

Alergia Alimentar não-IgE mediada: formas leves e moderadas



Sociedade Brasileira de Pediatria

Departamento Científico de Gastroenterologia (gestão 2019-2021)

Cristina Targa Ferreira, Elisa Carvalho, Marise Tofoli, Silvio Carvalho,
Maria do Carmo Barros de Melo, Rose Marcelino, Roberta Fragoso, Mauro Batista de Moraes,
Dirceu Solé, Luciana Rodrigues Silva, Carina Venter.

F383 Ferreira, Cristina Targa.

Alergia alimentar não-IgE mediada: formas leves e moderadas (guia prático de atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria). / Cristina Targa Ferreira, Elisa Carvalho, Marise Tofoli, Silvio Carvalho, Maria do Carmo Barros de Melo, Rose Marcelino, Roberta Fragoso, Mauro Batista de Moraes, Dirceu Solé, Luciana Rodrigues Silva, Carina Venter. – São Paulo: SBP, 2022.

25 f.

ISBN: 978-85-88520-36-3.

1. Pediatria. 2. Alergia alimentar. 3. Gastroenterologia. I. Sociedade Brasileira de Pediatria. II. Título.

SBP/RJ
CDD: 615.854

Sumário

| | |
|---|----|
| Introdução | 5 |
| História clínica da APLV e reconhecimento das formas Não-IgE mediadas | 6 |
| Doenças incluídas no grupo não-IgE mediadas | 7 |
| Proctocolite alérgica induzida pela proteína alimentar | 7 |
| Sinais ou sintomas não-específicos de dismotilidade induzidos pela proteína alimentar | 10 |
| Enteropatia induzida pela proteína alimentar | 11 |
| Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) | 12 |
| FPIES aguda | 12 |
| FPIES crônica | 13 |
| FPIES atípica | 14 |
| FPIES durante aleitamento exclusivo | 14 |
| Diagnóstico da APLV não-IgE mediada | 15 |
| Tratamento das APLVs não-IgE mediadas leves e moderadas | 17 |
| Tratamento das formas graves de APLVs não-IgE mediadas | 21 |
| Comentários finais e conclusões | 21 |
| Referências Bibliográficas | 22 |



Guia Prático de Atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria Alergia Alimentar não-IgE mediada: formas leves e moderadas

Introdução

A prevalência das doenças alérgicas aumentou dramaticamente durante as últimas décadas.¹ Inúmeros esforços em termos de pesquisa estão sendo realizados para entender as razões desse fato e evidências falam a favor que fatores ambientais e estilo de vida, como dietas, microbioma, infecções, poluição, exercícios, higiene, vacinações e antibióticos possam ter um papel significativo.^{1,2}

Alergias alimentares são definidas pela presença de sintomas clínicos relacionados a uma resposta imune anormal do hospedeiro, depois da ingestão de proteínas alimentares. São reações adversas derivadas de uma resposta imunológica específica que ocorre de maneira reprodutível, quando há exposição a um determinado alimento.²⁻⁴

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a mais comum apresentação das alergias alimentares que ocorre na infância precoce.³ A prevalência da APLV varia muito entre estudos, oscilando entre 2% e 7% a depender do método de recrutamento, idade e critérios diagnósticos.⁵ De acordo com a “Organização Mundial de Alergia”, a prevalência de APLV varia de 1,9% a 4,9%, tornando essa alergia a mais comum nos primeiros anos de vida.^{6,7}

A disparidade entre taxas relatadas e alergias alimentares diagnosticadas torna imperativo um diagnóstico robusto.⁸ De acordo com os mecanismos correspondentes na fisiopatologia, as alergias alimentares podem ser IgE e não-IgE mediadas na maioria dos pacientes.

O diagnóstico requer um procedimento de exclusão-desencadeamento para justificar a dieta de eliminação, que é atualmente o único tratamento.^{3,4,9-11}

A história natural da APLV, na maioria das vezes, é a evolução para resolução espontânea, em períodos variáveis, dependendo principalmente do processo imunológico de base (IgE ou não-IgE mediado) e da forma clínica.

As alergias não-IgE mediadas ou alergias de reação tardia constituem um termo guarda-chuva que engloba um grupo de doenças alérgicas imunomediadas com apresentação tardia onde a IgE não está implicada ou tem um papel muito discreto.^{9,10}

Embora os avanços realizados no diagnóstico e no tratamento das alergias gastrointestinais não-IgE mediadas, a falta de exames diagnósticos específicos e de biomarcadores para guiar a sua abordagem clínica

permanecem sendo um grande desafio. As síndromes de alergias alimentares não-IgE mediadas são diagnosticadas clinicamente, com base na história e abordadas com dieta de exclusão.²⁻⁴

Então, permanece essencial para o pediatra, a nutricionista, o alergologista e o gastroenterologista estarem familiarizados com as várias apresentações e com os diversos tempos de tratamentos da APLV não-IgE mediada. Os tratamentos requerem um acompanhamento nutricional bem próximo, pois há diversas formas de APLV não-IgE, tratadas em cuidados primários, que necessitam dietas de exclusão por longos tempos.^{10,12}

As condições associadas à APLV não-IgE mediada usualmente se apresentam em idades precoces e podem ocorrer enquanto o lactente é amamentado com leite materno.¹¹

Sabemos atualmente que as proteínas alimentares são detectadas no leite materno durante muitas horas ou até dias após sua ingestão e que isso pode desencadear sintomas alérgicos não-IgE mediados.¹¹ É fundamental reforçar a importância do aleitamento materno, em consonância com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), incluindo as crianças com alergias alimentares.¹¹

Embora tenha havido um progresso considerável nos conhecimentos e experiência com essas condições alérgicas não-IgE mediadas, ainda permanecem muitas dúvidas.^{10,12}

O mecanismo imunológico que está por trás de algumas alergias não-IgE mediadas ainda não foi totalmente estabelecido. As lições aprendidas sobre as alergias alimentares não-IgE mediadas, nas últimas décadas, têm mudado nossos conhecimentos. Por exemplo, a situação tão conhecida “crianças alérgicas são todas iguais e necessitam dieta de exclusão total” não é mais verdadeira. Sabe-se hoje que para algumas crianças maiores, há o conceito de “dose tolerada por cada criança” e isso depende do mecanismo envolvido, ou seja, depende de uma abordagem individualizada para cada criança.⁵

A APLV pode ser transitória e benigna e esse é o caso das reações com manifestações leves e moderadas do tipo não-IgE mediadas.¹³ Pacientes com alergias IgE-mediadas e aqueles que apresentam formas graves de alergias não-IgE mediadas devem ser encaminhados ao especialista – gastroenterologista e/ou alergologista – para tratamento em nível mais secundário ou terciário, pois essas são formas mais graves dessas alergias.⁴

Evidências do Reino Unido e em outros países (Itália, Holanda, e Polônia) integrantes do estudo *EuroPrevall* demonstraram que a maioria dos lactentes que se apresentavam com suspeita de alergia alimentar estavam no grupo das alergias com expressão clínica leve e moderada, não-IgE mediadas.^{1,3,4,14}

No Brasil, provavelmente tenhamos a mesma situação e esses pacientes com alergias leves e moderadas, não-IgE mediadas são os mais comuns e vistos pelo pediatra e pelo gastroenterologista pediatra. Não há dados reais sobre a verdadeira incidência dessas formas leves e moderadas no Brasil, mas dados iniciais apontam ser essa prevalência considerável.¹⁵⁻¹⁷

Sintomas digestivos, incluindo refluxo e vômitos, cólicas, diarreia, e sangue nas fezes foram os sintomas mais relatados em estudo brasileiro (88,7%).¹⁷ Esses sintomas são não-específicos e são muito variáveis, e na maioria das vezes ocorrem por inflamação, dismotilidade ou combinação de ambas e, por isso, são muito difíceis de diferenciar de distúrbios funcionais ou problemas comuns dos lactentes, causando desafios no diagnóstico e no tratamento.^{16,18,19}

As diferenças e variações nas apresentações clínicas são responsáveis pelo desconhecimento da verdadeira prevalência das alergias não-IgE mediadas, que se pensa seja mais elevada ou mais comumente vista na prática clínica.¹¹ Esse tipo de alergia é frequentemente mal diagnosticado ou não diagnosticado, pois os sintomas são comuns e inespecíficos na infância precoce.^{11,19}

A dieta de exclusão do alimento implicado é o pilar principal do tratamento.²⁰ Geralmente, as alergias gastrointestinais não-IgE mediadas têm prognóstico favorável, e a maioria delas resolve entre 3 e 5 anos de idade, de acordo com diferentes autores e com as diferentes formas de apresentação.^{4,20}

Os autores apoiam ativamente os profissionais de saúde para encorajar as mães a continuar amamentando sempre que possível.

Os objetivos da presente publicação são: revisar e atualizar o conhecimento das alergias não-IgE mediadas no Brasil, baseando-se em publicações médicas atuais, com foco na abordagem prática das apresentações mais comuns de alergias alimentares, as formas não-IgE mediadas leves e moderadas; contribuir para a prática clínica diária; melhorar o entendimento desses pacientes e, consequentemente o tratamento das alergias alimentares não-IgE mediadas, especialmente aquelas mais comuns.

É consenso que a educação efetiva sobre a doença e as guias de alta qualidade devam abordar diagnósticos errôneos (demais e de menos) e consequentemente evitar morbidades desnecessárias e, ao mesmo tempo, prescrições inapropriadas de dietas de exclusão, provendo informações sólidas e robustas.²¹

História clínica da APLV e reconhecimento das formas Não-IgE mediadas

O ponto principal para o reconhecimento das alergias alimentares é uma boa história clínica, assim como o exame físico bem feito. A história cujo foco seja em alergia alimentar é um importante ponto de partida e várias publicações são dirigidas a informar como uma história rica pode ajudar no diagnóstico das alergias.^{3,4,6,22,23} A anamnese informará ao profissional de saúde o que deve ser feito, quais procedimentos serão necessários e, principalmente, se o paciente tem manifestações imediatas ou tardias (não-IgEs). Na maioria das crianças com alergias alimentares não será difícil estabelecer clinicamente se a mesma é IgE-mediada ou imediata ou se é não-IgE mediada ou tardia. Nos pacientes com formas IgE-mediadas, os sintomas ou efeitos adversos aparecem usualmente em minutos ou até 2 horas após a ingestão do alimento suspeito e nas formas não-IgE mediadas os sintomas geralmente aparecem depois de 2 horas ou mais da ingestão.²⁴

Após esse ponto é necessário classificar o paciente de acordo com os sintomas em: leves, moderados ou graves. Embora haja diversas publicações, separando os casos leves e moderados dos casos graves, não há um consenso internacional que estipule claramente essas subdivisões das diferentes apresentações.³ (Figura 1)

Os sintomas do lactente na primeira apresentação são fundamentais para o processo diagnóstico. É importante considerar que podem ser variáveis e se sobrepor a queixas comuns na infância tais como irritabilidade, choro, cólicas, gases, refluxo gastroesofágico, diarreia, constipação que podem não estar necessariamente relacionados à APLV.^{3,4}

Muitas vezes, a falta de suspeição de que os sintomas possam ser alérgicos é responsável por diagnósticos tardios.²⁴ Por outro lado, o excesso de diagnósticos também é comum devido à ausência de biomarcadores definitivos para o diagnóstico de manifestações gastrointestinais e extraintestinais da APLV.²⁴

Figura 1. Apresentação das APLV não-IgE mediadas no primeiro ano de vida

| | |
|--|---|
| <p>APLV não-IgE mediadas leves e moderadas</p> <p>Usualmente 2 a 72 horas após ingerir o leite de vaca Leite materno, fórmula ou mista</p> <p>Vários desses sintomas estão presentes:</p> <p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none">• Irritabilidade, cólicas, vômitos, refluxo, DRGE• Recusa alimentar ou aversão• Fezes amolecidas tipo diarreia• Sangue ou muco nas fezes• Constipação ou disquesia (esforço para evacuar)• Desconforto abdominal, flatulência dolorosa• Geralmente em um lactente normal <p>Pele:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prurido, eritema, rashes não específicos• Dermatite atópica moderada persistente | <p>APLV não-IgE mediadas graves</p> <p>Usualmente 2 a 72 horas após ingerir o leite de vaca Leite materno, fórmula ou mista</p> <p>Um ou mais dos sintomas estão presentes:</p> <p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none">• Recusa alimentar ou aversão• Dor abdominal, diarreia, vômitos• Sangue e/ou muco significativo nas fezes• Evacuações irregulares e desconfortáveis• Com insuficiência ou parada do crescimento <p>Pele:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dermatite atópica grave |
|--|---|

Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017

Há algumas características especiais no grupo de APLV não-IgE mediada leve ou moderada. A pele é menos comumente envolvida e tende a aparecer mais tarde durante a evolução, com lesões esparsas, assim como prurido e *rashes* não-específicos. Alguns pacientes podem piorar a sua dermatite atópica com exposições repetidas ao alérgeno, principalmente nos primeiros seis meses de vida. Por outro lado, manifestações respiratórias isoladas são muito raras nas alergias alimentares.²⁴⁻²⁶ Manifestações dermatológicas do tipo urticária, ao contrário são muito comuns nas formas mediadas por IgE e são visíveis poucos minutos após o contato.^{6,7}

Nas crianças maiores do que um ano, com formas não-IgE mediadas, os sintomas podem ser mais sutis e, em geral, inespecíficos como irritabilidade, fadiga, sono alterado, e aumento dos movimentos intestinais com uma curva estacionária.^{9,11,20} As crianças maiores, em geral, não apresentam sangue nas fezes, assim como outros sinais e sintomas significativos. Geralmente, esses pacientes são vistos como crianças normais com sintomas sutis.

Ao exame físico, é importante avaliar, em especial, os sinais de outras doenças alérgicas como dermatite atópica, mas sempre fazendo acompanhamento nutricional nesses pacientes: peso, altura, circunferência abdominal e da cabeça.^{9,11,20}

Ao contrário das alergias IgE-mediadas, as tardias são responsáveis por sintomas crônicos ou subagudos. Os tipos diferentes de doenças incluídas no grupo não-IgE

mediado tem achados clínicos que se confundem, mas podem ser distinguidas por suas características clínicas, idade de início, gravidade e história natural.^{9,11,20}

Doenças incluídas no grupo não-IgE mediadas

As diferentes doenças que constituem o grupo não-IgE mediadas são: a) Proctocolite alérgica induzida pela proteína alimentar (FPIAP, do inglês *food protein induced allergic proctocolitis*), b) Sinais ou sintomas não-específicos de dismotilidade induzidos pela proteína alimentar, c) Enteropatia induzida pela proteína alimentar (FPE do inglês *food protein enteropathy*) e Síndrome da enterocolite induzida pela proteína alimentar (FPIES do inglês *food protein induced enterocolitis syndrome*). As duas primeiras são as mais comumente encontradas no dia a dia do pediatra e do gastroenterologista, por isso serão abordadas com maiores detalhes.

Proctocolite alérgica induzida pela proteína alimentar (FPIAP, do inglês Food protein induced proctocolitis)

A proctocolite induzida por proteínas alimentares se caracteriza pela presença de raias de sangue vermelho

vivo nas fezes, com ou sem diarreia ou muco, que tipicamente se apresenta nos primeiros seis meses de vida, em bebês normais.²⁵

As manifestações clínicas são decorrentes de alterações inflamatórias, imunomediadas, no cólon, em resposta a uma ou mais proteínas alimentares. O mecanismo fisiopatológico ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que não há implicação de IgE sérica específica. Há inflamação da mucosa, mediada por células e infiltrado eosinofílico e aumento dos linfócitos intraepiteliais CD8+, que são encontrados na mucosa colônica.^{11,24} A marcada infiltração eosinofílica no intestino imaturo e sua degranulação pode alterar as *tight junctions* (junções firmes) e aumentar a permeabilidade intestinal aos alérgenos alimentares, resultando em FPIAP e seus sintomas.²

As estimativas de prevalência variam amplamente, de 0,16% em crianças saudáveis até 64% em pacientes que apresentam sangue nas fezes.^{8,9} Martin e colaboradores²⁶ em estudo recente sobre a incidência de proctocolite, diagnosticada clinicamente na comunidade, identificaram fatores associados ao seu desenvolvimento. Foram recrutados 1003 recém-nascidos saudáveis de mesmo local e que foram seguidos prospectivamente para o diagnóstico de FPIAP. Entre esses lactentes 7% (63 pacientes) apresentaram raias de sangue nas fezes, sem nenhuma outra doença. Essa prevalência é muito maior que a relatada, mas parece ser o que acontece na prática pediátrica.²⁶ Nesse estudo de coorte prospectivo, observacional, encontrou-se até 17% de FPIAP diagnosticada pelos pediatras, quando se considerou também a presença de sangue oculto nas fezes.²⁶ Provavelmente, isso também ocorra em nosso meio, uma vez que há muitas crianças em dieta de exclusão por causa da presença desse tipo de sintomas.

FPIAP é uma das apresentações mais comuns de alergia alimentar não-IgE mediada em bebês amamentados no seio materno exclusivamente.^{27,28} Em cerca de 60% dos casos, isso ocorre em lactentes amamentados cujas mães estão ingerindo leite de vaca ou soja.^{9,11}

Embora vários alérgenos alimentares possam estar implicados, as proteínas do leite de vaca são as mais comumente envolvidas (65%). Em seguida vêm as proteínas do ovo, do milho, da soja e/ou do trigo em 19%, 6% e 3%, respectivamente. Cerca de 5% dos bebês têm alergia alimentar múltipla. A sensibilização à proteína do leite de vaca pode ocorrer pelo leite materno (proteínas ingeridas pela mãe) ou pelo consumo da fórmula infantil.^{8,9}

Os sintomas começam nos primeiros meses de vida, com início entre dias a seis meses de vida, sendo mais comuns nos primeiros dois meses de vida.^{27,28} É uma doença transitória e a maioria dos casos desaparece ao redor do primeiro ano de vida. Crianças mais velhas e adultos com colite alérgica ao leite de vaca, ovo e trigo foram muito raramente descritas.^{8,9,27,28}

A maioria dos lactentes acometidos tem aparência saudável, mas alguns são agitados, têm irritabilidade, dificuldade para evacuar e fissura anal. Os pacientes, frequentemente, não apresentam perda de peso, comprometimento do estado geral ou anomalias no exame físico abdominal. De acordo com Cetinkaya e colaboradores²⁵ a apresentação típica de raias de sangue nas fezes usualmente aparece nas primeiras semanas/meses de vida (dias até seis meses) em lactentes saudáveis, mais comumente amamentados, mas podem ocorrer em bebês com fórmula láctea. Sintomas usualmente começam entre 2 e 8 semanas de vida, embora há apresentações tão precoces quanto na primeira semana de vida.²⁴ De acordo com EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) os sintomas tipicamente iniciam nos primeiros três meses.¹¹

Na prática clínica, o diagnóstico da proctocolite alérgica é substancialmente clínico e, em geral, feito de forma presuntiva quando os pacientes respondem positivamente à eliminação do alérgeno alimentar suspeito, em geral por 2 a 4 semanas. O desencadeamento oral com alimento suspeito é diagnóstico. Pode haver eosinofilia no hemograma, mas nenhum exame laboratorial estabelece o diagnóstico e, portanto, os exames são desnecessários na maioria das vezes.^{8,9}

Devido à falta de testes diagnósticos confiáveis, há um interesse crescente em possíveis biomarcadores fecais, como a calprotectina fecal. Entretanto, os resultados dos estudos não nos permitem recomendá-los como úteis na elucidação diagnóstica das alergias alimentares não-IgE mediadas. Mais estudos são necessários, envolvendo um número adequado de participantes com características uniformes como idade, estado nutricional, duração da dieta de eliminação e, principalmente, sobre valores de referência.^{25,26}

Os valores de referência para a calprotectina fecal são muito importantes, pois para crianças maiores de 4 anos e adultos há um valor de corte bem definido e para os menores de 4 anos, esse valor é consideravelmente mais elevado, entretanto, ainda não foi estabelecido para os menores de um ano de idade.^{25,26}

Em relação ao diagnóstico, o teste de contato alérgico (*patch test*) precisa de melhor definição e padronização da técnica.^{2,3}

A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito, não tem valor diagnóstico, pois não é decorrente de uma reação não-IgE mediada.⁷ A realização de exames invasivos, como a colonoscopia com biópsias, cujo achado mais comum é a colite focal ou difusa, com edema e erosões, fica reservada a casos mais graves e/ou para diagnóstico diferencial com outras condições.²⁵

Após a suspeição clínica, o que define o diagnóstico é o desencadeamento com o alimento suspeito, ou seja, após a melhora do quadro clínico ao eliminar o alimento suspeito, deve-se reintroduzi-lo e observar o reaparecimento dos sintomas, o que confirma o diagnóstico de alergia alimentar não-IgE mediada.⁵

O tratamento da FPIAP baseia-se na dieta de eliminação do alimento desencadeante. No caso de lactente, deve-se incentivar e apoiar o papel benéfico da amamentação. Nestes casos, deve-se orientar dieta de exclusão do leite de vaca para a mãe nutriz. Outros alérgenos alimentares devem ser eliminados, se houver suspeição, pela associação clínica entre a exposição e os sinais/sintomas e/ou refratariedade ao tratamento instituído.^{8,9}

O sangramento clínico geralmente desaparece em 1 a 2 semanas após a eliminação completa da proteína da dieta materna.²⁴ Esse período de resolução pode ser mais longo nas crianças amamentadas.² A maioria dos casos melhora em 72 a 96 horas, mas a resolução total dos sintomas pode levar até 2 semanas após o início da dieta de eliminação.²⁴ Se a criança ainda estiver sintomática por pelo menos 2 semanas após o início da dieta, é necessário primeiro verificar a adesão da mãe à dieta e, na sequência, considerar eliminar a soja, seguida do ovo da dieta materna, este com maior frequência se o lactente apresentar dermatite atópica.^{6,9}

Nas APLV não-IgE mediadas leves a moderadas, em geral, não é necessário separar utensílios e evitar traços. É importante lembrar que existe uma permeabilidade intestinal aumentada e as reações serão advindas de transgressões na dieta.

Em bebês que estão recebendo fórmula infantil, habitualmente indica-se fórmula extensamente hidrolisada (FeH) e, se o sangramento não resolver, a fórmula de aminoácidos (FAA). Como o acometimento é do cólon, pode-se indicar FeH com lactose. O prognóstico da proctocolite alérgica é bom, quase todos os bebês tornam-se tolerantes ao alimento desencadeante por volta de 1 ano de idade, sendo muitos, por volta dos 6 meses.^{8,27,28}

Deve-se levar em consideração que até 20% dos bebês amamentados têm resolução espontânea do san-

gramento, sem qualquer mudança de dieta ou uso de medicamentos.^{1,9,26} Deve-se ponderar, entretanto, que o sangramento não é um evento normal, ocasiona alto nível de estresse para a família e a dieta de eliminação do alérgeno reduz o tempo de sangramento. Ademais, a colite alérgica foi identificada como um fator de risco para distúrbios gastrointestinais funcionais, apoiando a existência de distúrbios da interação do eixo intestino-cérebro (DGIBs, do inglês *disorders of gut-brain interactions*) “pós-inflamatórias”.^{9,26}

Como o sangramento retal não é um problema raro em bebês saudáveis, mesmo naqueles em aleitamento materno, é importante fazer o diagnóstico diferencial com fissuras anais, intussuscepção, colite infecciosa, enterocolite necrosante e doença inflamatória intestinal de início muito precoce.^{6,7}

Ainda a prevenção não pode ser realizada, então, o objetivo é acelerar a aquisição de tolerância oral. Estudos preliminares mostram que suplementação probiótica talvez possa acelerar a tolerância e a resolução das alergias não-IgE mediadas.²⁹⁻³¹

Lactobacillus rhamnosus GG foi recentemente descrito como monoterapia ou associado a FeH para acelerar a recuperação dos sintomas em proctocolite alérgica, mas ainda não é possível recomendar este tratamento de maneira universal.^{26,31-35} Investigações prospectivas do microbioma intestinal em lactentes alérgicos poderão ajudar na compreensão da patogênese das FPIAPs. O uso potencial de probióticos, como monoterapia, no tratamento da FPIAP ainda necessita mais estudos.³⁵

Apesar de pouco estudada, a proctocolite alérgica causa impacto considerável.²⁶ É a forma mais frequente de alergia alimentar apontada por pediatras e gastroenterologistas pediatras e resulta em dietas de exclusão e uso de fórmulas especiais para alergia, envolvendo um custo considerável.²⁶ Como, atualmente, os antígenos dietéticos para crianças de alto risco de alergias são recomendados precocemente na vida (não devem ter sua introdução atrasada), os efeitos potenciais de dietas de exclusão para essas alergias não-IgE mediadas devem ser muito cuidadosamente considerados.^{26,36} Tem sido observado que um subgrupo de crianças com proctocolite alérgica pode desenvolver alergias IgE mediadas a outros alérgenos além do leite de vaca, mais tardiamente na vida, mas essa associação ainda é desconhecida.²⁶ Então, o exagero ou prolongamento das dietas de exclusão, para uma condição benigna e autolimitada, pode trazer consequências ruins.^{25,26}

Sinais ou sintomas não-específicos de dismotilidade induzidos pela proteína alimentar

Síndromes de dismotilidade alérgicas englobam doenças distintas onde a motilidade digestiva está alterada por uma interação neuro-imuno-inflamatória, desencadeada pela proteína do leite de vaca, em crianças predispostas.³⁷⁻³⁹ Este é um subgrupo de pacientes com alergias não-IgE mediadas que se apresentam na infância precoce com distúrbios inespecíficos de dismotilidade gastrointestinal.^{2,3,11,38}

Os distúrbios da motilidade gastrointestinal são comuns na primeira infância, mas não podem ser claramente classificados como manifestações gastrointestinais de alergia não-IgE mediada, pois nenhum mecanismo imunológico específico foi claramente demonstrado. A melhora sintomática após a eliminação da proteína alimentar e a recorrência após a reexposição apontam um papel importante dos alimentos, principalmente da proteína do leite de vaca, em alguns pacientes.^{11,24,38} Vários sintomas gastrointestinais inespecíficos estarão presentes tais como regurgitação, vômitos, cólica, irritabilidade, choro, desconforto abdominal, engasgos, recusa alimentar, flatulência excessiva, fezes amolecidas e frequentes, constipação, disquesia, numa criança saudável que muitas vezes ganha peso normalmente. Além desses sintomas, pode haver *rashes* cutâneos, pruridos, eritemas e dermatite atópica moderada ou grave.⁴ Pouca evidência ainda apoia o papel de alérgenos alimentares nessas condições.^{11,24,38} Um grupo de pacientes tratados no sul do Brasil apresentou como sintomas mais comuns: vômitos, regurgitação e refluxo e suficientes para que se estabelecesse uma dieta de exclusão de proteína do leite de vaca.⁴⁰ Choro excessivo, irritabilidade e agitação foram as causas subsequentes nesse grupo de lactentes brasileiros, sendo que a presença de sangue nas fezes ocupou o terceiro lugar.⁴⁰

As regurgitações, a cólica e a constipação estão entre as queixas mais comuns em pediatria e a alergia alimentar pode desempenhar um papel na sua patogênese.^{11,24} Esses distúrbios apresentam-se como uma disfunção da motilidade que pode ser causada por mediadores inflamatórios induzidos por alérgenos alimentares.¹¹ Sugere-se que possa haver uma interação entre células inflamatórias, sistema nervoso entérico e secreção de citocinas pró-inflamatórias durante a reação alérgica, resultando em sintomas gastrointestinais.³⁶⁻³⁹ Estudos adicionais são necessários para uma melhor compreensão do mecanismo subjacente pelo qual os alimentos desempenham um papel nesses sintomas. Provavelmente, há aumento da permeabilidade intes-

nal, indução de inflamação e alterações na microbiota intestinal que contribuem para esses distúrbios.^{11,13} Como não há exames laboratoriais disponíveis que possam diagnosticar com precisão a APLV não-IgE mediada, é importante que se faça o diagnóstico correto para evitar, tanto a dieta de exclusão desnecessária, como repercussões negativas à saúde pela falta do diagnóstico e tratamento.¹³

O refluxo gastroesofágico (RGE) e a APLV ocorrem com frequência no primeiro ano de vida, especialmente nos primeiros 6 meses, e esta associação pode se relacionar à sobreposição de sintomas comuns entre estas duas condições.^{11,13} Iacono e colaboradores⁴¹ descreveram refluxo e sintomas associados e, provavelmente, causados pela APLV em 85 de 204 pacientes avaliados (41,8%). Sugere-se que a alimentação com proteína do leite de vaca causa retardo no esvaziamento gástrico, distensão e disritmia gástrica, levando a aumento dos episódios de refluxo.⁴² Não há evidências convincentes que sustentem mecanismos imunológicos no RGE, mas há muitas evidências que mostram que crianças em dieta de exclusão melhoram do RGE. De acordo com as várias guias internacionais a exclusão da proteína do leite de vaca deve ser um dos primeiros passos em lactentes com sintomas de vômitos, regurgitação, irritabilidade e choro intenso.^{3,4,6,22,43} NASPGHAN (do inglês *North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) e ESPGHAN (do inglês *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) recomendam a exclusão da proteína do leite de vaca como primeira linha no tratamento da DRGE em lactentes.⁴³ De acordo com as guias da NASPGHAN e da ESPGHAN para DRGE, a regurgitação é, algumas vezes, a única manifestação de APLV em bebês saudáveis e os sintomas de APLV e DRGE podem ser idênticos.⁴³ Por essa razão, nas crianças em aleitamento materno a dieta de exclusão para a mãe deve ser implementada ou FeH utilizadas pelos bebês não-amamentados.^{11,41,43}

A patogênese dessas condições é complexa e envolve múltiplos mecanismos, como motilidade, sistema imunológico, hipersensibilidade e influência da nutrição. No entanto, a distinção entre estas condições ainda é um desafio, devido à semelhança dos sintomas e à falta de testes diagnósticos precisos. Embora a resposta à dieta de eliminação da proteína do leite de vaca e o teste de provocação oral sejam essenciais para confirmar o diagnóstico de APLV, lembramos que o TPO não comprova, necessariamente, o envolvimento do sistema imunológico, pois o paciente pode apresentar melhora clínica por outras razões, como pela melhor digestibilidade da fórmula introduzida, por exemplo.¹³ Como conduta, em caso de RGE relacionado à APLV, deve-se:

- nas crianças com aleitamento materno, incentivar e apoiar o aleitamento, orientar dieta de eliminação da proteína do leite de vaca para a mãe nutriz, por 2 a 4 semanas, com reposição do cálcio.
- para os lactentes em uso de fórmula infantil, recomendar as FeHs, como primeira opção e, se necessário, FAA.
- programar a provocação oral para os lactentes “respondedores”, com objetivo de confirmar o diagnóstico de APLV.¹³

Acredita-se que até metade dos lactentes com manifestações de RGE têm APLV. Entretanto, temos que considerar que a regurgitação, o choro e a cólica podem ocorrer em mais de 50% dos bebês saudáveis.¹³ Assim, devemos ter o cuidado de não confundir a regurgitação do lactente, condição benigna e autolimitada, que melhora ao longo do primeiro ano de vida, de modo espontâneo, com DRGE e APLV.¹³

A cólica do lactente é um distúrbio funcional, comumente observado entre a segunda semana e os cinco meses de vida.¹⁸ Sua etiologia é multifatorial, conjugando fatores gastrointestinais, como imaturidade intestinal, aumento da motilidade, controle autonômico instável, alterações na microbiota intestinal, fatores relacionados ao sistema nervoso central, ciclo do sono e ambientais.¹⁸ Como algumas dessas crianças melhoram com a restrição da proteína do leite de vaca (mãe nutriz ou troca de fórmula infantil utilizada), a possibilidade de APLV deve ser aventada, especialmente, quando as cólicas estão associadas a outros sintomas gastrointestinais, tais como vômitos, má aceitação alimentar, diarreia, constipação ou quadros dermatológicos, como a dermatite atópica. Nestes casos, o TPO pode confirmar ou afastar o diagnóstico de alergia alimentar.^{14,15}

O diagnóstico de constipação decorrente de alergia alimentar, mais comumente de APLV, deve ser considerado quando ocorre falha no tratamento da constipação intestinal funcional ou quando a constipação se associa a outros sintomas, como cólicas, choro excessivo ou irritabilidade.^{11,13,26} Muitos lactentes com APLV apresentam esses sintomas em conjunto. O diagnóstico deve ser comprovado ou descartado, de acordo com a resposta clínica obtida com dieta de exclusão da proteína alergênica, seguida por TPO.¹⁶

No início da vida, o intestino é caracterizado por ter permeabilidade intestinal alterada, sistema imunológico imaturo e estágio sensível de desenvolvimento da microbiota, com complexas interações entre o hospedeiro e a microbiota. Nesta fase, crucial para o desenvolvimento de eubiose, a ruptura precoce do equilíbrio homeostático do intestino, como a inflamação e a alteração da bar-

reira mucosa intestinal, pode predispor ao aparecimento de DGBIs (do inglês *Disorders of gut-brain interactions*) ao longo da vida. Assim, existe a possibilidade de que a interrupção da homeostase intestinal no início da vida por gatilhos inflamatórios alérgicos, especialmente se prolongados, podem induzir sintomas que atendem aos critérios para FGIDs (do inglês *functional gastrointestinal disorders*) ou DGBIs.^{8,11,13,16,26,44,45}

A APLV também pode estar associada às DGBIs ou pode manifestar-se por sintomas similares aos distúrbios funcionais.^{13,44} Além disso, existem algumas condições nas quais as duas doenças coexistem. Para elucidação é importante a avaliação clínica, o recordatório alimentar e o TPO. A associação entre alergia alimentar e DGBIs mais tardiamente na vida é outro ponto discutido e importante. A sugestão de que APLV representa risco de DGBIs mais tarde é baseada em dois estudos principais.^{44,45} Um deles foi realizado com crianças de 10 anos, com história de APLV diagnosticada no primeiro ano de vida. Esse estudo observou que 45% das crianças tinham sintomas gastrointestinais ao ingerirem leite de vaca e/ou derivados.⁴⁵ Segundo os autores as queixas eram vagas e foram rotuladas como “doença intestinal residual”.^{44,45} No segundo estudo do mesmo grupo, 42% das crianças com história de APLV e menores de um ano de idade, tinham queixas gastrointestinais em média até os 8,1 anos e 19,2% dessa coorte teve um diagnóstico confirmado FGID, usando os critérios de Roma III.⁴⁴

Outro estudo analisou adultos com síndrome do intestino irritável, empregando endomicroscopia confocal laser, observou que mais do que 50% dos pacientes poderiam ter alergia não-IgE mediada, pois apresentavam aumento da permeabilidade intestinal imediatamente após exposição a antígenos alimentares.³⁶ Esses pacientes tinham resultados negativos nos testes cutâneos e de quantificação da IgE sérica.³⁶

Enteropatia induzida pela proteína alimentar

A prevalência de enteropatia induzida pelas proteínas alimentares (FPE) ainda é desconhecida e parece ter diminuído nas últimas décadas.^{24,29} De acordo com Labrosse e colaboradores²⁹ a explicação potencial para esse fato seria o aumento das práticas de amamentação, que protegem, e também o uso de fórmulas adaptadas melhores e com menos proteínas.

A enteropatia ocorre entre 2 e 9 meses de vida e se caracteriza por diarreia crônica e insuficiência do cres-

cimento. O diagnóstico é confirmado por endoscopia e biópsias que confirmam e diferenciam de outras causas de enteropatias.²⁴ O diagnóstico se baseia na história clínica e na melhora após a remoção da proteína alergênica da dieta, seguido pela confirmação, com reprodução dos sintomas, após reintrodução do alérgeno 4 a 8 semanas depois.²⁴ Como na proctocolite, o desencadeamento permanece sendo o padrão ouro para a confirmação diagnóstica, depois da resolução após a dieta de eliminação. O tempo para resolução dos sintomas, em geral, varia, mas pode ser de semanas.²⁴ Reintrodução do alimento suspeito depois de 4 a 8 semanas de exclusão pode ser feito em casa, com observação dos sintomas.

O tratamento deve ser mantido por 1 a 3 anos, quando em geral, resolve.^{24,2}

Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES)

A FPIES é uma síndrome com achados heterogêneos (por exemplo, idade de apresentações, intensidade, alimentos desencadeantes, comorbidades) e não é tão rara quanto se pensava anteriormente.⁴⁶⁻⁵¹

A FPIES recebeu interesse crescente nos últimos anos e emergiu como a alergia gastrointestinal não-IgE mediada mais estudada.⁴⁸ A falta de suspeição diagnóstica nessa doença é responsável pelo atraso diagnóstico frequente.^{24,49}

Estudos epidemiológicos estabeleceram que FPIES tem incidência cumulativa entre 0,34% e 0,7%.⁴⁶⁻⁵¹

Pacientes com FPIES desenvolvem vômitos, diarreia e aversão alimentar.^{42,50} Além da resposta imunológica T helper tipo 2 (TH2), TH1, TH17, imunidade inata e defeitos na barreira epitelial mucosa também formam parte importante da patogênese dessa síndrome.^{51,52,53} Eosinófilos identificados em fragmentos de biópsias intestinais têm um chave e são células recrutadas para reparação tecidual nessas síndromes.⁵¹⁻⁵³ A disbiose intestinal e seus metabólitos parecem interferir, estimulando células enteroendócrinas a produzir serotonina e agir na motilidade intestinal e subsequentemente afetar o eixo cérebro-intestino.⁴ As reações na FPIES parecem estar associadas à ativação marcada do sistema imunológico inato e caminhos neuroendócrinos.⁵³

A FPIES constitui então uma forma de alergia alimentar não-IgE mediada, que tem como principal mani-

festação os vômitos repetitivos, seguidos ou não por diarreia, e que podem ser acompanhados de letargia, hipotonia, hipotensão, hipotermia e distúrbios metabólicos. Em geral, tem início na infância, embora a apresentação em idades mais avançadas seja cada vez mais reconhecida.

Qualquer alimento pode induzir FPIES, mas os gatilhos alimentares mais comuns da FPIES variam de acordo com a idade e o fenótipo. Na FPIES aguda em lactentes e crianças, alimentos de baixa suspeição de alergenicidade como arroz e aveia emergiram como alérgenos comuns, somados ao leite de vaca, soja, ovo, peixe, frutas, com destaque para banana.^{46,48,50,54} Na Espanha e na Itália, os peixes são os alimentos sólidos mais comuns na FPIES aguda de lactentes, provavelmente refletindo os padrões dietéticos locais. Na FPIES crônica, leite de vaca e soja (em países que usam fórmula infantil à base de soja nos primeiros meses de vida) são os alérgenos mais frequentes. Em crianças mais velhas e adultos os peixes e crustáceos são gatilhos comuns, embora o trigo, o ovo e laticínios também tenham sido relatados. A maioria (60%) dos bebês com FPIES reagem a um único alimento, 1 em 3 pacientes pode reagir a 2 a 3 alimentos e 1 em 10 a múltiplos alimentos. Em adultos com a FPIES por frutos do mar, 60% reagem a um único grupo de alimentos, seja peixe ou marisco.^{11,12}

Embora FPIES ao arroz seja rara, é relatada na Austrália e nos Estados Unidos da América.⁵⁰ Estudo australiano recente mostrou aumento das crianças com FPIES por amendoim.⁵⁵

A FPIES tipicamente ocorre na infância e tem resolução espontânea na idade escolar, mas pode ocorrer em adultos.⁵⁶ Quanto ao perfil epidemiológico e clínico, a FPIES apresenta cinco fenótipos: aguda, crônica, FPIES do adulto, atípica e durante a amamentação exclusiva.

FPIES aguda

Define-se FPIES aguda, quando o alimento, ingerido de forma intermitente, desencadeia sintomas agudos e caracterizados por vômitos repetitivos em projétil, 1 a 4 horas após a sua ingestão, letargia, hipotonia, palidez, hipotermia, desidratação, choque, acidose metabólica e/ou cianose, esta por metaemoglobinemia (Tabela 1). A diarreia pode surgir em 6 a 8 horas. Os sintomas geralmente desaparecem em 24 horas, mas nas reações graves os pacientes podem apresentar dor abdominal e diarreia com duração de alguns dias ou semanas. Nos intervalos entre as crises de FPIES aguda, as crianças se mantêm no seu estado de saúde basal.¹¹⁻¹²

Tabela 1. Critérios diagnósticos para FPIES aguda

| |
|--|
| Critério maior: Vômitos no período de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito e ausência de sintomas IgE mediados clássicos (pele ou respiratórios). |
| Critérios menores: Um segundo episódio (ou mais) de vômitos repetitivos depois de comer o mesmo alimento suspeito. Episódio de vômito repetitivo 1-4 h depois de comer um alimento diferente. Letargia extrema com qualquer reação suspeita. Palidez acentuada com qualquer reação suspeita. Necessidade de ida à emergência com qualquer reação suspeita. Necessidade de suporte com fluidos intravenosos com qualquer reação suspeita. Diarreia em 24 h (geralmente 5-10 h). Hipotensão. Hipotermia. |
| Diagnóstico da FPIES: critério maior e ≥ 3 critérios menores. |
| Observação: Se apenas um único episódio ocorreu, um TPO de diagnóstico deve ser fortemente considerado para confirmação. É importante reconhecer que as reações agudas de FPIES tipicamente se resolvem em questão de horas, em comparação com os habituais cursos de vários dias de gastroenterite. O paciente deve ser assintomático e crescer normalmente, quando o alimento agressor é eliminado da dieta. |

FPIES crônica

A FPIES crônica ocorre quando o alimento é ingerido com frequência, como no caso das fórmulas para lactentes. Caracteriza-se por diarreia aquosa, ocasionalmente com sangue e/ou muco, acompanhada por vômitos intermitentes e piora progressiva ao longo de dias a semanas, o que pode ocasionar impacto nutricional negativo, com baixo ganho ou perda de peso. Como a FPIES aguda, pode ocasionar desidratação,

acidose metabólica, hipotensão e choque hipovolêmico (Tabela 2). Estes sintomas podem permanecer por dias a semanas até se resolverem completamente. As crianças com FPIES desencadeada pelo leite de vaca ou por soja podem iniciar um quadro clínico com uma doença crônica e desenvolverem sintomas agudos, coincidindo com a reintrodução do alérgeno após um período de restrição.^{11,12}

Tabela 2. Critérios diagnósticos para FPIES crônica

| |
|---|
| Leve: Doses mais baixas do alimento suspeito (por exemplo, alimentos sólidos ou alérgenos alimentares no leite materno) levam a vômitos intermitentes e/ou diarreia, geralmente com baixo ganho de peso/insuficiência do crescimento, mas sem desidratação ou acidose metabólica. |
| Grave: Alimento é ingerido regularmente (por exemplo, fórmula infantil): vômito intermitente mas progressivo e diarreia (ocasionalmente com sangue) se desenvolve, às vezes com desidratação e acidose metabólica. |
| Observações: – O critério mais importante para o diagnóstico crônico de FPIES é a resolução sintomas dentro de dias após a eliminação do(s) alimento(s) ofensivo(s) e recorrência aguda dos sintomas quando o alimento é reintroduzido, com início do vômito em 1-4 h, diarreia em 24 h (geralmente 5-10 h). – Sem TPO, o diagnóstico de FPIES crônico permanece presuntivo. |

FPIES atípica

A FPIES atípica se refere às crianças que apresentam teste cutâneo de leitura imediata e/ou IgE sérica específica positivos para o alérgeno alimentar que desencadeia a FPIES. Sua frequência varia de acordo com a população e é descrita entre 5% e 30% dos lactentes com FPIES pelo leite de vaca, embora tenha sido relatada com outros alimentos. A maioria das crianças com FPIES atípica mantém o fenótipo; no entanto, um subconjunto de pacientes de aproximadamente 25% pode, ao longo do tempo, mudar para reações alérgicas alimentares mediadas por IgE. Alguns estudos sugerem que a FPIES atípica por leite de vaca é mais persistente e resolve em idade mais avançada do que a FPIES clássica. Além disso, a alergia alimentar mediada por IgE pode alterar para o fenótipo FPIES, destacando uma fluidez fenotípica entre FPIES e alergia alimentar mediada por IgE.^{11,12}

FPIES durante aleitamento exclusivo

De modo diferente da proctocolite induzida pela proteína alimentar, a FPIES não é comumente observada em lactentes em aleitamento materno exclusivo. Entretanto, alguns estudos japoneses descrevem sintomas de FPIES por leite de vaca, via dieta materna, em até 30% dos lactentes. Outras pesquisas relatam menos de 5%, o que pode traduzir uma suscetibilidade genética variável para expressar sintomas de FPIES durante a amamentação exclusiva.^{11,12}

Independente do fenótipo, o diagnóstico de FPIES é desafiador e pode ser dificultado por apresentar sinais e sintomas inespecíficos, que podem estar presentes em outras condições que apresentam vômitos importantes, como os erros inatos do metabolismo, com destaque para frutosemia, infecções e sepse.^{11,12}

O diagnóstico de FPIES é clínico e baseado na resposta ao desencadeamento diagnóstico (Tabela 3).

Tabela 3. Interpretação do TPO em pacientes com história de FPIES (possíveis ou confirmadas)

| |
|--|
| <p>Critério maior: Vômitos no período de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito e ausência de sintomas IgE mediados clássicos (pele ou respiratórios).</p> |
| <p>Critérios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Letargia 2. Palidez 3. Diarreia 5-10 h depois de comida ingestão 4. Hipotensão 5. Hipotermia 6. Contagem aumentada de neutrófilos de > 1500 neutrófilos acima do contagem de linha de base |
| <p>TPO positivo: Critério maior e ≥ 2 critérios menores.</p> |
| <p>Observações:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Com o uso rápido da ondansetrona, vômitos repetitivos, palidez e letargia podem ser evitados. – Nem sempre é possível realizar contagens de neutrófilos no momento do teste. |

Embora a presença de neutrofilia e/ou trombocitose apoie o diagnóstico de FPIES aguda, essas características laboratoriais ocorrem em até 50% dos casos, e podem estar presentes na sepse e na gastroenterite. Nota-se que a magnitude da elevação na contagem de neutrófilos pode ser tão alta quanto a observada na sepse bacteriana. Diretrizes de consenso internacional, publicadas em 2017,^{11,12,46,47,48} estabelecem critérios para padronização do diagnóstico de FPIES aguda e crônica (Tabelas 1 e 2).

A abordagem dos pacientes com FPIES baseia-se em três pilares: prevenção de gatilhos alimentares, tratamento de exposições acidentais e reavaliações periódicas com desencadeamentos alimentares orais supervisionados, para documentar a resolução (desenvolvimento de tolerância). O tratamento das crises inclui a reidratação com fluidos e administração da ondansetrona. A adrenalina não tem lugar no tratamento da reação aguda da FPIES. A ondansetrona, na dose de 0,15 mg/kg/dose (máx=16mg/dose), parece reduzir a gravidade

e frequência de vômitos profusos nas crises de FPIES agudas, mas deve ser evitado em bebês menores de seis meses de idade (devido à falta de dados de segurança) e naqueles com histórico de doenças cardíacas/arritmias (devido ao risco de prolongamento do intervalo QT). Nos casos graves deve ser avaliado o uso da metilprednisolona, na dose de 1 mg/kg, endovenosa, com máximo de 60 a 80 mg/dose.^{11,12}

Diagnóstico da APLV não-IgE mediada

O diagnóstico das alergias alimentares não-IgE mediadas é confirmado pelo TPO diagnóstico com o alimento suspeito. É baseado no reconhecimento dos sintomas, que melhoram com a dieta de exclusão e reaparecem com o desencadeamento.^{11,19,20}

As reações não-IgE mediadas na APLV são primariamente dirigidas ao trato gastrointestinal, sendo a pele o alvo principal nas alergias IgE-mediadas (urticária ocorre em 90% das vezes).^{13,24} O sistema respiratório é raramente acometido nas alergias não-IgE mediadas.^{13,24}

As alergias alimentares devem ser particularmente consideradas nos lactentes e crianças com história familiar de doenças alérgicas (mas a ausência não as exclui), em lactentes com sintomas persistentes que afetam diferentes órgãos e sistemas, com dermatite atópica moderada/grave, e na presença de sintomas gastrointestinais que não respondem a intervenções terapêuticas habituais.^{3,4}

A avaliação inicial de qualquer criança com suspeita de APLV deve se diferenciar clinicamente entre as formas de alergias IgE mediadas e não-IgE mediadas. Na presença de manifestações gastrointestinais, a probabilidade maior é que seja APLV não-IgE mediada.¹³

As alergias não-IgE mediadas, geralmente, se apresentam em idades precoces, no primeiro ano de vida e são comuns em bebês amamentados.¹¹

Não há marcadores específicos ou sintomas patognômicos para essas reações não-IgE mediadas.¹³

A ausência da IgE sérica específica é esperada nessas alergias tardias, entretanto algumas crianças podem se mostrar sensibilizadas (presença de IgE específica sérica ou testes cutâneos positivos) sem que isso signifique alergia. Outras podem ter as duas formas da condição: IgE e não-IgE mediadas. A decisão de pesquisar a presença de IgE específica pela quantificação sérica ou pelo

teste cutâneo de leitura imediata (*skin prick test*) positivo deve ser baseada na observação cuidadosa da história clínica e na presença de sintomas de reação imediata. A interpretação dos resultados deve ser feita sempre com muito cuidado e requer um TPO.¹¹

O teste de contato alérgico (*patch test*), que mostra reação de hipersensibilidade tardia, ainda não está padronizado e leva a resultados conflitantes e, por isso, não é recomendado na prática clínica.^{11,15}

A quantificação de IgG sérica específica, os testes de permeabilidade intestinal e os marcadores de inflamação da mucosa devem ser considerados apenas em estudos de pesquisa.¹¹

Embora não específica, a albumina sérica baixa pode apoiar o diagnóstico de enteropatia ou de FPIES crônica.¹¹

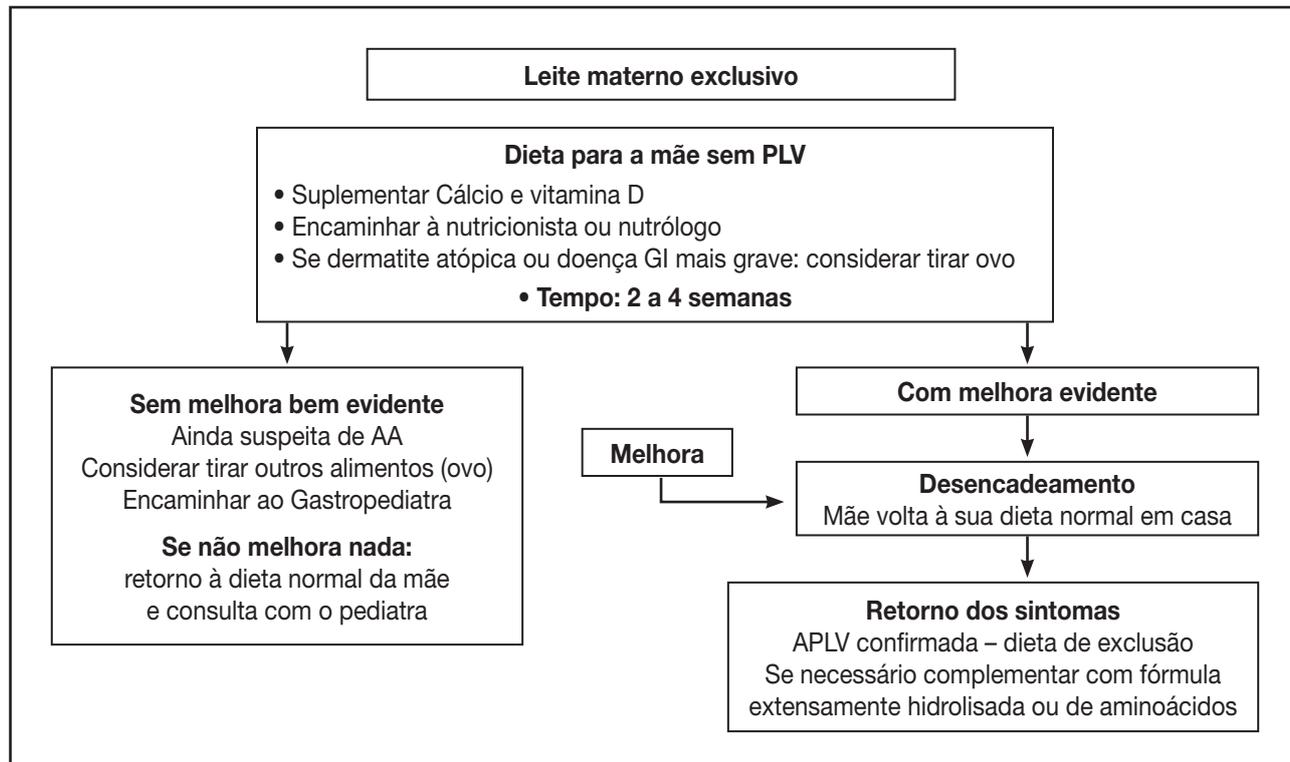
A pesquisa de sangue oculto nas fezes é totalmente não específica e não confiável, seja para diagnóstico, seja para acompanhamento da resolução dos sintomas nas alergias não-IgE mediadas.^{11,15} Essa prática, além de não ter sido validada, leva a excesso de diagnósticos e não é apoiada pelas guias de tratamento.^{11,26} A ultrassonografia abdominal não é suficientemente sensível e específica para o diagnóstico das alergias não-IgE mediadas.²³

A endoscopia é pouco provável de mudar a necessidade de um teste de provocação oral aberto e a reintrodução do alimento alergênico e só deve ser indicada para excluir outros diagnósticos ou sintomas que não respondem.^{11,15}

Para o diagnóstico das APLVs não-IgE mediadas leves e moderadas (Figuras 2 e 3) é necessária a exclusão das proteínas do leite de vaca por um período de 2 a 4 semanas (dieta de eliminação), seguida de melhora clínica do paciente, e subsequente recidiva dos sintomas que coincide com a reintrodução do leite de vaca. A sequência de eliminação-reintrodução é a única maneira de confirmar o diagnóstico das manifestações gastrointestinais da APLV não IgE mediada, posto que não há teste específico para esses tipos de alergias.^{3,4}

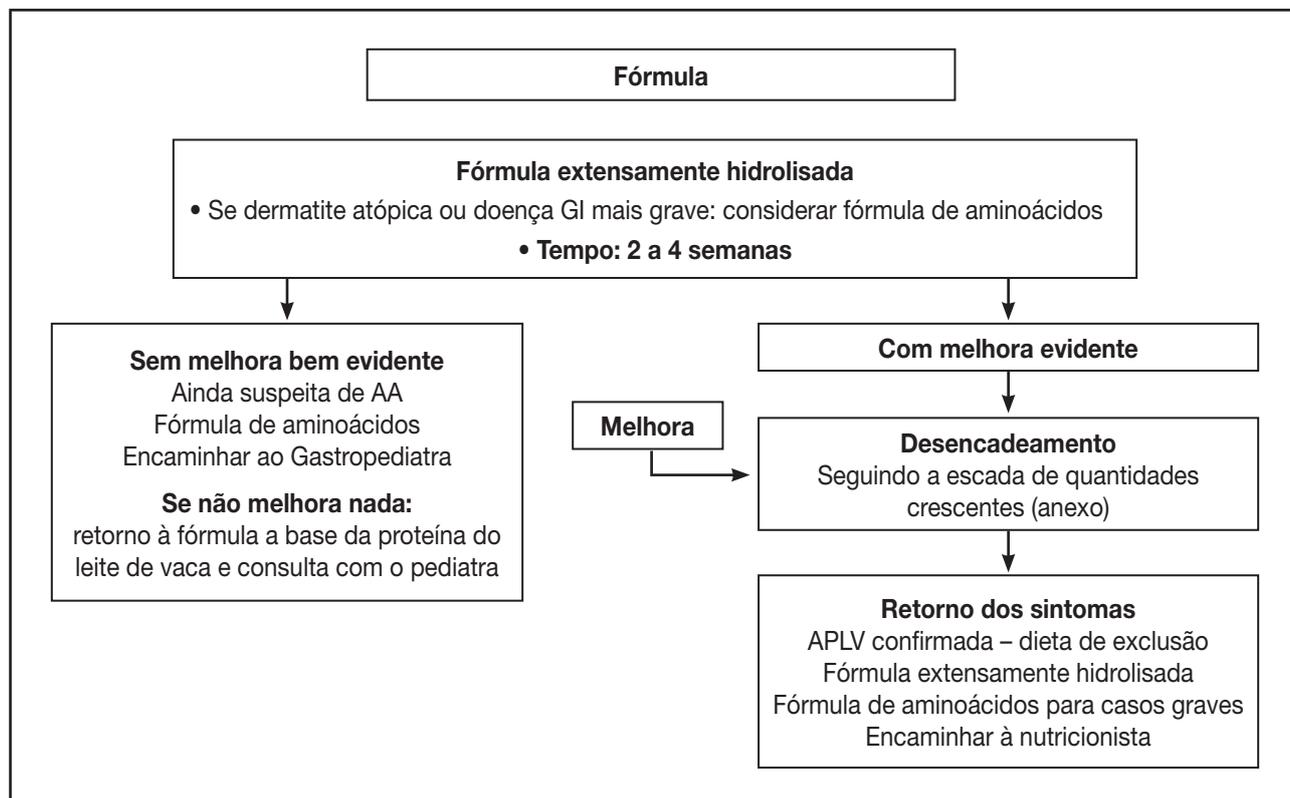
É muito importante que o paciente seja protegido de eliminações desnecessárias.²¹ O desencadeamento, seguido por melhora evidente dos sintomas após a eliminação do alérgeno é muito importante para o diagnóstico correto e assertivo da APLV não-IgE mediada. Vale a pena notar que se procura uma melhora evidente nos sintomas e nem sempre a resolução completa, principalmente nas crianças amamentadas.⁴

Figura 2. Diagnóstico das APLV não-IgE mediadas leves e moderadas



Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017.

Figura 3. Diagnóstico das APLV não-IgE mediadas leves e moderadas



Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017.

Se não houver um teste de provocação planejado para confirmar e reproduzir os sintomas, há o risco de indicação de dietas desnecessárias, caras e difíceis para a família.^{2,3,21}

Se a história clínica sugere APLV não-IgE leve ou moderada, sem a suspeição de gravidade ou de reações imediatas, é recomendado fazer o TPO diagnóstico em casa com os pais e continuar com a dieta de exclusão se o teste for positivo.³

Testes sem supervisão não devem ser realizados se há suspeita de alguma reação imediata ou em pacientes com dermatite atópica importante, assim como em pacientes com IgE sérica elevada e formas graves de APLV, incluindo FPIES.⁴

Deve-se fazer dieta de exclusão por, pelo menos, 2 a 4 semanas. Se a criança recebe fórmula láctea, deve-se utilizar uma FeH. Essas fórmulas seguem sendo a primeira recomendação para alergias não-IgE mediadas leves e moderadas. Entretanto, uma fórmula de aminoácidos pode ser a primeira escolha em alguns casos.²⁻⁴

Morais e colaboradores⁵⁷ demonstraram que a estratégia de usar fórmula de aminoácidos na dieta de eliminação para diagnóstico pode ser uma alternativa farmacoeconômica com menor custo e com mais dias sem sintomas. A decisão necessita ser individualizada. As guias internacionais recomendam fórmulas FeH na maioria das APLV leves e moderadas³, sugerindo o uso de aminoácidos apenas nos casos mais graves como EoE, anafilaxia, FPIES, alergias múltiplas e dermatite atópica severa, síndrome de Heiner e apresentações gastrointestinais associadas a insuficiência de crescimento.^{2-4,6,7,15,23}

O TPO aberto para diagnóstico e depois para avaliar tolerância estão descritos na Guia Brasileira de Alergias Alimentares.¹⁵

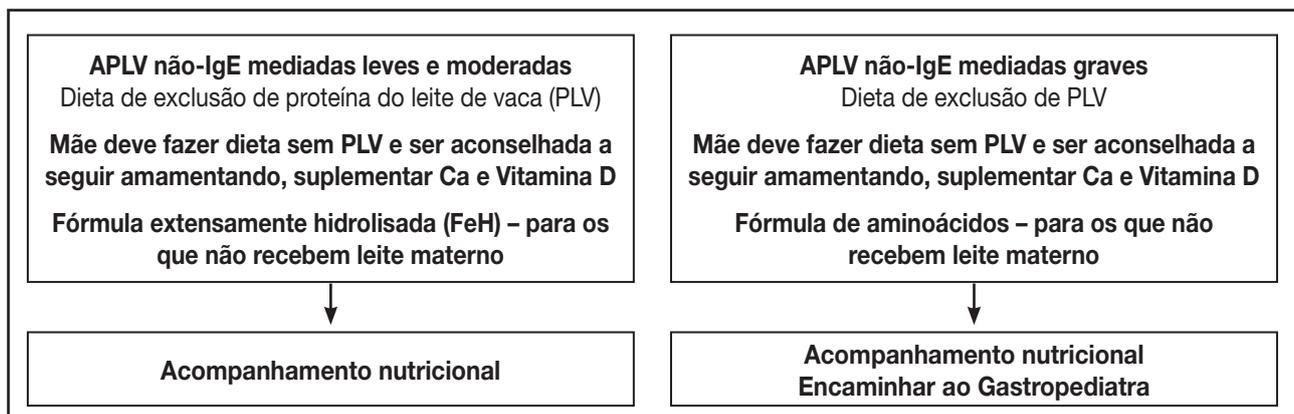
Deve-se ter em mente que FeH ou de aminoácidos podem melhorar alguns sintomas inespecíficos e que devido à ausência de lactose (diminui fermentação, distensão e diarreia), menor quantidade de gordura e diferentes tamanhos e estrutura da proteína (acelera esvaziamento gástrico) - todos esses mecanismos que não envolvem mecanismos imunológicos ou respostas imunológicas.¹³

Quando a criança está sendo amamentada, é recomendado eliminar o leite de vaca na dieta da mãe como prioridade ao invés de trocar para fórmulas hipoalergênicas.^{3,4} O leite materno é a melhor fonte de nutrição para lactentes e os profissionais da saúde devem incentivá-lo.^{1,11,21} O leite materno contém componentes imunológicos fundamentais para a aquisição de tolerância e de uma microbiota saudável. O leite humano contém *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* que estimulam a produção endógena de IgA secretora, a ativação das células T reguladoras (Treg) e respostas anti-inflamatórias.³⁷ O estabelecimento da microbiota intestinal na vida precoce é fundamental para a tolerância oral mediada por FoxP3 e células Treg, sabidamente inibidoras da ativação imunológica.³⁷

Tratamento das APLVs não-IgE mediadas leves e moderadas

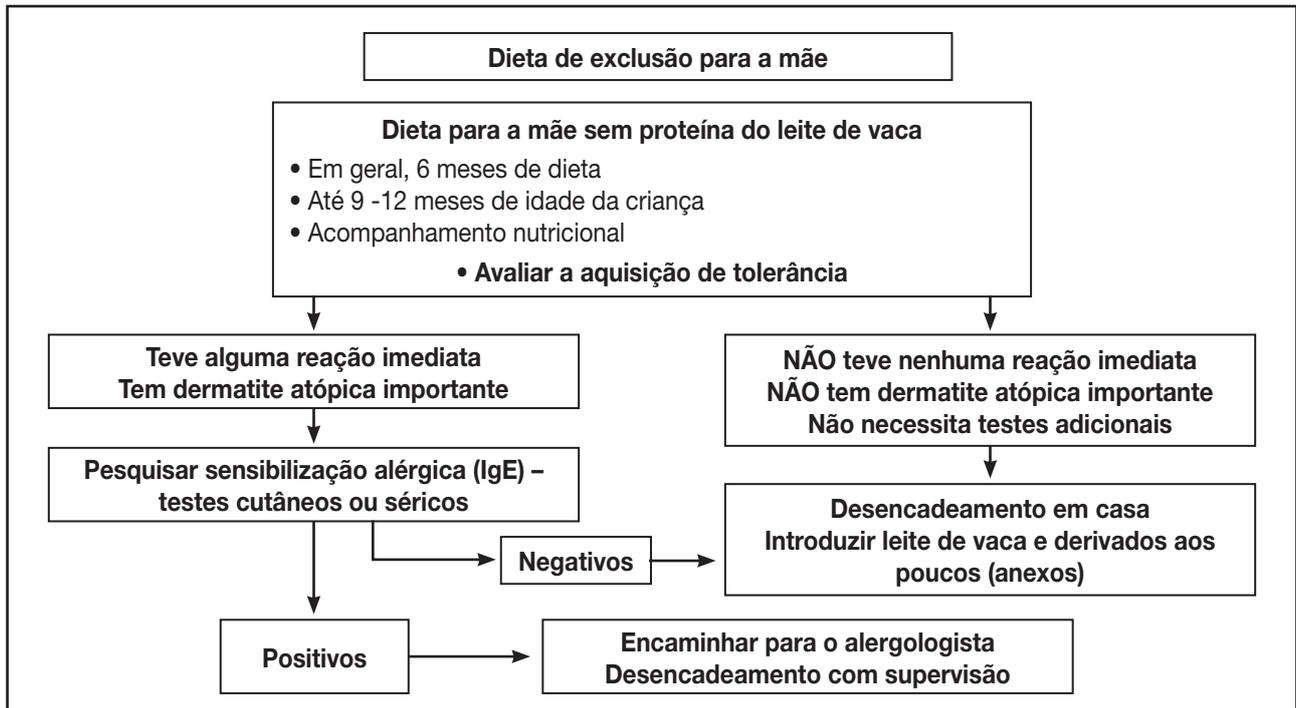
As dietas de eliminação, que excluem o alérgeno alimentar implicado, constituem o pilar principal do tratamento das alergias não-IgE mediadas.²⁰ (Figuras 4, 5 e 6). No caso de crianças amamentadas ao seio, a dieta deve ser feita pela mãe e, nos lactentes alimentados com fórmulas, a escolha é um passo crucial na sua evolução (Figura 5).¹¹

Figura 4. Tratamento das APLV não-IgE mediadas no primeiro ano de vida



Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017.

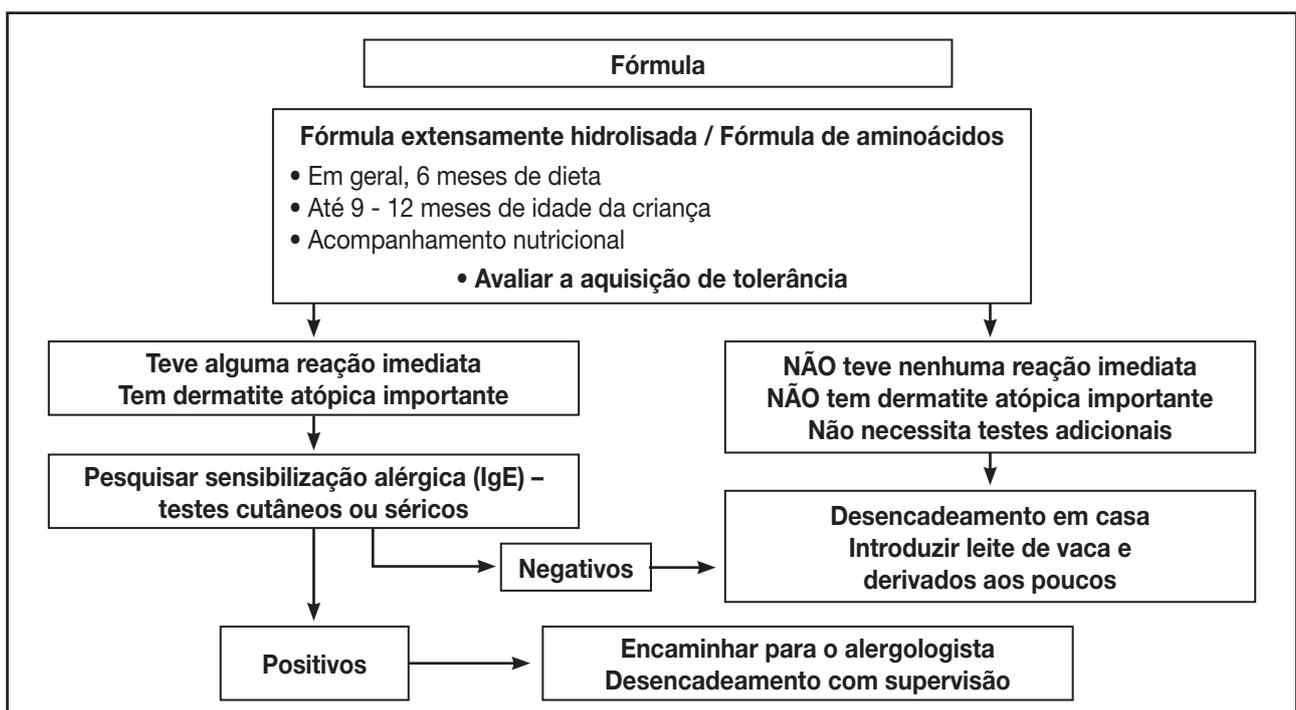
Figura 5. Tratamento das APLV não-IgE mediadas leves e moderadas



As mães que fazem dieta devem ser suplementadas com cálcio e vitamina D.⁴ Muitas vezes é necessário o acompanhamento por nutricionista para que a dieta seja realmente adequada, pois muitas mães exageram na retirada de alimentos.^{4,11}

Se uma fórmula láctea for necessária, as FeH são a primeira indicação (Figura 6). Eventualmente, uma fórmula de aminoácidos é necessária e implementada. Essa decisão deve ser individualizada. Devemos estar atentos às dietas dos pacientes maiores de um ano, pois eles também necessitam fazer a transição da fórmula, como as outras crianças.

Figura 6. Tratamento das APLV não-IgE mediadas leves e moderadas



O debate de qual fórmula é mais apropriada para uma criança alérgica é uma decisão clínica, baseada em apresentações, composição nutricional, alergenicidade residual e serviços locais de reembolso ou fornecimento das fórmulas.²⁻⁴ No Brasil, não há uniformidade com relação ao fornecimento de fórmulas especiais entre os estados e as cidades.

As FeH são recomendadas como fórmulas iniciais na maioria dos pacientes com APLV não-IgE mediada, leve e moderada e para sintomas não específicos.²⁻⁴ Há FeH disponibilizadas, com e sem lactose. As fórmulas com lactose não são contaminadas com proteínas do leite de vaca porque a lactose é produzida industrialmente, e, portanto, podem ser recomendadas. Evitar completamente a lactose é raramente recomendado, só mesmo nas crianças com enteropatia grave e muita diarreia, pois essas podem apresentar

intolerância à lactose secundária à destruição das vilosidades intestinais.⁴

Com relação às fórmulas hidrolisadas de arroz, os dados ainda são preliminares e há poucos estudos.⁴

As fórmulas de aminoácidos ou de soja são as únicas disponíveis no Brasil, para crianças maiores de um ano. Não há fórmulas hidrolisadas para esse grupo etário. É muito importante que essas crianças maiores sejam avaliadas do ponto de vista nutricional e que fórmulas adequadas para a idade sejam indicadas (*Top-up fórmulas*).

A soja pode ser utilizada como alternativa nas alergias IgE mediadas, em maiores de 6 meses de idade.¹⁵ Não são recomendadas a menores de 6 meses. A soja pode ser interessante nos casos em que há limitações financeiras ou em que há preferência familiar (famílias vegetarianas) (Figura 7).

Figura 7. Dicas de tratamento

Dicas de tratamento:

- ✓ Fórmulas à base de proteína de soja (a partir 6 meses): até 60% casos não IgE mediados podem reagir a soja
- ✓ Leites de outros mamíferos não são indicados (homologia entre as proteínas)
- ✓ Leites de proteínas vegetal (amêndoas, aveia) são incompletos do ponto de vista nutricional



Moraes MB, Isi
Silva, Ferreira, Carvalho, 2018



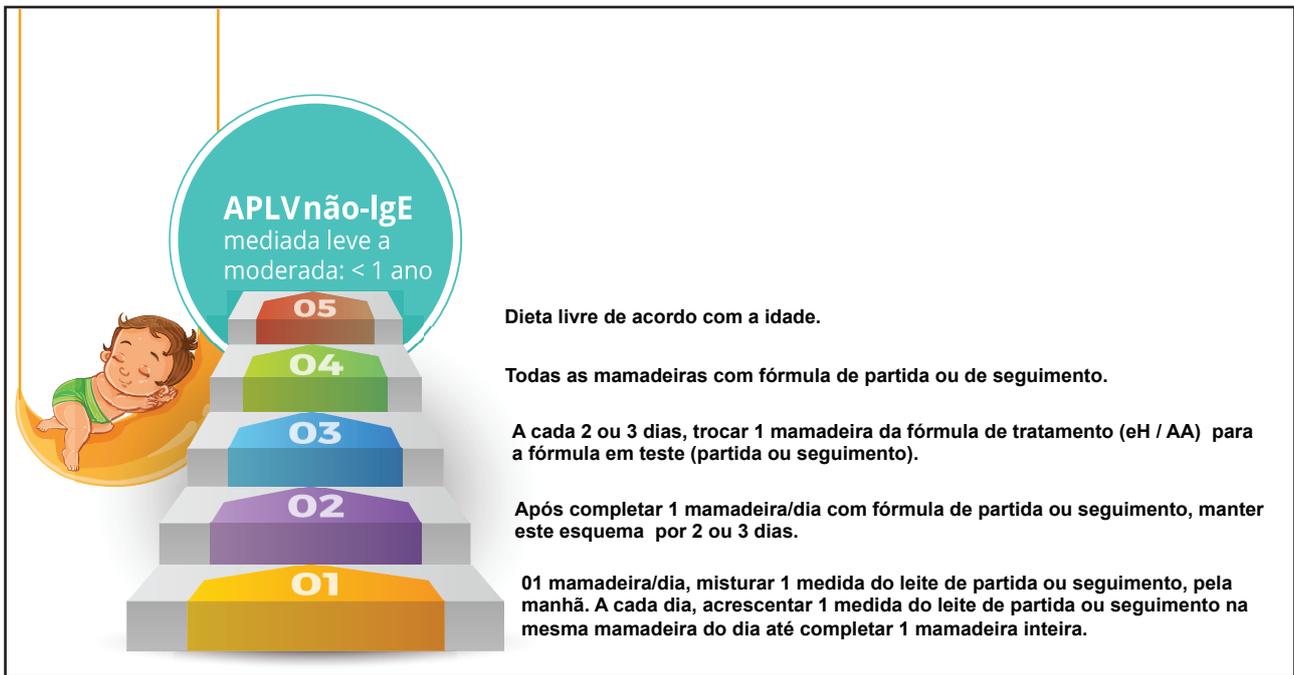
A ESPGHAN e a AAP identificam apenas 10% a 14% de lactentes com alergia IgE mediada que reagem a soja, mas esse percentual é bem mais alto quando se trata de alergias não-IgE mediadas (25% a 60%).

A abordagem desses pacientes, após a confirmação diagnóstica, exige uma segunda reintrodução da proteína do leite de vaca, quando se pensa que a criança se

tornou tolerante (TPO – etapa para avaliar tolerância).^{2,3} Esse desencadeamento é feito na forma de introdução gradual e crescente, degrau-a-degrau, aumentando as quantidades de leite de vaca e de alergenicidade.

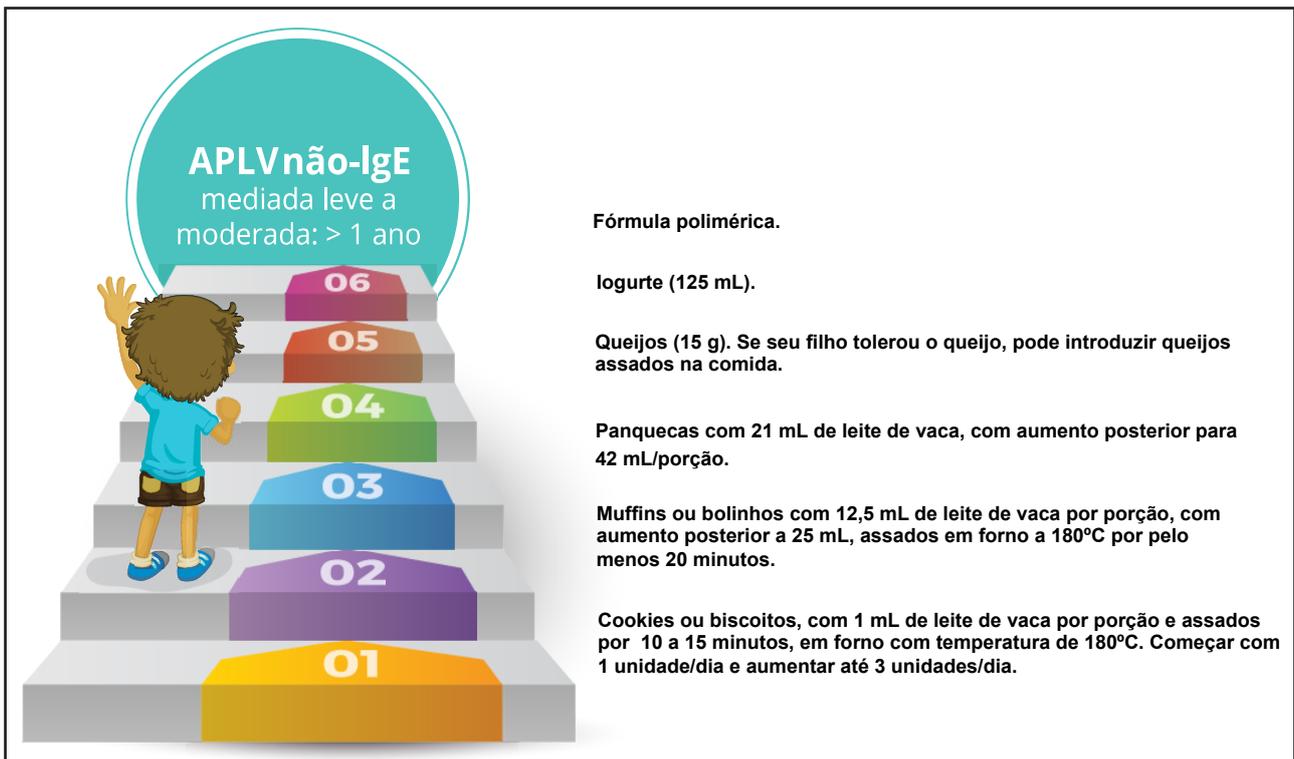
As Figuras 8 e 9 resumem formas práticas de escadas de reintrodução gradual, de acordo com o iMAP (*international interpretation of Milk Allergy in Primary Care*).^{3,4}

Figura 8. Sugestão de escada da reintrodução alimentar na APLV não-IgE mediada leve e moderada em **menores de 1 ano** não-amamentados ou com alimentação mista



Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017.

Figura 9. Sugestão de escada da reintrodução alimentar na APLV não-IgE mediada leve e moderada em **maiores de 1 ano**



Traduzido e adaptado de Venter et al, 2017.

O conceito prático da *milk-ladder* é o fato de que a proteína nos alimentos assados é menos alergênica e isso foi baseado em estudos de alergias mediadas por IgE.^{3,4} Não há estudos que avaliem tal conduta em APLV não-IgE mediada, mas na prática é o que se tem feito.

O processamento térmico desnatura as proteínas e altera sua estrutura conformacional, principalmente das proteínas do soro do leite de vaca e leva à diminuição de sua alergenicidade.^{3,4} Associado a isso, há o reconhecimento atual de que crianças diferentes toleram doses diferentes de proteínas alergênicas e, portanto, depende da abordagem individualizada.⁵

A escada da reintrodução é apenas uma sugestão prática de reintrodução que pode ser feita de diferentes maneiras e pode ser adequada para cada região diferente do país de acordo com seus costumes.^{3,4}

Para as APLVs não-IgE mediadas leves e moderadas a reintrodução pode ser feita em casa, sob supervisão dos responsáveis.^{3,4} Antes dessa orientação, é fundamental revisar a história para certificar-se que não há reações imediatas e nem dermatite atópica importante, que aumentam o risco das reações imediatas. Se houver dúvidas, realizar a pesquisa de IgE específica, o que se reforça se a criança apresentar dermatite atópica. É importante enfatizar que o TPO domiciliar está contraindicado se o paciente apresentar dermatite atópica grave, sinais de manifestações IgE mediadas, FPIES e manifestações graves da alergia alimentar ou alergias múltiplas.

Devido ao acometimento multissistêmico das alergias alimentares, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar no atendimento dessas crianças.⁴

Tratamento das formas graves de APLVs não-IgE mediadas

Na presença de formas mais graves de alergias não-IgE mediadas, que não são tão comuns, é aconselhável encaminhar o paciente para o gastropediatra ou serviço especializado. Essas crianças com sintomas graves devem ser submetidas a provocação oral sob supervisão médica e em ambiente preparado para atender reações mais graves.³ É muito raro que isso aconteça em lactentes em aleitamento materno exclusivo, mas nos casos mais graves que estão sendo amamentados é aconselhável que a mãe tenha acompanhamento nutricional para dietas mais restritivas, com suplementação de cálcio e vitamina D de acordo com as recomendações.² Para as crianças com sintomas graves, que rece-

bem fórmulas ou alimentação mista, uma FAA deve ser priorizada devido aos riscos nutricionais e paradas de crescimento.³

Comentários finais e conclusões

Apesar do aumento da incidência da APLV e da frequência com que se vê pacientes no consultório, ainda há dificuldades diagnósticas, deixando crianças sintomáticas sem diagnóstico e crianças com exageros no tratamento, particularmente nos casos não-IgE mediados.

A maioria das publicações médicas demonstra que haver interesse crescente nas alergias não-IgE mediadas.^{2,3,25-28}

As alergias não-IgE mediadas são muito prevalentes e incluem ampla variação de distúrbios e sintomas gastrointestinais que, junto com o impacto das dietas de restrição, apresentam um efeito significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.⁵⁸

Precisamos levar isso em consideração quando tratamos nossos pacientes. Embora tenha havido um enorme progresso nos anos recentes, há muito a ser feito em relação ao tratamento proativo das alergias alimentares. Há alguns estudos que avaliam a qualidade de vida dos pacientes com alergias não-IgE mediadas, mostrando resultados piores do que nos pacientes com alergias IgE-mediadas e também nos sintomas funcionais e seus resultados.^{58,59}

Ainda se faz necessário a melhora diagnóstica e no tratamento das alergias não-IgE mediadas. Estudos multicêntricos grandes são necessários para melhor caracterizar essas doenças. As dietas necessitam ser individualizadas e cada paciente deve ter suas adequações nutricionais, assegurando uma boa saúde para seu crescimento e desenvolvimento. O leite materno deve ser mantido sempre que possível, pois é a melhor fonte de nutrição mesmo para os lactentes com alergias alimentares.

Há também evidência crescente do papel potencial da microbiota na programação precoce e no desenvolvimento da resposta imune nas alergias.⁶⁰

Esses estudos refletem um movimento no sentido de uma abordagem mais proativa em relação às alergias alimentares, evitando o *approach* de dietas de restrição de alérgenos. Talvez, possamos almejar para um futuro

não muito distante por prevenção ativa e maneiras concretas de alcançar a tolerância.

Concluindo, este guia de atualização, cujo foco é a abordagem prática das apresentações comuns das alergias alimentares não-IgE mediadas leves e moderadas, pode contribuir para a prática clínica diária e para tanto, destacamos conceitos importantes que foram revisados nesta publicação:

1. A maioria das alergias não-IgE mediadas corresponde aos casos de gravidade leve a moderada, muito comum em lactentes, mas também vistos em crianças maiores.
2. O diagnóstico de alergia alimentar não-IgE mediada representa um desafio na prática clínica, pois não há exames que estabeleçam este diagnóstico, e porque consiste em reações tardias, o que pode dificultar a correlação com a exposição ao alérgeno alimentar.
3. Dessa forma é fundamental o TPO (etapa diagnóstica) para evitar tanto o aumento da morbidade decorrente da falta de diagnóstico e tratamento adequados da alergia alimentar, quanto às dietas de restrição desnecessárias, com riscos de prejuízos nutricionais.
4. Após o diagnóstico e tratamento, é importante, no acompanhamento do paciente, a realização de novo TPO, desta vez para avaliação de tolerância, para evitar restrições por períodos prolongados. O momento do TPO para avaliar tolerância depende do tipo clínico da alergia alimentar e da gravidade do paciente.
5. Nas alergias alimentares não-IgE mediadas leves e moderadas, o TPO pode ser realizado em domicílio, sob a supervisão dos cuidadores responsáveis pelo paciente, desde que não haja história de risco para reações imediatas. O desencadeamento em casa é contraindicado nas alergias IgE mediadas, independentemente da gravidade, em FPIES, em dermatite atópica moderada a grave, em alérgicos múltiplos e em qualquer outra situação que remeta a possibilidade de reações imediatas ou graves. Essas crianças devem ser referidas ao especialista para realizar o TPO em ambiente de saúde, sob supervisão médica.
6. Deve-se considerar, o novo conceito de tolerância “parcial” ou seja, para alguns pacientes, após um período de tratamento, pode-se introduzir os derivados de leite de vaca, seguindo a *milk ladder*, ou escada de reintrodução do leite de vaca, iniciando com derivados de leite em produtos assados e progredindo até o leite in natura, se houver boa aceitação. Enfatizamos que para os casos de alergia IgE mediada, a introdução, mesmo que dos produtos assados com leite de vaca, deve ser realizada em ambiente de saúde, sob supervisão.

7. Esta guia de atualização, demonstra que se deve apoiar e incentivar o aleitamento materno, pois o leite materno tem, além de macro e micronutrientes, compostos bioativos, essenciais para a saúde atual e futura do paciente. O aleitamento materno deve ser promovido em todo o país. Tanto protocolos profissionais, como institucionais, devem apoiar e orientar os pais para os benefícios do leite materno e favorecer as iniciativas e organizações nesse sentido, mesmo nas crianças com alergias alimentares.

Referências Bibliográficas:

01. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Adel-Patient K, et al. EAAI position paper: influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*. 2019;74:1–16.
02. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D’Auria E, Decimo F, Cosimo Indirli G, et al. Non-IgE or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients*. 2021;13:226.
03. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Wegrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE mediated cow’s milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (milk allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:7–26.
04. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Foz A. Diagnosis and management of non-IgE mediated cow’s milk allergy in infancy: a UK primary care practical guideline. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:23.
05. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietary Treatment of Cow’s Milk Protein Allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *British J Nutr*. 2012;107:325–328.
06. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow’s milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119–28.
07. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa’ad A, Bahna S, Canani RB, Bozzola M, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow’s milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):2.
08. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, de Jong NW, Fox AT, Groetch M, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:7.

09. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies - Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(2):149-158.
10. Lin CH. Food allergy: what it is and what it is not? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(2):114-118.
11. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and Management of Non-IgE gastrointestinal Allergies in Breastfed Infants – an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020;75(1):14-32.
12. Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE Mediated Food Allergy Syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117(5):452-454.
13. Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, Parisi F, Concolino D, Borrelli O, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients.* 2018;10:1716-1730.
14. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70:963-72.
15. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RS, Oliveira LC, 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. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2018;2(1):7-38.
16. Carvalho E, Ferreira CT. Alergia Alimentar. In Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Manual de Residência em Gastroenterologia Pediátrica.* Editora Manole – Barueri, Brasil, 2018: 234-264.
17. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010;10: 25.
18. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and healthy outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:531-537.
19. Bellú R, Condó M. Functional gastrointestinal disorders in newborns: nutritional perspectives. *Med Surg Pediatr.* 2018;40:198.
20. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):6-17.
21. Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Węgrzyn A, et al. An update to the Milk allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9:40.
22. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Robes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the cow's milk-related symptom score awareness tool for Young children. *Acta Paediatr.* 2015;104(4): 334-9.
23. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221-229.
24. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):697-703.
25. Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B, Esenboga S, Sahiner UM, She Kerel BE, et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41:e11-e18.
26. Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1692-1699.
27. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Org J.* 2020;13:100471.
28. Buyuktiryaki B, Celik IK, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):574-579.
29. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* 2020;12:2086.
30. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):766-70.

31. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
32. Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(4):360-7.
33. Lakea AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr*. 1982;101(6):906-10.
34. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. *Lactobacillus GG* improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*. 2010;156(3):397-401.
35. Martin VJ, Shreffler WG, Yuan Q. Presumed Allergic Proctocolitis Resolves with Probiotic Monotherapy: A Report of 4 Cases. *Am J Case Rep*. 2016;17:621-4.
36. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mosinger M, Ruchay G, Rocken C, Milla PJ *et al*. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology*. 2019;157:109-118.
37. D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MUA, Pensabene L, *et al*. Cow's milk allergy: immunomodulation by dietary intervention. *Nutrients*. 2019;11(6):1399.
38. Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:383-91.
39. Wood JD. Histamine, mast cells, and the enteric nervous system in the irritable bowel syndrome, enteritis, and food allergies. *Gut*. 2006;55:445-7.
40. Neumann LD, Epifanio M, Targa Ferreira CH. Infants on cow's milk protein elimination diet are shorter and have a lower calcium and vitamin D intake. *Ann Pediatr Child Health* 2021;9(3):1233.
41. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, *et al*. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(3):822-7.
42. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Shah N, *et al*. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):476-481.
43. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, *et al*. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516-554.
44. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:166-169.
45. Kokkonen J, Tikkanen S, Savilahti E. Residual intestinal disease after milk allergy in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:156-161.
46. Bartnikas LM, Nowak-Węgrzyn A, Schultz F, Phipatanakul, W, Bingemann T. The evolution of food protein induced enterocolitis syndrome. From a diagnosis that did not exist to a condition in need of answers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:489-497.
47. Cianferoni, A. Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126: 469-477.
48. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, 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):1111-1126.e4.
49. Greenhawt M, Bird JA, Nowak-Węgrzyn AH. Trends in Provider Management of Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1319-1324.e12.
50. XX Su KW, Patil SU, Stockbridge JL, Martin VM, Virkud YV, Huang JL *et al*. Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome: a retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1430-7.
51. Trogen B, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Up close and personal. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:447- 448.
52. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57(2): 261-271.
53. Kuan-Wen S, Shreffler WG, Yuan Q. Gastrointestinal immunopathology of food protein induced enterocolitis syndrome and other non-immunoglobulin E mediated food allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126: 516-523.

54. Berin MC. Advances in understanding immune mechanisms of food protein induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:478-481.
55. Baldwin S, Werther R, Hargrove A, Anagnostou A, Mehr, S. Food protein-induced enterocolitis syndrome to nuts. An increasing phenomenon. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:464-466.
56. Du YJ, Nowak-Węgrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):736-738.
57. Morais MB, Spolidoro JV, Vieira MC, Cardoso AL, Clark O, Nishikawa A, *et al.* Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-effective? *J Med Econ.* 2016;19(12):1207-1214.
58. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Panepinto JA, Foong RM, Bryan M, *et al.* The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for non-immunoglobulin E-mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):8.
59. Foong RX, Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Lozinsky AC, Reeve K, *et al.* Parental perception of their child's quality of life in children with non-IgE immunoglobulin E-mediated gastrointestinal allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(3):251-6.
60. Fox A, Bird JA, Fiocchi A, Knol J, Meyer R, Salminen S, *et al.* The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J.* 2019;12(5):100034.



Diretoria Plena (em processo de formação)

Triênio 2022/2024

PRESIDENTE:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º VICE-PRESIDENTE:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º VICE-PRESIDENTE:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

SECRETÁRIO GERAL:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º SECRETÁRIO:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:

Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

3º SECRETÁRIO:

Claudio Hoineff (RJ)

DIRETORIA FINANCEIRA:

Sidnei Ferreira (RJ)

2º DIRETORIA FINANCEIRA:

Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

3º DIRETORIA FINANCEIRA:

Donizetti Dimer Giambardino (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:

Marynea Silva do Vale (MA)

SUDESTE:

Marisa Lages Ribeiro (MG)

SUL:

Cristina Targa Ferreira (RS)

CENTRO-OESTE:

Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:

Jose Hugo Lins Pessoa (SP)

Marisa Lages Ribeiro (MG)

Marynea Silva do Vale (MA)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Wilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

SUPLENTE:

Anália Moraes Pimentel (PE)

Dolores Fernandez Fernandez (BA)

Rosana Alves (ES)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Sulim Abramovici (SP)

CONSELHO FISCAL

TITULARES:

Clea Rodrigues Leone (SP)

Licia Maria Oliveira Moreira (BA)

Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)

SUPLENTE:

Jocileide Sales Campos (CE)

Ana Marcia Guimaraes Alves (GO)

Gilberto Pascolat (PR)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:

Hélcio Villaza Simões (RJ)

COORDENAÇÃO ADJUNTA:

Ricardo do Rego Barros (RJ)

MEMBROS:

Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)

Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)

Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA

Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA

Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

DIRETOR:

Fabio Augusto de Castro Guerra (MG)

DIRETORIA ADJUNTA:

Sidnei Ferreira (RJ)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:

Gilberto Pascolat (PR)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Brito Filho (PB)

Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)

Anenisia Coelho de Andrade (PI)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)

Jocileide Sales Campos (CE)

Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA CIENTÍFICA

DIRETOR

Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva

GRUPOS DE TRABALHO

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Rosana Alves (ES)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP

Fernanda Luisa Ceragiolli Oliveira (SP)

Tulio Konstantyner (SP)

Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORN

Renato Soibelmann Procianny (RS)

Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPED

Werther Bronow de Carvalho (SP)

TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP

Claudio Leone (SP)

Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP

Hany Simon Júnior (SP)

Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA

Fábio Ancona Lopes (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Dirceu Solé (SP)

Clóvis Artur Almeida da Silva (SP)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS

Fábio Ancona Lopes (SP)

Dirceu Solé (SP)

Clóvis Artur Almeida da Silva (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

DIRETORA:

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

Paulo César Guimarães (RJ)

Cléa Rodrigues Leone (SP)

Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)

Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CAMP)

Virgínia Resende Silva Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

COORDENAÇÃO GERAL

Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO OPERACIONAL

Nilza Maria Medeiros Perin (SC)

Renata Dejtiar Waksman (SP)

MEMBROS

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

Marcia de Freitas (SP)

Nelson Grisard (SC)

Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Sidnei Ferreira (RJ)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:

Renato Soibelmann Procianny (RS)

MEMBROS:

Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Guilherme Bezerra Alves (PE)

Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)

Magda Lahorgue Nunes (RS)

Gisela Alves Pontes da Silva (PE)

Dirceu Solé (SP)

Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

EDITORES CIENTÍFICOS:

Clémax Couto Sant'Anna (RJ)

Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:

Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Angelica Maria Bickudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Claudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:

Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:

Rosana Alves (ES)

Suzy Santana Cavalcante (BA)

Ana Lucia Ferreira (RJ)

Silvia Wanick Sarinho (PE)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

COORDENAÇÃO:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Jose Hugo de Lins Pessoa (SP)

Jeferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:

Claudio Barsanti (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

REDE DA PEDIATRIA

COORDENADOR GERAL:

Rubem Couto (MT)

COORDENADORES:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

Luciana Rodrigues Silva (BA)

AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA

Ana Isabel Coelho Monteiro

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA

Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA

Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA

Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA

Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA

Anamaria Cavalcante e Silva

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL

Renata Belem Pessoa de Melo Seixas

ES - SOCIEDADE ESPIRITOSANTENSE DE PEDIATRIA

Roberta Paranhos Fragoso

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA

Marise Helena Cardoso Tófoli

MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO

Marynea Silva do Vale

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA

Cássio da Cunha Ibiapina

MS - SOCIEDADE DE PED. DO MATO GROSSO DO SUL

Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA

Paula Helena de Almeida Gattass Bumlai

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA

Wilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA

Maria do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO

Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ

Anenisia Coelho de Andrade

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Claudio Hoineff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE

Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA

Wilmerson Vieira da Silva

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA

Mareny Damasceno Pereira

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL

Sérgio Luis Amantéa

SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA

Nilza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA

Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA

Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Adolescência
- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infetologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Segurança
- Sono
- Suporte Nutricional
- Terapia Intensiva
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
-