

Inovação na indução de tolerância oral específica em crianças com anafilaxia às proteínas do leite de vaca

Innovation in specific oral tolerance induction in children with anaphylaxis to cow's milk proteins

Data de recepção / Received in: 22/07/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/09/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (3): 161-169

Mário Morais de Almeida, Susana Piedade, Mariana Couto, Graça Sampaio, Cristina Santa-Marta, Ângela Gaspar
Centro de Imunoalergologia José de Mello Saúde, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

RESUMO

Introdução: A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) afecta até 5% das crianças na primeira infância e mantém-se durante a segunda década de vida em até 20%. Nos casos de APLV persistente e grave o prognóstico é menos favorável, com elevada probabilidade de ocorrerem acidentes com alergénio oculto. **Objectivo:** Avaliar a eficácia e a segurança de um protocolo misto (sublingual-oral) de indução de tolerância oral (ITO) ao leite de vaca (LV) em crianças com APLV IgE-mediada grave. **Métodos:** Durante um ano foram incluídas 10 crianças com APLV IgE-mediada persistente, com queixas iniciadas no primeiro ano de vida, clínica anterior de anafilaxia e manifestações alérgicas no último ano. O protocolo de ITO, utilizando como extracto alergénico LV puro, iniciou-se com doses sublinguais seguidas da ingestão oral de doses progressivas de LV, sempre em Hospital-de-Dia, até à dose alvo de 200mL/dia. Obteve-se consentimento informado no início e em todas as sessões do tratamento; foi facultado contacto telefónico da equipa médica nas 24 horas. **Resultados:** Média etária 10,9±4,8 anos (4 a 16 anos), relação sexo M/F de 1:1; todos com asma e/ou rinite alérgica. A dose de manutenção foi alcançada em todos os doentes, numa média de 12 semanas e 4 visitas hospitalares. Registaram-se, durante a fase de indução, reacções alérgicas ligeiras a moderadas em 8 crianças, resolvidas com terapêutica oral (anti-histamínicos e/ou corticosteróides) e 1 caso de anafilaxia após exercício físico, dependente da ingestão de LV; refere-se 1 caso de anafilaxia no início da indução por ingestão acidental de LV. **Conclusões:** A ITO ao LV é uma

opção terapêutica inovadora na abordagem da APLV IgE-mediada persistente e grave, independentemente do grau de sensibilização. O protocolo utilizado revelou-se eficaz, prático e seguro. Todos os doentes alcançaram uma dose que permite dieta sem restrições, com melhoria evidente da qualidade de vida.

Palavras-chave: Alergia ao leite vaca, anafilaxia, criança, eficácia, indução de tolerância, segurança.

ABSTRACT

Background: Cow's milk allergy (CMA) affects up to 5% of children in early years of life and remains during the 2nd decade in up to 20%. Cases of severe and persistent CMA have less favorable prognosis, with high likelihood of accidents by hidden allergen exposure. **Aims:** To evaluate the efficacy and safety of a mixed (sublingual-oral) protocol for cow's milk (CM) tolerance induction in children with severe IgE-mediated CMA. **Methods:** During 1 year we included 10 children with IgE-mediated persistent CMA, with complaints initiated in the 1st year of life, history of previous anaphylaxis, and allergic manifestations in the past year. The protocol of tolerance induction, using pure CM as allergen extract, began with sub-lingual doses followed by oral ingestion of increasing doses of CM, always in Hospital settings, until reaching the target dose of 200mL/day. Informed consent was obtained at the beginning and at all treatment sessions, and the telephone number of the medical staff was offered. **Results:** Children had a mean age of 10.9 ± 4.8 years (4-16 years), sex ratio M / F 1:1, all had asthma and/or allergic rhinitis. The maintenance dose was achieved in all patients, with a mean of 4 hospital visits and 12 weeks. During the induction stage, mild to moderate allergic reactions occurred in 8 children, treated with only oral therapy (antihistamines and/or corticosteroids). Severe reactions occurred in 2 cases: 1 had anaphylaxis after exercise, dependent on the intake of CM; other had anaphylaxis during the early induction stage by CM accidental ingestion. **Conclusions:** CM specific tolerance induction is an innovative therapeutic option addressing persistent IgE-mediated CMA, irrespective of the sensitization degree. The protocol used was effective, convenient and safe. All patients reached a dose that allows a diet without restrictions, with clear improvement in the quality of life.

Key-words: anaphylaxis, children, cow's milk allergy, efficacy, safety, tolerance induction.

INTRODUÇÃO

A nível mundial, nas últimas décadas, a alergia alimentar assumiu uma prevalência e gravidade crescentes, estimando-se que atinja actualmente 5% das crianças com menos de 5 anos e 4% dos adolescentes e adultos¹. O leite de vaca (LV) é o alimento mais frequentemente responsável por casos de alergia alimentar em idade pediátrica². Apesar de a maioria dos doentes resolver espontaneamente a alergia às proteínas do leite

de vaca (APLV), os dados mais recentes mostram que os quadros clínicos são cada vez mais persistentes, com taxas de resolução de apenas 19, 42, 64 e 79% em crianças em idades de 4, 8, 12 e 16 anos, respectivamente³. Em especial para os quadros mediados por IgE, o prognóstico relacionado com a duração é cada vez menos favorável^{4,5}; são também factores de risco para persistência a concomitância de rinite e/ou asma^{3,6} e os níveis mais elevados de IgEs específicas^{3,7}. Tal facto será ainda mais preocupante quando a clínica é muito grave e a probabilidade de ocor-

rerem ingestões acidentais se torna elevada. Em Portugal, tal como em outros países, a alergia alimentar é a primeira causa de anafilaxia em idade pediátrica⁸⁻¹⁰. Vários acidentes fatais relacionados com a ingestão de alérgenos ocultos têm ocorrido em doentes com alergia alimentar, nomeadamente em adolescentes, em que o risco de reacções fatais aumenta como resultado da diminuição de controlo dos pais sobre a sua dieta¹¹, evidenciando que uma atitude demasiado conservadora poderá ser complacente com a história natural de uma doença potencialmente fatal.

Trata-se, portanto, de uma entidade muito desafiante na prática clínica relativamente à qual as opções terapêuticas específicas são muito limitadas. Classicamente, a abordagem terapêutica dos quadros de alergia alimentar passava por efectuar dieta de evicção, tratar os episódios agudos e avaliar regularmente o estado de tolerância. Era também consensual que a clínica de anafilaxia, relacionada com um ou com vários alérgenos alimentares, contraindicaria a realização de provas de provocação, não permitindo avaliar o estado de tolerância. Com a enorme variedade de produtos alimentares processados e em diferentes situações, a dieta de evicção de alérgenos ubiqüitários, como é o caso do LV, pode tornar-se difícil. Está ainda associada a um elevado risco de ingestão, nomeadamente na forma oculta, acidentes que ocorrem anualmente em até 20% dos casos², com consequentes reacções adversas, que podem ser graves ou mesmo fatais. Como tal, não é com surpresa que se tem demonstrado uma significativa ansiedade e redução da qualidade de vida destes doentes¹².

Nesta perspectiva, a indução de tolerância oral ao alérgeno em causa tem-se afirmado cada vez mais como uma estratégia terapêutica eficaz, com capacidade de modificar a história natural da doença, que confere protecção contra a ingestão inadvertida e, dessa forma, permite uma melhoria da qualidade de vida. Nos últimos anos têm-se multiplicado as publicações sobre esta abordagem nas suas diferentes modalidades, existindo já estudos controlados que confirmam elevadas taxas de sucesso^{13,14}, bem como

a persistência do efeito após vários anos de tratamento¹⁵, geralmente dependente da exposição mantida ao alérgeno alimentar¹⁶. Têm sido testadas diferentes vias de administração, nomeadamente a via subcutânea, oral e sublingual. Existem ainda poucos estudos que tenham usado a via sublingual na imunoterapia com alimentos¹⁷.

OBJECTIVOS

Avaliar a eficácia clínica e a segurança de um protocolo misto (sublingual-oral) de indução de tolerância ao LV em crianças com APLV grave, mediada por IgE.

MÉTODOS

Seleção dos doentes e critérios de inclusão

Durante um ano (Maio de 2009 a Maio de 2010) foram consecutivamente seleccionadas crianças com APLV persistente mediada por IgE. Todos tinham iniciado as queixas no primeiro ano de vida e o diagnóstico de APLV assentou na presença de queixas compatíveis associada a positividade dos testes cutâneos por picada (Laboratórios Leti[®], Madrid, Espanha) e das IgE específicas séricas (UniCAP[®], Phadia, Uppsala, Suécia). Todas apresentavam clínica anterior de anafilaxia. A persistência da APLV foi confirmada pela ocorrência de manifestações alérgicas no último ano, após ingestão de alérgeno na forma oculta ou durante a realização de provas de provocação alimentares abertas. Foi proposta a indução de tolerância oral ao LV, após explicação detalhada dos riscos e das vantagens do procedimento, e obtidos consentimentos informados no início do protocolo e em todas as sessões do tratamento. O estudo foi aprovado pela comissão de ética.

Protocolo de indução de tolerância

O protocolo de indução de tolerância utilizando como extracto alérgico LV puro em natureza iniciou-se com doses sublinguais (contacto com a mucosa oral

durante 2 a 5 minutos, eliminando posteriormente o alérgeno), seguidas da ingestão oral de doses progressivas de LV até à dose alvo de 200mL/dia, estando previstas cinco visitas hospitalares no período de 8 a 12 semanas (Quadro 1). A programação das visitas foi flexível, de acordo com a resposta ao tratamento e a conveniência do doente e da família, estando previstas visitas adicionais e ajustes na progressão das doses. A subida da dose decorreu sempre no Hospital-de-Dia de Imunoalergologia. Foi facultado o contacto telefónico da equipa médica nas 24 horas. Até à sessão seguinte, todos os doentes cumpriram no domicílio ingestão diária das doses de manutenção, sempre após a refeição, evitando o exercício físico vigoroso nas duas horas subsequentes. Todos dispunham de anti-histamínicos e corticosteróides orais e de dispositivo para autoadministração de adrenalina. Em todos os doentes foram mantidas as suas te-

rapêuticas de controlo e de agudização para as patologias alérgicas coexistentes.

Medidas dos outcomes

A eficácia do procedimento foi avaliada através da percentagem de doentes que alcançou tolerância (parcial ou total) ao LV. A segurança estimou-se através do número de doentes em que ocorreram reacções alérgicas graves durante o protocolo.

RESULTADOS

Foram incluídas 10 crianças, entre os 4 e os 16 anos (média etária $10,9 \pm 4,9$ anos), relação sexo M/F de 1:1. Todos apresentavam história pessoal de outras doenças alérgicas (asma e/ou rinite alérgica e/ou eczema atópico) e 4 apre-

Quadro 1. Protocolo de indução de tolerância às proteínas do leite de vaca

Visita 1 (Dia 1)	Visita 2 (Dia 14 a 28)	Visita 3 (Dia 28 a 56)	Visita 4 (Dia 42 a 70)	Visita 5 (Dia 56 a 84)
1 gota * 2 gotas * 3 gotas * 4 gotas * 0,1mL 0,2mL 0,5mL 0,5mL 1mL	1mL 5mL 5mL 10mL 10mL	10mL 10mL 20mL 20mL 50mL	50mL 50mL (intervalo 2 horas) 100mL	100mL 100mL (intervalo 2 horas) 200mL
Dose manutenção 0,5 a 1mL 2×/dia	Dose manutenção 5 a 10mL 2×/dia	Dose manutenção 20 a 50mL 2×/dia	Dose manutenção 100mL 2×/dia	Dose manutenção 200mL dose única ...Dieta livre...
Intervalo entre doses: 20 a 30 minutos / * doses sublinguais			Intervalo entre doses: 20 a 120 minutos	
Sintomas ligeiros ou isolados: prosseguir protocolo após regressão dos sintomas – eventual prescrição de anti-histamínicos e ajuste / repetição de doses Anafilaxia ou persistência de sintomas: tratar de acordo; reiniciar com dose anterior e incremento de acordo com a resposta e a tolerância evidenciada				

Nota 1: A programação das visitas hospitalares é variável, de acordo com a resposta ao tratamento e a conveniência do doente / família.

Nota 2: Estão previstas visitas adicionais e ajustes na progressão das doses.

Nota 3: As doses de manutenção são realizadas no domicílio.

Nota 4: Extracto alérgico: leite de vaca puro.

sentavam clínica de alergia alimentar a outros alérgenos (características da amostra descritas no Quadro 2).

Foi alcançada a dose-alvo de manutenção em todos os doentes, tendo sido atingida, portanto, a tolerância total em 100% dos doentes. A duração média do protocolo foi de 12 semanas (variando de 6 a 20 semanas), numa média de 4 visitas hospitalares (mínimo de 3 e máximo de 6 sessões).

Registaram-se apenas dois episódios de reacções graves (20%), ambos em ambulatório: um caso de anafilaxia após exercício físico intenso, dependente da ingestão de LV (doente n.º 8), que ocorreu 8 dias após o início do protocolo, resolvido, através de contacto directo e regular com o imunoalergologista, com anti-histamínico, corticosteróide e broncodilatador, não se tendo recorrido à autoadministração de adrenalina, considerado último recurso pela impossi-

bilidade de deslocação a serviço de urgência coincidente com condições climatéricas extremas; e um caso de anafilaxia por ingestão acidental de LV oculto (doente n.º 9), no segundo dia do protocolo e sem relação causal com este, resolvido após autoadministração de adrenalina. Não se registaram episódios graves em ambiente hospitalar.

Ocorreram reacções alérgicas ligeiras a moderadas em 8 crianças em ambiente hospitalar, tratadas apenas com terapêutica oral (anti-histamínicos e/ou corticosteróides): 7 episódios de urticária e/ou angioedema, 4 episódios de rinoconjuntivite e/ou tosse e 2 de dores abdominais. Em ambulatório ocorreram reacções alérgicas em 3 crianças: 2 episódios de urticária e/ou angioedema, 1 episódio de asma / rinite e 1 de dor abdominal.

Todos os episódios referidos, independentemente da sua gravidade, ocorreram durante a fase de indução.

Quadro 2. Características demográficas da amostra

Doente	Género	Idade* (anos)	Doenças alérgicas associadas	slgE LV pré-IT (kU/L)
1	M	5	AB, RA	0,98
2	M	8	AB, RA	26,8
3	M	4	AB, RA, EA	31,4
4	F	6	AB, RA, EA, AA (anafilaxia com ovo, peixe e crustáceos)	12,6
5	F	15	AB, RA, AA (urticária com ovo e caracol)	1,43
6	F	16	RA, EA	7,04
7	F	10	RA, AA (anafilaxia com ovo)	1,23
8	M	15	AB, RA, AA (SAO com carne de vaca e de porco)	43,5
9	F	15	RA	15,1
10	M	16	AB, RA, UF	59,8

AA: alergia alimentar a outros alérgenos além do LV; AB: asma brônquica; EA: eczema atópico; F: feminino; IT: indução de tolerância; LV: Leite de vaca; M: masculino; RA: rinite alérgica; SAO: síndrome de alergia oral; slgE: imunoglobulina E específica; UF: urticária ao frio.

* Idade à data de início do protocolo.

DISCUSSÃO

Apesar do crescente número de trabalhos publicados, a indução de tolerância continua a ser uma prática pouco comum, o que em parte se deve à inexistência de protocolos normalizados, que associem eficácia com níveis de segurança aceitáveis. Com o protocolo misto sublingual-oral que desenvolvemos foi possível alcançar tolerância total ao LV em 100% dos doentes envolvidos no estudo, todos com APLV grave mediada por IgE e clínica anterior de anafilaxia. Provou-se ser possível alcançar a tolerância na totalidade dos casos, independentemente da positividade dos marcadores basais de sensibilização *in vitro* ou *in vivo*.

Tal como acontece com outras formas de imunoterapia específica, podem ocorrer reacções adversas locais ou sistémicas, de ligeiras a muito graves. De facto, no que diz respeito a segurança, verificaram-se neste estudo reacções graves em 20% dos doentes, que, no entanto, não os colocaram num risco superior ao que corriam no seu dia-a-dia, dada a possibilidade de ingestão do alérgeno de forma oculta. Salienta-se o contacto próximo com a equipa médica que permitiu controlar as situações ocorridas. A tolerância de uma dose elevada (200mL) tem vantagem em termos de segurança, que será maior do que se o doente tolerar apenas uma dose próxima da dose limiar, com ocorrência frequente de sintomas. As reacções adversas, possíveis em qualquer fase do tratamento, têm sido mais frequentemente reportadas na fase inicial da indução do tratamento¹⁷, tal como ocorreu durante este estudo. Durante a realização dos protocolos de indução de tolerância, particularmente na fase de indução, mas também estando descritos na fase de manutenção, vários factores que podem aumentar a permeabilidade intestinal relacionam-se com a ocorrência de reacções adversas inesperadas, potencialmente graves. Tal como tem sido descrito^{18,19}, durante o presente estudo a realização de esforço físico intenso relacionou-se com a ocorrência de reacções adversas induzidas pelo exercício dependentes da ingestão alimentar; por este motivo, é sempre recomendado a todos os doentes que deve ser respeitado um

intervalo mínimo de duas horas entre a exposição ao alérgeno e a prática de exercício vigoroso. Infecções virais respiratórias ou gastrointestinais, a ocorrência de estados febris, o período menstrual e a coexistência de asma ou de rinite mal controladas, nomeadamente coincidente com períodos de maior exposição a aeroalérgenos comuns, têm sido descritos como factores que podem influenciar negativamente a aplicação deste tipo de protocolo terapêutico¹⁷, motivos pelos quais se optou por manter a terapêutica antialérgica indicada no controlo de patologias coexistentes. Esta possibilidade justifica também que os doentes com história de anafilaxia continuem a ser portadores de dispositivo para autoadministração de adrenalina, mesmo após conclusão do protocolo.

As principais limitações relacionam-se com o reduzido tamanho da amostra e a ausência de um grupo-controlo. Porém, à excepção de 2 crianças, as restantes tinham 6 ou mais anos e níveis elevados de IgE específica, condições em que a probabilidade de resolução espontânea é rara^{7,20-22}.

Na actualidade, as metodologias de indução de tolerância oral são ainda muito variáveis, nomeadamente no que respeita à duração da fase de indução ou de iniciação. Nos protocolos convencionais, a fase de indução pode durar vários meses, com aumentos de dose diários ou a intervalos de poucas semanas. Nos protocolos *rush* os aumentos de dose fazem-se a cada 20 minutos até poucas horas. Existem ainda os protocolos mistos que se iniciam com uma fase *rush* seguida de uma abordagem convencional mais lenta. Um dos estudos mais marcantes sobre indução de tolerância oral ao LV, embora não controlado, foi publicado por Meglio e colaboradores em 2004²³, tendo incluído 21 crianças com idade superior a 5 anos e submetidas a um protocolo com 6 meses de duração; 71% das crianças (15/21) atingiram a dose de 200mL/dia, sendo que 3 crianças toleraram doses entre 40 e 80mL de leite. A maioria das crianças apresentou reacções adversas. Quatro anos depois os mesmos autores demonstraram que a tolerância se manteve nas crianças que tinham realizado o tratamento sem reacções, e isto sempre dependente da ingestão regular do alérgeno. Em duas das sete crianças

que apresentaram reacções durante a fase inicial do tratamento, foi necessário descontinuar a administração de leite, tal como aconteceu em 2 das 3 crianças que tinham obtido tolerância parcial¹⁵. Reportando boa eficácia e segurança, tratava-se de um protocolo muito moroso para os doentes, familiares e equipas médicas. Posteriormente foram publicados diversos estudos confirmando a eficácia desta intervenção. Salienta-se o estudo controlado de Longo e colaboradores¹⁴, que incluiu 60 crianças (com idades entre os 5 e os 17 anos) com formas graves de alergia às proteínas do leite de vaca. Na inclusão todas tinham formas mediadas por IgE e reagiam a doses inferiores a 1 mL no decurso de provas de provocação em dupla ocultação. Após um ano, das 30 crianças que efectuaram imunoterapia específica, 36% eram tolerantes ao leite e 54% apresentavam uma tolerância parcial, totalizando 90%; no mesmo período, nenhuma das 30 crianças do grupo-controlo atingiu a tolerância. Duas crianças necessitaram de administração de adrenalina e 17 (57%) apresentaram reacções ligeiras a moderadas em ambulatório. Comparativamente, o protocolo sublingual-oral que desenvolvemos apresentou maior eficácia (100% vs. 36% adquiriram tolerância total) e similar segurança. Recentemente, Staden e colaboradores publicaram os resultados de um protocolo com uma fase de indução acelerada²⁴, visando atingir 120 mL de leite em uma semana; em 6 de 9 crianças foi possível atingir a dose-alvo na primeira semana e, nas restantes, foi alcançada uma tolerância parcial. Ocorreram com frequência efeitos adversos, ligeiros, controlados com tratamento sintomático.

Por fim, salienta-se que o estado de tolerância fica dependente da ingestão mantida do LV, pelo que a sua interrupção pode levar à regressão do estado de tolerância alcançado^{16,25}. Não existindo actualmente marcadores biológicos fiáveis, deve assumir-se que um estado de tolerância definitivo poderá não ser alcançado e reforçar a necessidade da ingestão diária de LV ou derivados, uma vez que, tal como acontece com outros tratamentos crónicos, a adesão pode diminuir ao longo do tempo.

Mais estudos controlados e protocolos normalizados serão necessários para esclarecer os mecanismos envol-

vidos, permitindo que mais doentes alérgicos, da criança ao adulto, possam beneficiar desta terapêutica, modificadora da história natural da doença. Falta ainda a identificação de marcadores imunológicos, quer de apoio à indicação clínica para o início do tratamento, quer da monitorização do resultado.

Importará ainda alargar a experiência da imunoterapia específica com alimentos a formas alérgicas não mediadas por IgE, o que temos vindo a desenvolver, com excelentes resultados, em crianças com quadros muito graves de alergia às proteínas do leite de vaca, sem anticorpos IgE específicos e com predomínio de manifestações a nível do tubo digestivo e que apenas toleravam fórmulas de aminoácidos²⁶. Neste caso temos recorrido a imunoterapia com fórmulas lácteas ou fórmulas de soja a partir dos 6 meses de idade.

CONCLUSÕES

A APLV constitui a alergia alimentar mais comum em idade pediátrica e nos casos persistentes e graves a abordagem terapêutica clássica, nomeadamente a dieta de evicção, torna-se insuficiente e associada a elevado risco de reacção adversa grave por ingestão inadvertida de LV, um alergénio alimentar altamente disseminado nos alimentos processados. Justifica-se, portanto, que este seja, indiscutivelmente, o alergénio alimentar mais investigado no âmbito dos protocolos de indução de tolerância alimentar. Apesar do crescente número de trabalhos publicados, a indução de tolerância continua a ser uma prática pouco comum, o que em parte se deve à inexistência de protocolos normalizados que associem eficácia com níveis de segurança aceitáveis. O protocolo misto sublingual-oral, que desenvolvemos, realizado em centro especializado e por profissionais com experiência, revelou-se eficaz, prático e seguro; permitiu alcançar tolerância ao LV numa dose que permite uma dieta sem restrições em 100% dos doentes envolvidos no estudo, todos com APLV grave mediada por IgE e clínica de anafilaxia, independentemente do grau de positividade dos estudos complementares *in*

vivo ou *in vitro*. No futuro, a amostra deverá ser alargada, de forma a permitir suportar estes resultados.

Esta estratégia terapêutica inovadora constitui a única possibilidade de modificar a história natural da doença alérgica, confere protecção relativamente à ingestão inadvertida do alimento implicado, especialmente na forma de alergénio oculto, o que permite uma melhoria significativa da qualidade de vida, reduzindo o tremendo impacto destas doenças nos indivíduos acometidos, bem como nos seus conviventes.

Não obstante a ocorrência de um pequeno número de reacções graves em ambulatório, o contacto com a equipa médica possibilitou o acompanhamento próximo e a gestão destes episódios graves.

Pela necessidade de ingestão regular do alergénio, deve manter-se a proximidade ao doente e seus conviventes, que têm de ser continuamente motivados para a adesão ao tratamento porque esta pode decrescer com o passar do tempo, como acontece com qualquer outro tratamento crónico.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum a declarar

Contacto:

Mário Morais de Almeida
Centro de Imunoalergologia
Hospital CUF Descobertas
Rua Mário Botas
Lisboa
Email: mmoraisalmeida@netcabo.pt

REFERÊNCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(Suppl 6):S1-58.
2. Sampson H, Burks A. Adverse Reactions to Foods. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons FER (Eds.). *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:1433-66.
3. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
4. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-96.
5. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-31.
6. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
7. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
8. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
9. Braganza S, Acworth J, Mckinnon D, Peake J, Brown A. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159-63.
10. Warner JO. Anaphylaxis; the latest allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:1-2.
11. Bock S, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food: 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
12. Lebovidge JS, Strauch H, Kalish LA, Schneider LC. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1282-8.
13. Skripak J, Nash S, Rowley H, Brereton N, Oh S, Hamilton R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.
14. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
15. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:412-9.
16. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60:1320-2.
17. Piedade S, Morais-Almeida M. Indução de tolerância em alergia alimentar. In: Castro F, Galvão C (Eds.). *Imunoterapia*. 1.ª ed. São Paulo: Editora Manole Lda; 2011:125-47.

18. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno G. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62:335-6.
19. Couto M, Gaspar A, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Cow's milk dependent exercise-induced urticaria after oral tolerance induction in an adolescent. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011 Jun 20 [Epub ahead of print].
20. García-Ara M, Boyano-Martínez M, Díaz-Pena J, Martín-Muñoz M, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
21. Kanny G, Monert-Vautrin D, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40.
22. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):33-7.
23. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro P. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
24. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418-9.
25. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:214-9.
26. Couto M, Sampaio G, Arede C, Piedade S, Morais-Almeida M. Alergia às proteínas do leite de vaca: Quando a prevenção primária não foi possível. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:47-51.