

FATORES ASSOCIADOS A TOLERÂNCIA TARDIA À PROTEÍNA DE LEITE DE VACA EM LACTENTES COM ALERGIA MEDIADA POR IgE.

FACTORS ASSOCIATED WITH LATE TOLERANCE TO COW'S MILK PROTEIN IN INFANTS WITH IgE-MEDIATED ALLERGY.

Leticia Cezar **ARAUJO**¹, Fabiana Rocha da Silva **MUNCK**¹, Aristides Schier da **CRUZ**²,
Patrícia Andrey Reis Gonçalves **PINHEIRO**³, Ângela Cristina Lucas de **OLIVEIRA**⁴.

Rev. Méd. Paraná/1443

Araujo LC, Munck FRS, Cruz AS, Pinheiro PARG, Oliveira ACL. Fatores associados a tolerância tardia à proteína de leite de vaca em lactentes com alergia mediada por IgE. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(1):83-88.

RESUMO - Objetivo: determinar os fatores associados ao não desenvolvimento de tolerância à proteína do leite de vaca (PLV) até os 18 a 24 meses de idade em lactentes com suspeita inicial de alergia à proteína de leite de vaca mediada por IgE (APLV-IgE). Método: análise retrospectiva de prontuários de lactentes com APLV-IgE. Os pacientes que desenvolveram tolerância ao leite de vaca até os 18 a 24 meses (grupo T) foram comparados com os que não desenvolveram tolerância até esta idade (grupo NT). Resultados: Dos 110 lactentes acompanhados até os 18 a 24 meses, 61 (56%) formaram o grupo T e 49 (44%) o grupo NT. A diferença foi significativa entre os dois grupos em relação às seguintes variáveis: alergia a outras proteínas alimentares (grupo NT 37% x grupo T 16% - $p=0,015$); acompanhamento por pediatra especialista em alergia (grupo NT 55% x grupo T 23% - $p<0,001$); realização de Teste de Provocação Oral supervisionado (TPO-Sup) (grupo NT 6% X grupo T 39% - $p<0,001$). O TPO-Sup foi realizado em apenas 25% dos pacientes. Ocorreram 239 exposições à PLV sem orientação médica (2,2 por paciente). Conclusão: possuir alergia a outra proteína alimentar, ser acompanhado por pediatra especialista em alergia e adiar a realização de TPO-Sup são fatores associados à persistência da intolerância além dos 24 meses. Adiar a realização de TPO-Sup representa um risco, pois as exposições domiciliares são frequentes e precoces.

DESCRITORES - Lactente, Alergia, Leite de vaca, IgE, Fatores de risco, Teste de exposição oral.

INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma reação adversa reprodutível imunologicamente mediada a uma ou mais proteínas encontradas no leite bovino. É a principal alergia alimentar da infância, com prevalência de 2-3% nessa fase da vida^{1,2,3,4}. De acordo com o mecanismo imunológico envolvido a APLV pode ser classificada em APLV mediada por IgE (APLV-IgE) e APLV não mediada por IgE^{4,5}. Reações mediadas por IgE cursam com instalação rápida dos sintomas, dentro de 2 horas do contato com a proteína do leite de vaca (PLV), variando de urticária leve até anafilaxia grave^{3,5,6}.

A suspeita diagnóstica de APLV tem base na história clínica, exame físico e desaparecimento dos

sintomas após a dieta de exclusão de PLV. A realização do teste de provocação oral supervisionado (TPO-Sup), seguida de reaparecimento dos sintomas, é obrigatória para confirmação diagnóstica da APLV^{6,7,8}. O teste cutâneo e a dosagem de IgE sérico específico podem ser úteis na forma APLV-IgE, embora não possam ser utilizados para diagnóstico isoladamente. Pápulas maiores ao SPT e níveis mais elevados de IgE sérico específico estão associados a maior chance de TPO-Sup positivo e maior probabilidade de doença, embora não possam ser correlacionados com a gravidade clínica^{1,9}.

A APLV geralmente não persiste até a vida adulta. É comum o desenvolvimento de resolução espontânea da doença antes dos 3 a 4 anos de idade. Crianças com a forma APLV-IgE, em comparação

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

1 - Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

2 - Prof. Adjunto Doutor das Disciplinas de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná - Especialista em gastroenterologia pediátrica, pediatra especialista do PAN-Curitiba.

3 - Nutricionista operadora do PAN-Curitiba, da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba.

4 - Nutricionista coordenadora do PAN-Curitiba, da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba.

com as crianças com a forma não mediada por IgE, alcançam a tolerância à PLV com média de idade mais tardia. Os potenciais fatores de risco para a persistência da doença têm sido estudados, no entanto a predição do desenvolvimento da tolerância à PLV ainda é incerta. Apresentação imediata dos sintomas, presença de outras doenças alérgicas, história familiar de doenças alérgicas, menor dose desencadeadora dos sintomas e maior gravidade da reação alérgica são fatores que já foram relacionados à persistência da APLV^{1,9,10,11,12}. O objetivo deste estudo foi avaliar os possíveis fatores associados ao não desenvolvimento de tolerância à PLV até os 18 a 24 meses de idade em lactentes com suspeita inicial de APLV-IgE.

MÉTODO

Este estudo envolveu a análise retrospectiva e observacional dos prontuários de lactentes com diagnóstico inicial de APLV-IgE encaminhados por seus médicos responsáveis para acompanhamento ambulatorial no Programa de Atenção Nutricional da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (PAN-Curitiba), de junho de 2007 a março de 2013. Este programa municipal recebe lactentes com hipótese de intolerância a leite de vaca quando as famílias podem vir a necessitar fornecimento de fórmulas especiais de alto custo. O acompanhamento clínico no PAN-Curitiba feito pelo pediatra gastroenterologista autor desta pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba-PR e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, tempo de gestação, peso ao nascer, tempo de amamentação, presença de outra doença alérgica (asma, rinite, dermatite atópica), doença alérgica em familiar de 1º grau, presença de outra alergia alimentar, idade no primeiro contato com PLV, idade na primeira reação de APLV-IgE, manifestações clínicas, ter desenvolvido ou não tolerância à PLV e em que idade, número de consultas no PAN-Curitiba, idade da última consulta, ter sido acompanhado por pediatra especialista em alergia, ter sofrido exposições à PLV sem orientação médica, ter sido submetido a TPO-Sup para confirmação diagnóstica e/ou avaliação de desenvolvimento de tolerância à PLV.

Foram analisadas as exposições à PLV sem orientação médica (acidentais ou propositais) com derivados de leite de vaca (iogurtes e queijos), fórmulas infantis à base de leite de vaca e alimentos com traços de leite de vaca (bolos, bolachas, tortas, massas e molhos). De acordo com o relato de sua reação mais grave, cada paciente teve a sua forma clínica de APLV classificada em leve, moderada ou grave, seguindo os critérios mostrados no Quadro 1^{8,13}.

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DAS REAÇÕES

Leve	Sintomas cutâneos (prurido, eritema, urticária, angioedema, piora de eczema) ou de trato respiratório superior (rinorreia, congestão nasal, prurido nasal ou espirros).
Moderada	Qualquer sintoma gastrointestinal (vômitos ou diarreia) associado ou não a sintomas cutâneos ou de trato respiratório superior.
Grave	Qualquer sintoma cardiovascular (hipotensão, vertigens, síncope ou choque) ou de trato respiratório inferior (tosse, estridor, rouquidão, dispneia).

Fonte: adaptado de Perry et al. (2004) e Mendonça et al. (2012)

Para definir a gravidade da primeira reação de APLV-IgE foi avaliado se o paciente foi levado à emergência médica (sim ou não) e esta reação foi classificada em leve, moderada ou grave de acordo com os critérios do Quadro 1.

O desenvolvimento de tolerância foi determinado por um relato claro de exposição, supervisionada por profissional da saúde ou não, a produtos com carga considerável de PLV (leite de vaca, derivados do leite de vaca e fórmulas infantis), após a qual a criança não desenvolveu sintomas alérgicos e que foi seguida de consumo regular de PLV pela criança, sem surgimento de reações. As exposições a alimentos com traços de leite após as quais não houve reação alérgica foram desconsideradas.

Os casos em que houve registro de desenvolvimento de tolerância até os 18 a 24 meses de idade passaram a integrar o grupo Tolerância (Grupo T) deste estudo. Aqueles que não desenvolveram tolerância até os 18 a 24 meses de idade formaram o grupo Não Tolerância (Grupo NT). Os pacientes que abandonaram o acompanhamento antes dos 18 meses de idade e não haviam atingido tolerância até esse momento foram excluídos do estudo, por ser desconhecido em cada caso se houve ou não tolerância até os 18 a 24 meses.

Os dados estão apresentados na forma de mediana (M) e intervalo interquartil (IIQ), média e desvio padrão (DP) e número e proporções. Ao comparar os resultados dos grupos utilizou-se o teste *t* de Student independente em caso de distribuição paramétrica das variáveis contínuas ou teste de Mann-Whitney em caso de distribuição não paramétrica. Para as variáveis qualitativas foram utilizados o teste do *qui-quadrado* de Pearson ou o teste Exato de Fisher. As análises foram realizadas em modo bicaudal e as diferenças consideradas significativas quando $p < 0,05$, situações em que são apresentados o *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%. Foi utilizado o programa *BioEstat 5.3*.

RESULTADOS

Durante os seis anos de estudo, 920 lactentes foram encaminhados ao programa PAN-Curitiba com suspeita clínica de APLV. Em 276 pacientes, o diagnóstico de APLV foi descartado durante o acompanhamento. Dos 644 pacientes restantes, 135 (21%) receberam o

diagnóstico clínico da forma APLV-IgE e foram incluídos nesse estudo.

Os 135 pacientes foram acompanhados pelo programa até uma idade mediana de 19 meses, com uma média de 4,5 consultas por paciente. A idade mediana na primeira reação foi 4 meses (IIQ= 3 e 6 meses). A primeira reação imediata ocorreu no mesmo dia do início da oferta da PLV em 116 casos (86%), enquanto em 19 casos a reação ocorreu 2 a 120 dias depois do início da PLV. Quanto às manifestações clínicas da APLV-IgE, 125 indivíduos (93%) apresentaram sintomas cutâneos, 67 (50%) sintomas gastrointestinais, 4 (3%) sintomas respiratórios superiores, 29 (22%) sintomas respiratórios inferiores e 10 (7%) sintomas cardiovasculares. Após o diagnóstico inicial da APLV-IgE os 135 pacientes sofreram 291 exposições à PLV, das quais 263 (90%) foram sem orientação médica (acidentais ou propositais). Apenas 28 (10%) foram exposições supervisionadas por médicos (TPO-Sup).

Vinte e cinco pacientes não foram incluídos nos grupos T e NT porque interromperam o acompanhamento antes da idade necessária para a análise. Dos 110 indivíduos incluídos na análise, 61 (56%) desenvolveram tolerância até os 18 a 24 meses de vida (Grupo T), enquanto 49 (44%) não desenvolveram tolerância até esta idade (Grupo NT). A idade média de desenvolvimento da tolerância no grupo T foi de 14,9 meses (DP=3,7). O desenvolvimento de tolerância neste grupo ocorreu dos 6 aos 12 meses de vida em 16 pacientes (26%), dos 13 aos 18 meses em 35 (57%) e dos 19 aos 24 meses em 10 (16%).

TABELA 1 – VARIÁVEIS ANALISADAS NOS 110 PACIENTES E NOS PACIENTES DOS GRUPOS T E NT

	Total n = 110	Grupo T n = 61	Grupo NT n = 49
Sexo masculino - n (%)	57 (52)	32 (53)	25 (51)
Prematuridade - n (%) *	10 (12)	6 (14)	4 (10)
Baixo peso ao nascer - n (%) †	10 (11)	7 (14)	3 (7)
Tempo de amamentação em meses - M (IIQ)	8 (5 -14)	8 (4 - 13)	8 (6 - 18)
Idade da 1ª exposição PLV em meses - M (IIQ)	4 (2- 5)	3 (2- 5)	4 (2- 5)
Idade da 1ª reação em meses- M (IIQ)	4 (3- 6)	4 (3- 6)	4 (3- 6)
Presença de outra doença alérgica - n (%)	28 (26)	15 (25)	13 (28)

História familiar de doenças alérgicas - n (%)	49 (45)	28 (46)	21 (45)
Presença de outra alergia alimentar - n (%) a	28 (26)	10 (16) a	18 (37) a
Acompanhado por alergista pediátrico - n (%) b	41 (37)	14 (23) b	27 (55) b
exposições não orientadas por paciente - M (IIQ) ‡	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)
Realização de TPO-Sup - n (%) c	27 (25%)	24 (39%) c	3 (6%) c

M – mediana; IIQ – intervalo interquartil; PLV – proteína de leite de vaca; TPO-Sup – teste de provocação oral supervisionado

* Informação disponível em apenas 84, 44 e 40 prontuários respectivamente na amostra Total e grupos T e NT.

† Informação disponível em apenas 92, 49 e 43 prontuários respectivamente na amostra Total e grupos T e NT.

‡ número por paciente de exposições à PLV não orientadas por médico: média foi 2,3 no grupo NT e 2,1 no grupo T

ap = 0,015; OR=2,96 (IC95% 1,21 a 7,23)

bp < 0,001; OR=4,12 (IC95% 1,81 a 9,36)

cp < 0,001; OR=0,10 (IC95% 0,03 a 0,36)

A Tabela 1 exibe as variáveis analisadas nos 110 pacientes e nos grupos T e NT. Não houve diferença significativa entre os grupos T e NT ($p>0,05$) quanto ao sexo, características de nascimento, tempo de amamentação, idade da exposição à PLV, idade da primeira reação, presença de outras alergias, história familiar de alergia e número de exposições à PLV não orientadas por médico. A diferença foi significativa entre os dois grupos em relação às seguintes variáveis: alergia a outras proteínas alimentares – grupo NT 37% x grupo T 16% ($p=0,0149$) (OR=2,94 – IC95% 1,21 a 7,23), sendo mais comuns a alergia ao ovo (12%) e à soja (11%); ser acompanhado por pediatra especialista em alergia - grupo NT 55% x grupo T 23% ($p<0,001$) (OR=4,12 - IC95% 1,81 a 9,36); realização de TPO-Sup - grupo NT 6% X grupo T 39% ($p<0,001$) (OR=0,10 - IC95% 0,03 a 0,36). O TPO-Sup foi realizado em apenas 27 pacientes, mais comumente pelo pediatra especialista do PAN-Curitiba (25/110 - 23%) do que pelos especialistas em alergia pediátrica (2/41 – 5%) ($p=0,011$). Em 23 (85%) destes pacientes o teste foi negativo e passaram a ingerir PLV. Em 4 pacientes o TPO-Sup foi positivo, com reações leves, sendo que um destes pacientes repetiu o teste meses depois e resultou negativo, tolerando a PLV antes dos 18 meses. Apenas em um paciente o TPO-Sup foi realizado para confirmação diagnóstica, aos 6 meses de vida, e foi negativo, voltando a ingerir PLV. Nos demais 26 casos o TPO-Sup foi realizado muitos meses após a suspeita inicial, para avaliar desenvolvimento de tolerância.

TABELA 2 – GRAVIDADE DA DOENÇA E SINTOMAS APRESENTADOS NOS GRUPOS T E NT

		Grupo T (n=61)	Grupo NT (n=49)	P
		n (%)	n (%)	
Atendidos na emergência		17 (35)	14 (23)	0,251
Gravidade da 1ª reação	Leve	28 (46)	26 (53)	0,223
	Moderada	24 (39)	12 (25)	
	Grave	9 (15)	11 (23)	
Sintomas apresentados	Cutâneos	54 (89)	48 (98)	0,052
	Gastrointestinais	33 (54)	26 (53)	0,936
	Respiratórios sup. *	10 (16)	13 (27)	0,194
	Respiratórios inf. *	1 (2)	2 (4)	0,434
Gravidade da doença	Cardiovasculares	3 (5)	6 (12)	0,164
	Leve	26 (43)	15 (31)	0,124
	Moderada	24 (39)	17 (35)	
Grave	11 (18)	17 (35)		

* Sup.: superiores; Inf.: inferiores

A Tabela 2 exibe a gravidade da primeira reação, os sintomas apresentados e a gravidade da doença. Não houve diferença significativa entre os grupos T e NT ($p>0,05$). As duas formas de apresentação mais prevalentes foram sintomas cutâneos isolados (38%), geralmente urticária, e a combinação de sintomas gastrointestinais, geralmente vômitos, associados a sintomas cutâneos (37%).

Comparados com os 69 lactentes não acompanhados por pediatra especialista em alergia os 41 pacientes acompanhados por estes especialistas tiveram significativamente mais diagnósticos de alergia a outra proteína alimentar (17/41 – 41% X 11/69 – 16%; $p=0,027$ – OR=2,96, IC95% 1,21 – 7,23), significativamente mais alergia ao ovo (9/41 – 22% X 4/69 – (6%); $p=0,015$ – OR=4,57, IC95% 1,31 a 15,98), realizaram significativamente menos TPO-Sup (2/41 – 5% X 25/69 – 36%; $p<0,001$ – OR=0,09, IC95% 0,02 a 0,41) e tiveram exposições à PLV sem orientação médica significativamente menos vezes (média de 1,80 vezes por paciente X 2,39 vezes por paciente; $p=0,033$). Histórico de ser levado à emergência, gravidade da primeira reação e gravidade geral não foram significativamente diferentes entre os pacientes acompanhados e não acompanhados por pediatra especialista em alergia ($p>0,05$).

DISCUSSÃO

Em uma análise inicial de diversas variáveis, com a finalidade de estabelecer aquelas que permitem prever prognóstico de desenvolvimento mais tardio de

tolerância à PLV em lactentes com APLV-IgE, esta pesquisa encontrou associação positiva deste desfecho com diagnóstico de outra alergia alimentar, ser acompanhado por pediatra especialista em alergia e não ser submetido a TPO-Sup.

Dos 110 indivíduos incluídos neste estudo, 61 (56%) atingiram tolerância até os 18 a 24 meses de idade. Embora alguns estudos analisados apresentem um prognóstico pior^{12,14,15}, outros reportaram taxas de remissão parecidas com as deste estudo^{16,17}. Essa variação provavelmente se deve às diferenças entre populações e critérios de inclusão. Tem sido bastante divulgado que estudos encontraram idade mediana de desenvolvimento de tolerância à PLV de 5 ou 6 anos¹⁸. Parece que este prognóstico sombrio não pode ser aplicado a lactentes como os da presente pesquisa, pois são pesquisas que incluíram crianças com diagnóstico em idade mais avançada.

A primeira reação de APLV-IgE ocorreu predominantemente dos 3 aos 6 meses de idade, como nas demais publicações. Os tipos e incidência dos sintomas apresentados durante a reação alérgica foram consistentes com a descrição de outros estudos¹⁵. Neste estudo não houve diferença significativa entre os grupos T e NT quanto a apresentação dos sintomas, história pessoal ou familiar de outras alergias, idade da primeira exposição à PLV e idade da primeira reação. No entanto, alguns trabalhos encontraram associação de sintomas gastrointestinais com tolerância mais precoce¹⁶, enquanto urticária¹⁸ e sintomas respiratórios¹⁶ com tolerância mais tardia à PLV. A presença de asma ou rinite alérgica no indivíduo foi identificada por outros como fator de risco independente para persistência prolongada da APLV-IgE^{14,15}. Paradoxalmente, alguns estudos encontraram que a exposição neonatal à PLV é associada ao desenvolvimento de APLV-IgE e seu pior prognóstico, enquanto outros estudos demonstraram que a exposição à PLV no primeiro mês de vida é um fator protetor contra APLV-IgE^{12,16,19}.

Assim como neste estudo, outros autores encontraram evidências de que a presença de alergia a outras proteínas alimentares é um fator preditivo independente para persistência mais prolongada da APLV em lactentes. O tamanho da pápula no teste cutâneo para ovo e nível de IgE sérico específico para ovo também foram associados a resolução da alergia alimentar em idade mais tardia^{12,15}. Apesar de não serem variáveis abordadas no presente estudo, outros autores propõem atualmente o valor de IgE sérico específico para PLV > 6kU/L e pápulas de diâmetro >6 mm no teste cutâneo com PLV como fatores de risco para APLV-IgE persistente^{10,12,14,15,16,17}. Os pediatras especialistas em alergia são os profissionais que mais realizam estes testes, e assim exploram alergia a vários alimentos. Talvez por isto a alergia a outras proteínas alimentares foi mais prevalente no grupo NT no presente estudo. A alergia a ovo foi significativamente mais prevalente entre as crianças acompanhadas pelos especialistas em alergia,

e estes especialistas acompanharam maior proporção de crianças do grupo NT. Assim, não se pode descartar a hipótese de que a incidência de alergia a outros alimentos seria igual nos grupos T e NT caso os testes específicos para alérgenos alimentares fossem realizados nas 110 crianças.

Ficou demonstrado neste estudo um cenário local em que os lactentes com suspeita inicial de APLV-IgE geralmente não eram submetidos a TPO-Sup para confirmação diagnóstica um ou dois meses após a reação inicial, conforme a recomendação dos *guidelines* recentes^{1,2,6}. Em vários grandes centros populacionais no Brasil o TPO-Sup é realizado de modo mais sistemático. Com esta conduta alguns casos suspeitos de APLV-IgE poderiam ser descartados já no início. Ao chegar aos 18 a 24 meses de vida apenas 25% dos 110 pacientes foram submetidos ao TPO-Sup. É uma proporção muito baixa e certamente haveria um número maior de pacientes com a tolerância à PLV confirmada antes dos 18 meses se este teste fosse realizado com mais frequência.

Um dado importante obtido nesta pesquisa foi o número alarmante de exposições à PLV sem orientação médica, situação considerada perigosa atualmente. Das 290 exposições apenas 28 (10%) foram TPO-Sup, em ambiente adequado. Os autores supõem que a prática de adiar demasiadamente a realização do TPO-Sup gera alta ocorrência de exposições domiciliares. Além da insegurança de uma exposição domiciliar, que pode resultar em reação grave, há a falta de observação da reação por um médico treinado. Grande parte das reações interpretadas pelos pais como positivas são reações leves e não ameaçadoras (pápula de urticária no local em que o leite encosta ou eritema perioral leve e fugaz). Com tais relatos dos pais não se justifica protelar a realização de TPO-Sup.

Permanece intrigante a associação entre ser acom-

panhado por pediatra especialista em alergia e a maior chance de não tolerância à PLV antes dos 2 anos de vida, especialmente porque a gravidade da doença foi semelhante nos grupos com e sem especialista em alergia. Uma justificativa pode ser o fato de os especialistas em alergia em Curitiba não estarem realizando durante aqueles anos o TPO-Sup antes dos 2 anos, como foi constatado nesta pesquisa, e por serem profissionais mais persuasivos no sentido de convencer os familiares a não exporem a criança à PLV em casa, o que também foi demonstrado aqui. Não se pode desconsiderar que talvez as mães que acompanham os alergistas sejam as de nível cultural e social mais elevado, mais zelosas e temerosas quanto à realização de TPO-Sup e ofertas domiciliares de PLV sem supervisão, variáveis estas que não foram aqui analisadas.

Sem dúvida o principal fator responsável pelo não desenvolvimento de tolerância à PLV nestes lactentes é o fato de que em 30 a 40% dos casos a criança de fato permanece alérgica durante os primeiros 2 anos de vida. Os autores acreditam que a realização mais frequente de TPO-Sup, tanto para diagnóstico quanto para avaliação de tolerância, detectaria um contingente a mais de pacientes capazes de tolerar a PLV antes dos 2 anos. Para isto é fundamental o acompanhamento destas crianças por pediatra especialista em alergia, por serem estes os profissionais aptos e equipados para investigar e detectar com segurança os poucos casos em que a realização do TPO-Sup é contraindicada antes dos 2 anos de idade. No início de 2014, o PAN-Curitiba contratou uma pediatra especialista em alergia. Deste então os lactentes com APLV-IgE estão sendo conduzidos com a realização de testes cutâneos e TPO-Sup nos momentos protocolares. Em breve será possível avaliar o impacto da nova conduta no prognóstico da tolerância à PLV nos lactentes com suspeita inicial de APLV-IgE.

Araujo LC, Munck FRS, Cruz AS, Pinheiro PARG, Oliveira ACL. Factors associated with late tolerance to cow's milk protein in infants with IgE-mediated allergy. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(1):83-88.

ABSTRACT - Objective: to determine the factors associated with no development of tolerance to cow's milk protein (CMP) until 18 to 24 months of age in infants with suspicion of IgE mediated cow's milk protein allergy (IgE-CMA). Method: retrospective analysis of medical records of infants with IgE-CMA. Patients who have developed tolerance to cow's milk until the 18 to 24 months (T group) were compared with those who do not have developed tolerance until this age (NT Group). Results: 110 infants were accompanied: 61 (56%) formed the T group and 49 (44%) the NT group. The difference was significant between the two groups in relation to the following variables: allergy to other food proteins (NT group 37% x T group 16% - $p=0.015$); be accompanied by a pediatrician specialized in allergy (NT group 55% x T group 23% - $p<0.001$); realization of monitored Oral Food Challenge (mOFC) (NT group 6% X T group 39% - $p<0.001$). The mOFC took place in only 25% of patients. There were 239 expositions to CMP without medical advice (2.2 per patient). Conclusion: to have other food protein allergies, be accompanied by a pediatrician specialized in allergy and postpone the achievement of mOFC are factors associated with persistence of intolerance beyond 24 months. Postpone the achievement of mOFC represents a risk, because the household expositions to CMP are frequent.

KEYWORDS - Infant, Allergy, Cow's milk, IgE, Risk factors, Oral Food Challenge.

REFERÊNCIAS

1. 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; 44:642-72.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato a, Dias J a, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
3. Sampson H a. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):805-19.
4. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891-6.
5. Giovanna V, Carla C, Alfina C, Domenico PA, Elena L. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Ital J Pediatrics* 2012;23:38-35.
6. Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol (Brazil)* 2012;35(6):203-33.
7. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92(10):902-8.
8. Mendonça RB, Franco JM, Cocco RR, de Souza FIS, de Oliveira LCL, Sarni ROS, et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40(1):25-30.
9. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 Suppl 2:1-125.
10. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu J, Kim J, et al. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2011; 26:1152-8.
11. Peters RL, Gurrin LC, Dharmage SC, Koplin JJ, Allen KJ. The natural history of IgE-mediated food allergy: can skin prick tests and serum-specific IgE predict the resolution of food allergy? *Int J Environ Res Public Health* 2010; 10:5039-61.
12. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status: study population. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
13. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5):1164-8.
14. Skripak J, Matsui E, Mudd K, Wood R. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
15. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(8):1127-34.
16. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161(3):482-7.
17. Yavuz ST, Buyukciryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(4):284-9.
18. Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci* 2013;58(1):22-30.
19. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(1):8-12.