 3173, 2 ago. 2022. Acesso em: 10 out. 2022.

ROSENDAHL, Jenni et al. A History of Cow's Milk Allergy Is Associated with Lower Vitamin D Status in Schoolchildren. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 88, n. 3-4, p. 244–250, 2017.

RYBAK, Anna et al. Gastro-Esophageal Reflux in Children. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1671, 1 ago. 2017.

SAAD, Susana Marta Isay. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1–16, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000100002&script=sci_abstract&lng=pt>.

SARTORIO, Marco Ugo Andrea et al. Potential Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Pediatric Food Allergy. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 152, 29 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8746967/>>.

SCHULER IV, Charles Frank; MONTEJO, Jenny Maribel. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. **Pediatric Clinics of North America**, v. 66, n. 5, p. 981–993, out. 2019.

SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, n. 1, p. 345–381, 25 mar. 2018.

SICHERER, Scott H; SAMPSON, Hugh A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 141, n. 1, p. 41–58, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29157945>>.

SIQUEIRA, S. M. C. et al. A amamentação como fator de proteção para a alergia à proteína do leite de vaca na infância: o que dizem as evidências científicas?. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 49, p. e485, 29 maio. 2020

SOLÉ, DIRCEU et al. **Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E**. REVISTA BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA: [s.n.], 2012. Disponível em: <<http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v35n6a03.pdf>>.

SOLÉ, Dirceu et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, 2018a.

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**, v. 2, n. 1, 2018b. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/aaai_vol_2_n_01_a05__7_.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2022.

UPPAL, Vikas; KREIGER, Portia; KUTSCH, Erika. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 50, n. 2, p. 175–188, 9 jun. 2015.

VANDENPLAS et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1444, 26 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1444/htm>>.

VENTER, Carina et al. The maternal diet index in pregnancy is associated with offspring allergic diseases: the Healthy Start study. **Allergy**, v. 77, n. 1, p. 162–172, 9 jun. 2022.

VERDUCI, Elvira et al. Semi-Elemental and Elemental Formulas for Enteral Nutrition in Infants and Children with Medical Complexity—Thinking about Cow's Milk Allergy and Beyond. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4230, 25 nov. 2021.

YI, Dae Yong; KIM, Su Yeong. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3094, 2 set. 2021.

ZEPEDA-ORTEGA, Benjamin et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 10 jun. 2021.

ZHANG, Yifan et al. Comparative Proteomic Analysis of Proteins in Breast Milk during Different Lactation Periods. **Nutrients**, v. 14, n. 17, p. 3648, 3 set. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36079904/>>. Acesso em: 18 out. 2022.

ZŁOTKOWSKA, Dagmara et al. Differences in Regulatory Mechanisms Induced by β -Lactoglobulin and κ -Casein in Cow's Milk Allergy Mouse Model—In Vivo and Ex Vivo Studies. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 349, 25 jan. 2021. Acesso em: 8 ago. 2022.