



Vacina rotavírus: segurança e alergia alimentar – Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIIm) e Pediatria (SBP)

Rotavirus vaccine: safety and food allergy – Position paper of the Brazilian Societies of Allergy and Immunology (ASBAI), Immunizations (SBIIm), and Pediatrics (SBP)

Renato A. Kfoury^{1,2}, Juarez Cunha², Emanuel C. Sarinho^{1,3}, Dirceu Solé^{1,3},
Eduardo Jorge da Fonseca Lima¹, Renata R. Cocco³, Fátima R. Fernandes³,
Ana Karolina B. B. Marinho³, Luciana R. Silva¹, Norma de Paula M. Rubini³

RESUMO

O rotavírus continua sendo o principal agente causador de diarreia na criança, a despeito da ampla utilização de vacinas nos programas públicos de vacinação em todo o mundo. No Brasil, a vacina monovalente foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2006, e a segurança da vacina está bem documentada em diferentes estudos pré e pós-licenciamento. Embora não haja nenhuma associação entre o uso da vacina rotavírus e o desenvolvimento da alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), existe o receio, por parte de alguns pediatras e familiares, da vacina estar relacionada ao surgimento ou desencadeamento desta reação de hipersensibilidade. Este artigo faz uma revisão dos dados de segurança da vacina e aborda aspectos imunológicos das reações de hipersensibilidade, demonstrando não haver nexo causal entre a vacina e a APLV, reforçando o posicionamento e recomendações de organismos nacionais, internacionais e das sociedades científicas.

Descritores: Vacina, rotavírus, alergia alimentar, eventos adversos.

Introdução

São frequentes os questionamentos de médicos e familiares sobre a utilização da vacina rotavírus, especialmente no que se refere à sua eficácia e segurança, com particular atenção às crianças com quadros de alergia alimentar, em particular aquelas

ABSTRACT

Despite the widespread use of vaccines in public immunization programs worldwide, rotavirus remains the primary cause of diarrhea in children. In Brazil, the monovalent vaccine was introduced in the National Immunization Program (Programa Nacional de Imunizações - PNI) in 2006, and its safety is well documented in different studies carried out both before and after licensing. Even though there is no association between the use of rotavirus vaccine and the development of cow's milk protein allergy (CMPA), some pediatricians and family members fear that the vaccine may be somehow related to the emergence or outbreak of this hypersensitivity reaction. This article reviews safety data available for this vaccine and addresses the immunological aspects of hypersensitivity reactions. The findings demonstrate that there is no causal link between the rotavirus vaccine and CMPA, reinforcing the position and recommendations of national and international agencies as well as of scientific societies.

Keywords: Vaccine, rotavirus, food allergy, adverse events.

com diagnóstico ou suspeita de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV).

As Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIIm), de Alergia e Imunologia (ASBAI) e de Pediatria (SBP) – por seus Departamentos Científicos de Imunizações, Alergia e Alergia alimentar – fazem

1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
2. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm).
3. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):49-54.

aqui uma breve revisão da literatura sobre a doença rotavírus, as vacinas hoje licenciadas e a importância de sua utilização, além de abordar aspectos sobre alergia alimentar, com o objetivo de esclarecer e orientar o profissional da saúde, especialmente o pediatra, para uma adequada orientação.

Sobre o rotavírus

A diarreia causada por rotavírus representa um grave problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção por esse agente é a mais comum causa de diarreia em crianças menores de cinco anos em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 600 mil mortes por ano e 40% das hospitalizações por gastroenterites¹. Apenas no continente americano, estima-se que ocorram ao redor de 75 mil internações e 15 mil óbitos anualmente relacionados à doença. Atinge tantos países ricos como pobres e em desenvolvimento, sendo, portanto, uma questão mundial com grande impacto na mortalidade e morbidade infantil^{1,2}. Desde 2009, a OMS estabeleceu uma rede mundial de vigilância sentinela de doenças diarreicas bacterianas invasivas e de rotavírus^{1,2}.

O prolongamento para diarreia persistente não é raro, podendo determinar a necessidade do uso de fórmulas especiais, o que encarece ainda mais o tratamento, especialmente no âmbito da saúde pública.

Sobre as vacinas rotavírus

A vacina rotavírus é recomendada pela OMS e utilizada em 89 países de todos os continentes em seus calendários de vacinação¹.

Existem duas vacinas disponíveis: uma monovalente (Rotarix®/GSK), administrada em duas doses, adotada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil desde 2006, e outra, pentavalente (RotaTeq®/Merck), com esquema de três doses, disponível somente na rede privada^{2,3}.

Inúmeros estudos de efetividade têm demonstrado um grande impacto na redução de hospitalizações e óbitos relacionados a este agente em diferentes cenários epidemiológicos⁴. Estudo sobre o impacto da adoção da vacina no Brasil evidenciou uma redução de 40 mil hospitalizações por diarreia aguda entre crianças menores de 5 anos, mesmo em regiões de melhor condição social (ano 2009); – declínio de 22% na mortalidade por diarreia, com cerca de 200 mortes evitadas⁵.

Outros estudos já demonstraram que em locais com alta cobertura vacinal há proteção estendida

para faixas etárias maiores, incluindo idosos, pela chamada proteção indireta ou “efeito rebanho”⁴.

Costa e cols. avaliaram as mortes e hospitalizações por diarreia em menores de 5 anos após a introdução da vacina no Brasil, e observaram⁶:

- diminuição de 20,9% nos óbitos por gastroenterite (GE) em menores de 5 anos;
- diminuição de 57,1% nos óbitos hospitalares por GE em menores de 5 anos;
- diminuição de 26,6% em hospitalizações por GE em menores de 5 anos;
- evidência de efeitos diretos e indiretos.

Em outro estudo, Fernandes e cols. avaliaram o impacto da vacinação em hospitalizações por rotavírus em São Paulo, e demonstraram⁷:

- diminuição de hospitalização por diarreia em 40% em menores de 5 anos;
- diminuição de hospitalização por diarreia em 50% em lactentes;
- economia de US\$ 2 milhões/ano para o Estado de São Paulo.

Segurança das vacinas rotavírus: monovalente e pentavalente

Os eventos adversos mais comuns das vacinas rotavírus são: irritabilidade, febre, vômitos e diarreia, o que pode ser também atribuído às vacinas que são aplicadas simultaneamente no calendário vacinal da criança⁸.

Na fase de pesquisa clínica, cerca de 1.400 crianças foram estudadas, em diversos estados americanos. Não houve diferença nos eventos adversos para os dois tipos de vacinas. O evento adverso mais relatado entre todos os grupos foi irritabilidade, e cerca de 10% a 15% apresentaram febre, diarreia e vômitos, todos autolimitados. Durante o estudo, 70 bebês foram hospitalizados, mas apenas uma dessas hospitalizações foi atribuída à vacina. Foi de um bebê de 2 meses, internado por 48 horas, 5 dias após a primeira dose, com um quadro de gastroenterite, que se resolveu sem nenhuma seqüela⁹.

Além disso, sangue nas fezes foi relatado em 33 pacientes, e, entre estes, 14 supostamente atribuídos à vacina, todos resolvidos sem seqüelas. Um caso de invaginação intestinal foi relatado 91 dias após a última dose, não tendo sido relacionado à vacina^{8,9}. Outros eventos adversos gastrintestinais relatados com as vacinas foram: flatulência em 2,2%, e hematúria em 0,6%^{8,9}.

A hematoquezia em si é um evento adverso raro, na maioria das vezes os casos têm resolução benigna e são autolimitados, não sendo fator para contraindicar doses subsequentes, entretanto deve ser acompanhada de perto pelo Pediatra até a sua resolução e ter conduta terapêutica individualizada, sempre considerando outros fatores associados (histórico pessoal e/ou familiar de alergias, exposição alimentar)^{2,8}.

Mais de 60.000 crianças participaram dos estudos de fase III, pré-licenciamento, de cada uma das vacinas, demonstrando novamente a eficácia e o perfil de segurança das vacinas rotavírus⁹.

Intussuscepção e a vacina

Em 1999, a vacina RotaShield®/Pfizer, primeira vacina contra o rotavírus licenciada no mercado norte americano, teve seu uso suspenso após a detecção de aumento de casos de invaginação (intussuscepção) intestinal – na fase de vigilância pós-comercialização. Como consequência, aumentou-se o rigor nos testes clínicos pré e pós-comercialização das novas vacinas rotavírus¹⁰.

Em 2011, Patel e cols., em estudo de vigilância pós-vacinação no México e no Brasil, demonstraram aumento dos casos de invaginação intestinal após a introdução da vacina monovalente, de 1 caso a cada 51.000-68.000 bebês vacinados. Houve uma morte no México e duas no Brasil por invaginação até 7 dias após a vacina, principalmente após a segunda dose. Porém, a vacina preveniu em torno de 80.000 hospitalizações e 1.300 mortes a cada ano nos dois países, o que conclui que a sua efetividade supera um eventual risco de invaginação intestinal ou morte entre os vacinados¹¹.

Fernandes e cols., em outro estudo de vigilância, observaram que os casos de intussuscepção em 2007 (n = 26) e 2008 (n = 19) não foram maiores que a média anual (31, faixa de 24-42) durante os anos-base de 2001-2005. Os autores sugerem que embora não tenha sido observado aumento de intussuscepção no período, a vigilância desse agravo era fundamental e deveria ser reforçada¹².

Importante ressaltar que o pediatra deve estar atento a essas considerações, sempre avaliando o risco/benefício e notificando qualquer suspeita de evento adverso relacionado às vacinas, às Secretarias Estaduais ou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹³.

Contraindicações e precauções das vacinas rotavírus¹⁴⁻¹⁶

São contraindicações para a utilização das vacinas rotavírus:

- alergia grave em dose prévia;
- alergia a um dos componentes da vacina;
- lactentes com suspeita ou diagnóstico de imunodeficiência;
- história prévia de intussuscepção;
- malformações intestinais.

São consideradas precauções para o uso das vacinas rotavírus:

- doença aguda moderada ou grave com ou sem febre;
- outras imunodeficiências;
- doenças gastrintestinais (GI) crônicas;
- malformações congênitas intestinais e urinárias, como espinha bífida e extrofia de bexiga.

Sobre alergia alimentar

Alergia alimentar é o termo reservado às reações adversas a alimentos consequentes a uma resposta imunológica anômala à ingestão de um determinado alimento¹⁷. Segundo o mecanismo imunológico envolvido, pode ser classificada em mediada por IgE, não mediada por IgE e mistas, o que determina as manifestações clínicas pelas quais a alergia se manifesta^{17,18}.

Embora o trato gastrintestinal (TGI) receba grande quantidade de proteínas alimentares potencialmente alergênicas, a maioria das crianças não desenvolve alergia alimentar¹⁹. Predisposição genética e uma série de fatores ambientais (epigenética) contribuem para que haja uma quebra da tolerância oral (TO) e conseqüentemente o aparecimento dos sintomas relacionados²⁰. A TO é definida como um estado de ausência de reatividade local e sistêmica do sistema imunológico quando em contato com antígenos administrados por via oral²⁰. A microbiota intestinal exerce importante papel neste processo. A perda da TO é o primeiro passo para o desenvolvimento da alergia alimentar^{20,21}.

Entre os fatores ambientais identificados como fatores de risco para a quebra da TO, encontramos: gênero, etnia, presença de polimorfismos genéticos, mudanças na dieta (vitamina D, tipo de gordura, antioxidantes, obesidade), hipótese da higiene (redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de

colonização intestinal), exposição a alérgenos alimentares antes dos 4 meses de vida e sensibilização por via cutânea apresentam destaque na investigação científica²².

Os principais alimentos envolvidos na alergia alimentar são: leite de vaca (LV), soja, trigo, ovo, amendoim, peixes e crustáceos. Entre os lactentes predomina a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV)²³. A real dimensão da APLV no Brasil é desconhecida. Estudo observacional revelou ser 5,4% a prevalência de suspeita de ALPV entre crianças com sintomas gastroenterológicos, e 2,2% a incidência²⁴.

As manifestações clínicas da alergia alimentar, como a APLV, são dependentes do mecanismo imunológico envolvido. As reações mediadas por IgE são de início rápido (urticária, angioedema, vômitos, diarreia, broncoespasmo agudo e choque anafilático), em até duas horas após exposição ao alérgeno^{25,26}. As não mediadas por IgE (possivelmente linfócitos T) geralmente se manifestam com sintomas tardios, envolvendo preferencialmente o trato gastrointestinal (coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar)²⁶. Alergias mistas decorrem da associação de mecanismo IgE dependente e não IgE dependente. São exemplos: esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e mais raramente, asma (Tabela 1).

As formas não mediadas por IgE são mediadas por células T e em boa parte dos casos apresentam história natural efêmera, ou seja, a tolerância imunológica ocorre nos primeiros anos de vida^{26,27}.

Importante ressaltar que a permeabilidade intestinal permanece aumentada por período variável após o nascimento, e favorece a absorção de antígenos que modulam a resposta imunológica. Neste período, a formação adequada do microbioma e o aleitamento materno constituem importantes moduladores para a formação de uma microflora adequada^{28,29}.

Associação entre vacina rotavírus e APLV

Não há estudos publicados que demonstrem aumento ou desencadeamento de APLV em crianças vacinadas contra o rotavírus. Lactentes que apresentam quadro de APLV com doença diarreica moderada ou grave ou vômitos, devem ter a aplicação da vacina adiada até a recuperação geral¹⁴.

A vacina pode, raramente, causar sangue nas fezes (hematoquezia) pela hiperplasia nodular linfoide, resultante de colite crônica inespecífica⁸.

A rigor a doença causada pelo RV historicamente nunca esteve associada à APLV, mas, eventualmente, houve relatos de casos de diarreia prolongada em algumas crianças em que o RV causou extensa destruição das vilosidades intestinais, com redução da atividade da lactase, que voltou à normalidade após recuperação do epitélio intestinal.

Ambas as vacinas são compostas por vírus vivo atenuado, incapazes de causar doença, não havendo relação com o desenvolvimento de APLV. Por outro lado, nos últimos 10 anos, a ampliação do conhecimento e uso de exames diagnósticos para APLV têm contribuído para maior número de casos suspeitos e diagnosticados. Além disso, a idade em que a vacina é realizada coincide com a idade de maior diagnóstico da APLV, podendo aí haver forte coincidência temporal de fatores envolvidos, associados ao fato de que as alergias alimentares estão aumentando em número, mesmo antes da introdução da vacina rotavírus, em 2006³⁰.

Pacientes que apresentaram reação alérgica ameaçadora à vida relacionada a algum componente vacinal e aqueles com reação alérgica grave ao látex, não devem receber esta vacina³¹.

No *12th Annual International Rotavirus Symposium*, realizado em setembro de 2016, (com participação de órgãos como *Center for Diseases and Control* - CDC, Instituto Sabin, Fundação Bill & Melinda Gates, entre outros), em momento algum se estabelece uma relação vacina rotavírus e APLV³².

Posicionamento da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS) sobre o assunto:

“Tem circulado nas redes sociais informações falsas sobre a vacina rotavírus humano (VORH) atenuada estar desencadeando alergia às proteínas do leite de vaca nas crianças vacinadas. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) endossa o posicionamento do Ministério da Saúde brasileiro ao esclarecer que essa vacina não contém a proteína do leite de vaca em sua composição. Tampouco há evidências científicas do desenvolvimento de alergia ao leite desse animal após a administração do produto, conforme constatado pelos laboratórios Biomanguinhos e GSK (responsáveis pela produção da vacina distribuída no Brasil)”³³.

Recomendações

A OMS em seu último *position paper* sobre a vacina rotavírus mantém a recomendação da vacinação universal¹.

Tabela 1

Manifestações clínicas associadas à alergia às proteínas do leite de vaca

	IgE mediada	Não IgE mediada	Mista (IgE e não IgE mediada)
Sintomas sistêmicos	Anafilaxia		
Sintomas cutâneos	Urticária Angioedema Erupção morbiliforme	Dermatite de contato Dermatite herpetiforme	Dermatite atópica
Sintomas gastrintestinais	Síndrome da alergia oral Hipersensibilidade gastrintestinal imediata	Síndrome da enterocolite induzida por proteína (FPIES) Proctocolite induzida por proteína Enteropatia induzida por proteína Doença celíaca	Esofagite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica
Sintomas respiratórios	Rinoconjuntivite aguda Laringoespasma Broncoespasma	Hemosiderose pulmonar induzida por alimento Síndrome de Heiner	Asma

Calendários

Ministério da Saúde

Vacina rotavírus humano: administrar 2 doses, aos 2 e 4 meses de idade. A primeira dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias. A segunda dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias. Manter intervalo mínimo de 30 dias entre as doses. Se a criança regurgitar, cuspir ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose³⁴.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

Vacina rotavírus monovalente RV1: duas doses, idealmente aos 2 e 4 meses de idade. Vacina rotavírus pentavalente RV5: três doses, idealmente aos 2, 4 e 6 meses de idade. Para ambas as vacinas, a primeira dose pode ser feita a partir de 6 semanas de vida e no máximo até 3 meses e 15 dias, e a última dose até 7 meses e 29 dias. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias. Se a criança cuspir, regurgitar ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose. Não utilizar em crianças hospitalizadas. Em caso de suspeita de imunodeficiência ou RNs cujas mães fizeram uso de biológicos durante a gestação, a vacina pode estar contraindicada e seu uso deve ser avaliado pelo médico (consulte os Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais)³⁵.

Sociedade Brasileira de Pediatria

Rotavírus – existem duas vacinas licenciadas. A vacina monovalente incluída no PNI, indicada em duas doses, seguindo os limites de faixa etária: primeira dose aos 2 meses (limites de 1 mês e 15 dias até, no máximo, 3 meses e 15 dias) e a segunda dose aos 4 meses (limites de 3 meses e 15 dias até no máximo 7 meses e 29 dias). A vacina pentavalente, disponível na rede privada, é recomendada em três doses, aos 2, 4 e 6 meses. A primeira dose deverá ser administrada no máximo até 3 meses e 15 dias e a terceira dose deverá ser administrada até 7 meses e 29 dias. O intervalo mínimo é de quatro semanas entre as doses. Se a criança regurgitar, cuspir ou vomitar durante a administração da vacina ou depois dela, a dose não deve ser repetida. Recomenda-se completar o esquema com a vacina do mesmo laboratório produtor³⁶.

Conclusão

As Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIIm) e de Pediatria (SBP - Departamentos de Imunizações e Alergia) reafirmam a eficácia e a segurança das vacinas rotavírus e recomendam o uso rotineiro no calendário vacinal da criança, face à grande importância e impacto que a doença tem na saúde infantil.

Referências

- World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88:49. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1>. Acessado em 15 de outubro de 2016.
- Rota Council. Rotavirus: common, severe, devastating, preventable. The latest evidence & what's needed to stop illnesses and deaths. February 2016. Disponível em: <http://rotacouncil.org/resources/White-paper-FINAL-v2.pdf>. Acessado em 18 de outubro de 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015)*.
- Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination – United States, 2000-2014. April 10, 2015 / 64(13):337-342. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a1.htm>. Acessado em 15 de outubro de 2016.
- do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med.* 2011;Apr;8(4):e1001024.
- Costa I, Linhares AC, Cunha MH, Tuboi S, Argüello DF, Justino MC, et al. Sustained Decrease in Gastroenteritis-related Deaths and Hospitalizations in Children Less Than 5 Years of Age After the Introduction of Rotavirus Vaccination: A Time-Trend Analysis in Brazil (2001-2010). *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):e180-90.
- Fernandes EG, Sato HK, Leshem E, Flannery B, Konstantyner TC, Veras MA, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations in São Paulo State, Brazil. *Vaccine.* 2014;5;32(27):3402-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus Vaccine Safety. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavirus-vaccine.html>. Acessado em 20 de outubro de 2016.
- Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception – Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(10):2580-9.
- Advisory Committee on Immunization Practices: vaccines for children program vaccines to prevent rotavirus gastroenteritis. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/0608-rotavirus.pdf>. Acessado em 25 de outubro de 2016.
- Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Eng J Med.* 2011;364:2283-92.
- Fernandes EG, Leshem E, Patel M, Flannery B, Pellini AC, Veras MA, et al. Hospital-based surveillance of intussusception among infants. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:181-7.
- Notificação de eventos adversos em vacinas, Anvisa. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/notificacao_usu.pdf. Acessado em 30 de setembro de 2016.
- Wang CM, Chen SC, Chen KT. Current status of rotavirus vaccines. *World J Pediatr.* 2015;11(4):300-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination. *MMWR*, October 21, 2011, Vol. 60, #41. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a5.htm>. Acessado em 12 de novembro de 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR*, June 11, 2010, Vol. 59, #22. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5922a3.htm>. Acessado em 21 de novembro de 2016.
- Fiochi 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(Sup21):1-125.
- Solé D, Amancio OMS, Jacob CM, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia Prático de diagnóstico e tratamento da Alergia as Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2012;35(6):203-33.
- Jacob CMA, Pastorino AC. Manejo da alergia ao leite de vaca. In: Solé D, Bernd LAG, Rosario Filho NA, eds. *Tratado de Alergia e Imunologia clínica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 357-65.
- Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):e9-17.
- Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5:232-39.
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1187-97.
- Mallozi MC, Cocco RR. Alergia a alimentos. In: Solé D, Bernd LAG, Rosario Filho NA, eds. *Tratado de Alergia e Imunologia clínica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 345-65.
- Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's Milk allergy. *BMC Pediatrics.* 2010;10:25.
- Motta MEFA, et al. Intolerância ou alergia à proteína do leite de vaca. In: Sarinho ESC, Alves JGB. *Alergia e Imunologia na Criança e no Adolescente*. 1ª ed. Rio de Janeiro: IMIP, Medbook; 2013.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016-25.
- Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int.* 2016;65(4):363-9.
- Pozzo-Rubio T, de Palma G, Mujico JR, Olivares M, Marcos A, Acuña MD, et al. Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of celiac disease; the PROFICEL study. *Nutri Hosp.* 2013;28(2):464-73.
- Ang Li, Arboleya S, Lihua G, Chuihui Y, Nan Q, Suarez M, et al. The establishment of the infant intestinal microbiome is not affected by rotavirus vaccination. *Sci Rep* 4:7417 doi:10.1038/srep07417.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Mar;22(2):155-60.
- Sarinho ECS, Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Azoubel A, Kushnir F, Solé D, et al. Anafilaxia, Guia Prático de Atualização. Departamento de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf>. Acessado em 10 de novembro de 2016.
- Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Disponível em: http://www.path.org/publications/files/CVIA_rotavirus_fs.pdf. Acessado em 30 de novembro de 2016.
- Posicionamento OPAS/OMS. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4925:opasom-s-e-ministerio-da-saude-esclarecem-que-vacina-contra-rotavirus-nao-causa-alergia&Itemid=821. Acessado em 12 de novembro de 2016.
- Calendário nacional de vacinação, Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>. Acessado em 12 de novembro de 2016.
- Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendário de Vacinação da Criança. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/files/calend-sbim-crianca-2016-17-160914c-spread.pdf>. Acessado em 12 de janeiro de 2017.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de Vacinação 2016. Disponível em <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/08/Calendario-Vacinacao-2016-19out16.pdf>. Acessado em 12 de janeiro de 2017.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Renato de Ávila Kfourir
E-mail: renatokfourir@uol.com.br