

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

**SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM ALERGIA À PROTEÍNA DO  
LEITE DE VACA TOLERANTES AOS ASSADOS**

CHRISTIANE PEREIRA E SILVA AFONSO

**UBERLÂNDIA**

**2020**

CHRISTIANE PEREIRA E SILVA  
AFONSO

**SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM ALERGIA À PROTEÍNA DO  
LEITE DE VACA TOLERANTES AOS ASSADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.  
Área de concentração: Ciências da Saúde. Orientador: Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

**UBERLÂNDIA**

**2020**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A257 Afonso, Christiane Pereira e Silva, 1978-  
2020 Seguimento dos pacientes com alergia à proteína do leite de vaca tolerantes aos assados [recurso eletrônico] / Christiane Pereira e Silva Afonso. - 2020.

Orientador: Gesmar Segundo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.387>

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Segundo, Gesmar ,1973-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 013/PPCSA				
Data:	29.04.2020	Hora de início:	10:00h	Hora de encerramento:	12:00h
Matrícula do Discente:	11812CSD008				
Nome do Discente:	Christiane Pereira e Silva Afonso				
Título do Trabalho:	SEGUIMENTO DE PACIENTES COM ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA APÓS A TOLERÂNCIA DO LEITE NA FORMA ASSADA				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia, diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas e imunodeficiências primárias				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende (UFU), Lisis Karine Vilar e Gesmar Rodrigues Silva Segundo (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

---

Documento assinado eletronicamente por **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Professor(a) do**



**Magistério Superior**, em 29/04/2020, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lisis Vilar, Usuário Externo**, em 29/04/2020, às 12:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Érica Rodrigues Mariano De Almeida Rezende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/04/2020, às 12:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2017637** e o código CRC **F61436B1**.

Ao meu orientador, Gesmar Rodrigues Silva Segundo, agradeço cada minuto dedicado à orientação desse projeto. Minha gratidão e admiração!

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por permitir e estar ao meu lado em todos os momentos me conduzindo diante de todas as adversidades, para tornar realidade este sonho.

Ao meu marido, Eustáquio pelo estímulo, paciência, carinho e compreensão durante a execução deste trabalho e por todas as conquistas da minha vida. Aos meus filhos Enrico, Isabela e Laura, pelo amor, apoio e compreensão diante das ausências, fundamentais para que me dedicasse.

Aos meus pais, pelo apoio aos meus estudos, carinho e ajuda com meus filhos.

À minha funcionária do lar, Cátia, pelo carinho e dedicação aos meus filhos tornando mais fácil a minha dedicação a este projeto.

À nutricionista Flávia Araújo Alves, pela amizade e incentivo na elaboração do trabalho e por ter me amparado com todo o seu conhecimento.

A toda equipe de Alergia, nutricionistas, médicos e residentes da Universidade Federal de Uberlândia, pelo apoio, acolhimento e amizade.

À equipe da Gestão de Nutrição e Dietética (GENUD) do Hospital de Clínicas de Uberlândia pelo apoio e compreensão no momento da coleta dos dados.

A todos os professores da pós-graduação, por compartilharem o conhecimento.

Muito obrigada!

*“Tem sempre um sol nascendo, nos dando uma nova chance de viver e de  
conduzirmos do melhor modo toda a nossa energia do dia a dia.  
Sempre temos, motivos para agradecer e para sermos felizes.”*  
*Fran Ximenes*



## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o seguimento de pacientes que adquiriram tolerância ao leite de vaca (LV) assado em relação aos testes alérgicos (IgE específica e SPT LV) e sua evolução para a tolerância ao LV cru, analisar predição desses testes alérgicos em relação a tolerância ao LV cru. **Método:** Em um hospital universitário foram avaliados de forma retrospectiva, 82 crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) mediada por IgE, tolerantes a forma assada, submetido a teste de provocação oral (TPO) com LV cru. **Resultados:** Vinte e nove participantes (65,9%) apresentaram tolerância ao LV cru, enquanto 15 (34,1%) mantiveram o TPO positivo. A média de idade no grupo de tolerantes foi 37,3 meses ( $\pm 26,8$ ), enquanto no grupo não tolerante 52,2 meses ( $\pm 34,0$ ). Houve diferença significativa entre as dosagens de IgE para LV nos grupos tolerantes e não tolerantes ao LV cru tanto no momento do TPO para assados ( $p 0,0036$ ) como no TPO para LV cru ( $p 0,0056$ ), assim como para SPT para LV no momento do TPO para LV cru ( $p < 0,0001$ ). **Conclusões:** Resolução da alergia ao leite está associada aos níveis de IgE específica e diâmetro do SPT para LV. Observamos através das curvas de probabilidade que esses testes alérgicos nos auxiliam em um prognóstico da resolução da alergia e na decisão da indicação ou não do TPO nesse grupo de pacientes. Após 18 meses de ingestão de assados sem tolerância ao LV cru, o estudo sugere tentativa de outras opções de tratamento para a APLV.

**Palavras-chave:** Hipersensibilidade alimentar. Hipersensibilidade a leite. Imunoglobulina E.

## ABSTRAT

**Objective:** To verify the follow-up of patients who acquired tolerance to baked cow's milk (CM) in relation to allergic tests (specific IgE and SPT CM) and their evolution to tolerance to raw CM, to analyze the prediction of these allergic tests in relation to tolerance to raw CM. **Methods:** In a university hospital, were evaluated retrospectively, 82 children with allergy to cow's milk protein (CMPA) IgE mediated, retrospectively evaluated, tolerant to baked form, submitted to a raw CM oral food challenge (OFC) were enrolled. **Results:** Twenty-nine of patients (65.9%) showed tolerance during OFC for raw CM, while 15 (34.1%) continued positive. The average age of group who reached tolerance was 37.38 months ( $\pm 26.84$ ), while in the non-tolerant group was 52.27 months ( $\pm 34.07$ ). There was a significant difference between the CM specific IgE dosages between these groups in the initial OFC for baked ( $p:0.0036$ ) and during OFC for raw CM ( $p:0.0056$ ). Similarly, CM SPT during OFC for raw CM ( $p<0.0001$ ) was significant. **Conclusions:** The resolution of milk allergy is associated with specific IgE levels and SPT diameter for CM. We observed through the probability curves that these allergic tests help us in predicting the resolution of the allergy and in deciding whether or not to indicate TPO in this group of patients. After 18 months of eating baked without tolerance to raw CM, the study suggests trying other treatment options for CMPA.

**Keywords:** Food Hypersensitivity. Milk Hypersensitivity. Immunoglobulin E.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AA	Alergia Alimentar
IgE	Imunoglobulina E
APLV	Alergia à proteína do leite de vaca
LV	Leite de vaca
SPT	<i>Skin Prick Test</i> - teste cutâneo de puntura de leitura imediata
TPO	Teste de provocação oral
DCPC	Duplo cego placebo controlado
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
AAAI	American Academy of Allergy and Immunology
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1. ALERGIA ALIMENTAR .....	13
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	14
1.3. FATORES DE RISCO .....	14
1.4. DIAGNÓSTICO NA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA .....	15
1.4.1. <i>TESTE CUTÂNEO DE PUNTURA DE LEITURA IMEDIATA OU SKIN PRICK TEST</i> .....	15
1.4.2. <i>DOSAGEM DE IGE ESPECÍFICA</i> .....	15
1.4.3. <i>TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL</i> .....	16
1.5. TRATAMENTO DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA .....	17
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>19</b>
2.1. OBJETIVO GERAL .....	19
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO .....	19
<b>3. ARTIGO .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Alergia alimentar

Alergia alimentar (AA) é um agravo à saúde decorrente de resposta imune específica que ocorre após a ingestão ou exposição a um determinado alimento (BOYCE et al., 2011; LUYT et al., 2016; SOLÉ et al., 2018), e pode ser distinta de outras respostas adversas, tais como intolerância alimentar, componentes farmacológicos e reações mediadas por toxinas (LUYT et al., 2016; SOLÉ et al., 2012).

De acordo com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos a AA é classificada como reações mediadas por imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou mistas (MURARO et al., 2014; SICHERER et al., 2018; SOLÉ et al., 2018).

#### *Reações mediadas por IgE*

Decorrem de sensibilização a alérgenos alimentares com formação de anticorpos específicos da classe IgE que se fixam a receptores encontrados nas membranas de mastócitos e basófilos, liberando mediadores vasoativos (inflamatórios e citocinas), responsáveis por desencadear manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata, que surgem em até 2 horas após a exposição ao alérgeno (LUYT et al., 2016; SOLÉ et al., 2018). As manifestações clínicas variam e são classificadas em cutâneas (urticária, angioedema e prurido), gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) e respiratórias (tosse, sibilo, edema na garganta e dispneia), podendo ainda acometer em um ou mais sistemas após a exposição a determinado alérgeno (LUYT et al., 2016; MURARO et al., 2014).

#### *Reações não mediadas por IgE*

As reações não mediadas por IgE possuem manifestações com predominância gastrointestinais (cólica, diarreia persistente, sangue nas fezes e vômitos), com sintomas que ocorrem tardiamente, em geral entre 24 e 72 horas após a exposição do alérgeno, podendo ocorrer ainda de forma mais tardia. O mecanismo imunológico envolvido presumido são as células T, responsáveis por liberação dos mediadores inflamatórios como as citocinas, desenvolvendo assim um processo inflamatório local (LUYT et al., 2016; SOLÉ et al., 2018). Proctite, enteropatia induzida por proteína alimentar e enterocolite

induzida por proteína alimentar são exemplos de reações não mediadas (SOLÉ et al., 2018).

#### *Reações mistas*

Envolvem os dois tipos de manifestações clínicas, mediada e não mediada por anticorpos IgE com a participação das células T e citocinas pró-inflamatórias. Estão presentes nesse grupo a esofagite eosinofílica, gastroenteropatia eosinofílica e dermatite atópica (LUYT et al., 2016; SOLÉ et al., 2018).

## **1.2 Epidemiologia**

A prevalência global da AA tem aumentado e alcançado até 10% da população em algumas regiões do mundo (SICHERER et al., 2018). As AA estão se tornando um problema de saúde no mundo inteiro nas últimas décadas e estão associadas também a um impacto negativo na qualidade de vida, nutricional, emocional e socioeconômico dos pacientes e familiares (MEYER, 2018).

A prevalência da AA em crianças varia muito, sendo descrita entre 3,9 a 8% e são consideradas mais comuns quando comparada com os adultos (KATTAN, 2016). No Brasil, a prevalência de AA em lactentes e pré-escolares foi observada em cerca de 4% dos indivíduos nessa faixa etária, segundo Gonçalves e colaboradores (2016). Os alérgenos mais comuns em crianças são o leite de vaca (LV) e ovo (FLOM et al., 2019; LUYT et al., 2016), sendo no Brasil descrita a prevalência da alergia à proteína do leite de vaca (APLV) em 1% dos lactentes e 0,09% dos pré-escolares (GONÇALVES et al., 2016).

## **1.3 Fatores de risco**

Os fatores de risco para o desenvolvimento da alergia alimentar estão sendo estudados. Acredita-se que a expressão da AA é influenciada por exposições genéticas, ambientais e efeitos epigenéticos. Vários fatores de risco como sexo, raça ou etnia e genético foram identificados para contribuir com a alergia ou a sensibilização alimentar, e outros fatores potencialmente de risco estão sendo direcionados para reduzir ou prevenir a alergia alimentar, como doenças atópicas, aumento da higiene, insuficiência da microbiota, insuficiência da vitamina D, obesidade, gordura na dieta, consumo reduzido de antioxidantes, aumento do uso de antiácidos, e o retardo da exposição ao alérgeno

(SAMPSON, 2016; SICHERER et al., 2018).

#### 1.4 Diagnóstico na alergia à proteína do leite de vaca

Uma história clínica detalhada sugestiva de reação imediata tem um papel fundamental no diagnóstico da APLV mediada por IgE. Exposição ao LV seguida de uma reação imediata característica em associação a demonstração de uma sensibilização IgE mediada a proteínas do leite de vaca por meio de um teste cutâneo de puntura de leitura imediata positivo (*Skin prick test* - SPT) e/ou a presença de IgE específica do LV são pilares do diagnóstico de APLV. Quando necessário, caso haja dúvidas ou lacunas a serem preenchidas na história clínica, o teste de provocação oral (TPO) auxilia na confirmação do diagnóstico de APLV (SOLÉ et al., 2018).

##### 1.4.1 Teste cutâneo de puntura de leitura imediata ou *Skin Prick Test* - SPT

O teste cutâneo de puntura de leitura imediata (SPT) é considerado um método prático, rápido, seguro e facilmente realizado por profissionais capacitados para avaliar a sensibilização aos alérgenos *in vivo* (SOLÉ et al., 2018). Pode ser realizado em qualquer faixa de idade, no entanto crianças menores que 6 meses apresentam baixa reatividade cutânea e, conseqüentemente podem apresentar menores diâmetros de pápula, sendo assim, comprometer os resultados do teste (MURARO et al., 2014).

Este teste normalmente é realizado com o alimento *in natura* na face interna do antebraço, com auxílio de lancetas apropriadas. O controle positivo é realizado com histamina e controle negativo realizado com soro fisiológico. O resultado é considerado positivo quando há a formação de pápula com diâmetro médio maior ou igual a 3 mm em relação ao controle negativo (SOLÉ et al., 2018).

##### 1.4.2 Dosagem de IgE específica

A dosagem de IgE específica (*in vitro*) por meio do sistema ImmunoCAP<sup>®</sup> permite identificar a sensibilidade por diversos alérgenos e possibilita também que pacientes com história de anafilaxia, dermatite atópica grave, uso de corticoides e/ou anti-histamínico contínuo realizem essa dosagem (SOLÉ et al., 2018). Por ser amplamente

utilizados na prática clínica, existe uma busca em determinar pontos de cortes que possa realizar a estimativa de resolução ou a capacidade prognóstica deste teste alérgico (GRUZELLE et al., 2020; SAVAGE et al., 2016).

Diferentes valores de IgE específica e tamanho de diâmetros médios de pápulas do SPT foram estabelecidos com a intenção de se evitar o TPO, porém esses resultados não foram reprodutíveis e por isso não podem ser utilizados em várias populações (SOLÉ et al., 2018).

#### *1.4.3 Teste de provocação oral*

O TPO é utilizado para diagnóstico ou para determinar a aquisição de tolerância do alimento e consiste na oferta do alimento suspeito em doses progressivas, sob supervisão médica. O TPO é classificado como aberto, simples cego e duplo cego placebo controlado (MENDONÇA et al, 2011; SOLÉ et al., 2018).

*Teste de provocação oral aberto* é realizado quando o paciente e o profissional estão cientes do que está sendo ofertado. Em geral, é aplicado em crianças até 3 anos de idade, onde é amplamente utilizado e validado (FLOM et al., 2019; LUYT et al., 2014; MENDONÇA et al., 2011) com a mesma confiabilidade atribuída ao padrão ouro, pois raramente apresentam sintomas subjetivos (MENDONÇA et al., 2011; SOLÉ et al., 2018).

*Teste de provocação simples cego* realizado quando apenas o profissional sabe o que está sendo oferecido. Pode ser realizado com ou sem placebo, de acordo com o protocolo a ser adotado (MENDONÇA et al., 2011; SOLÉ et al., 2018).

*Teste de provocação duplo cego placebo controlado (DCPC)* considerado padrão ouro, preferido em ambientes de pesquisa, não sendo utilizado na prática clínica diária, pois apresenta alto custo e necessidade de local e equipe especializada. Este teste nenhuma das partes sabe o que está sendo ofertado (MENDONÇA et al., 2011; SOLÉ et al., 2018).

Testes de provocação oral positivos são esperados em 3% das crianças que reagem com o alimento testado em sua forma natural, apresentando riscos incluindo reações alérgicas fatais como anafilaxia (SOLÉ et al., 2018).

Quando o TPO é realmente necessário para diagnóstico da AA é importante relatar ao paciente e/ou familiares sobre os riscos de um resultado positivo e benefícios de um resultado negativo. Depois dos esclarecimentos os familiares devem assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para realização do teste.



São considerados sintomas objetivos: urticária, eritema, angioedema, palidez, tosse, sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, diminuição da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e anafilaxia. Sintomas subjetivos como, prurido, dor abdominal e náuseas, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, prostração, alteração do comportamento não se justificam para interromper o teste (SAMPSON et al., 2012; SOLÉ et al., 2018).

No Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia o protocolo do teste de provocação oral adotado pela equipe de alergia é o TPO aberto sob supervisão médica adaptado às recomendações da Academia Americana de Alergia e Imunologia (AAAI) e Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) (SAMPSON et al., 2012) ofertando 100 ml da fórmula polimérica pediátrica (29,4g de pó), contendo 3 gramas de proteína do LV na forma intacta, isenta de lactose, administrada em doses crescentes a cada 15 minutos, permanecendo por pelo menos 2 horas após o consumo (BALLMER-WEBER et al., 2018).

### **1.5 Tratamento da alergia à proteína do leite de vaca**

O tratamento tradicional da APLV consiste em uma dieta de eliminação do LV e preparações contendo a proteína (SOLÉ et al., 2018). Entretanto, existem estudos que sugerem que consumir produtos lácteos na sua forma assada pode acelerar a formação de tolerância ao leite (ESMAEILZADEH, H. et al., 2018; UNCUOGLU et al., 2017). A tolerância ao LV na forma assada parece ocorrer pela maior presença de anticorpos específicos para o leite direcionados principalmente contra epítomos conformacionais que são quebrados em altas temperaturas, diminuindo sua alergenicidade com o cozimento do alimento (NOWAK-WEGRZYN et al., 2008; VILA et al., 2001). Assim a introdução do alérgeno por meio de preparações assadas por 30 minutos a uma temperatura de 180°C, pode ser uma alternativa no tratamento da AA e possível tolerância ao alérgeno cru (BARBOSA et al., 2017; BARTNIKAS et al., 2012; NOWAK-WEGRZYN et al., 2008).

Crianças submetidas a essa dieta de eliminação do LV, necessitam de orientações médicas e nutricionais adequadas, pois podem apresentar prejuízos no crescimento, desenvolvimento e em sua vida social (LUYT et al., 2014; SKRIPAK et al., 2007; SPERGEL, 2013), diante disso a necessidade de se criar um ponto de partida para

estabelecermos um critério de tratamento para APLV IgE mediada se faz necessário, com o objetivo de reduzir eventos adversos relacionados ao tratamento, iniciando o processo de dessensibilização com o LV na forma assada, a fim de diminuir o impacto na qualidade de vida desses pacientes.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Verificar o seguimento de pacientes que adquiriram tolerância à proteína do leite de vaca assado em relação aos testes alérgicos (IgE específica e SPT para LV) e sua evolução para a tolerância à proteína do leite de vaca cru.

### **2.2 Objetivo Específico**

Analisar a capacidade de predição dos testes alérgicos (IgE específica e SPT para LV) em relação a tolerância à proteína do leite de vaca cru nesse grupo de pacientes.

**ARTIGO****REVISTA JORNAL DE PEDIATRIA****SEGUIMENTO DOS PACIENTES COM ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA TOLERANTES AOS ASSADOS**

Seguimento de pacientes com APLV tolerantes aos assados

Christiane Afonso, Flávia Araújo, Débora Alves, Luciana Gonçalves, Gesmar Segundo.

**Autores:**

1) Christiane P. S. Afonso. Nº ORCID: 0000.0001-6395-0888. Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia. Nutricionista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e participante do grupo de Alergia da UFU. christianepsafonso@hotmail.com; CV: <http://lattes.cnpq.br/4154971593165309>. Responsável por realizar o estudo.

2) Flávia A. Alves. Nº ORCID: 0000-0002-4839-1026. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia. Nutricionista e participante do grupo de Alergia da UFU. flaaraujo1@yahoo.com.br; CV: <http://lattes.cnpq.br/4625974145058985>. Responsável pela análise estatística do estudo.

3) Débora S. Alves. Nº ORCID: 0000.0002-8342-8154. Residente Multiprofissional na Área de Atenção em Saúde da Criança pela Universidade Federal de Uberlândia. deborasantanaalves21@gmail.com; CV: <http://lattes.cnpq.br/4862381459948441>. Participação na coleta de dados.

4) Luciana C. P. Gonçalves. Nº ORCID 0000-0002-9625-4560. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia. Nutricionista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e participante do grupo de Alergia da UFU. lucianacpereira@yahoo.com.br; CV: <http://lattes.cnpq.br/6184589092719876>. Participação na coleta de dados.

5) Prof. Dr. Gesmar R. S. Segundo. Nº ORCID: 0000-0001-6310-1739. Pós-doutorado em Imunologia pela Universidade de Washington/Seattle Childrens Hospital em Seattle, Estados Unidos. Professor Associado I do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina Universidade Federal de Uberlândia, Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFU, Coordenador do programa de residência médica em Alergia e Imunologia Pediátrica do HC-UFU. gesmar@famed.ufu.br; CV: <http://lattes.cnpq.br/8393669280266372>. Orientador do estudo.

**Autor para correspondência:** Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo. Av: Pará 920, bloco 2H sala 02, Minas Gerais, 38400902, Brasil; E-mail: gesmar@ufu.br; gesmar@famed.ufu.br; Tel.: 34 98418 6111.

**Conflito de interesse:** Nada a declarar.

**Contagem de palavras do texto principal:** 2504

**Contagem de palavras do resumo:** 247

**Número de tabela e figuras:** 1 tabela e 2 figuras

## Resumo

**Objetivo:** Verificar o seguimento de pacientes que adquiriram tolerância ao leite de vaca (LV) assado em relação aos testes alérgicos (IgE específica e SPT LV) e sua evolução para a tolerância ao LV cru, analisar predição desses testes alérgicos em relação a tolerância ao LV cru. **Método:** Em um hospital universitário foram avaliados de forma retrospectiva, 82 crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) mediada por IgE, tolerantes a forma assada, submetido a teste de provocação oral (TPO) com LV cru. **Resultados:** Vinte e nove participantes (65,9%) apresentaram tolerância ao LV cru, enquanto 15 (34,1%) mantiveram o TPO positivo. A média de idade no grupo de tolerantes foi 37,3 meses ( $\pm 26,8$ ), enquanto no grupo não tolerante 52,2 meses ( $\pm 34,0$ ). Houve diferença significativa entre as dosagens de IgE para LV nos grupos tolerantes e não tolerantes ao LV cru tanto no momento do TPO para assados ( $p 0,0036$ ) como no TPO para LV cru ( $p 0,0056$ ), assim como para SPT para LV no momento do TPO para LV cru ( $p < 0,0001$ ). **Conclusões:** Resolução da alergia ao leite está associada aos níveis de IgE específica e diâmetro do SPT para LV. Observamos através das curvas de probabilidade que esses testes alérgicos nos auxiliam em um prognóstico da resolução da alergia e na decisão da indicação ou não do TPO nesse grupo de pacientes. Após 18 meses de ingestão de assados sem tolerância ao LV cru, o estudo sugere tentativa de outras opções de tratamento para a APLV. **Palavras-chave:** Alergia a leite; Hipersensibilidade mediada por IgE; IgE; Teste cutâneo.

**Abstract**

**Objective:** To verify the follow-up of patients who acquired tolerance to baked cow's milk (CM) in relation to allergic tests (specific IgE and SPT to CM) and their evolution to tolerance to raw CM, to analyze the prediction of these allergic tests in relation to tolerance to raw CM. **Methods:** In a university hospital, were evaluated retrospectively, 82 children with allergy to cow's milk protein (CMPA) IgE mediated, retrospectively evaluated, tolerant to baked form, submitted to a raw CM oral food challenge (OFC) were enrolled. **Results:** Twenty-nine of patients (65.9%) showed tolerance during OFC for raw CM, while 15 (34.1%) continued positive. The average age of group who reached tolerance was 37.38 months ( $\pm 26.84$ ), while in the non-tolerant group was 52.27 months ( $\pm 34.07$ ). There was a significant difference between the CM specific IgE dosages between these groups in the initial OFC for baked ( $p:0.0036$ ) and during OFC for raw CM ( $p:0.0056$ ). Similarly, CM SPT during OFC for raw CM ( $p<0.0001$ ) was significant. **Conclusions:** The resolution of milk allergy is associated with specific IgE levels and SPT diameter for CM. We observed through the probability curves that these allergic tests help us in predicting the resolution of the allergy and in deciding whether or not to indicate TPO in this group of patients. After 18 months of eating baked without tolerance to raw CM, the study suggests trying other treatment options for CMPA. **Keywords:** Milk allergy; IgE Mediated Hypersensitivity; IgE; Skin tests.

## Introdução

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma das alergias alimentares mais comuns na infância em todo o mundo,<sup>1,2</sup> com prevalência de 0,5% a 3% no primeiro ano de vida, em países desenvolvidos.<sup>3</sup> No Brasil, a prevalência da APLV é de 1% em lactentes e 0,09% em pré-escolares.<sup>4</sup>

O diagnóstico da APLV mediada por IgE é obtido através da história detalhada sugestiva de reação imediata à exposição ao leite de vaca (LV) associado a sensibilização às proteínas do leite em um teste cutâneo de puntura positivo (amplamente conhecido por *Skin prick test* - SPT) e/ou a presença de IgE específica do LV e confirmado, quando necessário, pelo teste de provocação oral (TPO), que consiste na oferta do alimento ao paciente sob supervisão médica. O TPO duplo cego e placebo controlado (DCCP) é considerado o padrão ouro para diagnóstico ou para determinar a aquisição de tolerância à proteína, entretanto, por suas dificuldades técnicas, o TPO aberto é amplamente utilizado e validado para crianças, em especial lactentes e pré-escolares.<sup>3,5,6</sup>

O tratamento tradicional da APLV consiste em uma dieta de eliminação do LV e preparações contendo a proteína. Crianças submetidas a essa dieta necessitam de orientações médicas e nutricionais adequadas, pois podem apresentar prejuízos no crescimento, desenvolvimento e em sua vida social.<sup>5,7,8</sup> Atualmente, existe evidência de que a ingestão de pequenas quantidades de leite induz a dessensibilização ou sua tolerância. Estudos mostram que tolerar o consumo de produtos lácteos na sua forma assada podem acelerar a formação de tolerância ao leite, bem como melhora na qualidade de vida e de sua nutrição.<sup>9,10</sup>

O objetivo deste estudo foi verificar o seguimento de pacientes que adquiriram tolerância à proteína do LV assado em relação aos testes alérgicos (IgE específica e SPT para LV) e sua evolução para a tolerância à proteína do LV cru, analisando a capacidade de predição desses testes alérgicos em relação a tolerância á proteína do LV cru nesse grupo de pacientes.

## Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise dos registros clínicos de pacientes pediátricos com diagnóstico de APLV mediada por IgE submetidos ao TPO para LV cru

no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, atendidos no período de 2014 a 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE: 01627518700005152).

#### Pacientes

Durante o período de janeiro a julho de 2019, foram levantados dados de 82 pacientes com diagnóstico de APLV mediada por IgE submetidos ao TPO com a proteína do LV cru, junto ao setor de registro do hospital.

Fizeram parte do estudo crianças de 6 meses à 12 anos e 11 meses de idade com história clínica compatível com APLV IgE mediada, tolerantes à proteína do LV na forma assada, apresentar IgE específica positiva ao LV, apresentar também um TPO positivo para LV cru realizado posteriormente ao TPO negativo com o alimento na sua forma assada, e ainda, constar em seu registro o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo responsável legal para realização do teste.

Por meio dos registros foram coletadas informações como gênero, idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC) atual, antecedentes familiares de alergia, renda familiar, escolaridade do responsável, anafilaxia prévia, resultados do TPO para LV cru, sintomas no TPO positivo, resultado do SPT para LV, IgE específico para LV, uso de medicamentos no TPO, tempo e o número de TPO necessários para adquirir a tolerância ao LV.

#### Dosagem de IgE específica

O anticorpo da classe IgE específicos para a proteína do LV (Immunocap, Phadia, MA, EUA) foram considerados positivos com níveis superiores a 0,35 ku/l, e todos os valores foram utilizados para comparações. Foram analisados os dados das IgE no dia do TPO para assado e para cru.

#### Teste cutâneo de puntura de leitura imediata ou *Skin prick test* – SPT

O SPT foi realizado pela equipe do Ambulatório de Alergia, utilizando o LV, no dia do TPO para LV cru, de acordo com as orientações da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica – EAACI<sup>11</sup>, como descrito por Ownby.<sup>12</sup>

As punturas foram realizadas na face interna do antebraço, sobre as microgotas do alérgeno, com auxílio de lancetas apropriadas. O controle positivo foi realizado com



histamina (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil) e o controle negativo realizado com soro fisiológico. A leitura foi realizada com régua graduada em mm após 15 minutos e uma pápula com diâmetro médio maior que 3 mm do que aquela do controle negativo foi considerada como teste positivo, entretanto, todos os valores foram utilizados para comparações.

#### Teste de provocação oral (TPO)

O TPO foi realizado na forma aberta sob supervisão médica adaptado às recomendações da AAAI (Academia Americana de Alergia e Imunologia) e EAACI<sup>11</sup> ofertando 100 ml da fórmula polimérica pediátrica (29,4g de pó) contendo 3 gramas de proteína do LV na forma intacta, isenta de lactose, administrada em doses crescentes a cada 15 minutos, permanecendo por pelo menos 2 horas após o consumo.<sup>13</sup> O TPO foi considerado positivo e interrompido caso a criança apresentasse sinais objetivos de reação alérgica como urticária, angioedema, prurido, sibilância, dispneia, tosse, vômitos, diarreia, hipotensão ou desmaios, e o tratamento medicamentoso iniciado imediatamente.<sup>11</sup> As reações foram registradas em relação aos sintomas e ao tempo em que ocorreram. Familiares foram instruídos sobre o uso de anti-histamínicos, adrenalina e procurar o departamento de emergência caso necessário. Sintomas subjetivos não foram critérios para interromper o teste. O TPO foi considerado negativo se após 2 horas da ingestão final os pacientes não apresentassem nenhuma manifestação clínica objetiva e familiares foram orientados a introduzir LV na rotina alimentar diária.

#### Análise Estatística

Variáveis categóricas qualitativas foram analisadas utilizando o teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado e expressas como porcentagens. As variáveis numéricas quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão, variáveis sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo de confiança, utilizado o teste *t Student*, e teste de Mann-Whitney, respectivamente. A análise de sobrevivência utilizando a curva de Kaplan-Meier foi realizada para determinar o tempo de tolerância à proteína do LV cru após tolerância na sua forma assada. As curvas de probabilidade do SPT, IgE específica para LV em relação ao TPO foram analisadas através da regressão logística simples. Os dados foram realizados utilizando o programa GraphPad Prism 8.3. Consideramos  $p < 0,05$  estatisticamente significante.

## Resultados

Oitenta e dois pacientes com história de APLV mediada por IgE realizaram o TPO sendo tolerantes ao LV assado; entretanto, 38 foram excluídos, sendo 35 por apresentarem TPO para LV cru negativo, provavelmente tolerantes no momento em que aceitaram os assados e outros 3 pacientes por perda do acompanhamento. Portanto, 44 pacientes preencheram os critérios de inclusão e fizeram parte do estudo. Vinte e nove participantes (65,9%) atingiram a tolerância após o TPO para LV cru, enquanto 15 (34,1%) mantiveram TPO positivo para o LV cru no período avaliado (Figura 1). A média de idade dos indivíduos que atingiram a tolerância ao LV cru foi de 37,3 meses, enquanto no grupo dos não tolerantes foi de 52,2 meses ( $p = 0,1194$ ). Diferenças estatísticas foram encontradas entre as dosagens de IgE específica para o LV nos grupos tolerantes e não tolerantes ao LV cru tanto no momento do TPO para assados como no TPO para LV cru, assim como para o SPT para LV no momento do TPO para LV cru. Esses dados bem como o número de TPO realizado, tempo médio para atingir a tolerância ao LV cru e a estratificação desses períodos estão demonstrados na tabela 1.

Utilizando os dados do tempo decorrido entre a tolerância ao LV assado até a tolerância do cru foi constituída uma curva de sobrevivência para melhor representação da tolerância ou não ao LV cru em um espaço temporal (Figura 2a). Nesse gráfico verificamos que 25 (56,8%) do total de pacientes atingiram a tolerância em 12 meses e que após 18 meses, nenhum paciente do estudo alcançou a tolerância no período de acompanhamento.

Por meio da regressão logística simples foi possível construir curvas de probabilidade de tolerância ao LV cru nos pacientes já tolerantes aos assados de acordo com a IgE específica para LV o SPT para LV no momento do TPO, conforme figura 2b e 2c. Em relação aos níveis de IgE específica para o LV, valores menores que 5 kUA/L encontramos uma probabilidade de tolerância maior que 70%, para valores menores de 15 kUA/L, a chance de tolerância ainda é maior que 65%, enquanto para valores maior que 50 kUA/L, a probabilidade de tolerância cai para menos de 45%. Com uma curva de probabilidade mais robusta, encontramos que a presença de SPT com diâmetros menores que 5 mm para o LV apresentam uma probabilidade de tolerância de 80%, enquanto naqueles com 10 mm ou mais, uma chance menor que 20% de serem tolerantes ao LV cru.

Os sintomas predominantes dos pacientes não tolerantes ao LV cru durante o TPO foram cutâneos em 60,0%, seguido do respiratório 53,3% e gastrointestinal 46,6%. Foi

necessário o uso de anti-histamínicos orais para controlar as reações em 13 pacientes (86,6%) desse grupo, e nenhum paciente necessitou do uso de adrenalina intramuscular. Dois pacientes apresentaram reações e o teste foi interrompido, não sendo necessário o uso de anti-histamínico.

Outros dados analisados comparando os grupos que toleraram ou não o LV cru no período do estudo não demonstraram diferença estatística como o gênero ( $p = 0,3329$ ), alergias alimentares associadas ( $p = 0,5101$ ), antecedente familiar de alergia ( $p > 0,9999$ ), anafilaxia prévia ( $p = 0,6718$ ), IMC (escore Z/ $p = 0,4039$ ) e escolaridade do responsável ( $p = 0,2162$ ).

## **Discussão**

Estudos vêm demonstrando que a resolução da APLV ocorre em média aos 5 anos de idade.<sup>7,8,14,15,16,17,18</sup> Em nosso estudo, esse dado encontra-se em aberto uma vez que ainda existe um contingente de 15 pacientes sem atingir tolerância ao LV cru. O presente estudo traz contribuições importantes em relação ao seguimento de pacientes com APLV que conseguem receber alimentos assados contendo leite na evolução da sua alergia, bem como da capacidade de predição dos testes alérgicos convencionais. A tolerância ao LV na forma assada parece ocorrer pela maior presença de anticorpos específicos para o leite direcionados principalmente contra epítomos conformacionais que são quebrados em altas temperaturas, diminuindo sua alergenicidade com o cozimento do alimento.<sup>19</sup>

A estimativa de resolução ou capacidade prognóstica dos testes alérgicos está cada vez mais associado com o desenvolvimento da tolerância ou persistência da alergia.<sup>20</sup> Em geral, um maior tamanho de diâmetro no SPT ou níveis mais altos de IgE específica estão associados à alergia persistentes,<sup>21</sup> por isso observamos a necessidade da criação de curvas de probabilidade de tolerância para nos ajudar quanto a previsão dessa tolerância.

Encontramos níveis significativamente menores em relação à IgE específica para LV entre o grupo de tolerantes (mediana de 1,8 kUA/L) em comparação ao grupo não tolerante (mediana de 11,1 kUA/L). Em nosso grupo valores de IgE para LV menores que 5 kUA/L encontramos uma probabilidade de tolerância maior que 70%, valores menores que 15 kUA/L tolerância maior que 65% e, para valores acima de 50 kUA/L, uma chance de tolerância menor que 45%. Nossos resultados são semelhantes à alguns estudos em que avaliaram a IgE para LV e observaram que valores menores que 2 kUA/L tiveram 72% de

chance de alcançar a tolerância em comparação com 52% para valores entre 2 e 10 kUA/L e 23% para um nível superior a 10 kUA/L.<sup>9,15,18,22</sup>

Em relação ao SPT para o leite no TPO para LV cru observou diâmetro de 4,5 mm (mediana) no grupo dos tolerantes e 7,5 mm (mediana) no grupo de não tolerantes, apresentando diferença estatística significativa ( $p < 0,0001$ ), igualmente demonstrado em alguns estudos.<sup>9,10,18</sup> Através da curva de probabilidade do nosso trabalho pacientes com SPT com diâmetros menores que 5 mm apresentam 80% de chance de serem tolerantes para LV cru, enquanto naqueles com 10 mm ou mais, uma probabilidade menor que 20% de serem tolerantes. Wood e colaboradores<sup>15</sup> estratificaram seus resultados e encontraram resultados semelhantes, onde diâmetro  $< 5$  mm a tolerância ocorreu em 72%, entre 5 e 10 mm de 52% e,  $> 10$  mm de 37%.

O tempo gasto para atingir a tolerância ao LV cru após a tolerância e ingestão de alimentos contendo leite assado nos pacientes com APLV IgE mediada ainda é um dado pouco explorado na literatura médica. A curva de Kaplan-Mayer criada no estudo demonstrou que a grande maioria dos pacientes que irão tolerar o LV cru o fazem nos primeiros 12 meses de ingestão de assados, nesse grupo 25 de 29 (86,2%) se tornaram tolerantes nesse período. Ainda verificamos que após 18 meses, nenhum paciente conseguiu atingir tolerância.

Uma forma de tratamento cada vez mais presente na literatura, entretanto associada com eventos adversos como a esofagite eosinofílica e maiores chances de reações anafiláticas é a dessensibilização dos pacientes com APLV por meio de doses crescentes de LV cru.<sup>23,24</sup> Os dados encontrado nesse estudo podem ser um ponto de partida para estabelecermos um critério de tratamento para APLV IgE mediada para a redução de eventos adversos relacionados aos tratamentos, iniciando o processo de dessensibilização com assados e naqueles que não atingirem a tolerância até 18 meses, oferecer doses crescentes de LV.

Entre os participantes que reagiram ao LV cru no grupo avaliado, os sintomas mais comuns foram cutâneos seguidos de respiratório e gastrointestinal, tratados com anti-histamínicos sem a necessidade do uso de adrenalina, semelhante ao estudo de Chong e colaboradores<sup>14</sup> em que em sua maioria apresentaram sintomas cutâneos. Isto contrasta com resultados de Okada e colaboradores,<sup>25</sup> onde um paciente apresentou urticária generalizada e necessitou de adrenalina e os sintomas mais comuns foram respiratórios seguido de cutâneos.

Apesar de encontrarmos limitações decorrentes de um estudo retrospectivo, tamanho da amostra e por não serem analisados outros parâmetros moleculares como IgE específica para caseína, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina, e ainda os resultados do SPT no dia do TPO para assados, por não conter esses dados nos registros clínicos, esse estudo é um dos poucos que abordam a utilidade de testes alérgicos na avaliação quanto a tolerância à proteína do LV cru.

Em conclusão, a introdução do LV assado na dieta poderia então ser o primeiro passo para a tolerância ao LV cru, além de trazer benefícios na qualidade de vida, facilita o cumprimento dos requisitos nutricionais da dieta, aumenta a variedade dos produtos alimentares que passam a consumir, reduz a ansiedade dos pais, diminui desconforto em situações sociais e promove assim sua inclusão social.<sup>2,22,26,27</sup> Em nosso grupo, os pacientes que alcançaram a tolerância à proteína do LV cru o fizeram até 18 meses da introdução regular do LV na forma assada. A resolução da alergia ao LV está altamente associada aos níveis de IgE específica para o LV e o diâmetro do SPT para LV. Com as curvas de probabilidade observamos a importância dos testes alérgicos para nos ajudar em um prognóstico da resolução do quadro e para nos auxiliar na decisão da indicação ou não do TPO nesse grupo de pacientes. Após 18 meses da ingestão de assados sem tolerância ao LV cru, o estudo sugere a tentativa de outras opções de tratamento para a APLV.

## Referências

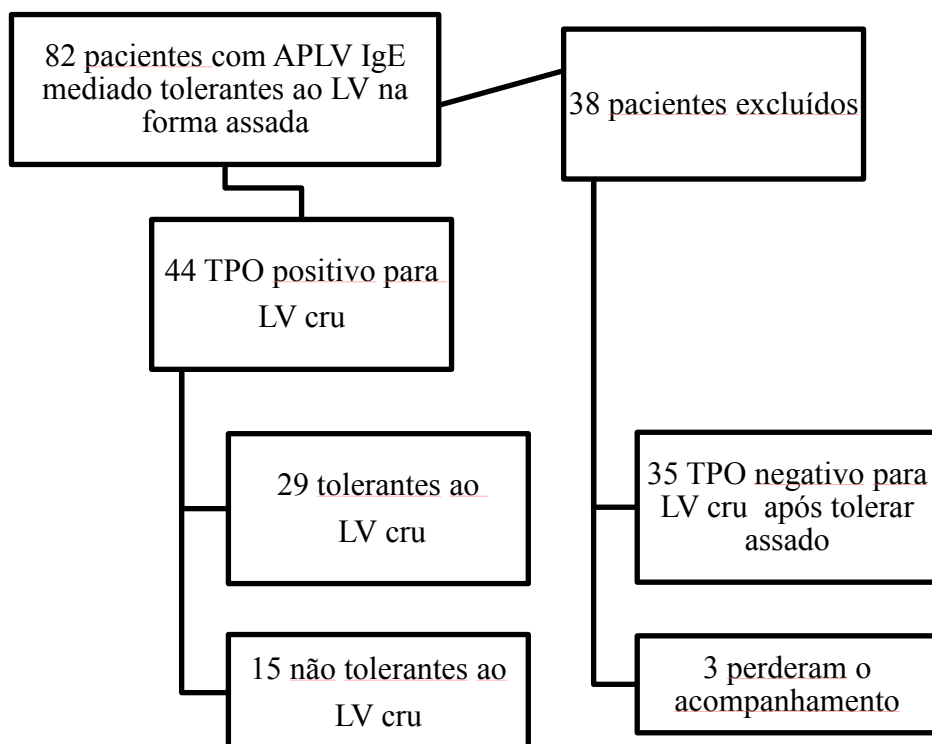
1. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):21. doi: 10.1186/1939-4551-6-21
2. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1):125-31. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036.
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019;11(5):1051. doi: 10.3390/nu11051051.
4. Gonçalves LCP, Guimarães TCP, Silva RM, Cheik MFA, Nápoles ACR; Barbosa SG, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol immunopathol.* 2016;44(6):497-503. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.009.
5. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72. doi: 10.1111/cea.12302.
6. Mendonça RB, Cocco RR, Sarni ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica? *Revista Paulista de Pediatria.* 2011;29(3):415-22. doi:10.1590/s0103-05822011000300017.
7. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.023.
8. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;131(3):813-14. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.027.
9. Hossein E, Soheila A, Mahmoud H, Hesamodin N, Elmira E, Fereshteh M. The Effect of Baked milk on Accelerating Unheated Cow's Milk Tolerance: A Control Randomized Clinical Trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):747-53. doi: 10.1111/pai.12958.
10. Uncuoglu A, Yologlu N, Simsek IE, Uyan ZS, Aydogan M. Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. *Allergol Immunopathol.* 2017;45(6):560-66. doi: 10.1016/j.aller.2017.02.008.
11. Sampson HA, Gerth van WR, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-74. doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017.
12. Ownby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatric Clinics of North America.* 1988; 35(5):995-1009. doi:10.1016/s0031-3955(16)36544-0.

13. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:69-71. doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.038.
14. Chong KW, Goh SH, Saffari SE, Loh W, Sia I, Seah S, et al. IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019. doi: 10.12932/AP-180219-0496.
15. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.
16. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):177-80. doi: 10.1159/000486311.
17. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *J Pediatr.* 1990;116(6):862-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80641-9.
18. Sirin Kose S, Asilsoy S, Uzuner N, Karaman O, Anal O. Outcomes of Baked Milk and Egg Challenge in Cow's Milk and Hen's Egg Allergy: Can Tolerance Be Predicted with Allergen-Specific IgE and Prick-to-Prick Test? *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(4):267-73. doi: 10.1159/000502957.
19. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(10):1599-606. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01218.x.
20. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):196-203; doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.024.
21. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, Michelet M, Chabbert-Broue A, Didier A. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. 2020. doi: 10.1111/pai.13216.
22. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(2):342-7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043.
23. Calvani M, Bianchi A, Imondi C, Romeo E. Oral desensitization in IgE-mediated food allergy: Effectiveness and safety. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31Suppl24:49-50. doi: 10.1111/pai.13171.
24. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):74. doi: 10.1007/s11882-018-0825-3.
25. Okada Y, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Better management of cow's milk allergy using a very low dose food challenge test: A retrospective study. *Allergol Int.* 2015;64(3):272-6. doi: 10.1016/j.alit.2015.04.002.

26. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(5):309-13. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.026.
27. Barbosa CPG, Castro APM, Yonamine GH, Gushken AKF, Beck CML, Macedo PRC, et al. Baked milk tolerant patient: Is there any special feature? *Allergol Immunopathol.* 2017;45(3):283-89. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.008.



Figura 1: Algoritmo da população



APLV - Alergia à proteína do leite de vaca; IgE mediado - Imunoglobulina E; LV - Leite de vaca; TPO - Teste de Provocação Oral

**Tabela 1: Dados do Teste de Provocação oral (TPO)**

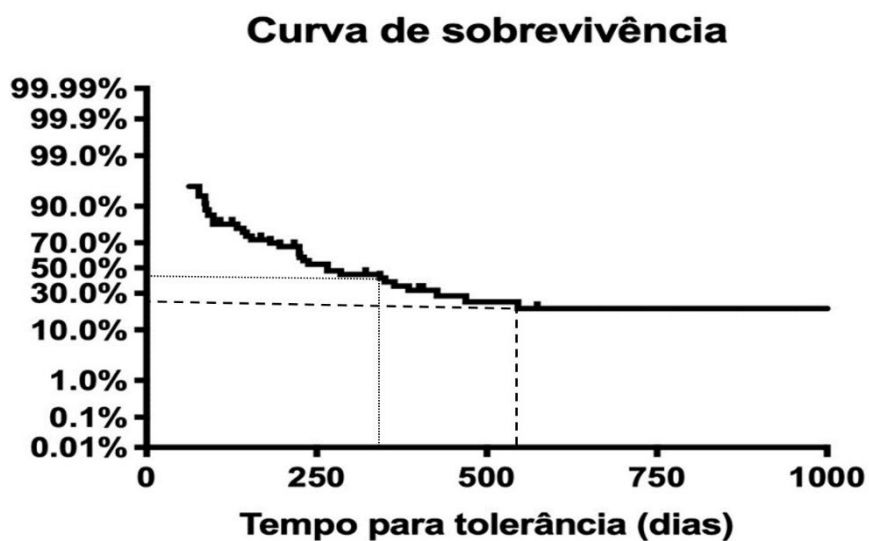
	Tolerante ao LV cru n=29	Não Tolerante ao LV cru n=15	<i>p</i>
Gênero <sup>a</sup>			
Feminino	13 (44,8%)	4 (26,6%)	0,3329
Masculino	16 (59,2%)	11 (73,4%)	
Idade no TPO LV assado (meses) <sup>b</sup>	31,0 (±24,8) **	35,1 (±26,0) **	0,6098
Idade no TPO LV cru (meses) <sup>b</sup>	37,3 (±26,8) **	52,2 (±34,0) **	0,1194
Número de TPO necessário para tolerância ao LV cru <sup>b</sup>	2,2 (±0,5) **		
Número de TPO realizado no grupo não tolerante <sup>b</sup>		2,4 (±1,4) **	
Tempo decorrido entre a tolerância do LV assado até o cru (dias) <sup>c</sup>	224 (133-266) ***		
Pacientes que atingiram tolerância ao LV cru (por semestre)	< 6 m      13 (44,8%) 6-12m      12 (41,4%) 12-18m     4 (13,8%) 18-24m     0 (0%)		
Tempo decorrido no grupo de não tolerantes (dias) <sup>c</sup>		343 (182-1015) ***	
IgE LV no TPO assado <sup>c</sup>	2,8 (1,3-9,6) ***	14,7 (10,7-45,1) ***	0,0036*
IgE LV no TPO cru <sup>c</sup>	1,8 (0,9-6,5) ***	11,1 (4,2-39,8) ***	0,0056*
SPT LV cru <sup>c</sup>	4,5 (3-6) ***	7,5 (7-9) ***	<0,0001*

a – Teste Exato de Fisher; b – Teste *t student*; c – Mann-Whitney\* *p* < 0,05

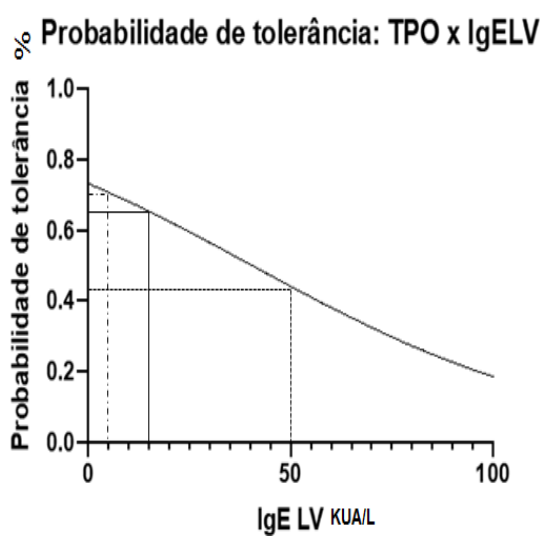
\*\* média/desvio padrão

\*\*\* mediana/ intervalo de confiança

a



b



c

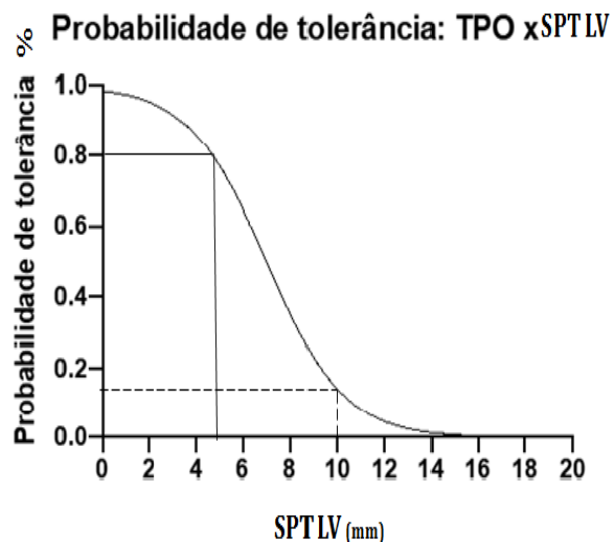


Figura 2: a) Curva de sobrevivência – tempo para atingir a tolerância do LV cru b) Curva de probabilidade de tolerância: relação entre TPO e a IgE para LV c) Curva de probabilidade de tolerância: relação entre TPO x SPT para LV no momento do teste.

## REFERÊNCIAS

- BALLMER-WEBER, B. K.; BEYER, K. Food challenges. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Berlin, v. 141, n. 1, p. 69-71, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.038>. PMID:28757143
- BARBOSA, C. P. G. *et al.* Baked milk tolerant patient: is there any special feature? **Allergologia et Immunopathologia**, Madri, v. 45, n. 3, p. 283-89, May/Jun, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.10.008>. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.10.008>. PMID:28159383
- BARTNIKAS, L. M. *et al.* Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, Boston, v. 109, n. 5, p. 309-13, Nov. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.07.026>. PMID:23062384 PMCID:PMC3476059
- BOYCE, J. A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 31, n. 1, p. 61-75, Jan. 2011.
- ESMAEILZADEH, H. *et al.* The Effect of Baked milk on Accelerating Unheated Cow's Milk Tolerance: a control randomized clinical trial. **Pediatric Allergy and Immunology**, Shiraz, v. 29, n. 7, p. 747-53, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1111/pai.12958>. PMID:30027590
- FLOM, J. D.; SICHERER, S. H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. **Nutrients**, New York, v. 11, n. 5, p. 1051, May 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11051051>. PMID:31083388 PMCID:PMC6566637
- GONÇALVES, L. C. P. *et al.* Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. **Allergologia et Immunopathologia**, Madri, v. 44, n. 6, p. 497-503, Nov/Dec 2016. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.009>. PMID:27496782
- GRUZELLE, V. *et al.* Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, Toulouse, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1111/pai.13216>. PMID:31943363
- KATTAN, J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. **Current Allergy and Asthma Reports**, New York, v. 16, n. 7, p. 47, July 2016. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0627-4>. PMID:27333776
- LUYT, D. *et al.* Diagnosis and management of food allergy in children. **Paediatrics and Child Health**, Inglaterra, v. 26, n. 7, p. 287-291, July 2016. <https://doi.org/10.1088/1475-7516/2016/02/005>
- LUYT, D. *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, Cambridge, v. 44, n. 5, p. 642-72, 2014. <https://doi.org/10.1111/cea.12302>. PMID:24588904

- MENDONÇA, R. B. *et al.* Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica? **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 415-22, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300017>
- MEYER, R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, London, v. 29, n. 7 p. 689-704, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1111/pai.12960>. PMID:30044008
- MURARO, A. *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community. **Allergy**, Dinamarca, v. 69, n. 8, p. 1046-1105, Aug. 2014. <https://doi.org/10.1111/all.12441>. PMID:24905609
- NOWAK-WĘGRZYN, A. *et al.* Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, New York, v. 122, n. 2, p. 342-7, Aug. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043> PMID:18620743
- SAMPSON, H. A. *et al.* Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, New York, v. 130, n. 6, p. 1260-74, Dec. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>. PMID:23195525
- SAMPSON, H. A. Food allergy: past, present and future. **Allergology International**, Londres, v. 65, n. 4, p. 363-369, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.08.006> PMID:27613366
- SAVAGE, J. *et al.* Natural History of Food Allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, v. 4, n. 2, p. 196-203, Mar/Apr. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.024>. PMID:26968958
- SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, New York, v. 141, n. 1, p. 41-58, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>. PMID:29157945
- SOLÉ, D. *et al.* Guia prático de diagnóstico de tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 203-233, Nov/Dez. 2012.
- SKRIPAK, J. M. *et al.* The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, New York, v. 120, n. 5, p. 1172-7, Nov. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.023>. PMID:17935766
- SOLÉ, D. *et al.* Brazilian Consensus on Food Allergy: 2018 - Part 2 - Diagnosis, treatment and prevention. Joint position paper of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Association of Allergy and Immunology. **Arquivos de Asma Alergia e Imunologia**, Brasil, v. 2, n. 1, p. 32-82, Fev. 2018. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170001>

SPERGEL, J. M. Natural history of cow's milk allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Pensilvânia, v. 131, n. 3, p. 813-14, Mar. 2013.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.027>. PMID:23452903

UNCUOGLU, A. *et al.* Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. **Allergologia et Immunopathologia**, Madri, v. 45, n. 6, p. 560-66, Nov/Dec. 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.02.008>. PMID:28720381

VILA, L. *et al.* Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, New York, v. 31, n. 10, p. 1599-606, Oct. 2001. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01218.x>. PMID:11678861