

## **Caracterização clínica e epidemiológica de crianças sul-americanas diagnosticadas com alergia à proteína do leite de vaca: Uma revisão sistemática**

**Clinical and epidemiological characterization of south american children diagnosed with cow's milk protein allergy: A systematic review**

**Caracterización clínica y epidemiológica de niños sudamericanos con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca: Una revisión sistemática**

Recebido: 16/10/2025 | Revisado: 12/11/2025 | Aceitado: 13/11/2025 | Publicado: 15/11/2025

**Gustavo Souza Araujo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0758-542X>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: gustavo.araujo@aluno.uepa.br

**Tiago Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1657-2369>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: tiago.ribeiro@aluno.uepa.br

**Cilene Aparecida de Souza Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1170-6466>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: cilene@uepa.br

### **Resumo**

**Introdução:** A Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) é uma das alergias alimentares mais prevalentes na infância, apresentando múltiplas manifestações clínicas e diferentes formas de mediação imunológica, o que dificulta seu diagnóstico, sobretudo na Atenção Primária à Saúde. No Brasil, a escassez de dados epidemiológicos sobre APLV dificulta a elaboração de políticas públicas e estratégias eficazes de rastreio. **Objetivo:** O principal objetivo foi reunir e sintetizar dados disponíveis sobre a caracterização clínica e epidemiológica da alergia à proteína do leite de vaca. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, que teve como parâmetro o protocolo PRISMA e bases de dados. Foram incluídos estudos clínicos, comunitários, observacionais, coorte e transversais em crianças com 0 aos 23 meses e 29 dias residentes do Brasil. **Resultados:** A busca resultou em 5.044 registros, dos quais 4.564 foram triados após a remoção de duplicatas. Observou-se predomínio do sexo masculino (59,7%), e de manifestações gastrointestinais na apresentação clínica. O teste de provocação oral foi raramente aplicado, evidenciando limitações diagnósticas regionais. Esses achados caracterizam o perfil clínico e nutricional da APLV em lactentes latino-americanos. **Conclusão:** A revisão evidenciou que a APLV em lactentes latino-americanos é predominantemente não IgE-mediada, com produção científica concentrada no Brasil e desafios diagnósticos marcados pela baixa aplicação do Teste de Provocação Oral. A terapêutica com fórmulas extensamente hidrolisadas mostrou-se essencial, e a associação com distúrbios neuropsiquiátricos indica a necessidade de integrar o rastreio psicossocial ao manejo pediátrico.

**Palavras-chave:** Alergia alimentar; Alergia à proteína do leite de vaca; Atenção Primária à Saúde; Epidemiologia.

### **Abstract**

**Introduction:** Cow's Milk Protein Allergy (CMPA) is one of the most prevalent food allergies in childhood, presenting multiple clinical manifestations and different forms of immunological mediation, which makes its diagnosis difficult, especially in Primary Health Care. In Brazil, the scarcity of epidemiological data on CMPA hinders the development of public policies and effective screening strategies. **Objective:** The main objective was to gather and synthesize available data on the clinical and epidemiological characterization of cow's milk protein allergy. **Methodology:** This is a systematic review, using the PRISMA protocol and databases as parameters. Clinical, community, observational, cohort, and cross-sectional studies in children aged 0 to 23 months and 29 days living in Brazil were included. **Results:** The search yielded 5,044 records, of which 4,564 were screened after removing duplicates. There was a predominance of males (59.7%) and gastrointestinal manifestations in the clinical presentation. The oral food challenge test was rarely applied, highlighting regional diagnostic limitations. These findings characterize the clinical and nutritional profile of CMPA in Latin American infants. **Conclusion:** The review showed that CMPA in Latin American infants is predominantly non-IgE-mediated, with scientific production concentrated in Brazil and diagnostic

challenges marked by the low application of the Oral Food Challenge Test. Therapy with extensively hydrolyzed formulas proved essential, and the association with neuropsychiatric disorders indicates the need to integrate psychosocial screening into pediatric management.

**Keywords:** Food hypersensitivity; Milk hypersensitivity; Primary Health Care; Epidemiology.

### Resumen

**Introducción:** La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una de las alergias alimentarias más prevalentes en la infancia. Presenta múltiples manifestaciones clínicas y diferentes formas de mediación inmunológica, lo que dificulta su diagnóstico, especialmente en la Atención Primaria de Salud. En Brasil, la escasez de datos epidemiológicos sobre APLV dificulta el desarrollo de políticas públicas y estrategias de cribado eficaces. **Objetivo:** El objetivo principal fue recopilar y sintetizar los datos disponibles sobre la caracterización clínica y epidemiológica de la alergia a la proteína de la leche de vaca. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática, utilizando el protocolo PRISMA y bases de datos como parámetros. Se incluyeron estudios clínicos, comunitarios, observacionales, de cohorte y transversales en niños de 0 a 23 meses y 29 días residentes en Brasil. **Resultados:** La búsqueda arrojó 5.044 registros, de los cuales 4.564 fueron cribados tras la eliminación de duplicados. Se observó un predominio del sexo masculino (59,7%) y de manifestaciones gastrointestinales en la presentación clínica. La prueba de provocación alimentaria oral se aplicó en raras ocasiones, lo que pone de manifiesto las limitaciones diagnósticas regionales. Estos hallazgos caracterizan el perfil clínico y nutricional de la APLV en lactantes latinoamericanos. **Conclusión:** La revisión mostró que la APLV en lactantes latinoamericanos es predominantemente no mediada por IgE, con una producción científica concentrada en Brasil y dificultades diagnósticas marcadas por la baja aplicación de la prueba de provocación alimentaria oral. El tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas resultó esencial, y la asociación con trastornos neuropsiquiátricos indica la necesidad de integrar el cribado psicosocial en el manejo pediátrico.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad a los alimentos; Hipersensibilidad a la leche; Atención Primaria de Salud; Epidemiología.

## 1. Introdução

Alergias alimentares constituem, nas últimas décadas, um problema emergente de saúde pública infantil, com implicações clínicas, sociais e econômicas que ultrapassam o âmbito estritamente médico. A imaturidade do sistema imunológico nos primeiros anos de vida, somada às mudanças ambientais e alimentares contemporâneas, têm contribuído para o aumento da sensibilidade da população pediátrica a抗ígenos alimentares, gerando não apenas maior frequência de manifestações alérgicas, mas também elevação dos custos associados ao seu diagnóstico e manejo (Suratannon *et al.*, 2023).

Dentro do conjunto das alergias alimentares, a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) destaca-se tanto pela sua prevalência nas faixas etárias mais precoces quanto pela diversidade de apresentações clínicas, que variam desde manifestações cutâneas e gastrointestinais autolimitadas até reações anafiláticas potencialmente graves. As proteínas do leite, como as caseínas e as frações do soro, apresentam múltiplos epítopenos alergênicos e são capazes de induzir sensibilização a diferentes componentes proteicos simultaneamente, o que complica o reconhecimento clínico e contribui para a heterogeneidade observada nas séries epidemiológicas (Mehaudy *et al.*, 2022; Nocerino *et al.*, 2025).

Do ponto de vista imunopatológico, a APLV envolve mecanismos distintos — IgE-mediados, não IgE-mediados e fenótipos mistos — cuja expressão clínica depende da via de exposição, da maturação imunológica do hospedeiro e de fatores coadjuvantes como a composição da microbiota, a integridade das barreiras cutânea e intestinal e as exposições ambientais precoces. Enquanto as reações IgE-mediadas manifestam-se de forma imediata, com urticária, angioedema, vômitos e risco de anafilaxia, as formas não IgE-mediadas apresentam curso mais insidioso, com diarreia persistente, sangramento anorretal e perda ponderal, sendo frequentemente subdiagnosticadas na ausência do teste de provação oral (TPO), considerado o padrão-ouro diagnóstico (Berni Canani *et al.*, 2024; Ramsey; Berin, 2021).

O diagnóstico pelo teste de provação oral permanece como referência, mas sua complexidade, custo e risco de reações adversas reduzem sua aplicabilidade em muitos serviços, especialmente em contextos de recursos limitados. Esse cenário explica a heterogeneidade metodológica observada em estudos epidemiológicos, que frequentemente se baseiam em

autorrelato, sensibilização sorológica ou testes cutâneos, nem sempre confirmados por desafio alimentar, o que dificulta comparações entre populações e sínteses de evidências (Brozek *et al.*, 2022).

Além das implicações clínicas, a APLV impõe impacto relevante na qualidade de vida e na economia familiar e institucional, resultando em custos diretos — como aquisição de fórmulas hipoalergênicas, consultas e exames — e indiretos — como absenteísmo dos cuidadores e necessidade de acompanhamento multidisciplinar prolongado. Em países de baixa e média renda, essas cargas são ampliadas pelas barreiras de acesso a fórmulas e serviços especializados, evidenciando desigualdades no manejo da doença (Fong *et al.*, 2022; Oliveros *et al.*, 2024).

A heterogeneidade regional nas taxas de APLV e a escassez de estudos robustos em determinadas áreas do mundo representam um desafio metodológico e prático. A maior parte da literatura disponível é proveniente da Europa, América do Norte e parte da Ásia, enquanto a América Latina apresenta lacunas significativas na caracterização clínica detalhada, na estimativa de prevalência confirmada e em análises econômicas integradas (Hao; Wang; Ji, 2025; Nocerino *et al.*, 2025). Essa assimetria de conhecimento impede identificar diferenças reais em fatores de risco como práticas de aleitamento, exposição precoce a proteínas, taxas de cesariana, uso de antibióticos neonatais e perfis de microbiota, os quais podem modular a expressão clínica e a persistência da alergia em contextos socioeconômicos e culturais distintos.

No Brasil, os estudos ainda são pontuais e, em geral, restritos a séries regionais, faltando estimativas consolidadas comparáveis com outros países latino-americanos. Também são escassas as análises que integrem a caracterização clínica — tipo de reação, sintomas predominantes e gravidade — a aspectos epidemiológicos, como prevalência por faixa etária e sexo e fatores de risco, além de variáveis de manejo, como tipo de fórmula utilizada, tempo de exclusão e taxa de confirmação por TPO. Tal lacuna compromete a construção de políticas públicas e protocolos clínicos adaptados à realidade nacional e regional (Hendricx *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, a presente revisão sistemática tem por objetivo reunir e sintetizar dados disponíveis sobre a caracterização clínica e epidemiológica da alergia à proteína do leite de vaca, destacando diferenças entre o Brasil e outros países latino-americanos quanto a manifestações clínicas, fatores perinatais, práticas alimentares e métodos diagnósticos. Busca-se, com isso, fornecer uma base científica para identificar lacunas diagnósticas que possam orientar recomendações regionais e subsidiar políticas públicas e estratégias de atenção primária adaptadas ao contexto latino-americano. A expectativa é que a consolidação desses dados contribua para reduzir a heterogeneidade observada e otimizar o cuidado nutricional e clínico dessas crianças.

## 2. Metodologia

Fez-se uma pesquisa de natureza quantitativa (chegando à quantidade de 8 (oito) artigos) e, qualitativa em relação às discussões realizadas sobre os artigos realizados (Pereira *et al.*, 2018) num estudo bibliográfico (Snyder, 2019).

### 2.1 Delineamento da pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e da declaração PRISMA Protocols (LOCKWOOD, 2017). A revisão foi registrada no International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) com o identificador único CRD420251168524.

## 2.2 Estratégia de pesquisa

A questão norteadora foi construída a partir da estratégia PICO, tendo como população crianças diagnosticadas com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e como desfecho as características clínicas e epidemiológicas associadas. Considerou-se especificamente a faixa etária de até 23 meses e 29 dias, de modo a contemplar a população pediátrica de maior relevância para o diagnóstico e manejo da doença.

A busca bibliográfica foi realizada entre 2015 e 2025, abrangendo as bases de dados BVS, PubMed, SciELO, Web of Science, Embase e Scopus. Para garantir abrangência e consistência, foram empregados descritores controlados extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH), assim como termos livres, adaptados às especificidades de cada base.

A construção da estratégia incluiu combinações com operadores booleanos “AND” e “OR”, que permitiram articular termos relacionados à “hipersensibilidade ao leite”, “alergia à proteína do leite de vaca” e suas variações terminológicas em inglês, associados a conceitos de “epidemiologia clínica”, “validação diagnóstica” e “caracterização clínica”. Essa adaptação específica para cada base de dados buscou minimizar perdas de sensibilidade e aumentar a especificidade da busca. A estratégia de busca completa, detalhada por base de dados, está disponível na Tabela 1.

**Tabela 1** – Estratégia de busca detalhada por base de dados.

Base de dados	Estratégia de pesquisa
BVS	MH:(Hipersensibilidade a Leite) OR (Milk Hypersensitivity) OR (Hipersensibilidad a la Leche) OR (Alergia a Lacticínios) OR (Alergia a Laticínios) OR (Alergia a Leite) OR (Alergia a Leite de Vaca) OR (Alergia a Produtos do Leite) OR (Alergia a Proteína de Leite de Vaca) OR (Alergia a Proteína do Leite de Vaca) OR (Alergia a Proteínas de Leite de Vaca) OR (Alergia a Proteínas do Leite de Vaca) OR (Alergia ao Leite de Vaca) OR (Alergia à Proteína do Leite da Vaca) OR (Alergia às Proteínas de Leite de Vaca) OR (Alergia às Proteínas do Leite de Vaca) OR (Alergias a Leite de Vaca) OR (C20.543.480.370.500) OR (SP6.990.323.201.200) AND (Epidemiología Clínica) OR (Clinical Epidemiology) OR (Epidemiología Clínica) OR (SP5.312.109.297)
PubMed	(Milk Hypersensitivity[Mesh] OR "Milk Hypersensitivities" OR "Allergy, Milk" OR "Milk Allergies" OR "Hypersensitivity, Milk" OR "Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergy" OR "Allergy, Cow's Milk" OR "Cow Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergies" OR "Cows Milk Allergy" OR "Milk Allergy, Cow's" OR "Cow's Milk Protein Allergy") AND (Clinical Epidemiology[Mesh] OR "Reproducibility Of Result" OR "Of Result, Reproducibility" OR "Of Results, Reproducibility" OR "Result, Reproducibility Of" OR "Results, Reproducibility Of" OR "Reproducibility of Finding" OR "Finding Reproducibilities" OR "Finding Reproducibility" OR "Reproducibility of Findings" OR "Reliability and Validity" OR "Validity and Reliability" OR "Reliability of Results" OR "Reliability of Result" OR "Result Reliabilities" OR "Result Reliability" OR "Reliability (Epidemiology)" OR "Validity (Epidemiology)" OR "Validity of Results" OR "Validity of Result" OR "Result Validities" OR "Result Validity" OR "Face Validity" OR "Validity, Face" OR "Test-Retest Reliability" OR "Reliabilities, Test-Retest" OR "Reliability, Test-Retest" OR "Test Retest Reliability"))
SciELO	("Milk Hypersensitivity" OR "Milk Hypersensitivities" OR "Allergy, Milk" OR "Milk Allergies" OR "Hypersensitivity, Milk" OR "Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergy" OR "Allergy, Cow's Milk" OR "Cow Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergies" OR "Cows Milk Allergy" OR "Milk Allergy, Cow's" OR "Cow's Milk Protein Allergy") AND ("Clinical Epidemiology" OR "Reproducibility Of Result" OR "Of Result, Reproducibility" OR "Of Results, Reproducibility" OR "Result, Reproducibility Of" OR "Results, Reproducibility Of" OR "Reproducibility of Finding" OR "Finding Reproducibilities" OR "Finding Reproducibility" OR "Reproducibility of Findings" OR "Reliability and Validity" OR "Validity and Reliability" OR "Reliability of Results" OR "Reliability of Result" OR "Result Reliabilities" OR "Result Reliability" OR "Reliability

	(Epidemiology)" OR "Validity (Epidemiology)" OR "Validity of Results" OR "Validity of Result" OR "Result Validities" OR "Result Validity" OR "Face Validity" OR "Validity, Face" OR "Test-Retest Reliability" OR "Reliabilities, Test-Retest" OR "Reliability, Test-Retest" OR "Test Retest Reliability))
<b>Web of Science</b>	("milk hypersensitiv*" OR "milk allerg*" OR "cow* milk allerg*" OR "CMA" OR "APLV" OR "bovine milk allerg*" OR "dairy allerg*" OR "milk protein allerg*" OR "milk induced allerg*" OR "milk related allerg*" OR "milk intoleran*" OR "lactose intoleran*" OR "cow milk protein*" OR "casein allerg*" OR "whey protein allerg*" OR "milk sensitiv*" OR "IgE milk" OR "non-IgE milk" OR "food allerg* milk" OR "infant milk allerg*" OR "pediatric milk allerg*" OR "childhood milk allerg*") AND ("clinical epidemiolog*" OR "epidemiolog* stud*" OR "epidemiolog* method*" OR reproducibil* OR reliab* OR valid* OR "psychometric*" OR "measurement propert*" OR "test-retest" OR "validation stud*" OR "instrument validation" OR "questionnaire validation" OR "scale validation" OR "diagnostic accuracy" OR "sensitivity and specificit*" OR "ROC curve" OR "receiver operating characteristic" OR "predictive value" OR "likelihood ratio" OR "clinical utility" OR "feasibility stud*" OR "responsiveness" OR "internal consistency" OR "cronbach* alpha" OR "factor analysis" OR "item response theory" OR "IRT" OR "rasch" OR "coefficient alpha" OR "inter-rater" OR "intra-rater" OR "agreement" OR "concordance" OR "kappa" OR "intraclass correlation" OR "ICC" OR "measurement error" OR "standard error of measurement" OR "SEM" OR "minimal important change" OR "MIC" OR "minimal detectable change" OR "MDC" OR "construct validit*" OR "criterion validit*" OR "content validit*" OR "face validit*" OR "concurrent validit*" OR "predictive validit*")
<b>Scopus</b>	(("Milk Hypersensitivity" OR "Milk Hypersensitivities" OR "Allergy, Milk" OR "Milk Allergies" OR "Hypersensitivity, Milk" OR "Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergy" OR "Allergy, Cow's Milk" OR "Cow Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergies" OR "Cows Milk Allergy" OR "Milk Allergy, Cow's" OR "Cow's Milk Protein Allergy") AND ("ClinicalEpidemiology" OR "Reproducibility Of Result" OR "Of Result, Reproducibility" OR "Of Results, Reproducibility" OR "Result, Reproducibility Of" OR "Results, Reproducibility Of" OR "Reproducibility of Finding" OR "Finding Reproducibilities" OR "Finding Reproducibility" OR "Reproducibility of Findings" OR "Reliability and Validity" OR "Validity and Reliability" OR "Reliability of Results" OR "Reliability of Result" OR "Result Reliabilities" OR "Result Reliability" OR "Reliability (Epidemiology)" OR "Validity (Epidemiology)" OR "Validity of Results" OR "Validity of Result" OR "Result Validities" OR "Result Validity" OR "Face Validity" OR "Validity, Face" OR "Test-Retest Reliability" OR "Reliabilities, Test-Retest" OR "Reliability, Test-Retest" OR "Test Retest Reliability")))
<b>Embase</b>	(('milk hypersensitivity'/de OR 'milk allergy'/de OR 'cow milk allergy'/de OR ('cow*' NEAR/3 milk NEAR/3 allerg* OR hypersensitiv*)) OR ('milk NEAR/3 (allerg* OR hypersensitiv*)') OR 'APLV' OR 'cow milk protein allergy') AND ('reproducibility'/de OR 'reliability'/de OR 'validity'/de OR 'test retest reliability'/de OR 'clinical epidemiology'/de OR ('reproducib*' OR reliab* OR valid*) OR ('test-retest' NEAR/3 reliab*) OR ('face validity' OR 'predictive validity' OR 'concurrent validity'))

Fonte: Elaborado pelos Autores.

### 2.3 Seleção de estudos

Os estudos obtidos da busca nas bases foram exportados para o software *Rayyan*, onde se procedeu uma avaliação inicial de forma independente por dois pesquisadores (G.S.A) e T.R.N), seguida da exclusão de todas as duplicatas e da análise dos títulos e resumos dos estudos restantes. As eventuais divergências em relação à seleção dos estudos foram julgadas por um terceiro pesquisador (C.A.S.M). A seguir, dois pesquisadores (G.S.A, T.R.N) realizaram a leitura na íntegra dos artigos incluídos na primeira etapa.

## 2.4 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos artigos publicados integralmente, em acesso gratuito, nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados entre 2015 e 2025 e contemplassem crianças com diagnóstico de APLV até 23 meses e 29 dias. Não houve restrição quanto ao delineamento metodológico, desde que o estudo apresentasse dados clínicos e/ou epidemiológicos pertinentes. Foram excluídos estudos duplicados, aqueles que não se enquadram nos critérios de idade ou diagnóstico, bem como trabalhos com resultados incongruentes ao escopo da pesquisa.

## 2.5 Processo de coleta de dados

A extração de dados foi conduzida por três pesquisadores de forma independente, utilizando uma planilha padronizada elaborada no Microsoft Excel® 2019. Foram coletadas variáveis relativas ao perfil demográfico (idade, sexo), dados obstétricos (parto vaginal, prematuridade), práticas alimentares (aleitamento materno, uso de fórmulas, aleitamento misto), manifestações clínicas (gastrointestinais, dermatológicas, respiratórias), estratégias de manejo nutricional (tipo de fórmula empregada) e dados diagnósticos (realização e resultado do teste de provação oral — TPO). Essa sistematização permitiu organizar os achados e favorecer uma análise comparativa entre os diferentes estudos.

## 2.6 Riscos

Por se tratar de uma revisão de literatura baseada em dados secundários, não houve envolvimento direto de seres humanos, eliminando riscos éticos relacionados à participação de indivíduos. O principal risco identificado foi a possibilidade de inconsistências metodológicas ou de relato nos estudos primários, o que poderia influenciar a robustez das conclusões. Para mitigar esse risco, foi realizada uma busca ampla, criteriosa e independente, privilegiando fontes reconhecidas e avaliando criticamente cada artigo incluído.

## 2.7 Benefícios

Este trabalho oferece uma síntese abrangente do conhecimento atual sobre as características clínicas e epidemiológicas da APLV em crianças menores de dois anos, subsidiando a prática clínica, a elaboração de protocolos de manejo e a formulação de políticas públicas em saúde infantil, além de proporcionar aos pesquisadores envolvidos uma experiência formativa e de consolidação acadêmica.

## 2.8 Análise de risco de viés

As ferramentas de avaliação crítica Joanna Briggs Institute (JBI) foram desenvolvidas com a finalidade de avaliar a qualidade metodológica de cada estudo incluído nas revisões sistemáticas e determinar até que ponto o estudo foi influenciado pela possibilidade de viés em seu desenho, condução e análise.

Dado que nesta pesquisa foram incluídos apenas estudos de coorte (7) e transversais (1), foram utilizadas ferramentas para avaliação de crítica de viés da JBI para os respectivos tipos de estudo.

As ferramentas de avaliação crítica da JBI de estudos de coorte e transversal contam, respectivamente, com 11 e 8 perguntas, as quais são atribuídas Y - Sim, N - Não, UN - Não está claro e NA - Não aplicável. Sendo que a qualidade metodológica foi categorizada como “Baixa” quando o estudo obteve até três respostas “Sim” para os itens avaliados; “Moderada” quando o estudo obteve cinco ou seis respostas “Sim”; e “Alta” quando o estudo atingiu sete ou mais respostas “Sim”.

**Quadro 1** - Ferramenta de avaliação crítica de estudos de coorte desenvolvida pelo grupo de estudo JBI.

Estudo	Verdecia et al	Calle et al	Martins et al.	Assis et al.	Vasconcelos et al.	Cruchet et al.	Faria et al.
<b>Were the two groups similar and recruited from the same population?</b>	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
<b>Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?</b>	Y	UN	Y	UN	Y	UN	Y
<b>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</b>	Y	Y	Y	N	N	Y	N
<b>Were confounding factors identified?</b>	N	N	Y	Y	Y	Y	Y
<b>Were strategies to deal with confounding factors stated?</b>	N	N	Y	Y	Y	N	N
<b>Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?</b>	N	Y	UN	Y	Y	Y	Y
<b>Were the outcomes measured in a valid and reliable way?</b>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<b>Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?</b>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<b>Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up describe and explored?</b>	Y	N	N	N	Y	N	Y
<b>Were strategies to address incomplete follow up utilized?</b>	N	N	Y	N	N	Y	N
<b>Was appropriate statistical analysis used?</b>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<b>Total</b>	7	6	8	7	9	8	8
<b>Qualidade</b>	Alta	Moderada	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

Fonte: Elaborado pelos Autores.

**Quadro 2** - Ferramenta de avaliação crítica de estudos transversais desenvolvida pelo grupo de estudo JBI.

Estudo	Frizzo et al.
<b>Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?</b>	Y
<b>Were the study subjects and the setting described in detail?</b>	Y
<b>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</b>	Y

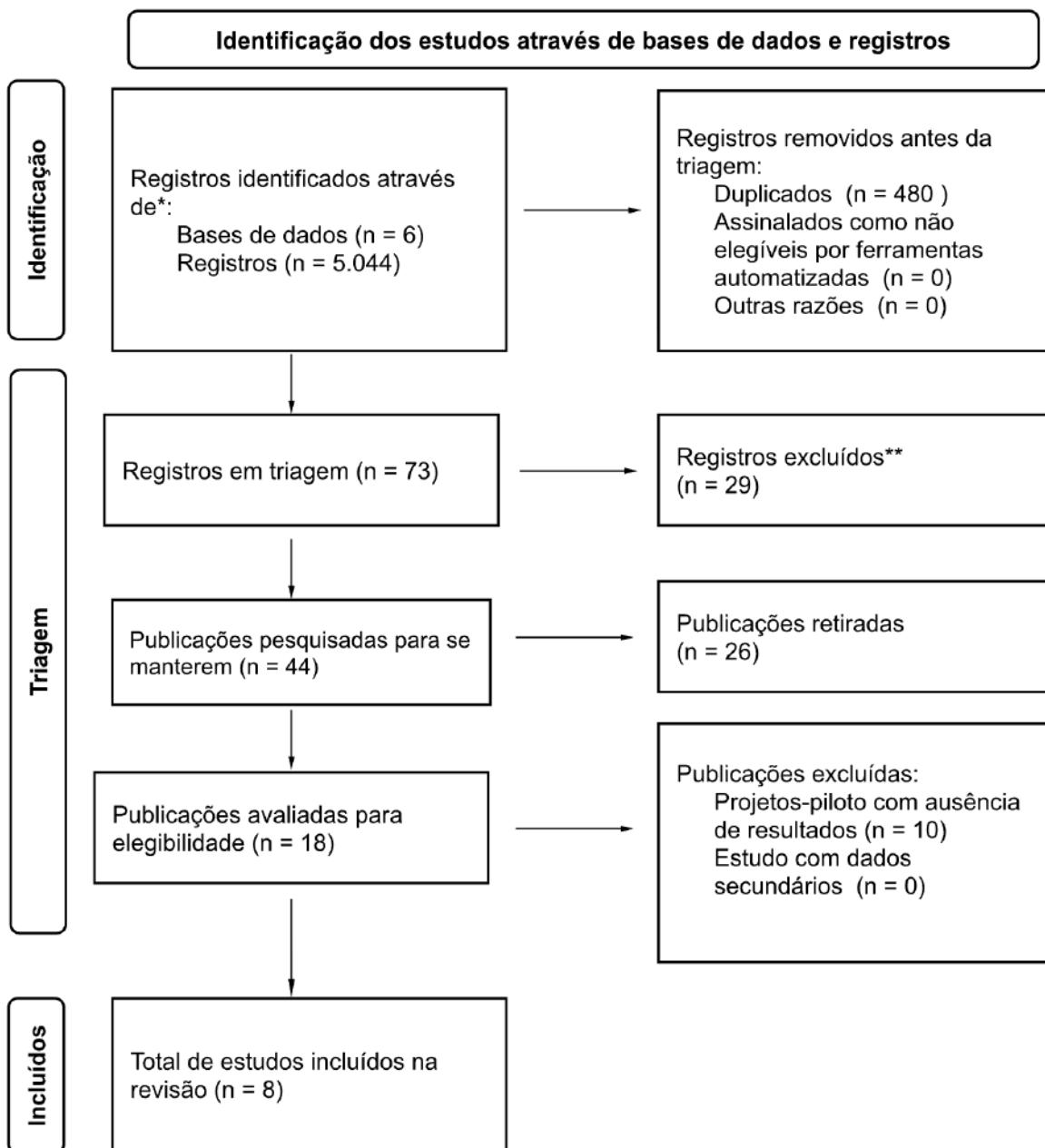
<b>Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?</b>	Y
<b>Were confounding factors identified?</b>	Y
<b>Were strategies to deal with confounding factors stated?</b>	UN
<b>Were the outcomes measured in a valid and reliable way?</b>	Y
<b>Was appropriate statistical analysis used?</b>	Y
<b>Total</b>	7
<b>Qualidade</b>	Alta

Fonte: Elaborado pelos Autores.

### 3. Resultados e Discussão

O processo de busca nas seis bases de dados eletrônicas resultou inicialmente em 5.044 registros. Após a exclusão de 480 duplicatas, restaram 4.564 registros para a triagem de títulos e resumos. Nessa etapa, 4.491 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, o que deixou 73 publicações potencialmente relevantes. Após a leitura integral, 18 estudos foram avaliados em profundidade, dos quais 8 atenderam integralmente aos critérios de inclusão e compuseram a amostra final desta revisão sistemática. O processo de identificação, triagem e seleção dos estudos está ilustrado no fluxograma PRISMA (Figura 1), que resume graficamente cada etapa do percurso até a inclusão final dos artigos.

**Figura 1 - Fluxograma do estudo de revisão.**



Fonte: Elaborado pelos Autores.

A seguir, a Tabela 2 apresenta os dados das características gerais dos estudos, como título, país, ano de publicação e tipo do estudo.

**Tabela 2** - Características gerais dos estudos incluídos.

Autor	Título	País	Anos de publicação	Tipo de estudo
<b>Verdecia et al</b>	Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca	Cuba	2024	Coorte
<b>Calle et al</b>	Clinical characteristics, laboratory findings, and tolerance acquisition in infants with cow's milk protein allergy in a private center in Lima, Peru for the period 2021–2022	Peru	2024	Coorte
<b>Martins et al.</b>	Factors Associated with Weaning in Infants with Cow's Milk Allergy: A Cohort Study	Brasil	2024	Transversal
<b>Assis et al.</b>	Growth of infants with gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy	Brasil	2022	Coorte
<b>Vasconcelos et al.</b>	Outcomes and factors associated with tolerance in infants with non-IgE-mediated cow's milk allergy with gastrointestinal manifestations	Brasil	2024	Coorte
<b>Cruchet et al.</b>	Prevalence of Cow's Milk Allergy in Infants from an Urban, Low-Income Population in Chile: A Cohort Study	Chile	2025	Coorte
<b>Faria et al.</b>	Real-life data on the effectiveness of extensively hydrolyzed protein-based formula and amino acid-based formula in regaining weight and height in infants on a cow's milk protein elimination diet	Brasil	2023	Coorte
<b>Frizzo et al.</b>	Evaluation of the complementary feeding practices, dietary intake, and nutritional status of infants on a cow's milk protein elimination diet	Brasil	2022	Coorte

Fonte: Elaborado pelos Autores.

A Tabela 3, disposta em seguida, apresenta os dados condensados a respeito das intervenções analisadas na presente revisão sistemática.

**Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos incluídos.**

Autor	Tamanho da amostra	Homens (n)	Mulheres (n)	Partos vaginais (n)	Partos prematuros (n)	Receberam leite materno (n)	Receberam fórmulas (n)	Receberam aleitamento misto (n)	Fizeram uso de aleitamento materno exclusivo (n)	Manifestações gastrointestinais (n)
Verdecia et al.	10	4	6	5	-	4	8	2	2	7
Calle et al	64	39	25	20	1	-	-	31	33	58
Martins et al.	30	-	-	-	-	17	-	-	10	27
Assis et al.	116	64	52	-	18	116	98	18	18	49
Vasconcelos et al.	82	41	41	-	41	-	69	-	-	63
Cruchet et al.	27	14	13	18	0	-	-	-	23	23
Faria et al.	33	20	13	-	6	4	33	-	4	33
Frizzo et al.	96	54	42	32	9	26	90	26	0	-

Fonte: Elaborado pelos Autores.

**Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos incluídos (continuação).**

Autor	Diarreia (n)	Sangue nas fezes (n)	Vômitos (n)	Manifestações dermatológicas	Manifestações respiratórias	Em uso de fórmula (n)	Em uso de fórmula de aminoácidos livres (n)	Em uso de fórmula com proteína do leite extensamente hidrolisada (n)	Em uso de fórmula com proteína de soja (n)	TPO +	TPO -
Verdecia et al	7	-	4	6	-	-	-	-	-	-	-
Calle et al	28	-	1	7	2	-	-	-	-	-	-
Martins et al.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Assis et al.	49	47	24	27	7	98	48	31	-	-	-
Vasconcelos et al.	28	63	18	-	-	53	20	23	10	18	64
Cruchet et al.	4	5	23	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Faria et al.</b>	5	5	3	4	2	33	16	17	4	7	26
<b>Frizzo et al.</b>	-	-	-	-	-	90	47	36	6	-	-

Fonte: Elaborado pelos Autores.

### 3.1 Caracterização geral dos estudos incluídos

Os oito estudos selecionados, provenientes do Brasil, Chile, Peru e Cuba, contemplaram uma coorte final de 458 crianças com idade entre 0 e 23 meses e 29 dias, diagnosticadas com APLV. O tamanho das amostras individuais variou consideravelmente, desde uma série de 10 casos em um estudo cubano até uma coorte de 116 lactentes em um centro brasileiro, refletindo a diversidade de contextos de pesquisa e atendimento na América Latina.

### 3.2 Perfil demográfico e obstétrico

A análise do perfil demográfico revelou um predomínio consistente do sexo masculino na população estudada. Dentre os 7 estudos que reportaram essa variável, foram identificados 236 meninos (59,7%) e 159 meninas (40,3%) em uma amostra parcial de 395 crianças, estabelecendo uma razão de masculinidade de aproximadamente 1,5:1. Em relação aos fatores perinatais, a prematuridade foi documentada em 5 estudos, somando 75 casos (16,4% da amostra total), enquanto o parto vaginal foi reportado em 4 estudos, totalizando 75 casos. Estes achados sugerem que, embora não sejam variáveis universalmente reportadas, os fatores perinatais mantêm relevância no perfil epidemiológico da APLV na região.

### 3.3 Padrões de aleitamento e exposição alimentar precoce

As práticas alimentares iniciais demonstraram um padrão complexo de exposição a antígenos. O aleitamento materno exclusivo foi reportado em 7 estudos, abrangendo 90 lactentes (19,7% da amostra total). De forma mais abrangente, 199 crianças (43,4%) receberam leite materno em alguma modalidade, conforme documentado em 6 estudos. Contudo, a exposição precoce a fórmulas lácteas convencionais foi significativa, com 298 crianças (65,1%) tendo recebido esse tipo de alimento antes do diagnóstico definitivo, de acordo com dados de 5 estudos. A prática do aleitamento misto (combinação de leite materno e fórmula) foi explicitamente registrada em 3 estudos, envolvendo 77 lactentes.

### 3.4 Manejo nutricional pós-diagnóstico

O manejo dietético após a confirmação diagnóstica mostrou uma nítida dependência de fórmulas especializadas. No momento da avaliação clínica, 274 crianças estavam em uso de alguma fórmula terapêutica, conforme documentado em 4 estudos. A distribuição por tipo de fórmula especializada revelou preferências terapêuticas distintas: as fórmulas extensamente hidrolisadas foram utilizadas por 107 pacientes, as fórmulas de aminoácidos livres por 131 crianças, e as fórmulas à base de proteína de soja por 20 lactentes. Esta distribuição reflete a gravidade variável das apresentações clínicas e as disponibilidades locais de diferentes opções terapêuticas.

### 3.5 Caracterização das manifestações clínicas

O espectro de manifestações clínicas confirmou o caráter sistêmico da APLV, com predomínio esmagador das manifestações gastrointestinais. Estas constituíram o grupo de sintomas mais prevalente e consistentemente reportado, afetando 260 crianças (56,8% da amostra total) em 7 estudos. A diarreia foi identificada como um sintoma proeminente em 5 estudos,

afetando 93 pacientes. A presença de sangue nas fezes, um marcador clássico de condições como a proctocolite alérgica, foi documentada em 4 estudos, totalizando 120 casos. Os vômitos também foram frequentes, reportados em 5 estudos e afetando 73 lactentes.

Manifestações dermatológicas foram o segundo conjunto de manifestações mais comum, porém com frequência significativamente menor que as gastrointestinais. Cinco estudos relataram sintomas cutâneos, como eczema atópico e urticária, somando 44 casos (9,6% da amostra total).

Finalmente, manifestações respiratórias apresentaram a menor frequência entre as manifestações sistêmicas, sendo reportadas em apenas 3 estudos e totalizando 11 casos (2,4% da amostra total).

### **3.6 Confirmação diagnóstica por teste de provação oral (TPO)**

O teste de provação oral (TPO), considerado padrão-ouro para o diagnóstico de APLV, foi escassamente utilizado na amostra estudada. Apenas dois estudos trouxeram dados quantitativos sobre sua aplicação: um reportou 25 TPOs positivos (confirmando o diagnóstico de APLV), enquanto outro registrou 90 TPOs negativos (indicando aquisição de tolerância ou exclusão do diagnóstico). A maioria dos estudos baseou-se em critérios clínicos, testes cutâneos ou exames laboratoriais para estabelecer o diagnóstico, evidenciando a heterogeneidade metodológica e as limitações práticas para implementação do padrão-ouro na rotina clínica da região.

### **3.7 Síntese dos achados**

Os oito estudos latino-americanos incluídos nesta revisão demonstram consistentemente que a APLV em lactentes e crianças menores de dois anos caracteriza-se por um predomínio do sexo masculino, manifestações clínicas predominantemente gastrointestinais, e um impacto significativo nas práticas alimentares, com alta dependência de fórmulas especializadas para seu manejo. A confirmação diagnóstica por TPO mostrou-se limitada e restrita a poucos centros, refletindo desafios na padronização diagnóstica na região. Esses achados sintetizam o cenário clínico e nutricional da APLV em lactentes latino-americanos, estabelecendo a base para a discussão comparativa e crítica apresentada a seguir.

### **3.8 Discussão**

A presente revisão sistemática surgiu da necessidade de consolidar o panorama da Alergia à Proteína do Leite de Vaca na América Latina, uma condição que, conforme exposto na introdução, extrapola o espectro clínico individual e representa um problema de saúde pública pediátrica com impacto nutricional, social e econômico significativos. Os achados obtidos nesta revisão reforçam a complexidade da APLV e evidenciam desafios diagnósticos e terapêuticos específicos do contexto latino-americano.

### **3.9 Complexidade fenotípica**

A distribuição geográfica dos resultados revelou uma concentração inegável (cinco de oito estudos) no Brasil, confirmado a escassez de dados robustos em outras nações latino-americanas. A análise demográfica mostrou predomínio masculino (60,9%) e uma taxa média de prematuridade de 12%. Este dado é crucial, pois a imaturidade da barreira intestinal em lactentes prematuros cria uma vulnerabilidade significativa. Essa predisposição pode ser diretamente correlacionada com o aumento da incidência de fenótipos não IgE-mediados da APLV, nos quais o dano à integridade da mucosa intestinal é o mecanismo patológico central, favorecendo o desenvolvimento das manifestações clínicas observadas nas séries latino-americanas.

A prevalência global da APLV, embora variando entre regiões, impõe uma carga de doença consistente. Estudos populacionais em lactentes chineses (Yang *et al.*, 2019), por exemplo, utilizaram o Teste de Provocação Oral (TPO) como padrão-ouro para confirmar a APLV, estabelecendo a relevância da condição no cenário asiático. Este achado contrasta com o perfil majoritariamente IgE-mediado (reações cutâneas agudas) frequentemente relatado em coortes como a turca (Doğruel *et al.*, 2016), que aborda o fenótipo mais clássico.

No entanto, o maior desafio diagnóstico reside no espectro não IgE-mediado, que se caracteriza por sintomas gastrointestinais insidiosos e de início tardio. A coorte de Santiago, Chile (Cruchet *et al.*, 2025) – incluída nesta revisão – em uma população urbana de baixa renda, ilustra essa complexidade ao encontrar 100% dos casos de APLV com fenótipo não IgE-mediado, apresentando quadros crônicos como vômitos, dermatite e cólicas. De forma ainda mais crítica, a Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (SEIPA), uma forma aguda e potencialmente grave de APLV não IgE-mediada, foi investigada em crianças suecas (Ullberg; Fech-Bormann; Fagerberg, 2021).

Neste estudo, o leite de vaca foi um dos principais desencadeantes da SEIPA, e a quase total ausência de sensibilização IgE específica reforça a limitação dos testes laboratoriais e a necessidade imperiosa de um diagnóstico baseado estritamente na história clínica e no TPO. A coexistência desses fenótipos (IgE vs. não IgE) em escala global exige que a abordagem clínica seja flexível, abandonando a rigidez de sintomas clássicos em favor de uma alta suspeição perante qualquer manifestação gastrointestinal, cutânea ou respiratória atípica em lactentes (Ullberg; Fech-Bormann; Fagerberg, 2021).

### **3.10 Ferramentas diagnósticas e limitações regionais**

O TPO, embora padrão-ouro, é oneroso e logicamente complexo, o que pode levar a um superdiagnóstico baseado apenas em relatos ou a um subdiagnóstico por falta de confirmação. A necessidade de uma ferramenta de triagem para otimizar o fluxo de pacientes para o diagnóstico confirmatório é evidente, especialmente em contextos de atenção primária. Neste ponto, o Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) se destaca. Sua avaliação em crianças indianas (Prasad *et al.*, 2018) demonstrou ser um instrumento útil para o rastreio, auxiliando na suspeição clínica em ambientes com escassez de recursos.

Mais do que apenas uma ferramenta diagnóstica, o CoMiSS demonstrou ter valor no monitoramento terapêutico: o estudo de intervenção de Dupont et al. (2016), ao avaliar uma fórmula espessada de caseína extensamente hidrolisada (eHCF) em lactentes com APLV, observou uma redução significativa no CoMiSS após 4 meses de uso. Esta correlação entre a diminuição do escore e a tolerância/eficácia da dieta de exclusão transforma o CoMiSS em uma métrica valiosa para a gestão longitudinal da APLV, permitindo que clínicos avaliem a resposta ao tratamento de forma semi-quantitativa e documentada.

### **3.11 Impactos nutricionais e psicossociais**

O manejo da APLV, centrado na dieta de exclusão, carrega uma série de riscos que vão além da simples substituição de nutrientes. O estudo conduzido no Reino Unido (Maslin *et al.*, 2016) demonstrou que crianças em dieta de exclusão de leite de vaca apresentavam uma variedade dietética geral significativamente menor em comparação com controles. Este achado levanta preocupações que vão além das deficiências clássicas de Cálcio e Vitamina D, indicando uma restrição alimentar generalizada que compromete a diversidade micro e macronutricional, e que, em última análise, pode impactar o crescimento.

Neste sentido, a importância da terapia nutricional especializada é sublinhada pela pesquisa de Dupont *et al.* (2016), que confirmou que o uso de uma fórmula eHCF (padrão ouro para tratamento) não apenas resultou em 100% de tolerância nos pacientes, mas também garantiu um crescimento adequado (escores Z de peso e altura estáveis). Este resultado é crucial para mitigar a preocupação dos pais e clínicos sobre a adequação nutricional durante a fase de exclusão.

Além das repercussões nutricionais, a dimensão mais crítica e frequentemente negligenciada da APLV reside no seu impacto neuropsiquiátrico. O estudo de Topal *et al.* (2016) revela uma correlação perturbadora: crianças pré-escolares com APLV apresentaram uma frequência significativamente maior de distúrbios psiquiátricos em comparação com controles saudáveis, incluindo Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtorno Opositivo Desafiador (TOD) e Transtorno de Apego.

É plausível que a tríade composta pela cronicidade dos sintomas gastrointestinais (especialmente nas formas não IgE-mediadas), o estresse parental associado à restrição dietética rigorosa (Maslin *et al.*, 2016) e as interações biológicas complexas entre o eixo intestino-cérebro-imune contribua para esta desregulação neurocomportamental. Esta correlação eleva a APLV de uma simples alergia alimentar a uma condição que exige rastreio psiquiátrico e suporte familiar como parte integrante do manejo multidisciplinar.

#### 4. Conclusão

Este estudo cumpriu o objetivo de caracterizar e sintetizar a evidência sobre a Alergia à Proteína do Leite de Vaca na América Latina. A análise dos oito estudos incluídos revelou um quadro clínico regional dominado pelo fenótipo não IgE-mediado e confirmou uma assimetria na produção científica, concentrada de forma expressiva no Brasil. Os achados demonstram que a APLV impõe desafios diagnósticos e de manejo que exigem a manutenção do rigor no Teste de Provocação Oral e a utilização de ferramentas clínicas como o CoMiSS no acompanhamento longitudinal dos lactentes.

Além disso, a correlação dos dados com a literatura internacional reforça que a terapêutica de exclusão, baseada em Fórmulas Extensamente Hidrolisadas, é fundamental para garantir o crescimento adequado, ao mesmo tempo que adverte sobre os riscos inerentes à redução da variedade dietética. Esta síntese finaliza o ciclo de investigação iniciado na introdução sobre a complexidade imunopatológica da APLV, ao salientar a dimensão mais crítica: a associação da condição com distúrbios neuropsiquiátricos sinaliza que a APLV funciona como um fator de risco psicossocial, exigindo que o manejo pediátrico seja urgentemente ampliado para incluir o rastreio da saúde mental e o suporte familiar.

Apesar de sua contribuição, o trabalho reconhece limitações cruciais inerentes à natureza da evidência primária na região, destacando-se a heterogeneidade metodológica e a baixa representatividade de estudos de base populacional, o que impede a determinação de uma taxa de prevalência latino-americana consolidada. Desta forma, é fundamental que novos estudos se dediquem à validação de biomarcadores que simplifiquem o diagnóstico das formas não IgE-mediadas, reduzindo a dependência do TPO. Além disso, a relevância da comorbidade psiquiátrica exige que trabalhos futuros investiguem ativamente os mecanismos do eixo intestino-cérebro-imune na APLV e as intervenções psicossociais necessárias na região, convertendo as implicações teóricas em diretrizes práticas para o cuidado integral da criança com APLV e sua família.

#### Referências

- Assis, P. P. et al. (2022). Growth of infants with gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy. *Revista de Nutrição*. 35.
- Berni Canani, R. et al. (2024). Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy*. 79(6), 1485–500. <https://doi.org/10.1111/all.16092>.
- Brozek, J. L. et al. (2022). World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update XIV; Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*. 15(4). <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100646>.
- Calle, C. G. et al. (2024). Clinical characteristics, laboratory findings, and tolerance acquisition in infants with cow's milk protein allergy in a private center in Lima, Peru for the period 2021–2022. *Immunity, Inflammation and Disease*. 12(4), e1246. <https://doi.org/10.1002/iid3.1246>.
- Cruchet, S. et al. (2025). Prevalence of Cow's Milk Allergy in Infants from an Urban, Low-Income Population in Chile: A Cohort Study. *Nutrients*. 17(11). <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/11/1859>.

- Doğruel, D. et al. (2016). Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 169(3), 171–80. <https://doi.org/10.1159/000444639>.
- Dupont, C. et al. (2016). Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatrics*. 16(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0637-3>.
- Faria, D. et al. (2023). Real-life data on the effectiveness of extensively hydrolyzed protein-based formula and amino acid-based formula in regaining weight and height in infants on a cow's milk protein elimination diet. *Allergologia et Immunopathologia*. 51, 177–83.
- Fong, A. T. et al. (2022). The Economic Burden of Food Allergy: What We Know and What We Need to Learn. *Current Treatment Options in Allergy*. 9(3), 169–86. <https://doi.org/10.1007/s40521-022-00306-5>.
- Frizzo, J. et al. (2022). Evaluation of the complementary feeding practices, dietary intake, and nutritional status of infants on a cow's milk protein elimination diet. *Jornal de Pediatria*. 98(3), 256–63. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755721000991>.
- Hao, L., Wang, S. & Ji, W. (2025). Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 34(3), 298–307. [https://doi.org/10.6133%2fapjcn.202506\\_34\(3\).0004](https://doi.org/10.6133%2fapjcn.202506_34(3).0004).
- Hendricx, F. et al. (2024). Regional differences in diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Pediatr*. 67(11), 601–7. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.01550>.
- Lockwood, C. et al. (2017). Systematic reviews of qualitative evidence. *Joanna Briggs Institute reviewer's manual* [Internet]. Adelaide: The Joanna Briggs Institute.
- Martins, T. G. et al. (2024). Factors Associated with Weaning in Infants with Cow's Milk Allergy: A Cohort Study. *Breastfeeding Medicine*. 20(1), 65–72. <https://doi.org/10.1089/bfm.2024.0108>.
- Maslin, K. et al. (2016). Dietary variety and food group consumption in children consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatric Allergy and Immunology*. 27(5), 471–7. <https://doi.org/10.1111/pai.12573>.
- Mehaudy, R. et al. (2022). Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Archivos argentinos de pediatría*. 120(3), 200–6. [http://europepmc.org/abstract/MED/35533123](https://europepmc.org/abstract/MED/35533123).
- Montero Verdecia, D. E. et al. (2024). Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Multimed*. 28.
- Nocerino, R. et al. (2025). The Burden of Cow's Milk Protein Allergy in the Pediatric Age: A Systematic Review of Costs and Challenges. *Healthcare*. 13(8). <https://www.mdpi.com/2227-9032/13/8/888>.
- Oliveros, L. V. et al. (2024). Managing cow's milk protein allergy during the 2022 formula shortage: decision-making among pediatric healthcare providers. *Frontiers in Allergy*. vol. 5. <https://www.frontiersin.org/journals/allergy/articles/10.3389/falgy.2024.1359103>.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodología da pesquisa científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Ramsey, N. & Berin, M. C. (2021). Pathogenesis of IgE-mediated food allergy and implications for future immunotherapeutics. *Pediatric Allergy and Immunology*. 32(7), 1416–25. <https://doi.org/10.1111/pai.13501>.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*. 104, 333–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>.
- Suratannon, N. et al. (2023). Cost-effectiveness of therapeutic infant formulas for cow's milk protein allergy management. *Frontiers in Nutrition*. vol. 10-2023. <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1099462>.
- Topal, E et al. (2016). Psychiatric disorders and symptoms severity in pre-school children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 44(5):445-9. doi: 10.1016/j.aller.2016.03.001.
- Ullberg, J., Fech-Bormann, M. & Fagerberg, U. L. (2021). Clinical presentation and management of food protein-induced enterocolitis syndrome in 113 Swedish children. *Allergy*. 76(7), 2115–22. <https://doi.org/10.1111/all.14784>.
- Vasconcelos, P. S. P. et al. (2024). Outcomes and factors associated with tolerance in infants with non-IgE-mediated cow's milk allergy with gastrointestinal manifestations. *Jornal de Pediatria*. 100(1), 40–5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755723001006>.
- Yang, M. et al. (2019). Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 43(6), 803–8. <https://doi.org/10.1002/jpen.1472>.