

Proctocolite alérgica em lactentes: fatores de risco e evolução clínica

Allergic proctocolitis in infants: risk factors and clinical course

Gabriela de Siqueira **BARBOSA**¹, Rebeca Loureiro **REBOUÇAS**¹, Aristides Schier da **CRUZ**¹

RESUMO

Introdução: Proctocolite alérgica (PCA) é condição transitória benigna, com início nos primeiros 6 meses de vida.

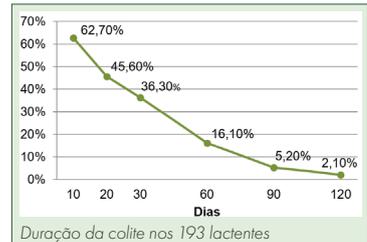
Objetivo: Avaliar os potenciais fatores de risco para ocorrência de proctocolite alérgica em lactentes encaminhados com suspeita diagnóstica de alergia à proteína do leite de vaca (PLV), a duração do sintoma e ocorrência de recidiva.

Método: Estudo retrospectivo com avaliação dos prontuários de lactentes com menos de 2 anos com suspeita diagnóstica de PCA por PLV.

Resultados: Dos 193 lactentes estudados a mediana de idade de início da colite foi 40 dias (IIQ 20–75 dias). A duração mediana do sintoma foi 18 dias (IIQ 6–50 dias). Recidiva da colite ocorreu em 47 pacientes (24%).

Conclusões: A evolução da PCA é transitória e benigna, independentemente de sua duração. Recidivas não são ameaçadoras. Muitos casos são idiopáticos. O principal fator de risco para duração prolongada (>30 dias) é o aleitamento materno, e os fatores associados, com a duração curta, são ingestão de PLV, prematuridade, antibióticos e infecções. Não é justificável promover o desmame ou contraindicar antibióticos ou vacinas.

PALAVRAS-CHAVE: Lactente. Colite. Proctocolite. Alergia à proteína do leite de vaca.



Mensagem Central

Acredita-se que a principal causa de colite nos lactentes é a alergia à proteína do leite de vaca. Proctocolite ou colite alérgica no lactente é condição transitória benigna com início dentro dos primeiros 6 meses de vida.

Perspectiva

Vários casos suspeitos de proctocolite alérgica em lactentes não são causados por proteína do leite de vaca. São idiopáticos ou estão associados a outros fatores de risco, como prematuridade, antibióticos ou infecções.

ABSTRACT

Introduction: Allergic proctocolitis (APC) is a transient benign condition, with onset in the first 6 months of life.

Objective: To evaluate the potential risk factors for the occurrence of APC in infants referred with a suspected diagnosis of allergy to cow's milk protein (CMP), the duration of the symptom and recurrence incidence.

Method: A retrospective study evaluating the medical records of infants under 2 years of age with suspected APC caused by CMP, was conducted.

Results: Of the 193 infants, the median age at onset of colitis was 40 days (IQR 20–75 days); median symptom duration was 18 days (IQR 6–50 days); colitis recurrence occurred in 47 patients (24%).

Conclusions: The evolution of APC is transient and benign, regardless of its duration. Relapses are not threatening. Many cases are idiopathic. The main risk factor for prolonged duration (>30 days) is breastfeeding. Factors associated with short duration are CMP intake, prematurity, antibiotics and infections. Promotion of weaning or contraindication of antibiotics or vaccines is unjustifiable.

KEYWORDS: Infant. Colitis. Proctocolitis. Cow's milk protein allergy.

INTRODUÇÃO

Colite é processo inflamatório com presença de lesões macro e microscópicas características na mucosa do reto e cólon. Acredita-se que a principal causa nos lactentes é a alergia à proteína do leite de vaca (APLV).¹⁻³ Proctocolite ou colite alérgica no lactente - também denominada proctocolite induzida por proteína alimentar, ou colite eosinofílica - é condição transitória benigna com início dentro dos primeiros 6 meses de vida.¹⁻⁵ Leite de vaca (LV) e soja são considerados os desencadeantes de reações alérgicas em lactentes alimentados por fórmula, enquanto em lactentes amamentados, são o LV, soja, ovo e milho ingeridos pela mãe.¹⁻³ O lactente portador de proctocolite alérgica apresenta tipicamente fezes com estrias de sangue vivo e muco nos primeiros meses de vida, sem manifestações sistêmicas. Alguns podem ter anemia leve; contudo, esses casos são raros.⁶⁻⁹

Em colonoscopias e biópsias são bem documentadas 2 formas de alterações patológicas encontradas na mucosa do reto e cólon em lactentes com proctocolite alérgica: 1) hiperplasia nodular (folicular) linfóide do cólon; 2) colite macroscópica com eritema linear, perda do padrão vascular, ulcerações e infiltrado eosinofílico na mucosa.⁹⁻¹² Devido ao quadro benigno não é prática rotineira a realização de colonoscopia e outros exames invasivos, os quais ficam restritos às pesquisas científicas. O diagnóstico de proctocolite alérgica por alimentos, na prática, é confirmado através de observação clínica: remissão do sintoma após dieta de exclusão da proteína supostamente envolvida (da criança e/ou da mãe que amamenta); recidiva do sintoma após teste de provocação com a proteína excluída.^{1,4,7,13,14} Aplicação rigorosa deste roteiro diagnóstico confirmou que a proctocolite alérgica é induzida por proteína alimentar em apenas 18% dos lactentes em um estudo e em 64% em outro.^{4,15} Logo, outras causas de proctocolite alérgica precisam ser consideradas.

Duas grandes polêmicas surgem agora na orientação clínica de lactentes com proctocolite alérgica: 1) Justifica-se promover o abandono do leite materno (LM) nos casos em que o lactente persiste com o sintoma mesmo com a exclusão do leite de vaca da dieta da mãe? e 2) Justifica-se contraindicar a vacina contra rotavírus em lactentes que sofreram proctocolite alérgica? Considerando que estas 2 orientações são potencialmente nocivas para o futuro da criança e atualmente estão se tornando frequentes em casos de proctocolite alérgica, passa a ser fundamental a realização de estudos clínicos que avaliem os fatores de risco para a ocorrência da proctocolite alérgica em lactentes, e também se esta condição clínica é tão intensa a ponto de justificar orientações de risco para a criança.

Os objetivos desta pesquisa foram avaliar os potenciais fatores de risco para a ocorrência de colite em lactentes com suspeita diagnóstica de proctocolite alérgica por APLV, o tempo de evolução do sintoma e ocorrência de recidivas.

MÉTODO

Foram avaliados os prontuários de lactentes com menos de 2 anos de vida encaminhados para acompanhamento ambulatorial no Programa de Atenção Nutricional da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (PAN-

Curitiba), Curitiba, PR, Brasil, com suspeita diagnóstica de proctocolite alérgica (PCA) por APLV. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE 53866516800000103.

Por ocasião da primeira consulta no PAN-Curitiba os pacientes haviam sido previamente atendidos por pediatra de UTI-Neonatal, pediatra geral ou pediatra especialista em gastroenterologia ou alergologia pediátrica dos diversos serviços públicos e privados da cidade. Todos foram acompanhados por pediatra especialista em gastroenterologia pediátrica que avaliava os lactentes encaminhados ao PAN-Curitiba com suspeita de intolerância a LV e que potencialmente necessitassem ou poderiam necessitar do fornecimento gratuito de fórmulas alimentares de alto custo. Devido ao intervalo médio de 2 meses entre o início dos sintomas e a primeira consulta, quase todos os lactentes receberam a hipótese diagnóstica de PCA e orientações dietéticas iniciais dos médicos (especialistas ou não) que prestaram assistência previamente.

Foram incluídos apenas os lactentes com ocorrência de colite cujos médicos que fizeram o atendimento inicial consideraram a hipótese de PCA e excluíram o LV e derivados da alimentação das mães quando estas ainda amamentavam e/ou o alimento com proteína de LV dos lactentes em aleitamento misto ou desmamados, com substituição por fórmula terapêutica para APLV. Colite foi definida como o aparecimento de estrias de sangue vivo e muco nas fezes, com ou sem diarreia. A duração dela foi determinada em número de dias, desde o início até o final, mesmo em casos com intervalo de alguns dias sem sangramento. Foram excluídos lactentes com: hipótese de colite baseada no exame laboratorial positivo para sangue oculto nas fezes, ou na presença de espuma ao adicionar água oxigenada nas fezes, sem a presença de sangue vivo nas fezes; e lactentes atendidos no PAN-Curitiba, porém não pelo pediatra autor desta pesquisa.

Além da duração do sintoma (em dias) foram avaliadas a ocorrência de recidiva da colite, intervalo entre as recidivas da colite e idade em que tolerou a proteína do LV. Recidiva da colite foi considerada quando houve retorno do sangue vivo nas fezes após pelo menos 15 dias de o sintoma ter desaparecido.

Foram avaliados os seguintes fatores de risco para PCA: tipo de aleitamento por ocasião do início da colite (LM=leite materno exclusivo; LV=alimento com proteína de leite de vaca; LM + LV), exposição prévia à proteína de leite de vaca, peso de nascimento <2000 g, prematuridade (idade gestacional <37 semanas), internamento em UTI Neonatal, enterocolite necrosante, operações, uso prévio de antibióticos, infecções, malformação e/ou síndrome genética. Convencionamos denominar PCA idiopática a situação em que o lactente estava em LM exclusivo por ocasião do início do sintoma, sem histórico de qualquer fator de risco acima citado. Exposição a vacinas não foi considerada fator de risco, pois ela é universal em Curitiba, com cobertura superior a 95%, inclusive a vacina contra rotavírus.

Análise estatística

Dados quantitativos foram expostos na forma de mediana, variação e intervalo interquartil da amostra, especificando o percentil 25 como inferior e percentil 75 como superior. Dados categóricos foram expostos em número e proporção. A duração em dias da colite foi apresentada na forma de Curva de Kaplan-Meier. Para a comparação do grupo com duração da colite menor do que 30 dias (grupo <30 dias) e com duração maior ou igual 30 dias (grupo ≥30 dias) foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas. Para comparação dos fatores de risco nos 2 grupos foi calculada a razão de chance (OR) e intervalo de confiança de 95%. A análise foi realizada em modo bicaudal, com margem de erro $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

No período do estudo foram recebidos no PAN-Curitiba 953 crianças com menos de 2 anos com hipótese de APLV; em 207 delas (22%) foi PCA. Dos 207 prontuários avaliados, 14 foram excluídos pelos seguintes motivos: 4 por não apresentar sangue vivo nas fezes (1 em que foi visto espumar as fezes ao colocar água oxigenada na UTIN, 2 com exame de sangue oculto positivo nas fezes e 1 de fissura anal por constipação) e 10 casos de lactentes atendidos no PAN-Curitiba, mas não por autor desta pesquisa.

A duração do sintoma nos 193 lactentes com hipótese de colite por APLV variou de 1-190 dias, com mediana de 18 dias (IIQ 6–50 dias). A Figura 1 mostra que ao longo dos primeiros 30 dias de evolução havia rápida queda na proporção de indivíduos ainda portadores do sintoma. Em 70 (36%) a duração da colite foi maior que 30 dias, em 31 (16%) maior que 60 dias, em 10 (5%) maior que 90 dias e em 4 (2%) maior que 4 meses. O grupo <30 dias foi composto por 114 pacientes (59%) e o grupo ≥30 dias 79 (41%).

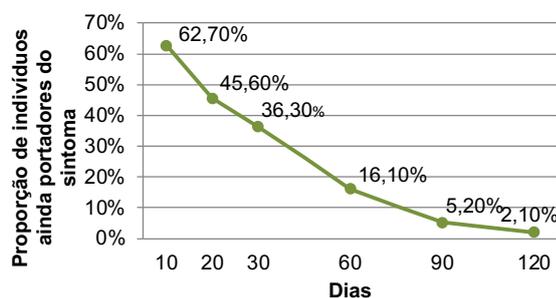


FIGURA 1 - Duração da colite nos 193 lactentes (curva de sobrevivência de Kaplan – Meier)

A Tabela 1 apresenta as características gerais dos 193 pacientes e compara o grupo <30 dias com o de ≥30 dias. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao sexo, peso e altura de nascimento, idade gestacional, idade de início do sintoma e presença de história familiar de alergia. A idade de início do sintoma variou de 4-22 dias, com mediana de 40 dias (IIQ 20–75). A mediana da idade de início de exposição ao LV foi

significativamente maior no grupo ≥30 dias ($p<0,001$). A idade da primeira consulta no PAN-Curitiba variou de 1-19 meses, com mediana de 3 meses (IIQ 2–6), com diferença significativa entre os grupos.

TABELA 1 - Características gerais dos 193 pacientes e comparação entre o grupo <30 dias e grupo ≥30 dias

	Total n=193	Grupo<30 dias n=114	Grupo≥30 dias n=79	p a
Sexo feminino (%)	101 (52%)	54 (47%)	47 (59%)	0,097
Peso ao nascer (g) M (IIQ)	2970 (2090-3270)	2900 (1865-3255)	3010 (2408-3270)	0,215
Altura ao nascer (cm) M (IIQ)	47 (44-48,4)	47 (43-48)	47 (45-48,9)	0,161
Idade gestacional (sem) M (IIQ)	38 (34-39)	38 (33-39)	38 (37-39)	0,056
Idade de início do sintoma (dias) M (IIQ)	40 (20-75)	43,5 (24-73)	40 (16-78)	0,366
Idade de início LV (meses) M (IIQ)	1 (0-4)	0(0-2,4)	2 (0-8)	0,001
História familiar de alergia n (%)	63 (33%)	37 (32%)	26 (33%)	0,947
Idade na 1ª consulta (meses) M (IIQ)	3 (2-6)	3 (2-5)	4 (2,5-6)	0,047

a valor de p: comparação entre o grupo <30 dias e o grupo ≥30 dias; M (IIQ) – mediana (intervalo interquartil); LV – alimento com proteína de leite de vaca

A Tabela 2 apresenta as proporções de indivíduos com os fatores de risco avaliados. Uso de LM exclusivo por ocasião do início da colite era significativamente maior no grupo ≥30 dias (49%) do que no grupo <30 dias (16%) - $p<0,001$. Uso de alimento com proteína de LV no início da colite era significativamente menor no grupo ≥30 dias (10%) do que no grupo <30 dias (29%) - $p=0,0016$. Aleitamento misto (LM + LV) ou proteína extensamente hidrolisada não tiveram diferença significativa na duração da colite. PCA idiopática ocorreu em 41 lactentes (21%), e foi significativamente mais presente no grupo ≥30 dias (33%) do que no de <30 dias (13%) - $p<0,001$. Ter sido exposto à proteína de LV foi fator de risco significativamente menos presente no grupo ≥30 dias (58%) do que no grupo <30 dias (82%) - $p=0,0004$. Exposição a infecções, antibióticos, prematuridade e peso ao nascer menor que 2000 g, foram significativamente menos presentes no grupo ≥30 dias. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à UTI Neonatal, operação prévia, enterocolite necrosante e malformações congênitas.

TABELA 2 - Fatores de risco nos 193 pacientes e comparação entre o grupo <30 dias e grupo ≥30 dias

Fatores de risco n (%)	Total n=193	Grupo <30 dias n=114	Grupo ≥30 dias n=79	p a	OR b (IC95%)
Alimento c LM	57 (30%)	18 (16%)	39 (49%)	<0,001	5,2 (2,7-10,2)
LM + LV	90 (47%)	59 (52%)	31 (39%)	0,0866	0,602 (0,34-1,08)
LV	41 (21%)	33 (29%)	8 (10%)	0,0016	0,277(0,12-0,64)
FHP	5 (3%)	4 (4%)	1 (1%)	0,4097	0,35 (0,04-3,22)
Idiopática d	41 (21%)	15 (13%)	26 (33%)	<0,001	3,24 (1,58-6,1)
Exposição ao LV	140 (73%)	94 (82%)	46 (58%)	<0,001	0,297 (0,15-0,57)
ECN	6 (3%)	5 (4%)	1 (1%)	0,4040	0,28 (0,03-2,44)
Infecções	27 (14%)	21 (18%)	6 (8%)	0,0330	0,286 (0,11-0,7)
Antibióticos	65 (34%)	48 (42%)	17 (22%)	0,0029	0,377(0,20-0,7)
UTIN	53 (27%)	37 (32%)	16 (20%)	0,088	0,529 (0,27-1,04)
Cirurgias	6 (3%)	4 (4%)	2 (3%)	1	0,714(0,12-4,0)
Malformações e síndromes genéticas	11 (6%)	9 (8%)	2 (3%)	0,1302	0,303(0,064-1,44)
Prematuridade	55 (28%)	40 (35%)	15 (19%)	0,0148	0,434(0,22-0,86)
Peso ao nascer <2000g	41 (21%)	30 (26%)	11 (14%)	0,0385	0,453(0,21-0,97)

a valor de p: comparação entre o grupo <30 dias e o grupo ≥30 dias

A duração mediana do sintoma foi significativamente maior nos 41 casos de PCA idiopática (44 dias) e menor naqueles com LM+LV (15 dias) ou só em alimento com LV (10 dias) - $p < 0,001$. Também foi curta a média de duração do sintoma (12 dias) nos 87 casos que, independentemente do tipo de aleitamento, foram expostos aos outros fatores de risco (internamento em UTI Neonatal, prematuridade, peso ao nascer menor que 2000g, antibióticos, infecções, malformações ou operações).

A evolução clínica dos 193 pacientes foi satisfatória, independente da duração da colite. Vários apresentaram diarreia de 4 ou mais evacuações ao dia durante algum tempo, porém com ganho de peso e altura preservados e ausência de cólica, vômitos, desidratação ou anemia importante. Anemia leve ou anemia fisiológica do lactente ocorreu em menos de 10% dos casos. A presença de sangue vivo e muco nas fezes era bem variável, deste tão esporádica quanto uma vez por semana até a ocorrência em todas as evacuações, sendo o sangramento apenas residual e ocasionalmente mais volumoso.

Após o desaparecimento da colite 47 pacientes (24%) sofreram recidiva: uma só vez em 36 casos, duas vezes em 9 casos e três vezes em 2 casos. Em quase todos os casos a duração do sintoma foi um ou dois dias quando da recidiva. As recidivas foram frequentemente idiopáticas, ou por fatores desencadeantes: exposição à proteína de LV; soja; infecção; antibiótico; vacinação (2 casos após vacina contra rotavírus). O intervalo mediano para ocorrer recidiva após o desaparecimento da colite foi 1 mês (IIQ 1-2). Nos 128 pacientes que até a última consulta no PAN-Curitiba haviam desenvolvido tolerância ao LV a idade mediana de tolerância foi de 7,5 meses (IIQ 5–11), sem diferença significativa entre o grupo ≥ 30 dias e o de < 30 dias.

Em 14 pacientes o médico assistente orientou que a mãe interrompesse o aleitamento materno como forma de tratamento da PCA. Em 16 casos a mãe foi orientada a realizar dieta da mãe de exclusão simultânea de múltiplas fontes de proteínas (LV, soja, ovo, trigo, peixe, oleaginosas), sem desaparecimento da colite.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa foi apresentada a maior casuística até o momento de lactentes com hipótese inicial de PCA, pois uma revisão sistemática contabilizou somente 314 casos descritos em 32 publicações até o ano 20142. Esta grande amostra permitiu avaliar fatores de risco para sua ocorrência, duração do sintoma, prognóstico e recidivas. Este estudo confirma a evolução benigna esperada nestes casos. Cursam com presença de estrias de muco e sangue vivo nas fezes, iniciada com 0-4 meses de vida, crescimento normal em todos os casos, sem cólica ou anemia moderada ou grave, às vezes com diarreia. Por induzir grande ansiedade nos pais é importante esclarecer suas dúvidas e lhes dar a segurança de bom prognóstico, independente da duração do quadro. Com tais características clínicas foi possível descartar os

outros diagnósticos diferenciais de hemorragia digestiva baixa em lactentes, entre eles a ameaçadora enteropatia alérgica ou enterocolite induzida por proteína alimentar.¹ Em 24% dos pacientes ocorreu recidiva do sangramento, geralmente 1-2 meses depois do desaparecimento da colite, com sintoma de apenas 1-2 dias, sem complicações ou agravo do estado geral.

Exposição prévia à proteína de LV foi o fator de risco para PCA mais presente, ocorrendo em 73% dos 193 pacientes. Este e outros estudos mostraram que a APLV não é a única causa de PCA^{4,12,17,19}. Tanto é assim que 7% dos pacientes tiveram desaparecimento da colite mesmo após voltar a ingerir fórmula com proteína de LV. A PCA foi idiopática em 41 casos (21%), pois estavam em LM exclusivo, sem exposição prévia a nenhum outro fator de risco. Outros fatores de risco encontrados foram o uso de antibióticos (34%), prematuridade (28%), internamento em UTI Neonatal (27%), peso de nascimento < 2000 g (21%), infecções (14%). Na população geral do Brasil e do estado do Paraná estes fatores de risco ocorrem em incidência bem menor (5-7% necessitaram UTI Neonatal, 10% nasceram prematuros, 8% com peso menor que 2500 g¹⁶). Vários pacientes iniciaram a colite no período neonatal. Pesquisas recentes mostram que em recém-nascidos poucas vezes a causa da PCA é APLV^{4,12,17-19} e os autores denominam esta condição de colite neonatal idiopática transitória. Não considerando a exposição a LV, 41 casos foram idiopáticos e 87 tiveram outros fatores de risco (66% dos 193 pacientes). É provável que muitos destes casos não sejam PCA por APLV. O teste de provocação não deve ser adiado nestes casos e comumente resulta negativo. Estudos recentes detectam possível mecanismo autoimune em casos de PCA.^{20,21} Portanto, além da APLV, imaturidade imunológica, alterações na microbiota intestinal ou isquemia de parede podem ser fatores causais de PCA.

Revisão sistemática mostra que muitos autores recomendam a exclusão de múltiplas proteínas na alimentação da mãe.² Mas em vários casos ela parece ser prática frustrante, pois não afeta a evolução clínica, além de representar risco de desnutrição progressiva para a nutriz. Parece recomendável excluir da dieta da mãe apenas o LV, às vezes a soja, durante no máximo 1 mês, e em seguida realizar teste de reexposição nos casos em que a colite desapareceu, ou retornar à alimentação livre nos casos em que a colite não desapareceu.

Colite mais prolongada teve forte associação com a manutenção do LM exclusivo e isto foi claramente demonstrado em outras pesquisas recentes.^{9,22} Se fosse um achado apenas desta pesquisa poderia ser atribuído a viés de encaminhamento, no qual muitos lactentes com PCA de curta duração com LM exclusivo em Curitiba não teriam entrado na pesquisa, porque não precisaram ser encaminhados ao PAN-Curitiba para receber fórmula alimentar. Dos 31 pacientes com duração da colite superior a 60 dias, 17 (55%) estavam em LM exclusivo quando o sintoma teve início e em 9 destes o sintoma desapareceu mesmo mantendo LM exclusivo. Em 8 a colite desapareceu após introdução de fórmula terapêutica ou interrupção do LM. Dos pacientes cuja colite teve duração menor ou igual a 60 dias 40 estavam

em LM exclusivo. Em 33 destes a colite desapareceu mesmo mantendo o LM exclusivo.

A prática moderna é a exclusão da proteína do LV em todos os casos de PCA e, assim, desconhecemos como seria a evolução clínica sem esta prática. Serão necessárias pesquisas prospectivas para determinar em que situações esta dieta de exclusão poderá ser dispensada sem riscos para o lactente, e para avaliar riscos e benefícios em promover o desmame para abreviar a duração nos casos muito prolongados em LM exclusivo. Infecção por rotavírus em crianças não vacinadas é frequentemente grave e esta pesquisa parece embasar a atual recomendação das sociedades Brasileira de Pediatria, Alergia e Imunologia e Imunizações, que não observamnexo causal entre esta vacina e a APLV em lactentes.²³ O não uso de antibiótico em casos necessários é uma temeridade. O curso benigno das recidivas, sejam idiopáticas ou após exposição a algum fator desencadeante, torna desaconselhável o ato de contraindicar vacinas ou antibióticos em lactentes que sofreram PCA.

CONCLUSÃO

Vários casos suspeitos de proctocolite alérgica em lactentes não são causados por proteína do leite de vaca. São idiopáticos ou estão associados a outros fatores de risco, como prematuridade, antibióticos ou infecções.

Trabalho realizado no

¹ Programa de Atenção Nutricional da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (PAN-Curitiba), Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Aristides Schier da Cruz
Email: aristides.schier@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum
Financiamento: Nenhum

Contribuição dos autores

Compilação e análise dos dados, redação: Gabriela de Siqueira Barbosa
Organização do texto e submissão: Rebeca Loureiro Rebouças
Metodologia: Aristides Schier da Cruz, Gabriela de Siqueira Barbosa, Rebeca Loureiro Rebouças
Concepção da pesquisa, análise dos dados e redação: Aristides Schier da Cruz

REFERÊNCIAS

- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 113:1114-24.
- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90:16-21.
- Camargo L, Silveira JA, Taddei JA, Fagundes U. Allergic proctocolitis in infants: analysis of the evolution of the nutritional status. *Arq Gastroenterol* 2016; 53:262-66.
- Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr*. 2013;56:514-518.
- Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyukturyaki B, Sahiner UM, Sekerel BE, Sackesen C. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38:54-62.
- Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal Food Allergy in Infants. *Allergo Int*. 2013;62:297-307.
- Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008;31:64-89.
- Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirliglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:69-73.
- Lucarelli S, Di Nardo G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, Frediani S, Frediani T, Cucchiara S. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:82.
- Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Travenen C, Scott RB. Allergic Colitis in Infancy: Clinical and Pathologic Aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:22-26.
- Diaz NJ, Patricio FS, Fagundes-Neto U. PROCTOCOLITE ALÉRGICA: características clínicas e morfológicas da mucosa retal em lactentes com enterorragia. *Arq Gastroenterol*. 2002;39:260-267.
- Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:501-505.
- Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:7-20.
- Dambacher WM, de Kort EHM, Blom WM, Houben GF, de Vries E. Double-blind-placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013; 12:22.
- Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical allergological and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117:760-768.
- Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria Executiva. DATASUS [acesso em jul. 2016]. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>
- Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? *Eur J Pediatr* 2012;171:1845-9
- Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, Yamazaki S, Jimbo K, Inage E, Aoyagi Y, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. *Pediatr Int* 2014; 56: 884-90.
- Hoffmann KM, Stampfer L, Hauer AC. Distal proctocolitis in infants: is it always an allergic disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:e11.
- Sekerkova A, Fuchs M, Cecrdlova E, Svachova V, Lesna IK, Striz I, et al. High Prevalence of Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Infants with Food Protein-Induced Proctitis/Proctocolitis: Autoimmunity Involvement? *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1-8.
- Ozen A, Gulcan EM, Saricoban HE, Ozkan F, Cengizler R. Food protein-induced non-immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168:61-8.
- Molnár K, Pintér P, Györffy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, Veres G. Characteristics of allergic colitis in breast-fed in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol* 2013; 19:3824-30.
- Kfoury RA, Cunha J, Sarinho EC, Solé D, Lima, EJP, Cocco RR, Fernandes FR, Marinho AKBB, Silva LR, Rubini NPM. Rotavirus vaccine: safety and food allergy – Position paper of Brazilian Societies of Allergy and Immunology (ASBAI), Immunizations (SBIm), and Pediatrics (SBP). *Arq Asma Alerg Immunol* 2017; 1:49-54.