



## ***Os efeitos da alergia a proteína do leite de vaca em crianças e recém nascido: da etiologia ao tratamento***

Thiago Silva Zanuto<sup>1</sup>, Rebeka Vitória dos Santos Machado<sup>2</sup>, Orisson De Steffani Basso<sup>3</sup>, Leidiane Dutra Ferreira de Azevedo<sup>2</sup>, Viviane Maria de Freitas Araújo<sup>4</sup>, Guilherme Oliveira de Azevedo<sup>2</sup>, Rafaela da Silva Gomes<sup>2</sup>, Eduardo Caetano Rodio<sup>5</sup>, Flavia Fernanda Oliveira dos Santos<sup>6</sup>, Nathalia Perret Gentil<sup>2</sup>, Sebastian Torres<sup>2</sup>, Rodrigo Daniel Zanoni<sup>7</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum em crianças menores de 3 anos, envolvendo reações imunológicas contra as proteínas do leite, especialmente alfa-lactoalbumina e caseína. O leite de vaca faz parte dos "The big-8", oito principais alergênicos que incluem ovo, soja, trigo, amendoim, frutos secos, peixe e marisco.

As manifestações da APLV podem ser: mediadas por IgE, não mediadas por IgE e mistas. As mediadas por anticorpos IgE são reações bem caracterizadas. O processo pelo qual a alergia não IgE mediada se desenvolve ainda não está totalmente estabelecido, inclui todas as manifestações de hipersensibilidade em que os anticorpos IgE não têm participação, sendo os sintomas gastrointestinais os principais exemplos desse mecanismo.

A história clínica detalhada, combinada com o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (prick test) e interpretação adequada da IgE sérica específica, é fundamental para diagnosticar a alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Em casos específicos, o teste de provocação oral pode ser necessário. Quando a reação é mediada por IgE, o prick test é geralmente o ponto de partida. Um resultado negativo praticamente exclui a APLV mediada por IgE, enquanto um positivo sugere a possibilidade, mas requer confirmação.

O tratamento da APLV baseia-se na exclusão das proteínas do leite de vaca da dieta, devendo-se também evitar a inalação e o contato com a pele, e manter as necessidades nutricionais do paciente. Para os RN e lactentes em aleitamento materno, recomenda-se a dieta de restrição para a mãe nutriz. O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizados os bancos de dados de artigos científicos para realizar as buscas: Us National Library of Medicine (PUBMED) E Scientific Eletronic Library (Scielo). Portanto, essa revista tem como objetivo principal abordar as causas, as manifestações clínicas e o tratamento da alergia a proteína do leite de vaca.

**Palavras-Chave:** Alergia, Leite, Vaca

## ***The effects of cow's milk protein allergy in children and newborns: from etiology to treatment***

### **ABSTRACT**

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in children under 3 years of age, involving immunological reactions against milk proteins, especially alpha-lactalbumin and casein. Cow's milk is part of "The Big-8", eight main allergens that include egg, soy, wheat, peanuts, tree nuts, fish and shellfish.

The manifestations of CMPA can be: IgE-mediated, non-IgE-mediated and mixed. Those mediated by IgE antibodies are well characterized reactions. The process by which non-IgE-mediated allergy develops is not yet fully established. It includes all manifestations of hypersensitivity in which IgE antibodies do not play a role, with gastrointestinal symptoms being the main examples of this mechanism.

A detailed clinical history, combined with the immediate hypersensitivity skin test (prick test) and adequate interpretation of specific serum IgE, is essential to diagnose cow's milk protein allergy (CMPA). In specific cases, the oral challenge test may be necessary. When the reaction is mediated by IgE, the prick test is usually the starting point. A negative result practically excludes IgE-mediated CMPA, while a positive result suggests the possibility but requires confirmation.

CMPA treatment is based on the exclusion of cow's milk proteins from the diet, inhalation and contact with the skin must also be avoided, and the patient's nutritional needs must be maintained. For newborns and breast-fed infants, a restricted diet is recommended for the nursing mother. This work is an integrative literature review. The databases of scientific articles were used to carry out the searches: Us National Library of Medicine (PUBMED) and Scientific Electronic Library (SciELO). Therefore, this magazine's main objective is to address the causes, clinical manifestations and treatment of allergy to cow's milk protein.

**Keywords:** Allergy, Milk, Cow.

**Instituição afiliada** – 1. Universidade de Rio Verde (UNIRV); 2. Universidade Nilton Lins (Manaus-AM); 3. Universidade do Grande Rio (Unigranrio); 4. Unesp Centro Universitário; 5. Universidade Cesumar (Unicesumar); 6. Universidade do Estado do Amazonas (UEA); 7. Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas), Pós Graduado em Dermatologia /Pós Graduado em Cirurgia Dermatológica pelo Instituto BWS (2012 - 2015) e Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas (2018 - 2022)

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 08 de Dezembro e publicado em 18 de Janeiro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v6n1p1457-1468>

**Autor correspondente:** *Thiago Silva Zanuto* - [thiagoszanuto@hotmail.com](mailto:thiagoszanuto@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais prevalente de alergia alimentar em crianças com menos de 3 anos, envolvendo respostas imunológicas dirigidas às proteínas do leite, especialmente à alfa-lactoalbumina e à caseína. O leite de vaca está entre os "The big-8", os oito principais alérgenos que incluem ovo, soja, trigo, amendoim, frutos secos, peixe e mariscos. Estudos realizados no Brasil apontam para uma prevalência de 5,4% e incidência de 2,2% de APLV, enquanto globalmente a prevalência é aproximadamente 6% em crianças menores de três anos, com indícios de aumento. Na população adulta, a prevalência é inferior, estimada em 3,5%.

As manifestações da APLV podem ser categorizadas como mediadas por IgE, não mediadas por IgE e mistas. As reações mediadas por anticorpos IgE são bem definidas, enquanto o processo de desenvolvimento da alergia não mediada por IgE ainda não foi completamente elucidado. Essa categoria engloba todas as formas de hipersensibilidade em que os anticorpos IgE não desempenham um papel, sendo os sintomas gastrointestinais os principais exemplos desse mecanismo.

Sobre o diagnóstico é importante analisar que exclusão da dieta do leite de vaca também pode ser uma abordagem útil para diagnosticar a alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Além disso, a obtenção detalhada da história clínica, em conjunto com a realização do teste de hipersensibilidade imediata por punctura (prick test) e uma interpretação adequada dos níveis séricos de IgE específica, permite o diagnóstico em muitos casos. Sobre o tratamento consiste basicamente em eliminar o leite de vaca da dieta do paciente e em caso do paciente ainda estiver em período de amamentação a mãe deve excluir o leite de vaca e seus derivados também.

Desse modo, o objetivo desse estudo foi avaliar por meio de literatura atual a epidemiologia, a patogênese, as manifestações clínicas, bem como o diagnóstico e o tratamento instituído na Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV). Assim, contribuindo para a maior divulgação dessa doença.



## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura - método que se caracteriza por reunir e sintetizar resultados de pesquisas - realizada no período de novembro a dezembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores: Apneia; sono; polissonografia. Assim sendo, desta busca foram encontrados 105 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2014 a 2020, com prioridade em artigos mais atuais e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

## **RESULTADOS**

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma forma de alergia alimentar comum em bebês, surgindo geralmente antes de 1 ano de idade. Diferentemente da intolerância à lactose, a APLV envolve uma resposta anormal do sistema imunológico do corpo a componentes específicos dos alimentos, causando sinais e sintomas desagradáveis. Mais de 120 alimentos são conhecidos por causar alergias alimentares, e a APLV destaca-se como uma das principais em bebês, podendo, em alguns casos, ser confundida com intolerância à lactose, que não envolve o sistema imunológico.

Outro fato importante sobre a APLV é que a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) representa a alergia alimentar mais frequente em crianças com menos de 3 anos, desencadeando respostas imunológicas contra as proteínas presentes no leite, especialmente alfa-lactoalbumina e caseína. O leite de vaca integra os "The big-8", que são os oito principais alergênicos, incluindo ovo, soja, trigo, amendoim, frutos secos, peixe e marisco. No Brasil, estudos indicam uma prevalência de 5,4% e uma incidência de 2,2% de APLV, enquanto a prevalência global situa-se em torno de 6% em crianças com menos de três anos, com indícios de aumento. Já na população adulta, a



prevalência é menor, estimada em 3,5%.

As reações alérgicas à proteína do leite de vaca envolvem mecanismos fisiopatológicos complexos. Em indivíduos predispostos, a exposição a alérgenos leva à formação de anticorpos IgE específicos para alimentos. Esses anticorpos se ligam a mediadores do sistema imunológico, penetrando nas barreiras da mucosa. Isso desencadeia uma resposta que inclui contração, vasodilatação e secreção de muco, resultando em sintomas imediatos de hipersensibilidade, como vômitos, diarreia e dor abdominal, tanto isoladamente quanto como parte de uma reação anafilática (Shroba J, et al.,2019). Ou seja, a APLV mediada pela IgE se destaca por sua rápida apresentação clínica, ocorrendo normalmente dentro de duas horas após a exposição ao alérgeno. Os sintomas podem abranger manifestações cutâneas, como urticária e angioedema, assim como sintomas gastrointestinais, como vômitos e diarreia respiratórios e, em casos graves, anafilaxia, que pode incluir choque anafilático. Este último evolui rapidamente, afetando a pele, o sistema respiratório, a pressão arterial, causando hipotonia, síncope, sintomas gastrointestinais e potencialmente levando ao choque, requerendo um diagnóstico ágil e preciso

Além dos sintomas imediatos, a alergia à proteína do leite de vaca pode manifestar-se com sintomas tardios, como dermatite atópica, constipação, hipoalbuminemia, cólica e diarreia crônica. Esses sintomas podem surgir até duas horas após a ingestão do alérgeno, comprometendo o estado nutricional das crianças afetadas devido à diminuição da ingestão alimentar, déficit no ganho de peso e estatura. Essa complexidade nos sintomas destaca a importância do diagnóstico e manejo adequados da alergia à proteína do leite de vaca (Kansu A. et al.,2016).

Já as reações não mediadas pela IgE na APLV são tardias, podendo surgir horas ou até dias após a exposição ao alérgeno. A maioria dessas reações se manifesta com sintomas gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico, esofagite ou gastrite eosinofílica, enterocolite, enteropatia perdedora de proteína, proctocolite ou proctite e constipação. As características clínicas variam, abrangendo náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, má-absorção e perda de peso.

A APLV mista combina mecanismos IgE mediados e não mediados, apresentando sintomas agudos e/ou crônicos. Isso inclui a dermatite atópica, um processo



inflamatório crônico da pele, e a esofagite eosinofílica, caracterizada pela infiltração eosinofílica exclusiva no esôfago, com sintomas como vômitos intermitentes, irritabilidade, dores abdominais, regurgitação, disfagia e déficit de crescimento.

Ao examinar as origens da APLV, uma condição frequentemente observada entre o primeiro e o terceiro ano de vida, identifica-se que a introdução precoce do leite de vaca na alimentação de lactentes, especialmente antes dos seis meses de idade, emerge como o principal catalisador para seu surgimento. Essa prática é particularmente preocupante devido à imaturidade do organismo infantil nesse estágio. Adicionalmente, a predisposição genética também desempenha um papel significativo como um fator contribuinte para o desenvolvimento dessa condição (SAMPAIO, R.C.S. & SOUSA, J.H.M., 2017).

Outrossim, a cerca das manifestações clínicas da APLV, iremos destacar com mais ênfase as manifestações digestivas como a enterocolite, a proctocolite/colite alérgica e a enteropatia induzida por proteínas alimentares. A cerca síndrome de enterocolite causada por proteína alimentar, também conhecida como FPIES (sigla em inglês para síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar), representa uma forma grave de hipersensibilidade gastrointestinal aos alimentos, sendo considerada a mais grave dentre as hipersensibilidades alimentares gastrointestinais não mediadas por IgE. Devido à sua gravidade, é crucial ser tratado como uma urgência, coleta de ocorrência anafilática, especialmente em crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Os sintomas geralmente se manifestam durante o primeiro ano de vida, com uma prevalência moderada no gênero masculino. O início tardio é associado à introdução tardia de leite de vaca ou soja em crianças que são exclusivamente amamentadas. A FPIES se manifesta através de náuseas, vômitos persistentes, hipotonia, palidez, apatia e diarreia com presença de muco e sangue. Geralmente, esses sintomas surgem de 1 a 3 horas após a ingestão da proteína, podendo levar a complicações como desidratação, acidose metabólica e choque hipovolêmico, ou que podem ser erroneamente detectados como sepse. Durante episódios agudos, pode ocorrer leucocitose no hemograma, e a avaliação radiológica pode revelar pneumatose intestinal, revelando a possibilidade de enterocolite necrosante. O diagnóstico é baseado em dados clínicos, ou seja, na resolução dos sintomas após a eliminação do antígeno, associada ao reaparecimento dos sintomas após o desafio oral (Guibas G. et al., 2014). A biópsia



jejunal pode mostrar atrofia em graus variados, edema e aumento de linfócitos, eosinófilos e mastócitos. O tratamento da FPIES aguda baseia-se em três pontos principais: expansão volêmica agressiva para restaurar a estabilidade hemodinâmica, redução da inflamação intestinal e controle da êmese (Nowak-Węgrzyn A. et al., 2017) (Sarinho E. et al., 2017).

Além disso, outra manifestação digestiva se trata da proctocolite. Essa manifestação clínica afeta especialmente recém-nascidos e lactentes nos primeiros três meses de vida, sendo que 50% deles recebem exclusivamente leite materno (Mehr S. et al., 2019). É importante ressaltar que não se trata de uma alergia ao leite materno, mas sim de uma alergia às proteínas alimentares ingeridas pela mãe lactante e presentes no leite materno. Os pacientes com proctite ou proctocolite alérgicas geralmente apresentam sangramento retal, mantendo um estado geral satisfatório e ganhando peso adequadamente. O sangramento, na maioria das vezes, é de pequena quantidade, sendo descrita apenas a presença de traços de sangue nas fezes ou diarreia com muco e sangue (Lozinsky AC. et al., 2014). O lactente pode experimentar cólicas, irritabilidade e choro excessivo. Quanto ao tratamento em crianças que são amamentadas, devido aos inúmeros benefícios do leite materno, não é recomendado interromper a amamentação, mas sim orientar a mãe lactante a seguir uma dieta restritiva. Esses pacientes geralmente são alérgicos apenas ao leite de vaca e costumam apresentar melhora dos sintomas após a remoção desse alimento da dieta da mãe lactante. Para os pacientes que consomem fórmulas à base de leite de vaca ou soja, a sugestão é a transição para fórmulas extensamente hidrolisadas (FeH). Em casos mais graves ou resistentes ao uso de hidrolisados, a fórmula de aminoácidos (FAA) é indicada (Nowak-Węgrzyn A. et al., 2015).

Outrossim, a enteropatia induzida por proteínas alimentares geralmente é resultado da alergia à proteína do leite de vaca (APLV), e também deve-se considerar a alergia à soja. Esta condição ocorre com maior frequência nos primeiros meses de vida, especialmente após o desmame e a introdução de fórmulas à base de leite de vaca ou soja. O diagnóstico, em muitos casos, é feito clinicamente, mas em situações específicas, a endoscopia digestiva alta com biópsia pode revelar alterações na mucosa do intestino delgado, incluindo um infiltrado inflamatório na lâmina própria composto por linfócitos, plasmócitos, mastócitos e eosinófilos, achatamento das vilosidades intestinais em vários

graus e hiperplasia das criptas. A lesão das vilosidades e a redução das dissacaridases podem resultar em má absorção de dissacarídeos. Em casos mais graves, pode ocorrer má absorção de monossacarídeos. Por esse motivo, a diarreia é aquosa, as fezes são ácidas e os lactentes, em geral, apresentam distensão abdominal e assaduras perianais. O tratamento envolve a restrição da proteína do leite de vaca na dieta, levando em consideração a capacidade absorptiva do paciente, que está relacionada ao grau de lesão da mucosa. Nas fases iniciais do tratamento, além da exclusão do(s) alérgeno(s), pode ser necessário suspender os dissacarídeos, como lactose e/ou sacarose (Meyer R. et al., 2020).

A obtenção de uma história clínica minuciosa, aliada ao teste de hipersensibilidade imediata por punctura (prick test), e à interpretação apropriada dos níveis séricos de IgE específica, possibilita o diagnóstico em grande parte dos casos. Em situações específicas, pode ser necessário realizar o teste de provocação oral. Quando a resposta alérgica é mediada por IgE, a recomendação é iniciar sempre com o prick test. Um resultado negativo nesse teste praticamente descarta a presença de alergia à proteína do leite de vaca mediada por IgE, enquanto um resultado positivo apenas sugere a possibilidade, exigindo posterior confirmação. A mensuração dos níveis séricos de anticorpos IgE específicos para a proteína do leite de vaca também pode ser útil no diagnóstico, sendo indicada quando o prick test não é conclusivo. A presença de IgE específica para a proteína do leite de vaca acima de 15 KU/L em indivíduos com mais de dois anos e acima de 5 KU/L em menores de dois anos confirma o diagnóstico em cerca de 95% dos casos. Apesar da boa correlação clínica entre a IgE específica para a proteína do leite de vaca e o prick test, esses exames não têm capacidade de correlacionar ou prever a gravidade das reações alérgicas (Rocha W.F. et al, 2014).

A exclusão da dieta do leite de vaca também pode ser uma abordagem útil para diagnosticar a alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Se a eliminação do leite da dieta, por um período mínimo de duas semanas, resultar na ausência dos sintomas, é altamente indicativo do diagnóstico. No entanto, o Teste de Provocação Oral continua sendo o método principal, envolvendo a administração gradual do alimento suspeito ou de um placebo em intervalos regulares, com supervisão médica para monitorar possíveis reações clínicas. Este teste é conduzido após um período de exclusão dietética necessário para a resolução dos sintomas clínicos, com os pacientes mantendo a





restrição do leite de vaca por pelo menos duas semanas. O diagnóstico de APLV é confirmado caso a criança apresente uma reação alérgica após a reintrodução do leite. A continuação da dieta de exclusão é recomendada por um período de 6 a 12 meses, dependendo da idade e da gravidade das manifestações (Solé D. et al. em 2018).

O tratamento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) baseia-se na exclusão das proteínas do leite de vaca da dieta, com a precaução adicional de evitar a inalação e o contato com a pele, enquanto se asseguram as necessidades nutricionais adequadas do paciente. No caso de recém-nascidos (RN) e lactentes em aleitamento materno, é recomendada a adoção de uma dieta de restrição pela mãe nutriz. É importante observar que as fórmulas poliméricas de proteínas do leite de vaca (PLV) e as fórmulas parcialmente hidrolisadas (FpH) não são indicadas para o tratamento da APLV. Para o manejo da APLV, podem ser recomendadas alternativas como fórmulas de soja, fórmulas extensamente hidrolisadas (FeH) ou fórmulas de aminoácidos (FAA), dependendo das orientações específicas para cada caso.

Sobre as fórmulas poliméricas à base de proteína de soja é importante destacar que representa uma fórmula de substituição do leite de vaca para pacientes com APLV. Ademais as fórmulas poliméricas à base de proteína de soja é eficaz em 85 a 90% das crianças com APLV assim sendo não há razões para adiar a introdução da soja em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) mediada por IgE.

Já as Fórmulas Extensamente Hidrolisadas (FeH) são compostas por oligopeptídios com peso molecular inferior a 3.000 dáltons e aminoácidos, sendo recomendadas para o tratamento da APLV. Nestas fórmulas, a maioria dos epítomos, tanto os conformacionais quanto os lineares, é eliminada por meio de técnicas como calor, hidrólise enzimática e ultrafiltração. As FeH estão disponíveis em formulações à base de proteínas do soro (com e sem lactose), caseína, soja e arroz, sendo que as duas últimas não estão atualmente disponíveis no Brasil. Ao escolher entre FeH com ou sem lactose, é importante considerar a presença ou ausência de intolerância à lactose associada à alergia alimentar (AA).

Outrossim, as Fórmulas de Aminoácidos (FAA) não contêm peptídios, mas sim uma combinação de aminoácidos essenciais e não essenciais sintéticos, sendo consideradas não alergênicas. As formulações disponíveis no mercado são isentas de



lactose e são recomendadas para o tratamento da APLV, sendo a primeira opção em casos graves de anafilaxia que representem risco de vida ou enteropatia com significativa lesão das vilosidades e comprometimento nutricional. A segunda opção é indicada para aqueles que não apresentaram uma resposta adequada às FeH (5 a 10% dos casos).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo, conclui-se que a alergia a proteína do leite de vaca (APLV) é uma doença que possui bastante efeitos no dia a dia do paciente, uma vez que possui diversas manifestações digestivas como a enterocolite, a proctocolite/colite alérgica e a enteropatia, além de outras manifestações que acaretam a perda da qualidade de vida do recém-nascido. Ao longo dos anos foram feitos avanços significativos no estudo das causas da doença, evidenciando fatores genéticos e anatômicos que colaboram para o desenvolvimento e agravamento da APLV. O tratamento se baseia principalmente na exclusão da dieta do leite de vaca, em caso em que o paciente é recém-nascidos (RN) ou lactentes em aleitamento materno, é recomendada a adoção de uma dieta de restrição pela mãe nutriz. Além disso, para paciente com APLV podem ser recomendadas alternativas como fórmulas de soja, fórmulas extensamente hidrolisadas (FeH) ou fórmulas de aminoácidos (FAA).

## REFERÊNCIAS

Guibas G, Tsabouri S, Makris M, Priftis K. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):622-9.

Kansu A, Yüce A, Dalgiç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 2016;58(1):1-11

Lozinsky AC, Morais MB de. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):16-21.

Mehr S, Brown-Whitehorn T. What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):589-97.

Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and



**Os efeitos da alergia a proteína do leite de vaca em crianças e recém nascido: da etiologia  
ao tratamento**

Zanuto *et. al.*

management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75(1):14-32.

Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel J, Wood R, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary - Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26

Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-24.

Rocha WF, Scalco MF, Pinto JA. Alergia à proteína do leite de vaca. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24(3): 374-380.

Sampaio RCS, Sousa JHM, intolerância a lactose vs. alergia a proteína do leite de vaca: a importância dos sinais e sintomas. *Revista Nutrição Brasil* 2017;16(2):111-16.

Sarinho E, Lins M. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:53-9.

Shroba J, Rath N, Barnes C. Possible Role of Environmental Factors in the Development of Food Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Dec;57(3):303-311.

Solé D ET al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):39-82.