



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

Luma Pires de Oliveira

**PREMATURIDADE E ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2025

Luma Pires de Oliveira

**PREMATURIDADE E ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Magnólia Magalhães de Carvalho.

SALVADOR

2025

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	OBJETIVOS	6
2.1	Geral	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1	Sistema imune em recém-nascidos prematuros e a termo	7
3.2	Fisiopatologia das reações alérgicas alimentares	8
3.3	APLV em recém-nascidos nascidos a termo	10
3.4	Particularidades da APLV em recém-nascidos prematuros	12
4	METODOLOGIA.....	15
4.1	Desenho do estudo	15
4.2	Amostra a ser estudada, critérios de inclusão e exclusão	15
4.3	Busca na literatura e critérios de elegibilidade	15
4.4	Extração dos dados e variáveis analisadas	16
4.5	Avaliação da qualidade e Risco de viés	17
5	RESULTADOS.....	18
5.1	Identificação e seleção dos estudos	18
	Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos	19
5.2	Avaliação das características principais dos artigos	20
	Tabela 1 – Características basais dos artigos incluídos na revisão sistemática	21
5.3	Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	22
		23
	Tabela 2 – JBI Critical Appraisal – Risco de viés.	23
6	DISCUSSÃO	24
7	Conclusão	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca, também conhecida como APLV, é uma reação do sistema imunológico às proteínas do leite de vaca, especialmente à caseína, à alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina ¹. Tem por característica ser uma das alergias alimentares mais prevalentes na primeira infância e, na maioria das vezes, é auto resolutiva, acompanhando a criança até seus 3 a 5 anos de idade ².

Os mecanismos imunológicos envolvidos na patogenia dessa doença variam, podendo ser uma reação mediada por IgE, não mediada por IgE ou mista, tendo, em cada um desses grupos, manifestações clínicas típicas ¹.

Dentre os sintomas mais comuns da APLV mediada por IgE, estão, até duas horas após o contato com o alérgeno, a expressão de atopia, enquanto, na não IgE mediada, os sintomas ocorrem mais tardiamente e os gastrointestinais são os mais relatados ¹. Além disso, a regulação imunológica neonatal varia com o estado de maturação do bebê, contudo seu papel na APLV neonatal permanece desconhecido, o que se sabe é que a alergia à proteína do leite de vaca é frequente entre os moderadamente prematuros³ e a enterocolite necrosante é uma manifestação comum desse grupo, o que não é visto tão habitualmente em bebês saudáveis não prematuros⁴.

Nesse sentido, para que a APLV seja dada como diagnóstico, é necessária uma história clínica que corrobore com essa suspeita e a certificação de que os sintomas apresentados pela criança são provenientes da ingestão de alimentos que contenham a proteína do leite de vaca, o que é feito a partir de uma dieta de exclusão, que também é atualmente o único tratamento ², seguido de um Teste de Provocação Oral (TPO), que consiste na ingestão gradual de alimento que contenha a proteína alergênica pelo paciente, com a supervisão de uma equipe qualificada, para monitoramento de possíveis reações alérgicas ¹. No entanto, o TPO não pode ser realizado em crianças menores de 6 meses de idade, portanto, o diagnóstico no período neonatal será de exclusão.

Dessa forma, a abordagem terapêutica consiste na não ingestão de qualquer alimento que contenha proteína do leite de vaca ou, no caso de crianças amamentadas ao seio, a dieta deve ser feita pela mãe, e, se houver melhora significativa dos sintomas, será possível firmar uma relação de causa e efeito entre o consumo dessa proteína e a manifestação dos sintomas anteriormente citados ².

Existem muitos estudos que descrevem a APLV em bebês nascidos a termo. Em contrapartida, as pesquisas que exploram a APLV em bebês prematuros são poucas e novas, por isso, há raras revisões acerca desse tema. Esta revisão sistemática tem como finalidade sumarizar e esclarecer o que é sabido na literatura a respeito da influência da prematuridade na diferença de apresentação dos sintomas de alergia à proteína do leite de vaca em comparação com crianças nascidas a termo, haja vista a lacuna de revisões sistemáticas acerca desse tema. Para isso, foi analisada a prevalência de APLV em bebês prematuros em comparação com os nascidos a termo, assim como a diferença da gravidade e do tempo de aparecimento dos sintomas nesses dois grupos. Com esse propósito, as bases de dados “PubMed”, “Cochrane” e “Embase” foram utilizadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Sumarizar a influência da prematuridade no desenvolvimento de alergia à proteína do leite de vaca e em diferenças nas manifestações clínicas da APLV em recém-nascidos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Sistema imune em recém-nascidos prematuros e a termo

O sistema imune é dividido em imunidade inata, que é rápida e pouco específica, pois atua por meio de mecanismos que antecedem a exposição aos patógenos, e em imunidade adaptativa, que é estimulada após o contato com os antígenos, é, portanto, mais tardia, sendo uma resposta mais específica no combate ao invasor⁵. Essas respostas se complementam, se estimulam e possuem diferentes mecanismos: a imunidade inata possui barreiras físicas e químicas (epitélios e seus agentes antimicrobianos), elementos humorais (proteínas sanguíneas, sistema complemento e citocinas) e elementos celulares (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, células NK), já a imunidade adaptativa é mediada pelos linfócitos T e B e seus produtos⁵.

Quando comparamos o sistema imune ao nascer dos recém-nascidos prematuros com a dos nascidos a termo, percebemos diferenças no amadurecimento das barreiras mecânicas e em alguns componentes da imunidade inata e da imunidade específica. A primeira barreira mecânica do recém-nascido, que é o estrato córneo da pele, só amadurece por volta da 32^a-34^a semana de gestação⁶ e, por isso, a barreira epidérmica é ineficaz nos prematuros, especialmente nos prematuros extremos⁷. Em relação à imunidade natural, a capacidade do feto e do recém-nascido sintetizar os elementos do sistema complemento aumenta com a idade gestacional, o que explica os prematuros terem menores níveis de complemento e atividade lítica ao nascer⁷. Fora isso, o “pool” de reserva de neutrófilos (parte dos neutrófilos maduros que não vão para a circulação sanguínea, permanecem na medula óssea) de recém-nascidos é menor que o de adultos e, naqueles com menos de 32 semanas gestacionais, essa reserva equivale a aproximadamente 20% do “pool” dos recém-nascidos a termo e adultos⁸.

Quanto a imunidade adquirida, o que principalmente difere os prematuros extremos dos nascidos a termo é a redução da proliferação *in vitro* à fito-hemaglutinina e a menor proporção de células expressando CD3 e CD8⁹. Além disso, eles podem não receber níveis protetores de anticorpos, pois a maior parte deles é transferida ao feto após 34 semanas de gestação¹⁰.

3.2 Fisiopatologia das reações alérgicas alimentares

Os componentes do sistema imune (imunidade inata e imunidade adaptativa) são mais imaturos em recém-nascidos e em crianças pequenas do que em adultos, o que resulta no maior desenvolvimento de infecções intestinais e alergias alimentares nessa faixa etária.¹¹

Em indivíduos que já possuem a barreira mucosa bem desenvolvida, cerca de 2% dos antígenos alimentares ingeridos são absorvidos, mas a maioria desses alérgenos não causa sintomas devido ao fenômeno de tolerância imunológica. A diferença desses indivíduos que não desenvolvem as alergias alimentares para os que desenvolvem é que nestes é desencadeada uma resposta imune aberrante à administração oral de antígenos dietéticos quando as barreiras imunológicas são quebradas¹¹. Mais detalhadamente, o que acontece é que em pessoas saudáveis, a ingestão de alimentos determina um estado de tolerância, que é entendido como um estado ativo de não resposta à ingestão de antígenos alimentares solúveis, começando desde as fases precoces de proteção pela barreira intestinal e na ativação de respostas reguladoras, o que promove a liberação de IL-10 e TGF- β que, por sua vez, induzem a produção de IgA com seus efeitos de exclusão imunológica¹². Em indivíduos suscetíveis, ou na presença de fatores que interfiram nos mecanismos de barreira, ocorre direcionamento para uma resposta Th2 definida, com produção de IgE, ligação aos mastócitos e basófilos e liberação de mediadores inflamatórios¹². Após nova exposição ao mesmo antígeno, ocorre a ativação de linfócitos T de memória, que secretam mais IL de perfil Th2 e induzem mais produção de IgE¹².

Para o desenvolvimento dessa resposta imune exacerbada que culmina em alergia alimentar, são necessários: substrato genético, dieta com proteínas de alta capacidade alergênica e quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal (TGI), quando há incapacidade do desenvolvimento de tolerância oral¹³.

Especificamente na APLV, a alergia alimentar pode ser classificada em reação alérgica mediada por IgE, não mediada por IgE ou mistas (tanto a reação mediada por IgE quanto a não mediada estão presentes), a depender do mecanismo imunológico envolvido¹.

Nos casos de APLV mediada por IgE, há a formação de anticorpos específicos da classe IgE que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos, após sensibilização ao alérgeno. Em contatos subsequentes com o mesmo alérgeno, há liberação de mediadores vasoativos e citocinas após ligação da proteína alimentar com a IgE específica fixada aos receptores, podendo resultar em reações gastrointestinais (vômitos e diarreia), edema e prurido de lábios ou língua, reações cutâneas, reações respiratórias e reações sistêmicas¹⁴.

Por sua vez, a APLV mediada por reações mistas decorre de mecanismos mediados por IgE associados à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias e, como consequência, as características clínicas podem ser esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, dermatite atópica e asma¹⁴.

Já as reações não mediadas por IgE caracterizam-se basicamente pela hipersensibilidade mediada por células e apesar de parecerem ser mediadas por linfócitos T, há muitos pontos que necessitam ser estudados nesses tipos de reações. Os sintomas são quadros de proctite, enteropatia induzida por proteína alimentar e enterocolite induzida por proteína alimentar¹⁴.

3.3 APLV em recém-nascidos nascidos a termo

A APLV pode acontecer nos primeiros meses de vida de bebês após a introdução de fórmulas à base leite de vaca na sua dieta ou mesmo em bebês em amamentação exclusiva, caso o lactente apresente reações às proteínas do leite de vaca ingeridos pela mãe que foram transmitidos em quantidades suficientes pelo leite materno¹⁵. As manifestações clínicas podem ser imediatas (IgE mediadas) ou tardias (não-IgE mediadas)¹⁶.

As manifestações imediatas ocorrem usualmente em minutos a até duas horas após a exposição ao alérgeno e os sintomas mais comuns são os de pele, especialmente rash cutâneo associado ou não a angioedema¹⁶. Além disso, também podem estar presentes sintomas gastrointestinais (prurido oral, náusea, vômitos, dores abdominais e diarreia), respiratórios (prurido nasal, rinorreia, congestão nasal, dispneia - raramente ocorrem de forma isolada) e, em casos extremos, anafilaxia¹⁶ (a frequência de anafilaxia relacionada a APLV em crianças é por volta de 10%)¹⁷.

Por outro lado, as reações tardias podem levar de horas a dias para se tornarem evidentes após a exposição ao leite de vaca e os sintomas gastrintestinais são os mais prevalentes, podendo estar presentes os respiratórios e os cutâneos¹⁶. As manifestações gastrointestinais costumam ser cólicas, vômitos, sangramento digestivo, diarreia². Já a pele é menos comumente envolvida e, quando há sintomas nesse órgão, as lesões são esparsas e o prurido e os rash não são específicos².

A APLV, diferentemente de outras alergias alimentares, tende a ser resolvida espontaneamente, por volta dos 3 anos de idade, sendo alcançada mais rapidamente em formas não mediadas por IgE ¹⁵.

O diagnóstico de APLV é firmado quando o paciente apresentar os seguintes critérios, na ordem apresentada¹:

1. Presença de história clínica sugestiva da APLV;
2. Caso a dieta do paciente consista em aleitamento materno exclusivo ou em aleitamento continuado e alimentação complementar incluindo alimentos contendo proteína do leite de vaca, deve-se excluir a proteína do leite de vaca da alimentação materna e da alimentação complementar;
3. Observar se há desaparecimento dos sintomas em até 30 dias após exclusão da proteína do leite de vaca (fase de exclusão) da dieta. Deve-se considerar que alguns sintomas apresentam desaparecimento rápido (urticária, vômitos) enquanto outros desaparecem lentamente (sangramento intestinal, sintomas de má absorção intestinal na enteropatia alérgica, dermatite atópica);
4. Realizar Teste de Provocação Oral (TPO) e observar se houve reaparecimento dos sintomas. Os sintomas reaparecem imediatamente nos casos de APLV mediada por IgE (em até duas horas) e entre duas horas e 7 dias, nos casos de APLV não mediada por IgE.

O teste de provocação oral (TPO) deve ser realizado após, pelo menos, 2 semanas de exclusão completa de ingestão de leite de vaca (LV), podendo ser de até 4-6 semanas em casos de suspeita de reações tardias¹⁸. Esse teste consiste na ingestão gradual de alimentos contendo o alérgeno, a fim de que se confirme ou se descarte relação de causa e efeito dos sintomas com a ingestão do LV, sendo o único método fidedigno considerado padrão ouro para estabelecer o diagnóstico de APLV, quando seguido de uma dieta de exclusão total da proteína do LV¹. É preciso ressaltar que no período neonatal esse teste não deve ser realizado.

O único tratamento efetivo para recém-nascidos com APLV é a dieta de exclusão, contudo, sua prescrição deve ser feita com cautela, pois pode resultar em efeitos colaterais indesejados como desnutrição e desenvolvimento de pobres hábitos alimentares¹⁶.

Mesmo nos bebês com APLV, o leite materno é a melhor opção para sua nutrição, já que contém uma série de moléculas com potenciais atividades de modulação imunológica, sendo, portanto, de extrema importância o incentivo ao aleitamento materno. Em crianças menores de seis meses amamentadas exclusivamente com sintomas de APLV, o leite de vaca deve ser retirado da alimentação da mãe, já no caso de crianças menores de seis meses que não estão em aleitamento materno exclusivo, recomenda-se a tentativa de tornar a alimentação do bebê na forma exclusivamente amamentada. Se após a volta para a amamentação exclusiva os sintomas da criança cessarem, não será necessário excluir as proteínas do LV da alimentação da mãe, no entanto se os sintomas permanecerem, a família deverá ser encaminhada ao serviço de referência em alergia mais próximo para confirmação do diagnóstico de APLV e orientações quanto à exclusão da proteína do LV da alimentação materna devem ser dadas. Nos casos em que não há a possibilidade de a criança retornar ao aleitamento materno exclusivo, recomenda-se a utilização de Fórmula infantil para necessidades dietoterápicas específicas à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH) como primeira opção¹.

3.4 Particularidades da APLV em recém-nascidos prematuros

Existe uma carência de estudos que sumarizem as manifestações clínicas da APLV em recém-nascidos prematuros, o que há na literatura são estudos observacionais e relatos de caso que descrevem apresentações de diferentes recém-nascidos prematuros em distintas partes do mundo. A partir desses estudos, buscaremos sintetizar o que é sabido até então em relação a este tema.

Um estudo retrospectivo realizado pelo “Departamento de Pediatria, Escola de Pós-Graduação em Medicina, Universidade de Chiba” admitiu 2.116 recém-nascidos no Departamento de Neonatologia do Hospital Municipal Chiba Kaihin, entre 2001 e 2007¹⁹ e relatou que nos bebês admitidos no estudo os sintomas gastrintestinais foram observados com mais frequência, como vômito ou fezes com sangue e sintomas inespecíficos como apneia e cianose estiveram presentes em alguns casos. Além disso, vômito biliar foi mais frequente em

pacientes prematuros do que em pacientes a termo, mas não houve diferença significativa entre os dois grupos. Em relação a idade pós-natal de início dos sintomas, ela foi significativamente maior em prematuros (mediana, 23 dias; variação, 4-49 dias) em comparação com pacientes a termo (mediana, 3,5 dias; variação, 1-16 dias), o que provavelmente pode ser explicado pela imaturidade imunológica em recém-nascidos prematuros ¹⁹, portanto, esses resultados sugerem que este grupo necessita de maturação imunológica antes do início da alergia ao leite ¹⁹.

Gêmeas recém-nascidas prematuras com diferentes manifestações de APLV foram descritas em um relato de caso pelo “Departamento de Pediatria, Obstetrícia e Medicina Reprodutiva, Seção de Pediatria Neonatal, Hospital Universitário de Siena, Itália”. As duas bebês foram alimentadas com leite materno no primeiro dia de vida e no oitavo com leite humano fortificado, ambas desenvolveram APLV, mas as apresentações clínicas foram diferentes – a primeira teve episódios recorrentes de proctocolite alérgica e a segunda teve dois episódios similares a enterocolite necrosante. A enterocolite induzida por LV em prematuros raramente foi relatado na literatura, acrescentando nos estudos a peculiaridade do início precoce dessa doença²⁰.

O sinal clínico mais comum de APLV são fezes com sangue em uma criança aparentemente saudável, mas em um bebê prematuro com sangramento retal, a enterocolite necrotizante secundária a APLV é considerada uma das principais suspeitas diagnósticas possíveis²¹.

O diagnóstico da APLV no período neonatal é feito utilizando como base as características clínicas apresentadas pelo bebê e a resposta clínica à eliminação do alérgeno da dieta, seja a partir da dieta de exclusão pela mãe (todos os alimentos que contenham proteína do LV são eliminados da dieta da mãe e três dias após essa eliminação a mãe pode amamentar o bebê), nos bebês que praticam a amamentação exclusiva, ou pela escolha de fórmulas proteicas extensivamente hidrolisadas²². Diferentemente das crianças maiores, em todos

os recém-nascidos o TPO não pode ser realizado devido aos riscos de reações alérgicas significativas²⁰.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo sistemática, ou seja, é um estudo classificado como secundário planejado em relação à originalidade dos dados clínicos, no qual haverá a sumarização de estudos primários semelhantes²³. O delineamento da revisão sistemática ocorreu através da estratégia PECO, elaborada a partir do protocolo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Assim, esse estudo tem por finalidade responder à questão: “a prematuridade influencia na predisposição à alergia à proteína do leite de vaca e causa diferenças nas manifestações clínicas da APLV em recém-nascidos?”.

4.2 Amostra a ser estudada, critérios de inclusão e exclusão

Realizou-se o levantamento bibliográfico de estudos observacionais, estudos multicêntricos, estudos de avaliação, estudos comparativos, artigos clássicos, estudos de gêmeos e estudos de avaliação, indexados em todas as línguas nas bases de dados PUBMED/Medline, EMBASE e Cochrane. Foram incluídos os estudos on-line publicados entre os anos 2004 e 2024, que abordam dados de pacientes diagnosticados com APLV, na faixa etária de recém-nascidos (nascimento até primeiro mês de vida), tanto nascidos a termo quanto nascidos prematuros. Foram excluídos os estudos que não foram feitos com humanos, artigos que possuíam uma temática discordante da proposta nesse trabalho, artigos de pacientes que cursam com mais de um diagnóstico que apresenta sinais e manifestações clínicas gastrintestinais, estudos em duplicata entre as bases de dados, ensaios clínicos randomizados, relatos de casos e revisões sistemáticas.

4.3 Busca na literatura e critérios de elegibilidade

A coleta de dados foi executada nas bases de dados do PUBMED/Medline, EMBASE e Cochrane. Os descritores utilizados, tendo como base a estratégia PECO, foram:

- P: Recém-nascidos prematuros
- E: Exposição à proteína do leite de vaca.
- C: Recém-nascidos a termo.
- O: Desenvolvimento de alergia à proteína do leite de vaca.
- T: Estudos observacionais, estudos multicêntricos, estudos de avaliação, estudos comparativos, artigos clássicos, estudos de gêmeos e estudos de avaliação.
- T: 2004 a 2024.

Tais descritores foram associados por meio de operadores booleano e a seguinte fórmula foi utilizada nas bases de dados citadas anteriormente: ("Preterm Infant" [MESH] OR "Preterm Infants" OR "Premature Infant" OR "Premature Infants" OR "Preterm Neonate" OR "Preterm Neonates" OR "Premature Neonate" OR "Premature Neonates" OR "Preterm Newborn" OR "Preterm Newborns" OR "Premature Newborn" OR "Premature Newborns") AND ("Infant" [MESH] OR "Infants" OR "Newborn" OR "Newborns" OR "Neonate" OR "Neonates") AND ("Milk Hypersensitivity"[MESH] OR "Cow's Milk Protein Allergy" OR "Cow's Milk Allergy" OR "Milk Protein Allergy" OR "CMPA").

4.4 Extração dos dados e variáveis analisadas

A identificação e seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de maneira independente, por meio do screening dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados a partir das buscas bibliográficas iniciais. Foram escolhidos somente aqueles estudos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, ocorrendo a exclusão daqueles que se encaixavam nos critérios de exclusão, com o registro do motivo da ilegitimidade, organizados em uma planilha do Microsoft Excel. Em seguida, os artigos pré-selecionados foram lidos em sua íntegra, pelos dois pesquisadores, a fim de assegurar o respeito aos critérios da revisão e manter a qualidade da revisão sistemática. As discrepâncias foram resolvidas mediante a análise de um terceiro pesquisador.

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: autores, ano da publicação, tamanho amostral, quantidade de pacientes no grupo exposição e grupo controle e tempo de seguimento.

4.5 Avaliação da qualidade e Risco de viés

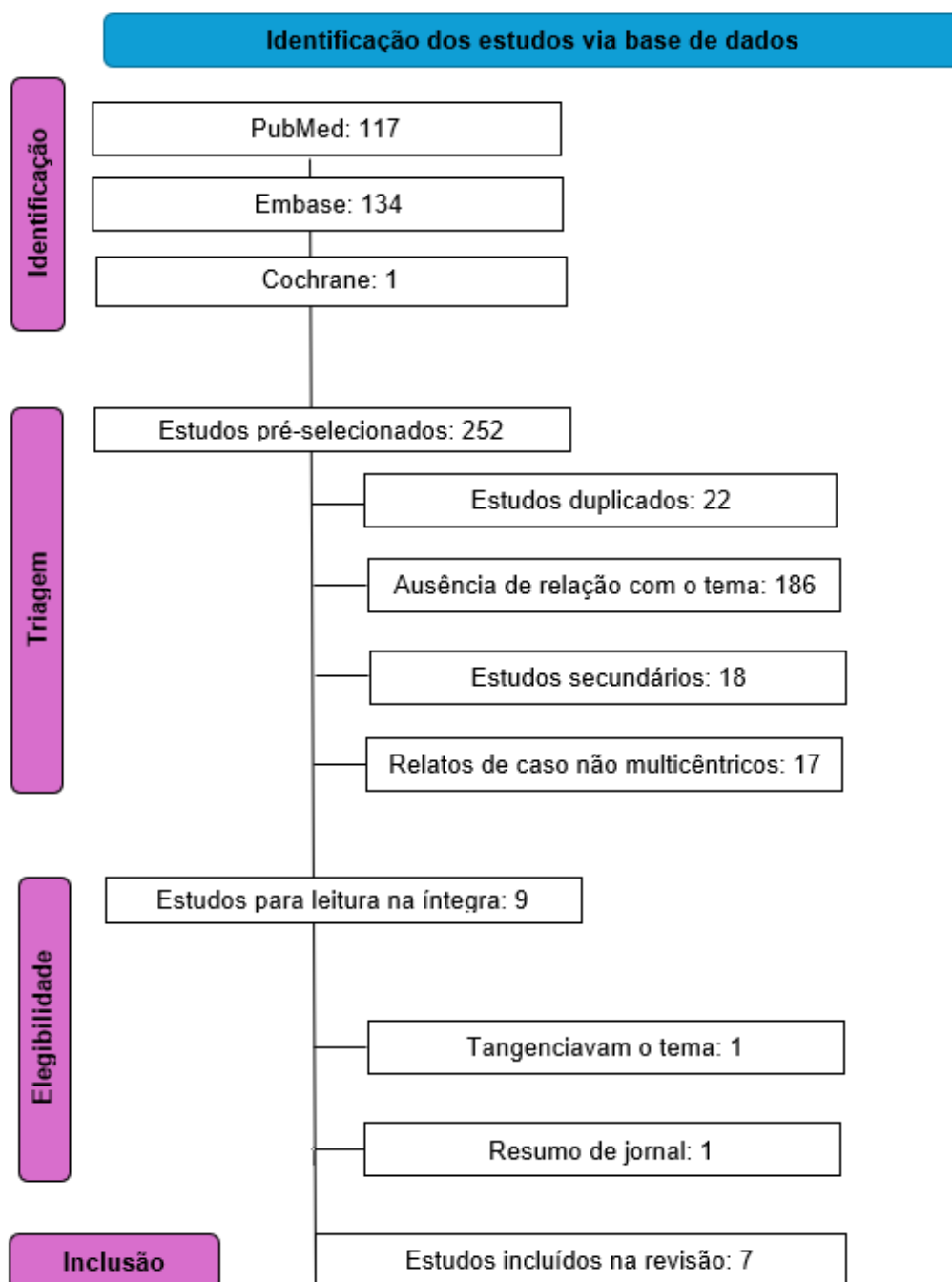
Para fazer a análise da qualidade dos artigos selecionados, foi utilizado o instrumento o “JBI Critical Appraisal”, que se trata de um instrumento para avaliação do risco de viés para estudos observacionais. Além disso, essa revisão sistemática foi registrada no “PROSPERO”, um banco de dados internacional utilizado para indexar protocolos de revisões sistemáticas, a fim de evitar duplicidade de estudos.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Após aplicação da estratégia PECOTT, foram encontrados 117 artigos no PubMed, 134 artigos no EMBASE e 1 artigo na Cochrane, totalizando 252 estudos. Destes, 22 foram excluídos por serem duplicados entre as bases de dados. Os 230 estudos restantes, tiveram seus títulos e resumos lidos e 186 foram excluídos por não apresentarem relação com o tema da revisão (93 artigos do PubMed, 92 do Embase e 1 da Cochrane), 18 foram excluídos por serem estudos secundários e 17 foram excluídos por serem relatos de caso não multicêntricos. Dessa forma, 9 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e 2 foram excluídos por tangenciar o tema e não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade adotados. Os 7 estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática. O fluxograma do processo de seleção dos estudos, seguindo as recomendações do PRISMA, está demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



5.2 Avaliação das características principais dos artigos

Após leitura na íntegra dos artigos selecionados para serem incluídos na revisão, a tabela 1 foi montada com as características principais de cada um deles: autor principal, ano de publicação, país em que foi realizado o estudo, revista de publicação, tipo de estudo, número do espaço amostral do caso e do controle, idade gestacional, manifestações clínicas prevalentes, teste diagnóstico utilizado, se o resultado mostrou prematuridade como fator de risco e principais resultados – nesta ordem.

Observou-se a existência de artigos retrospectivos e prospectivos, estudos com anos de publicação entre 2007 e 2024 e oriundos de diferentes países, destacando-se o Japão como o mais frequente. Além disso, o espaço amostral esteve entre 24 e 999 e a idade gestacional de nascimento de 25.3 a 42 semanas.

Importante destacar que a prematuridade foi associada a maior risco de APLV na análise univariada, mas não na análise multivariada do estudo chinês de Hou et. Al.²⁴, associou-se a início mais tardio dos sintomas em três artigos (Miyazawa et. Al.²⁵, Morita et. Al.¹⁹ e Nagafuji et al.²⁶), mostrou a mesma prevalência em prematuros e nascidos a termo no artigo de Vadar et. Al.²⁷ e não mostrou associação em dois grupos (Toro Monjaraz et. Al.²⁸ e Kvenshagen et. Al.²⁹). Ademais, o estudo de Nagafuji et al.²⁶ mostrou a APLV sendo mais frequente em prematuros tardios (34 a 36 semanas).

Foi visto que embora as manifestações gastrointestinais (sangue nas fezes, vômitos, distensão abdominal) tenham sido predominantes em todos os estudos independente da prematuridade, recém-nascidos prematuros podem apresentar sintomas sistêmicos atípicos associados, a exemplo da apneia (Morita et. Al.¹⁹), além disso, neste grupo, a presença de fezes sanguinolentas é menos comum (Nagafuji et. Al.²⁶).

Tabela 1 – Características basais dos artigos incluídos na revisão sistemática

Estudo (Ano)	País	Revista	Desenho	População		Idade Gestacional (em semanas)	Associação de prematuridade como fator de risco	Principais manifestações clínicas	Diferenças de manifestações clínicas entre os grupos
				Caso	Controle				
Toro Monjaraz et al. (2015)²⁴	México	Revista de Gastroenterologia do México	Transversal Retrospectivo	101	90	Desvio padrão de 37,37 no grupo com APLV e de 37,82 no grupo sem APLV	Não associada	Sangue nas fezes, vômitos, diarreia	Sem diferença significativa
Vardar et al. (2023)²⁷	Turquia	Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition	Retrospectivo	13	13	30-38	Associada	Sangue nas fezes (69,2%) e muco (15,4%)	Sem diferença significativa
Miyazawa et al. (2010)²⁵	Japão	Journal of Neonatology	Retrospectivo Multicêntrico	111		25,3 - 42	Associada (início dos sintomas é mais tardio em prematuros)	Vômitos, fezes sanguinolentas e distensão abdominal	Prematuros apresentaram sintomas mais tardiamente
Hou et al. (2024)³¹	China	Chinese Journal of Contemporary Pediatrics	Prospectivo caso-controle	200	799	Não mencionado	Associada	Eczema e sintomas gastrointestinais	Sem diferença significativa
Kvenshagen et al. (2007)²⁶	Noruega	Acta Paediatrica	Prospectivo de coorte	193	362	28-35	Não associada	Dor abdominal, vômitos, sangue oculto	Sem diferença significativa
Morita et al. (2012)¹⁹	Japão	Pediatrics International	Retrospectivo	12	12	Mediana prematuros: 31 ± 3 Mediana a termos: 38 ± 1	Associada (início dos sintomas é mais tardio em prematuros)	Vômitos biliares, distensão abdominal	Prematuros apresentaram sintomas mais tardiamente e apneia
Nagafuji et al. (2024)²⁸	Japão	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Retrospectivo	29 (14 pré-termos e 15 pré-termos tardios)	26	33,4–38,6 semanas	Associada [mais frequente em pré-termo tardio (34-36 semanas)]	Vômitos e fezes sanguinolentas	Prematuros apresentaram sintomas mais tardiamente e menos fezes sanguinolentas

5.3 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A fim de realizar a avaliação da qualidade metodológica e a análise do viés dos artigos selecionados, foi utilizado o instrumento “JBI Critical Appraisal” para estudos transversais analíticos, estudos de prevalência, estudos caso-controle, coortes prospectivas, séries de casos e estudos de caso controle e estudos de coorte. Os resultados das respostas após análise dos estudos foram resumidos na tabela 2.

Tabela 2 – JBI Critical Appraisal – Risco de viés.

Estudo (Ano)	Ferramenta JBI	Sim	Não	Incerto	Não Aplicável	Avaliação geral
Toro Monjaraz et al. (2015)²⁶	Checklist para estudos transversais	5/8	2/8	1/8	0/8	Moderado
Vardar et al. (2023)²⁷	Checklist para estudos de prevalência	6/9	2/9	1/9	0/9	Moderado
Miyazawa et al. (2010)²⁸	Checklist para estudos transversais	4/8	3/8	1/8	0/8	Alto
Hou et al. (2024)²⁴	Checklist para estudos caso-controle	8/10	1/10	1/10	0/10	Baixo
Kvenshagen et al. (2007)²⁹	Checklist para estudos de coortes prospectivas	7/9	1/9	1/9	0/9	Baixo
Morita et al. (2012)¹⁹	Checklist para séries de casos	3/8	4/8	1/8	0/8	Alto
Nagafuji et al. (2024)²⁸	Checklist para estudos de coortes prospectivas	7/11	2/11	1/11	1/11	Moderado

6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática, ao analisar a influência da prematuridade no desenvolvimento da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e suas manifestações clínicas em recém-nascidos, identificou a prematuridade como fator de risco para desenvolvimento de APLV e uma associação entre a prematuridade e o início mais tardio dos sintomas alérgicos. Quanto às manifestações clínicas, os sintomas gastrointestinais foram predominantes em todos os estudos. Além disso, recém-nascidos prematuros podem apresentar sintomas sistêmicos atípicos, como apneia. No que se refere à prevalência da APLV, não foi observada associação significativa com a prematuridade. Entretanto, um dos estudos indicou maior frequência da APLV em prematuros tardios, com idade gestacional entre 34 e 36 semanas.

A análise dos artigos incluídos nesta revisão sistemática corrobora, em grande parte, com a literatura existente sobre a relação entre prematuridade e APLV. A prematuridade como fator de risco e sua associação ao início mais tardio dos sintomas da APLV, observada em três dos estudos incluídos, é consistente com a imaturidade intestinal e imunológica desse grupo³⁰, em comparação com recém-nascidos a termo, haja vista que a maturação do sistema imunológico depende da idade gestacional e, por isso, prematuros extremos possuem maior fragilidade da pele, carência de produtos de ativação do sistema complemento, menor reservatório de precursores neutrófilos e limitações na proliferação de citocinas pelos linfócitos T e na síntese de anticorpos pelos linfócitos B⁷.

Em relação às manifestações gastrointestinais, a exemplo de vômitos e fezes com sangue, mostraram-se predominantes em todos os grupos de recém-nascidos, o que é explicado na literatura pelo fato de neonatos e lactentes jovens possuírem barreira intestinal imatura e mais permeável, tornando o epitélio mais suscetível à penetração dos diferentes antígenos, sendo mais vulnerável à sensibilização alérgica³¹. Sintomas sistêmicos atípicos, como a apneia, foram mais comuns em recém-nascidos prematuros do que recém-nascidos a termo em um dos artigos analisados, o que pode ocorrer devido ao fato do recém-

nascido pré-termo ter uma resposta imune inata e adaptativa incompleta³⁰, pois essa condição pode levar a reações inflamatórias exarcebadas e inespecíficas⁴, que não fazem parte dos sintomas clássicos da APLV. Além disso, a prematuridade ocasiona reflexos respiratórios imaturos nos recém-nascidos⁴, o que pode contribuir para a maior incidência de quadros de apneia e dessaturação frente à resposta imunológica causada pela reação à proteína do leite de vaca em indivíduos com APLV.

Por sua vez, um dos estudos indicou que a APLV é mais comum em recém-nascidos prematuros tardios em comparação com prematuros extremos e a termo. Isso é possivelmente justificado na literatura pelo fato de prematuros extremos comumente necessitarem de internações prolongadas em UTIs neonatais e receberem nutrição parenteral própria para prematuros³², o que funcionaria como mecanismo de proteção contra a APLV, pois são expostos mais tardiamente ao ambiente externo e aos alérgenos alimentares. No entanto, ao confrontar o grupo de recém-nascidos a termo com o de pré-termo, percebe-se que os órgãos e sistemas destes são mais imaturos, tornando-os mais vulneráveis à infecções e alergias.

Este trabalho possui limitações metodológicas que impactam na consistência das conclusões, sendo a principal delas a natureza retrospectiva dos artigos incluídos, haja vista que pode ocasionar vieses de memória e de seleção. Além disso, a escassez de pesquisas robustas, com grandes espaços amostrais, padronizadas e realizadas no Brasil sobre a APLV em recém-nascidos prematuros dificultam a generalização dos achados para a população brasileira. Ademais, dos 7 artigos incluídos, 2 obtiveram alto risco de viés, no entanto, a conclusão de seus principais achados foram similares a dos artigos que obtiveram risco moderado e baixo de viés.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática analisou 7 estudos que abordam o tema da APLV em recém-nascidos prematuros. A amostra limitada, devido a escassez de artigos robustos na literatura acerca do tema, impõe cautela na interpretação dos dados e acarreta na impossibilidade concluir definitivamente a relação da prematuridade com a APLV. Contudo, o conhecimento produzido nesta análise corrobora com o que é observado com frequência nas unidades neonatais: a prematuridade como possível fator de risco para a APLV, o início mais tardio dos sintomas, o predomínio das manifestações clínicas gastrointestinais e a presença de sintomas atípicos (apneia, eczema e sangue nas fezes) no grupo pré-termo.

No entanto, existe a necessidade da produção nacional de mais artigos com metodologias mais rigorosas focadas em recém-nascidos prematuros com APLV, a fim de que conclusões mais definitivas sobre a influência da prematuridade no desenvolvimento de alergia à proteína do leite de vaca e em diferenças nas manifestações clínicas da APLV em recém-nascidos possam ser realizadas.

REFERÊNCIAS

1. CONITEC Alergia à Proteína Do Leite de Vaca. <http://conitec.gov.br/>.
2. Brasileira de Pediatria, S. et al. *GUIA PRÁTICO DE ATUALIZAÇÃO Da Sociedade Brasileira de Pediatria Alergia Alimentar Não-IgE Mediada: Formas Leves e Moderadas*. (2019).
3. Efeito da maturação ao nascimento nas características clínicas da alergia neonatal à proteína do leite de vaca: um estudo retrospectivo. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2024) doi:doi.org/10.1002/jpn3.12157.
4. Moak, R. et al. Exploring the links between necrotizing enterocolitis and cow's milk protein allergy in preterm infants: a narrative review. *Front Pediatr* **11**, 1–14 (2023).
5. ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia Celular e Molecular*. (2023).
6. Cartlidge, P. The epidermal barrier. *Seminars in Neonatology* **5**, 273–280 (2000).
7. Mussi-Pinhata, M. M. & Rego, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J Pediatr (Rio J)* **81**, S59–S68 (2005).
8. X-m, X. & X-m, C. Letters To. **940**, 154–158 (2000).
9. Herrod, H. G., Cooke, R. J., Valenski, W. R., Herman, J. & Dockter, M. E. Evaluation of lymphocyte phenotype and phytohemagglutinin response in healthy very low birth weight infants. *Clin Immunol Immunopathol* **60**, 268–277 (1991).
10. Landor, M. Transferência materno-fetal de imunoglobulinas. *Ann Alergia Asma Imunol* (1995).
11. Sampson, H. A. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **113**, 805–819 (2004).
12. Munblit, D. & Verhasselt, V. Allergy prevention by breastfeeding: Possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **16**, 427–433 (2016).
13. Nowak-Węgrzyn, A. & Chatchatee, P. Mechanisms of Tolerance Induction. *Ann Nutr Metab* **70**, 7–24 (2017).
14. Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal. Protocolo de manejo nutricional na Alergia às Proteínas do Leite de Vaca para Crianças menores de 2 anos de idade. **30**, 1–60 (2018).
15. Journal, B. & Review, H. Manifestações clínicas e manejo atual da alergia à proteína do leite de vaca no paciente pediátrico : uma revisão sistemática Current clinical manifestations and management of cow ' s milk protein allergy in pediatric patients : a systematic review Manife. 1–17 (2024) doi:10.34119/bjhrv8n4-292.
16. D'Avino, P. & Abete, V. Allergy to cow's milk protein. *Rass Int Clin Ter* **67**, 737–745 (1987).

17. Fiocchi, A. *et al.* World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology* **21**, 1–125 (2010).
18. Venter, C. *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* **7**, 26 (2017).
19. Morita, Y., Iwakura, H., Ohtsuka, H., Kohno, Y. & Shimojo, N. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy* **3**, 35–41 (2013).
20. Coviello, C. *et al.* Different clinical manifestation of cow's milk allergy in two preterm twins newborns. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* **25**, 132–133 (2012).
21. Aktaş, S. *et al.* Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period. *Turkish Journal of Pediatrics* **59**, 322–328 (2017).
22. Brill, H. Clinical Review Approach to milk protein allergy in infants. *Lé Médecin De Famile Canadien* **54**, 1258–1264 (2008).
23. Castro, A. A. Revisão Sistemática e Meta-análise. *Metodologia.org* **3**, 1–11 (2001).
24. Hou, L. *et al.* 婴儿牛奶蛋白过敏的危险因素：一项多中心前瞻性巢式病例对照研究. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* **26**, 230–235 (2024).
25. Miyazawa, T., Itabashi, K. & Imai, T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates. *Allergology International* **62**, 85–90 (2013).
26. Nagafuji, M. *et al.* Effect of maturation at birth on the clinical features of neonatal cow's milk protein allergy: A retrospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **79**, 48–53 (2024).
27. Vardar, G., Ozdil, M. & Tufekci, S. Awareness or neglecting the diagnosis of cow milk protein allergy in the neonatal period. *Asia Pac J Clin Nutr* **32**, 257–264 (2023).
28. Toro Monjaraz, E. M. *et al.* Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Gastroenterol Mex* **80**, 27–31 (2015).
29. Kvenshagen, B., Halvorsen, R. & Jacobsen, M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* **97**, 196–200 (2008).
30. Pilger, B. A., Danieli, G., Hendges, K. E., Ströher, J. A. & Padilha, R. L. Efeito da exposição precoce à proteína do leite de vaca na ocorrência de doenças alérgicas: uma revisão integrativa da literatura. *Nutrivisa - Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde* **11**, e12468 (2024).
31. Batista, G. S., Freitas, A. M. F. de & Haack, A. Alergia alimentar e desmame precoce : uma revisão do ponto de vista nutricional Food allergy and early weaning : a review of nutritional point of view. *Com. Ciências Saúde* **20**, 351–359 (2010).
32. Bez Fontana Vicente, K., Eduarda Rocha Mezzari, M., Canever, L., Antônio da Silva, M. & Maciel Fabris, F. Relação entre desmame precoce e alergias alimentares Relationship

between early weaning and food allergies Relación entre el destete precoz y las alergias alimentarias. (2024).