

Comau 2020

Projeto/ Título: Análise Clínica, Laboratorial e Evolutiva dos Testes de Provocação Oral para Leite Cozido, realizados em Pacientes Pediátricos com Alergia à Proteína do Leite de Vaca, HC Unicamp (2016 a 2018)

Resumo

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais comum de alergia alimentar na infância. A ferramenta diagnóstica mais fidedigna para APLV é o teste de provocação oral (TPO), onde o paciente ingere, após período adequado de dieta de exclusão, e, sob supervisão médica, o alimento suspeito, a fim de flagrar reação alérgica. O TPO pode ser realizado tanto para leite de vaca contendo proteína intacta quanto para leite cozido (*Baked*). Em cerca de 70% dos casos de APLV, o paciente torna-se tolerante ao leite *Baked* antes de tornar-se tolerante à proteína intacta. O uso cotidiano de produtos *Baked* permite aumentar o repertório alimentar, com impacto positivo na nutrição e na qualidade de vida dos pacientes. Existem também evidências de que a ingestão diária de alimentos *Baked* possibilita aquisição de tolerância mais rápida para leite com proteína intacta. O presente estudo permitiu avaliar de forma consistente as características epidemiológicas e clínicas dos 22 pacientes submetidos a TPO *Baked* em um serviço universitário. Houve, entretanto, impossibilidade de avaliação correta entre os níveis prévios de IgE específicas para leite de vaca no grupo estudado, dada à baixa porcentagem de exames realizados. Visto que houve expressiva quantidade de TPOs *Baked* negativos, possibilitando a ampliação da dieta para muitos pacientes, estratégias que permitam realização de maior quantidade de TPOs *Baked* e também TPO para proteína intacta são desejáveis do ponto de vista da qualidade de vida dos pacientes e também dos serviços de saúde.

Palavras – Chave : Alergia à Proteína do Leite de vaca; Teste de Provocação Oral; Leite Baked .

Introdução

Reações adversas à ingestão de diferentes alimentos podem ser mediadas por toxicidade (intoxicação alimentar), efeito osmótico (intolerância à lactose), efeito farmacológico (exemplo: cafeína) ou envolvimento do sistema imunológico. Neste último caso, dizemos tratar-se de alergia alimentar: reação de hipersensibilidade decorrente de resposta imunológica específica, geralmente IgE mediada, que ocorre de forma reprodutível, após a ingestão e/ou contato com determinado alimento. A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais comum de alergia alimentar na infância. No Brasil estima-se incidência de 2,2% e prevalência de 5,4%. O surgimento dos sintomas de APLV ocorre durante o primeiro ano de vida para a maioria dos pacientes. Em geral, a APLV tem bom prognóstico; os primeiros estudos realizados sugeriram taxas de resolução espontânea de aproximadamente 80% por volta dos 5 anos de idade. Estudos mais recentes, entretanto, sugerem uma taxa de resolução mais lenta: 52% aos 5 anos e 79% aos 16 anos. O diagnóstico da APLV é baseado na história clínica, exame físico e resposta à dieta de exclusão do leite de vaca. Caso não se observe o desaparecimento da sintomatologia nessas condições, o diagnóstico se torna pouco provável. Testes para detecção de IgE específica *in vitro* e *in vivo* (dosagem sérica de IgE específico e o *Prick* Teste) são métodos úteis, porém sua positividade é considerada apenas como indicativo da sensibilização a determinado alimento. O diagnóstico deve ser baseado na correlação dos resultados com a clínica apresentada. A ferramenta diagnóstica mais fidedigna para a APLV e outras alergias alimentares é o Teste de Provocação Oral (TPO), onde o paciente ingere, após período adequado de dieta de exclusão e sob supervisão médica, o alimento suspeito, a fim de flagrar uma reação alérgica. O TPO também é útil na determinação da aquisição de tolerância natural ao alimento causador da alergia. O TPO pode ser realizado tanto para leite de vaca contendo proteína intacta quanto para leite de vaca cozido (*Baked*). Se negativo, permite liberação da ingestão de leite contendo proteína intacta (fórmula láctea comum ou leite integral) ou de alimentos *Baked*. O uso cotidiano de produtos *Baked* é vantajoso por permitir aumentar o repertório alimentar da criança, com impacto positivo na nutrição e na qualidade de vida. Além disso, há alguns estudos que apontam para a possibilidade de que a ingestão diária de alimentos *Baked* possa possibilitar aquisição de tolerância mais rápida para leite com proteína intacta. No caso de TPO positivo, o paciente deve ser mantido em dieta de exclusão. O TPO deve ser repetido, quando oportuno, para verificar aquisição ou não de tolerância alimentar.

Metodologia:

Tipo de estudo: Estudo tipo série de casos, descritivo, retrospectivo.

Locais e Termo de Consentimento: Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de Alergia a Proteína de Leite de Vaca (APLV), submetidos à Testes de Provocação Oral (TPO) para leite cozido (*Baked*) conforme protocolo médico estruturado. Os TPOs foram realizados em sala específica para este fim, no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas Unicamp HC Unicamp, nos anos de 2016 a 2018. O termo de consentimento já foi obtido quando da realização do TPO, conforme descrito em Projeto aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp. A análise dos prontuários foi realizada no Serviço de Arquivo Médico (SAME) nos anos de 2019, para avaliação dos dados estruturados (anexo) na última consulta do paciente.

Cálculo do tamanho amostral: Todos os 22 pacientes pediátricos submetidos à TPO *Baked* realizado no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica HC Unicamp, nos anos de 2016 a 2018 e em acompanhamento em 2019.

Crítérios de Inclusão e Exclusão: Foram incluídos no estudo todos os pacientes diagnosticados com APLV e submetidos à TPO *Baked* realizado no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica HC Unicamp, nos anos de 2016 a 2018 e em acompanhamento clínico em 2019. Foram considerados portadores de APLV aqueles que apresentaram critérios clínicos definidos pela literatura, com confirmação por IgE específica, *Prick* testes ou desaparecimento dos sintomas após dieta de exclusão. Foram excluídos os pacientes portadores de alergias alimentares que não IgE mediadas ou aqueles que abandonaram o acompanhamento médico ambulatorial.

Ficha de registro e banco de dados: Todos os pacientes incluídos no estudo tiveram seu prontuário avaliado quanto às seguintes variáveis: características epidemiológicas (nome, HC, data de nascimento, idade ao teste, sexo), clínicas (manifestações clínicas ao diagnóstico de alergia ao leite de vaca, tipo de alimento que causou estas manifestações, leite utilizado na dieta de exclusão, idade ao teste, resposta positiva ou negativa ao teste), laboratoriais (Dosagem de IgE específica, *Prick* Teste) e evolutivas (tempo de uso de leite *Baked* após o teste negativo; novo teste leite proteína intacta ou *Baked*, resultado do segundo teste, situação atual do paciente – em 2019). Os dados obtidos foram anotados em planilha específica Excell /Windows.

Análise Estatística: Dado o pequeno número de pacientes incluídos no estudo optou-se neste primeiro momento pela descrição dos dados obtidos em números absolutos e porcentagens

simples.

Aspectos Éticos e Legais: Projeto já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Unicamp CAAE 65392017.9.0000.5404/ Parecer 2.307.771/ 30.09.2017

Resultados

Foram revistos os 22 prontuários inicialmente previstos, correspondentes à todos os pacientes pediátricos submetidos à TPO *Baked* realizados no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica HC Unicamp, nos anos de 2016 a 2018. Com relação às características epidemiológicas observadas, o grupo estudado foi composto por 13/22 (59,1%) de meninos e 9/22 (40,9%) de meninas. A idade no momento do TPO *Baked* variou de 17 a 138 meses (média 62,9 meses \pm 32,28; mediana: 51,5 meses). Com relação às características clínicas desses pacientes, observou-se que a idade à primeira manifestação de sintomas de APLV variou de 1 a 24 meses (média: 6,1 \pm 5,2 meses; mediana: 5 meses). Portanto 20/22 (90,9%) apresentaram sintomas iniciais antes dos 12 meses de idade; somente 2/22 (9%) apresentaram sintomas iniciais entre 12 e 24 meses de idade. Com relação às primeiras manifestações de APLV, observou-se que 9/22 (40,9 %) pacientes apresentaram reações anafiláticas (dois ou mais sistemas comprometidos, aqui descritos como comprometimento concomitante de pele, trato gastro intestinal e trato respiratório) ; 13/22 (59,1 %) apresentaram sintomas restritos a um único órgão – 6/22 (27,3 %) relativos à pele (urticária/ angioedema/ dermatite atópica); 5/22 (22,7 %) relativos ao trato gastro intestinal (diarreia/vômitos) e 2/22 (9,1%) relativos ao trato respiratório (sibilância e tosse). Com relação ao alimento associado ao desencadeamento das manifestações iniciais, observou-se que este foi leite integral ou derivados de leite em 11/22 (50%) dos pacientes; Fórmula de partida em 8/22 (36,4%) pacientes e aleitamento materno em 3/22 (13,6%) dos pacientes. Após as manifestações iniciais e até o momento do TPO *Baked*, 18/22 (81,8%) utilizaram fórmula láctea especial (fórmula extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos), 3/22 (13,6 %) mantiveram apenas o aleitamento materno e 1/22 (4,6 %) utilizou leite de soja. O tempo transcorrido entre os primeiros sintomas e o TPO *Baked* variou de 16 - 133 meses (média: 56,9 \pm 34,1; mediana: 44,5 meses). relação aos exames complementares apresentados no momento do TPO *Baked*, observamos que nenhum dos 22 pacientes realizou *Prick test*. Quanto à dosagem de IgE Específica, 11/22 (50%) realizaram estes exames em outros serviços médicos; 5/22 (22,7%) realizaram IgE específica para leite de vaca (valor médio de 3,48 kU/l); 6 pacientes realizaram o exame

combinado de IgE específica para caseína (valor médio 49,7 kU/l), alfa lactoalbumina (valor médio 13,9 kU/l) e beta lactoglobulina (valor médio 20 kU/l). Com relação aos resultados obtidos com TPO *Baked* e as características evolutivas dos pacientes, observamos que 18/22 (81,8%) apresentaram como resultado TPO negativo para *Baked* e 4/ 22 (18,2%) apresentaram como resultado TPO positivo para *Baked* . Os TPOs positivos se manifestaram como prurido (na língua, garganta, boca e pele); lesões de pele (eritema, pápulas, urticária), sintomas respiratórios (tosse, broncoespasmo, congestão nasal) e do trato gastrointestinal (dor abdominal e vômitos). Todos esses quadros foram controlados com administração de adrenalina, difenidramina, ondasetrona e corticoides, sem necessidade de medidas adicionais como internação em enfermaria ou terapia intensiva (Tabela 1). Para os TPOs *Baked* negativos, com reavaliação negativa sustentada após uma semana, foi liberado o consumo de pães, bolachas e massas contendo leite cozido (*Baked*). Para os TPOs positivos, manteve-se a dieta de restrição de leite e derivados. Até o momento da coleta dos dados, nenhum dos 22 pacientes foi submetido à novo TPO, seja para leite *Baked* ou leite integral. Não foram relatados eventos adversos ou reações anafiláticas após a realização do TPO *Baked* em nenhum dos 22 pacientes.

Tabela 1: características Clínicas e Laboratoriais de 22 pacientes submetidos à TPO Baked no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica HC Unicamp 2016-2018.

Resultado TPO	Paciente	Sexo	Idade início dos sintomas (meses)	Alimento desencadeante	Sintomas iniciais	Dieta de exclusão	Tempo de dieta de exclusão (meses)	Dosagens de IgE previamente ao TPO Baked	Idade ao TPO Baked	Manifestações no TPO
Positivo	1 DLS	M	9	Fórmula de Partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	49	alfa:4,4 beta: 6 caseína: 54,5	58	Prurido em língua, desconforto respiratório leve – broncoespasmo e eritema de face. Realizados difenidramina, hidrocortisona e adrenalina.
	2 JSR	M	6	Derivado - Sorvete	Anafilaxia	Fórmula Especial	26	alfa: 21,16 beta: 10,6 caseína: 56,4	32	Vômitos, pápulas em face, congestão nasal e espirros. Realizados difenidramina e hidrocortisona e ondasetrona
	3 LVF	M	6	Fórmula de Partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	43	alfa: 47,7 beta: 43,8 caseína: 54,1	49	Tosse seca, prurido na garganta, e eritema em olhos e face. Realizados difenidramina,

										hidrocortisona e adrenalina.
	4 EBM	F	4	Fórmula de Partida	Edema de face	Aleitamento materno	80	alfa: ND beta: 50,2 caseína > 100	84	Prurido oral e em dorso. Urticária em face, dor abdominal e congestão nasal. Realizados difenidramina, hidrocortisona e adrenalina.
Negativo	1 CMCS	M	1	Derivado - sorvete	Anafilaxia	Fórmula especial	56	alfa: 8,1 beta: 9,29 caseína: 33,4	57	Nenhuma
	2 CEPB	M	16	Leite integral	TGI (diarreia, vômitos e dor abdominal)	Fórmula especial	53	NR	69	Nenhuma
	3 DFO	M	4	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula Especial	29	NR	33	Nenhuma
	4 DESS	M	24	Derivado de leite	Edema periorbitário	Leite de soja	93	Leite de vaca 1,09	117	Nenhuma
	5 FMMA	M	8	Fórmula de partida	Exantema generalizado	Fórmula especial	46	Leite de vaca 2,08	54	Nenhuma
	6 GHVO	M	4	Fórmula de partida	Cólica e Diarréia	Fórmula Especial	21	NR	25	Nenhuma
	7 IRT	M	6	Leite Integral	Urticária e Angioedema	Aleitamento materno	82	Leite de vaca 12,7	88	Nenhuma
	8 JLM	M	8	Derivado de leite - iogurte	Anafilaxia	Fórmula especial	119	alfa: 2,6 beta: 0,3 caseína: 0,2	127	Nenhuma
	9 LBSO	M	5	Leite integral	TGI (diarreia e vômitos)	Fórmula especial	28	NR	33	Nenhuma
	10 LEES	M	5	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula especial	133	LV 0,97	138	Nenhuma
	11 KVS	F	1	Leite Integral	Urticária e Angioedema	Fórmula especial	16	NR	17	Nenhuma
	12 BOC	F	3	Leite materno	DA	Fórmula especial	84	NR	87	Nenhuma
	13 ECG	F	5	Derivado de leite - iogurte	Anafilaxia	Fórmula especial	43	NR	48	Nenhuma
	14 JOC	F	5	Leite integral	Tosse e chiado	Fórmula especial	30	NR	35	Nenhuma
	15 LPL	F	1	Derivado de leite – Fórmula láctea	Sibilância	Fórmula especial	31	LV 0,59	32	Nenhuma
	16 MRL	F	1	Leite materno	Vômitos e diarréia	Fórmula especial	37	NR	38	Nenhuma
	17 RMSC	F	8	Fórmula de partida	Anafilaxia	Fórmula especial	122	NR	130	Nenhuma
	18 YMOMV	F	1	Leite materno	Diarréia e vômitos	Fórmula especial	32	NR	33	Nenhuma

Discussão

Neste estudo, verificamos, que, quanto às características epidemiológicas dos 22 pacientes submetidos ao TPO *Baked*, mais da metade dos participantes eram do sexo masculino. Embora existam estudos mostrando maior acometimento por APLV em meninos, outras mostraram igualdade entre os sexos. Desta forma, não parece haver consenso na literatura sobre predomínio de um sexo sobre o outro com relação à APLV. Com relação à idade da realização do TPO *Baked* (média 51,5 meses, ou seja 4,3 anos de idade) não há como se obter comparativo na literatura, uma vez que as séries de casos são bastantes díspares neste quesito. Com relação à idade dos primeiros sintomas, mais de 90% deles ocorreram antes dos 12 meses de idade, nesta série de casos. O maior acometimento dessa faixa etária também foi verificado por outros autores, com uma prevalência estimada de APLV variando entre 1% e 7,5% no primeiro ano de vida; após os 6 anos de idade a prevalência mostra-se menor que 1%. No grupo estudado observou-se que a maioria dos pacientes (59,1%) apresentou sintomas associados à um único órgão (predominante pele e mucosas) e 40,9% apresentaram reações anafiláticas. Na literatura, a porcentagem de pacientes apresentando reações anafiláticas como manifestação de APLV é bastante variável, sendo que os maiores trabalhos apontam para cerca de 1/3 dos casos. Na população estudada, a maior porcentagem encontrada pode se dever ao fato de tratar-se de hospital universitário, para onde são naturalmente encaminhados os casos mais graves. Com relação ao alimento desencadeante das primeiras reações associadas à APLV, verificou-se, no grupo estudado, em 50% dos casos, ingestão de leite integral ou derivados de leite. Este achado é compatível com a literatura, que aponta também como principais desencadeantes de reações alérgicas na APLV, leite fresco e derivados como iogurte, sorvete, chocolate ou biscoito de chocolate e pizza. Em 13,6% dos pacientes estudados, as manifestações iniciais da APLV se deram durante o aleitamento materno exclusivo, por consequência da ingestão de leite e derivados pela mãe – a determinação exata deste consumo é de difícil avaliação, dada a natural variedade da dieta materna, como também demonstra a literatura. Uma vez feito o diagnóstico de APLV, 81,8% das crianças avaliadas recebeu fórmulas infantis especiais (fórmula extensivamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos) durante a dieta de exclusão. Tal facilidade é proporcionada pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) que fornece gratuitamente estas fórmulas aos lactentes com diagnóstico de APLV, até os dois anos de idade. Estas orientações estão de acordo com a literatura médica: para os lactentes, prioriza-se o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade, sendo que a dieta materna é quem sofrerá restrições neste momento. Após este período, preconiza-se pela Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia

(AAAAI) e pelo Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI), assim como pelo Consenso Brasileiro de Alergias Alimentares, a inserção de fórmulas hipoalergênicas, que são definidas como fórmulas incapazes de gerar reação alérgica em até 90% das crianças com APLV. Por outro lado, as fórmulas parcialmente hidrolisadas não são indicadas, em virtude de conterem proteínas intactas do leite de vaca; assim como de produtos à base de leite de cabra, ovelha e outros mamíferos, devido à similitude antigênica. O tempo de dieta de exclusão, ou seja, entre os primeiros sintomas de APLV e a realização de TPO *Baked*, no grupo estudado foi em média 44,5 meses (3,7 anos), em contraste com a literatura, que aponta a realização da maioria dos TPO para verificação de tolerância antes dos dois anos de idade. Este fato pode ser explicado pela demora e dificuldade atuais de encaminhamento destes casos ao serviço de saúde terciário/universitário. Com realização às medidas de IgE específicas antes da realização do TPO, observou-se que estas foram realizadas por somente 50% das crianças estudadas, o que demonstra o acesso restrito a estes exames em nosso meio. Verificou-se níveis de IgE específico para caseína maior que 50 KU/l em todos os pacientes que apresentaram TPO *Baked* positivo; dentre os pacientes que apresentaram TPO negativo (18/22) somente seis realizaram dosagens prévias de IgE específico, sendo somente um com dosagem para IgE específico caseína (neste caso 33,4 KU/l). Esta baixa porcentagem de dosagem prévia de IgE específicos não permitiu concluir correlação com o resultado do TPO *Baked*, embora para todos os casos positivos esta dosagem estivesse elevada, especificamente para caseína. Na literatura, ao se analisar a relação existente entre a APLV e os valores de IgE observa-se que a probabilidade de reação diante da exposição à proteína do leite de vaca aumenta com os títulos de IgE específica. No entanto, não há consenso quanto aos valores de corte que predizem se o indivíduo apresentará ou não manifestações alérgicas. Alguns estudos mostraram que 72% pacientes com níveis de IgE específica menores que 2 KU/l tornaram-se tolerantes, enquanto que somente 23% passaram a tolerar leite de vaca dentre os indivíduos com IgE específica maior que 10 Uk/l. Os resultados obtidos nesta série de casos mostraram que 81,8% dos TPOs *Baked* realizados, para avaliação de tolerância após dieta de exclusão, foram negativos. Isto, corroborando outros estudos, parece indicar que a aquisição de tolerância aos alimentos cozidos (*Baked*) se desenvolve mais precocemente do que a tolerância ao alimento contendo proteína intacta. Existem ainda relatos na literatura de que o consumo de leite cozido (*Baked*) seja uma das opções para a dessensibilização à proteína do leite de vaca. Isto pode ser explicado pelo fato de que quando o leite é exposto a altas temperaturas, seus antígenos podem sofrer alteração conformacional, resultando na possível perda de alergenicidade. Outra possibilidade refere-se às interações que ocorrem entre as

proteínas do leite e outros componentes utilizados na preparação do alimento, como gordura, açúcar e matrizes alimentares. Isto explicaria o motivo pelo qual o simples aquecimento do leite de vaca pode não reduzir a alergenicidade de forma comparável ao produto cozido. Outra questão a se considerar é a resposta dos diferentes antígenos do leite de vaca ao cozimento - a alfa-lactoalbumina e a beta-lactoglobulina possuem epítomos que são modificados de acordo com o aumento de temperatura (epítomos conformacionais), todavia, os epítomos sequenciais são aqueles que não perdem sua alergenicidade mesmo com aumentos de temperatura, como por exemplo a caseína. Alguns autores alegam maior persistência da APLV em indivíduos com IgE voltada para epítomos sequenciais.

Conclusões

O presente estudo permitiu avaliar de forma consistente as características epidemiológicas e clínicas dos 22 pacientes submetidos a TPO *Baked* em um serviço universitário. Houve, entretanto, impossibilidade de avaliação correta entre os níveis prévios de IgE específicas para leite de vaca no grupo estudado, dada à baixa porcentagem de exames realizados. Visto que houve expressiva quantidade de TPOs *Baked* negativos, possibilitando a ampliação da dieta para muitos pacientes, estratégias que permitam realização de maior quantidade de TPOs *Baked* e também TPO para leite contendo proteína intacta são desejáveis, do ponto de vista da qualidade de vida dos pacientes e também para a viabilidade econômica dos serviços de saúde.

Referências Bibliográficas:

Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):69-71.e2.

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 (Madr)*2017; 45(3): 283- 9.

Efron A, Zeldin Y, Gotesdyner L, Stauber T, Maoz Segal R, Binsosn *et al.* A Structured Gradual Exposure Protocol to Baked and Heated Milk in the Treatment of Milk Allergy. *J Ped,* 2018; 203: 204-9

Esmailzadeh H, Alyasin S, Haghghat M, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):747–53.

Zhuochun H, Weihua F, Wei W, Bin Y, Lanlan W. Prevalence of food-allergen and aeroallergen sensitization among people in Sichuan, Western China: An 8-year observational study. *J Clin Lab Anal* 2019, 33(3):e22723.

Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015, 3(1):13-23.

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 J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;44(5):642–72.

NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA *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(6 Suppl):S1-58.

Robinson ML; Lanser BJ. The Role of Baked Egg and Milk in the Diets of Allergic Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(1): 65-79.

Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1127–34.

Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes Koninckx C, Carvajal E, Szajewska H, Huysentruyt K. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One* 2018; 13(7): e0200603.

Yanagida, N, Minoura, T, Kitaoka, S. Allergic reactions to milk appear sooner than reactions to hen's eggs: a retrospective study. *World Allergy Organization Journal*, 2016; 9(1). doi:10.1186/s40413-016-0104.

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.