

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O
SUS



REGINA SUMIKO WATANABE DI GESU

**ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA: EFETIVIDADE CLÍNICA DOS
TESTES CUTÂNEOS DE LEITURA IMEDIATA EM CRIANÇAS ATENDIDAS
EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Porto Alegre
2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O
SUS



**ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA: EFETIVIDADE CLÍNICA DOS
TESTES CUTÂNEOS DE LEITURA IMEDIATA EM CRIANÇAS ATENDIDAS
EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

REGINA SUMIKO WATANABE DI GESU

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Mestre em Avaliação e Produção de
Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-
Graduação em Avaliação de Tecnologias para o
SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Sirena
Coorientadora: Prof. Dra. Claunara Schilling
Mendonça

Porto Alegre
2017

REGINA SUMIKO WATANABE DI GESU

**ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA: EFETIVIDADE CLÍNICA DOS
TESTES CUTÂNEOS DE LEITURA IMEDIATA EM CRIANÇAS ATENDIDAS
EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Mestre em Avaliação e Produção de
Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-
Graduação em Avaliação de Tecnologias para o
SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Data da Defesa: 10 de agosto de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sérgio Antônio Sirena
Grupo Hospitalar Conceição – Orientador

Prof. Dra. Claunara Schilling Mendonça
Grupo Hospitalar Conceição – Coorientadora

Prof. Dr. Helio Miguel Simão
Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul

Prof. Dra. Luciane Kopittke
Mestrado Profissional do Grupo Hospitalar Conceição

Prof. Dra. Raquel Borges Pinto
Hospital Criança Conceição – Grupo Hospitalar Conceição

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, Hiroshi e Hatsumi, imigrantes japoneses, que não mediram esforços para apoiar e incentivar o meu aprendizado.

Ao amado Giovanni, companheiro de todas as horas, que, juntamente com meus queridos filhos, Isabella Naomi e Pedro Hiroshi, são as maiores inspirações da minha vida.

Aos meus irmãos, Margareth Hissako, Edson Hirokazu, Lucia Keiko, Marcelo Hiroyuki e Flávia Namiko, prolongamentos dos meus pais.

À querida e competente equipe médica, Dr. Oscar de Andrade Miguel, Dr. Antônio Carlos Pinto Oliveira, Dra. Daniela Dornelles Rosa, Dra. Lorena Caleffi, Dr. Fernando Appel da Silva e fisioterapeuta Carolina Stelmach, meu agradecimento especial por terem me fornecido suporte para ultrapassar a doença e seguir a vida, como deve ser!

Ao coordenador do Mestrado Profissional do Grupo Hospitalar Conceição, Dr. Julio Baldisserotto, minha gratidão pela compreensão e incentivo em momentos difíceis.

Ao Dr. Sérgio Antônio Sirena, por ter me aceito como orientanda, pelo apoio e pelos ensinamentos transmitidos, permitindo que um sonho continuasse.

À querida coorientadora Dra. Claunara Schilling Mendonça, pelos ensinamentos, carinho e palavras de estímulo para que eu pudesse finalizar esta pesquisa.

À querida estatística Vânia Naomi Hirakata, por compreender minhas dificuldades, pelos ensinamentos, pela paciência e pelas palavras de estímulo nas infinitas horas analisando intermináveis dados.

Às caras professoras, Dra. Luciane Kopittke e Dra. Raquel Borges Pinto, caro professor Dr. Helio Miguel Simão, minha gratidão e reconhecimento pela disponibilidade e generosidade em contribuírem com esta dissertação.

À querida professora Ananyr Porto Fajardo, além do apoio nas dificuldades, agradeço por todas as recomendações para uma escrita melhor.

À querida professora e amiga Rosa Maria Levandovski, pela compreensão, carinho e incentivo até o último minuto.

Não poderia deixar de agradecer o auxílio fundamental para que o projeto caminhasse, em momento de tamanha dificuldade. Muito obrigada, Rogério Farias Bitencourt, pela competência, profissionalismo, compreensão e sensibilidade.

A todos os professores do Mestrado Profissional do Grupo Hospitalar Conceição, meu eterno agradecimento.

Aos queridos colegas mestrandos, parceiros de todas as horas, meu especial “muito obrigado! ”. Agradeço pelo apoio, incentivo e solidariedade.

À querida amiga e mais nova colega de especialidade, Dra. Sarah Sella Langer, pela amizade, colaborações e incentivo.

À querida amiga e quase colega de especialidade, Dra. Ilóite Maria Scheibel, pela companhia, pelo cuidado com meus pacientes na minha ausência e pelos ensinamentos.

À querida amiga Dra. Beatriz John dos Santos, pela presença sempre amiga, carinhosa e pelo incentivo.

Às queridas colegas da equipe de gastropediatria e nutrologia do Hospital Criança Conceição, Dra. Raquel Borges Pinto, Dra. Beatriz John dos Santos, Dra. Ana Regina Lima Ramos, Dra. Márcia Andrea Schneider, meu agradecimento pela parceria, que, com certeza, beneficia nossos pequenos pacientes.

À bibliotecária Sra. Izabel Alves Merlo, pela disponibilidade e contribuição na revisão bibliográfica.

Ao Dr. Ronaldo Guimarães Lerch, meu chefe, e a todos os colegas da Pediatria do Hospital Criança Conceição que sempre incentivaram esse meu projeto.

À Sra. Zulmira Holtz Jacomelli e aos demais funcionários do ambulatório de Pediatria do Hospital Criança Conceição, pela compreensão e apoio.

Ao Sr. Marco Antônio Vitória e à Sra. Carmem Torres, despenseiros, e à técnica de nutrição do Hospital Criança Conceição, Sra. Ariane Tavares, meu profundo agradecimento.

Enfim, sozinha, nada teria realizado! Além do meu agradecimento, meu respeito, carinho e admiração por todos que compartilharam essa trajetória árdua, mas gratificante.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 ESPECÍFICOS	13
3 INTRODUÇÃO	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1 REAÇÕES IGE MEDIADAS	19
4.2 REAÇÕES NÃO IGE MEDIADAS	20
4.3 MISTAS	21
4.4 DIAGNÓSTICO	21
4.4.1 Testes cutâneos de leitura imediata	23
4.4.2 IGE Específica	24
4.4.3 Teste atópico de contato	25
4.4.4 Teste de provocação oral	26
4.4.5 Exames não recomendados	26
4.5 TRATAMENTO	27
REFERÊNCIAS	29
5 ARTIGO	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
APÊNDICES	51
APÊNDICE 1: Ficha de coleta de dados	51
ANEXOS	56
ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa	56
ANEXO B: Normas para publicação na revista “Cadernos de Saúde Pública”	57

ABREVIATURAS E SIGLAS

APLV	Alergias às Proteínas do Leite de Vaca
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DRACMA	<i>Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy</i>
E _o E	Esofagite eosinofílica
FPIAP	<i>Food Protein-induced allergic proctocolitis</i>
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
HCC	Hospital Criança Conceição
FPE	<i>Food Protein-induced Enteropathy</i>
FPIES	<i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLI	Testes cutâneos de leitura imediata
TCL _{Ie}	Teste cutâneos de leitura imediata extrato comercial
TCL _{Iin}	Testes cutâneos de leitura imediata leite de vaca <i>in natura</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPO	Teste de Provocação Oral
TPODCPC	Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Manifestações clínicas na alergia alimentar	19
Quadro 2 – Valores de <i>cut off</i> para TCLI e IgE específica para leite de vaca ...	24
Quadro 3 - Valores preditivos positivos para IgE específica para leite de vaca	25
Tabela 1 – Características dos pacientes na data do TCLI (n=103)	41
Tabela 2 – Descrição dos parasitas, TCLI e aquisição de tolerância	42
Tabela 3 – Características dos pacientes, TCLI, IgE específica LV e tolerância	43
Tabela 4 – Descrição de sensibilidade e especificidade dos TCLIe, TCLIin e IgE específica leite de vaca e tolerância ao leite de vaca	45

RESUMO

INTRODUÇÃO: O leite de vaca é a maior causa de alergia alimentar na infância. O teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) é considerado padrão ouro no diagnóstico, mas dificuldades relacionadas à sua realização têm estimulado a utilização dos testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) complementando a história clínica como alternativa no diagnóstico. **OBJETIVO:** avaliar a efetividade deste meio diagnóstico em crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) atendidas em hospital terciário. **MÉTODOS:** os dados de anamnese e os resultados dos TCLI foram extraídos dos registros dos prontuários médicos em estudo observacional, transversal, retrospectivo. Os reagentes utilizados foram extrato alergênico comercial e leite de vaca *in natura*. **RESULTADOS:** Foram incluídas 103 crianças, com mediana de idade de 41,2 (24,0;72,0) meses. Como desfecho, avaliou-se a presença de sintomas relacionados à alergia ao leite de vaca mediante seu consumo. A maioria das crianças com história pouco sugestiva de APLV e resultados dos testes negativos (79 crianças) foi orientada a introduzir o leite de vaca em domicílio. Entre elas, três (3,8%) apresentaram reações leves (diarreia e eczema) e não houve relato de anafilaxia. Considerando o valor de *cut off* de 3 mm para os TCLI, os dois extratos alergênicos demonstraram ser úteis na avaliação das crianças com APLV, mas o leite de vaca *in natura* mostrou melhor sensibilidade (86,4%) e maior valor preditivo negativo (96,2%) quando comparado ao extrato alergênico comercial (IC95%). A análise da história clínica complementada pelos resultados dos TCLI possibilitou reintroduzir o leite de vaca em 81 crianças (78,6%), sem necessidade de teste de provocação oral. A avaliação dos TCLI como tecnologia de diagnóstico em saúde demonstrou eficácia e segurança como marcador de tolerância imunológica nos casos de alergia ao leite de vaca IgE mediada. Portanto, pode ser uma alternativa rápida, econômica e segura para orientar a reintrodução de leite de vaca na dieta.

Palavras-chave: Hipersensibilidade a Leite, Criança, Diagnóstico, Substitutos do Leite Humano

ABSTRACT

Cow milk is the most common food allergy in infants. The double-blind placebo- controlled food challenges test is considered a gold standard for diagnosis, but difficulties related to its achievement have encouraged maintenance of detailed clinical history and use of the skin prick tests as an alternative in the diagnosis. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of these tests in children with cow milk allergy using careful anamnesis and skin prick tests with commercial allergenic extract and fresh cow milk. A total of 103 children cared for at a tertiary hospital and were included in an observational, retrospective, cross-sectional study. Data were extracted from medical records. As an outcome, the presence of symptoms related to cow milk allergy was evaluated through its consumption. The majority of children with a scarce milk allergy history and negative test results was instructed to introduce cow milk at home. Among these, three (3,8%) presented mild reactions (diarrhea and eczema) and there was no report of anaphylaxis. Considering the cut-off value of 3 mm for the skin prick tests, fresh cow milk showed better sensitivity (86,4%) and a higher negative predictive value (96.2%) when compared to the commercial allergenic extract (IC 95%). The presence of clinical history complemented by the results of the skin prick tests made it possible to reintroduce cow milk in 81 children (78.6%) without the need for an oral challenge test. The assessment of skin tests as a health diagnostic technology demonstrated efficacy and safety as a marker of immunological tolerance in cases of IgE-mediated cow milk allergy. Therefore, it may be a quick, economical and safe alternative to guide the reintroduction of cow milk.

Keywords: Hypersensitivity to Milk, Child, Diagnosis, Human Milk Substitutes

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho foi realizado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição, tendo como título *Alergia às proteínas do leite de vaca: efetividade clínica dos testes cutâneos de leitura imediata em crianças atendidas em hospital terciário*.

O estudo foi desenvolvido de outubro de 2015 a julho de 2017, período em que o projeto foi elaborado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (26 de setembro de 2016), sob número 16144. Encontra-se estruturado da seguinte forma: resumo, objetivos geral e específicos, introdução, revisão de literatura, referências da revisão de literatura, artigo para publicação: - metodologia, resultados, discussão, conclusão, referências, e considerações finais.

Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo com levantamento de dados do prontuário médico de 107 crianças atendidas no serviço de alergia e imunologia no período de outubro de 2011 a abril de 2016, que foram submetidas aos testes cutâneos de leitura imediata (TCLI). O início da coleta dos dados teve início em fevereiro de 2017 e término em abril do mesmo ano. Foram incluídas 103 crianças, pois quatro crianças não preencheram os critérios de inclusão, sendo excluídas do estudo.

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) pode manifestar-se por meio de inúmeros sintomas pelo acometimento de múltiplos sistemas de modo isolado (cutâneos, gastrointestinais, respiratórios, cardíacos), associados, ou mesmo pelo envolvimento generalizado encontrado na anafilaxia.

O tema foi escolhido pelas dificuldades existentes no diagnóstico da APLV e pelo relato da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), de que os testes cutâneos de leitura imediata são pouco utilizados em nosso meio. Assim, o propósito do estudo foi avaliar uma tecnologia de diagnóstico em saúde, os testes cutâneos de leitura imediata, em fase de implantação no serviço de alergia e imunologia no Hospital Criança Conceição. Desse modo, procurou-se analisar, especialmente, a eficácia, a segurança e a acurácia. Ao término, foi demonstrado que os TCLI permitiram a liberação do consumo do leite de vaca em 78,6% das crianças avaliadas. Entretanto, ainda que considerando as dificuldades para execução, o teste de provocação oral deve ser indicado

para determinar ou excluir APLV naquelas crianças que, apesar dos TCLI, podem estar classificadas erroneamente.

Este trabalho tornou-se possível pela oportunidade de participar do Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologia para o SUS, Grupo Hospitalar Conceição.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade clínica dos testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) em crianças com diagnóstico de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV).

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características epidemiológicas das crianças com APLV;
- identificar as comorbidades pessoais e de familiares;
- avaliar a associação dos resultados dos TCLI com as manifestações clínicas;
- comparar efetividade clínica dos TCLI utilizando extrato alergênico comercial e leite de vaca *in natura*^a, nessas crianças.

^a Leite de vaca *in natura* ou *fresh milk*: ou leite UAT (Ultra Alta Temperatura), aquele submetido a 130°C durante 2-4 segundos e imediatamente resfriado a temperatura inferior a 32° C, envasado sob condições assépticas em embalagens estéreis e hermeticamente fechadas.

3 INTRODUÇÃO

A alergia alimentar é uma doença que acomete crianças e adultos, cuja prevalência parece ter aumentado nas últimas décadas por motivos ainda não conhecidos. Em determinadas áreas industrializadas, a sua prevalência é de 10% (OSBORNE *et al.*, 2011). Considerando-se que de 11 a 26 milhões de pessoas da população europeia são acometidas por alergia alimentar, estima-se que, na população mundial, de 220 a 520 milhões de pessoas apresentem a doença, resultando em significativo impacto socioeconômico (FIOCCCHI *et al.*, 2010).

Ainda que tenham sido descritos mais de 170 alimentos como causadores de alergia alimentar, destacam-se o leite de vaca, o ovo, a soja, o peixe, o trigo, os crustáceos, o amendoim e as nozes, como os principais alérgenos (SAMPSON *et al.*, 2014). Embora haja estudos sobre a prevalência da asma, rinite e eczema, os dados relacionados à alergia alimentar não são uniformes, visto que apresentam variados delineamentos envolvendo diferentes faixas etárias e métodos diagnósticos utilizando resultado de testes cutâneos, níveis de IgE específica para as proteínas do leite de vaca ou teste de provocação oral. Nesse sentido, por exemplo, o diagnóstico autorrelatado pelos responsáveis, no caso das crianças, e também na população adulta, é confirmado em menor número quando submetidos à investigação, utilizando métodos diagnósticos específicos, como teste de provocação oral (ZUBERBIER *et al.*, 2004). O leite de vaca é um dos maiores causadores de alergia alimentar na infância, o que se atribui ao fato de se tratar de um dos primeiros alimentos introduzidos na alimentação infantil (HOCHWALLNER *et al.*, 2014).

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é definida como uma reação adversa, de natureza imunológica e reprodutível, induzida pelas proteínas do leite de vaca, cuja prevalência estimada oscila entre 1,8% e 7,5% em crianças no primeiro ano de vida (LUYT *et al.*, 2014). As manifestações clínicas dependem do mecanismo imunológico envolvido, sendo classificadas em mediadas pelo anticorpo IgE contra as proteínas do leite de vaca, pelo envolvimento de células T ou associação dos dois mecanismos.

O diagnóstico da APLV, de acordo com publicação da *World Allergy Organization* (WAO)^b, inicia-se a partir de uma suspeita clínica e finaliza-se com o teste de provocação oral (TPO) (FIOCCHI *et al.*, 2010). A história clínica sugestiva de APLV, associada ao exame físico, pode ser complementada pelas pesquisas *in vivo* (testes cutâneos de leitura imediata - TCLI) ou *in vitro* (IgE específica) de anticorpos IgE específicos contra as proteínas do leite de vaca.

O teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) é considerado o padrão ouro no diagnóstico da alergia alimentar (BOYCE *et al.*, 2010; FIOCCHI *et al.*, 2009; NIGGEMANN *et al.*, 2005), embora sua realização seja restrita a poucos locais (FIOCCHI *et al.*, 2011). O TPO consiste em administrar doses pequenas e crescentes do alimento suspeito, com a finalidade de reproduzir manifestações clínicas e, dessa forma, confirmar diagnóstico de alergia alimentar. Assim, trata-se de um procedimento considerado de difícil realização, com elevado potencial de desencadear reações graves, que necessita de ambiente hospitalar adequado do tipo hospital-dia com profissionais aptos para a sua realização - o que inclui a capacitação de equipe para atuar no resgate em caso de possíveis reações anafiláticas graves (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009).

Pelo fato de acometer, principalmente, crianças nos primeiros anos de vida, quanto maior a acurácia no diagnóstico, menor o impacto econômico, menor comprometimento nutricional e da qualidade de vida do paciente e de seus familiares (YONAMINE, 2011).

O tratamento da APLV consiste em indicação de dieta de exclusão de consumo de leite de vaca, estímulo a manutenção de aleitamento materno (quando presente) e uso de fórmulas infantis hipoalergênicas, especialmente, antes dos 24 meses de vida. A ausência de melhora clínica torna o diagnóstico de APLV pouco provável (KOLETZKO *et al.*, 2012), devendo-se estender à investigação de outras doenças.

Em 28 de abril de 2011, foi criada, no Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), que tem por finalidade assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação ou às alterações de tecnologias em saúde para o Sistema Único de Saúde, relacionadas a medicamentos, produtos e procedimentos, assim como aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Desse modo, em 03 de setembro de 2014, a CONITEC decidiu pela incorporação de fórmulas nutricionais

^b A WAO é uma organização que abrange 97 sociedades de Alergia e Imunologia em todo o mundo, dedicadas a trabalhar em programas educacionais visando a aprimorar a identificação e o tratamento das doenças alérgicas.

infantis para substituir o leite de vaca em crianças com até vinte e quatro meses de idade, fundamentando-se nas necessidades nutricionais específicas dessa faixa etária e riscos potenciais da não utilização de dieta adequada. No documento elaborado, são descritos a ausência de pesquisas ou inquéritos nacionais sobre o número de crianças com APLV e, também, que, raramente, os TCLI são indicados (BRASIL, 2014). A implementação e distribuição das fórmulas hipoalergênicas ocorrem de modo geral, seguindo protocolos de dispensação elaborados pelas secretarias de saúde estadual.

Considerando os relatos de pouca utilização dos TCLI em nosso meio, este trabalho visa avaliar a efetividade clínica dos TCLI em crianças com diagnóstico de APLV atendidos em serviço de Alergia e Imunologia do Hospital Criança Conceição, hospital terciário do Sistema Único de Saúde (SUS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A alergia alimentar é uma doença que acomete crianças e adultos, sendo estes em menor número (BOYCE *et al.*, 2010; SAMPSON *et al.*, 2014). Há diferenças importantes em relação ao alimento envolvido nas diferentes faixas etárias e, conseqüentemente, em sua história natural. O leite de vaca, o ovo, a soja, o trigo, o peixe e o amendoim são os principais envolvidos às alergias em crianças, enquanto nos adultos, os crustáceos, as nozes, o amendoim e as castanhas são os maiores responsáveis, que, de modo geral, provocam manifestações graves e persistentes (NOWAK-WEGRYN e SAMPSON, 2006). Em muitos pacientes com alergia alimentar, a produção de anticorpos específicos para alimentos surge até os dois anos de idade e o desenvolvimento de tolerância ocorre na dependência do alimento envolvido, porém a maioria acontece até a adolescência (BURKS *et al.*, 2011). O termo tolerância está relacionado à condição na qual o indivíduo com alergia alimentar, por meios naturais ou como resultado de tratamento específico, deixa de manifestar sintomas antes presentes frente à exposição.

A alergia alimentar é definida como uma reação adversa de natureza imunológica induzida por determinado alimento e reprodutível – deve ser distinguida da intolerância alimentar que não possui envolvimento do sistema imunológico, mas que apresenta manifestações que podem ser muito semelhantes. São exemplos de reações não imunológicas a intolerância à lactose, associadas à deficiência de lactase no indivíduo; as tóxicas, como a reação escombroides, que ocorrem ao se consumir peixes deteriorados, nos quais, sob ação de bactérias, podem ocorrer *flushing*, urticária, vômito e diarreia muito semelhante a sintomas de alergia (NOWAK-WEGRYN e SAMPSON, 2006; SICHERER, 2015). É importante enfatizar que o uso de fórmulas de leite de vaca com baixos teores de lactose em portadores de APLV pode desencadear reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave.

O leite de vaca é um dos principais alimentos envolvidos na alergia alimentar nos primeiros anos de vida e a APLV pode ocorrer em qualquer idade após o nascimento, até mesmo em lactentes em aleitamento materno exclusivo, se a mãe ingere leite de vaca (FIOCCHI *et al.*, 2011). As características das manifestações clínicas estão relacionadas ao envolvimento de anticorpos específicos ou não, classificadas em reações IgE mediadas, não IgE mediadas ou mistas. Em relação às manifestações IgE não mediadas, o mecanismo

envolvido não está bem estabelecido, mas as evidências sugerem presença de participação de células T. Na APLV não IgE mediada, não se identifica presença de anticorpos IgE específicos para os alérgenos do leite de vaca, contudo, se estudos histológicos são realizados, há evidências de resposta imunológica inflamatória como presença de eosinófilos nas alergias gastroentéricas (SAMPSON *et al.*, 2014).

As proteínas presentes no leite de vaca são as responsáveis por induzir produção de anticorpos IgE específicos e, como resultado, APLV. A caseína representa 80% do total das proteínas do leite de vaca, e a presença de IgE específica para esta enzima tem sido relacionada à maior persistência de alergia (FIOCCHI *et al.*, 2010). Os outros alérgenos capazes de desencadear alergia, são encontrados no soro do leite e incluem, principalmente, a α -lactoalbumina e β -lactoglobulina. A β -lactoglobulina já foi considerada o principal alérgeno na APLV, pelo fato de apresentar elevada estabilidade e não ser encontrado no leite humano, o que não se confirmou. Existe homologia na sequência de aminoácidos em até 90% entre as caseínas dos diferentes mamíferos, como cabra e ovelha, com consequente reatividade cruzada elevada (HOCHWALLNER *et al.*, 2014). A reatividade cruzada ocorre quando alimentos diferentes compartilham uma mesma sequência de aminoácidos com capacidade de provocar resposta alérgica semelhante.

O quadro clínico da APLV se manifesta na dependência do mecanismo imunológico envolvido (Quadro 1). As reações alérgicas IgE mediadas são responsáveis por, aproximadamente, 60% das APLV e podem acometer vários órgãos. Apresentam sintomas de início imediato ao contato ou em até duas horas e afetam a pele, o trato digestório, o trato respiratório, em manifestações isoladas ou generalizadas como na anafilaxia. As reações não IgE mediadas são caracterizadas pelo início mais tardio, em torno de duas horas até vários dias após consumo. Manifestações mistas, podem ser induzidas por mecanismo mediado por anticorpos e mediado por células, apresentam manifestações agudas e crônicas, como observadas na dermatite atópica e nas esofagites e gastroenterites eosinofílicas (FIOCCHI *et al.*, 2011; HOCHWALLNER *et al.*, 2014; SAMPSON, 2004).

Quadro 1 – Manifestações clínicas na alergia alimentar

IgE mediadas	Não IgE mediadas
<u>Pele</u>	
Prurido Eritema Eczema atópico	
<u>Gastrointestinal</u>	
Urticária aguda (Localizada ou generalizada) Angioedema agudo (Labial, face e palpebral) Angioedema de lábios, língua e palato Prurido oral Náusea Dor abdominal Vômitos Diarreia	Fezes amolecidas e frequentes Sangue ou muco nas fezes Dor abdominal Cólica infantil Recusa alimentar ou aversão Constipação Eritema perianal Palidez e astenia Dificuldade de crescimento associado a um ou mais dos sintomas gastrointestinais acima, associado ou não a eczema atópico
<u>Respiratório</u>	
(Usualmente associado a um ou mais dos sintomas acima)	
Prurido nasal, espirros, rinorreia ou congestão nasal, associados ou não à conjuntivite Tosse, opressão torácica, sibilos e dispneia	
<u>Outros</u>	
Sinais ou sintomas de anafilaxia ou outras reações sistêmicas	

Fonte: modificado de NICE Guidelines, 2011

4.1 REAÇÕES IGE MEDIADAS

As reações cutâneas podem se manifestar como prurido perioral ou generalizado, urticária, angioedema, *flushing* e exantema. Os sintomas respiratórios presentes são espirros, rinorreia, lacrimejamento, hiperemia conjuntival, tosse, dispneia, desconforto em laringe e crise de asma, que raramente ocorrem isoladamente, entretanto, de maneira geral, ocorrem associados a sintomas cutâneos ou gastrointestinais (SAMPSON, 2004). Manifestações gastrointestinais agudas incluem prurido oral, vômitos, dor abdominal e diarreia. Segundo Bock, Muñoz-Furlong e Sampson (2007, p. 1016), a APLV é a terceira causa mais frequente de reações anafiláticas fatais, após amendoim e nozes, em um estudo norte-americano. Em levantamento realizado no período de 2005 a 2007, por Bernd (2010, p.192), entre alergologistas brasileiros, o leite de vaca e o ovo foram os principais alimentos envolvidos nos casos de anafilaxia registrados em crianças menores de cinco anos.

A anafilaxia é uma reação alérgica aguda, grave, potencialmente fatal, que se inicia imediatamente ao contato com o alérgeno causador. A história clínica e o exame físico são importantes ferramentas para o diagnóstico e para identificação do agente causal. A adrenalina é o medicamento de escolha para o tratamento e deve ser aplicada imediatamente quando há suspeita diagnóstica (ASBAI, 2011; SIMONS *et al.*, 2011).

4.2 REAÇÕES NÃO IGE MEDIADAS

As reações não IgE mediadas acometem, principalmente, o trato gastrointestinal (LUYT *et al.*, 2014) com sintomas que podem ser provocados por processo inflamatório, dismotilidade ou a associação de ambos (KOLETZKO *et al.*, 2012). A dismotilidade tem sido relacionada a desordens alérgicas não IgE mediadas provocadas por alimentos, resultando em manifestações como refluxo gastroesofágico, vômitos, esvaziamento gástrico lento, diarreia, constipação ou síndrome de colo irritável, de acordo com motilidade acelerada, muito lenta ou retrógrada (FIOCCHI *et al.*, 2010; SOPO *et al.*, 2014). Outras manifestações inespecíficas relacionadas são disfagia, regurgitação, dispepsia, impactação, recusa alimentar, baixo peso, sangramento retal, dor abdominal, cólicas e eritema perianal. Em recente publicação, Nowak-Węgrzyn *et al.* (2015, p.1114) descreve, em especial, as seguintes desordens gastrointestinais IgE não mediadas: enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES – *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*); proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (FPIAP – *Food protein-induced allergic proctocolitis*); enteropatia induzida por proteína alimentar (FPE – *Food protein-induced enteropathy*); apesar de prognóstico favorável na maioria dos casos, podem cursar com déficit de crescimento relacionada à perda proteica intestinal.

A enterocolite induzida por proteína alimentar, ou FPIES como usualmente tem sido reconhecida inclusive no Brasil, já foi considerada uma manifestação muito rara de alergia alimentar, mas tem sido uma das manifestações mais estudadas, provavelmente, devido à sua associação com reações potencialmente graves. O leite de vaca é uma de suas principais causas, juntamente com a soja, o arroz e a aveia (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2015). Inicia-se entre três e seis meses de vida, com sintomas agudos manifestados por vômitos em jato repetidos, hipotonia, palidez e, às vezes, diarreia, entre uma e duas horas após ingestão do

leite de vaca. Os sintomas são graves e podem evoluir para desidratação rápida, seguida de letargia e choque hipovolêmico em 20 % dos casos (FIOCCHI *et al.*, 2010; MANSOOR e SHARMA, 2011; SAMPSON *et al.*, 2014). Os sintomas cedem após a restrição do alimento envolvido, podendo demorar algumas semanas, e a maioria dos casos se resolve em torno dos três anos de idade. Pelo fato de apresentar manifestações sistêmicas, a enterocolite deve ser diferenciada da anafilaxia, o que pode ser auxiliado pela ausência de sintomas cutâneos como urticária ou manifestações respiratórias.

A Síndrome de Heiner é uma doença rara que se manifesta por meio de sintomas respiratórios crônicos, como tosse crônica, taquipneia, febre, infiltrado pulmonar recorrente, sibilância, sintomas gastrointestinais e déficit de crescimento, secundária a APLV (SAMPSON, 2004; BOYCE *et al.*, 2010; FIOCCHI *et al.*, 2011; HOCHWALLNER *et al.*, 2014).

4.3 MISTAS

A dermatite, ou eczema atópico, em geral, apresenta sintomas de início imediato que incluem eritema, prurido, urticária, erupção exantemática, seguidos de eczema após algumas horas ou dias (FIOCCHI *et al.*, 2010; HOCHWALLNER *et al.*, 2014; Luyt *et al.*, 2014).

A Esofagite Eosinofílica (EoE), assim como a FPIES, tem sido motivo de inúmeros estudos nos últimos anos. É definida como doença crônica com envolvimento do sistema imunológico que se caracteriza, clinicamente, por sintomas relacionados ao esôfago e, histologicamente, por inflamação eosinofílica predominante. O diagnóstico é fundamentado na associação de sintomas de refluxo gastresofágico à presença de mais de 15 eosinófilos por campo de grande aumento no anatomopatológico de mucosa esofágica, e ausência de resposta aos inibidores de bomba de próton (DELON e LIACOURAS, 2014; CHEHADE, 2015). Geralmente, são relatados sintomas de refluxo gastroesofágico, vômitos, dificuldades para se alimentar, dor abdominal e baixo peso em crianças menores, enquanto nas crianças maiores, disfagia e queixa de impactação de alimentos.

4.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da APLV, como citado por Fiocchi *et al.* em *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines* em 2010, tem início com a suspeita clínica e segue com história clínica direcionada e exame físico, finalizando com TPO. Caso se considere o diagnóstico de APLV, poderá ser indicada a pesquisa de anticorpos IgE específicos para as proteínas do leite de vaca por meio de testes alérgicos *in vivo* ou *in vitro*. Na maioria dos casos, indica-se dieta com eliminação do leite de vaca por um período que deve ser determinado, considerando o mecanismo imunológico envolvido. Mulheres, cujos filhos estejam em aleitamento materno, também devem ser submetidas à dieta de eliminação. Esse período pode variar de três a cinco dias em crianças com manifestações imediatas, e de uma a duas semanas naquelas com reações tardias relacionadas a eczema ou sangramento retal. Períodos maiores, de duas a quatro semanas, podem ser necessários no caso de diarreia crônica, eczema crônico e comprometimento do crescimento e desenvolvimento (FIOCCHI *et al.*, 2010; KOLETZKO *et al.*, 2012; LUYT *et al.*, 2014; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2015). Sampson (2004, p.811) acrescenta a recomendação de diário alimentar realizado pelos cuidadores da criança, com a finalidade de complementar a história clínica e considera que a dieta de eliminação do leite de vaca pode ser um método tanto diagnóstico como terapêutico. Salienta, ainda, que as fórmulas elementares são necessárias durante semanas para estabilizar o paciente antes de realizar o teste de provocação em alguns casos de esofagite e gastroenterite eosinofílica.

A história clínica deve ser minuciosa, direcionada para a doença alérgica, não deixando de considerar o elevado número de alergias alimentares autorrelatadas. Segundo a metanálise de Rona *et al.* (2007, p. 638), analisando trabalhos desde 1990, a prevalência de APLV autorrelatadas oscila entre 1,2% e 17%; enquanto que, ao utilizar estudos considerando TPODCPC, constatou-se redução para 0% e 3%; e considerando o TCLI e IgE específica, a frequência encontrada foi de 2% a 9%.

Devem ser questionamentos importantes durante coleta de história clínica (adaptado de FIOCCHI *et al.*, 2010):

- idade de início dos sintomas;
- natureza e frequência dos sintomas;
- intervalo entre consumo e início dos sintomas;
- método de preparo e volume de leite de vaca consumido;
- reprodutibilidade dos sintomas;
- descrição dos sintomas da última crise;

- déficits de crescimento e desenvolvimento;
- relato de aleitamento materno e fórmulas para complementação;
- início de alimentos sólidos, ou contendo leite de vaca em sua composição, ou derivados, do tipo queijo ou manteiga, e reações associadas;
- efeitos observados em caso de dieta de eliminação e substituição por fórmulas hipoalergênicas;
- características das manifestações adversas, necessidade e tipo de medicamentos utilizados;
- associação ao quadro infeccioso ou ao uso de medicamentos;
- em caso de reação adversa, qual é o tempo de duração dos sintomas com ou sem tratamento.

O exame físico deve complementar a anamnese em busca de sinais sugestivos de atopia, tais como linhas de Dennie-Morgan, xerodermia, eczema e também, respiração oral, sugerindo rinite alérgica. É fundamental identificar lesões cutâneas que podem indicar uma manifestação de alergia alimentar, como a presença de urticária ou eczema moderado e grave; por outro lado, urticária papular, como manifestação única, pode tornar pouco provável o diagnóstico de APLV.

4.4.1 Testes cutâneos de leitura imediata

O TCLI é um procedimento *in vivo*, de custo baixo, rápido, com resultado obtido em quinze minutos. A técnica consiste em punção, proposta por Pepys, em 1975, na qual uma gota de extrato proteico comercial ou do alimento *in natura* é transfixada por agulha hipodérmica ou puntor, fazendo uma pequena ruptura na camada superficial da pele. Solução salina e de histamina são utilizadas como substâncias de controle negativo e positivo, respectivamente (BERND *et al.*, 2011). Considera-se positivo, quando o diâmetro da pápula é maior ou igual a 3 mm, e negativo, quando menor que este valor (LUYT *et al.*, 2014).

A acurácia do TCLI é controversa e vários estudos têm sido realizados sobre o tema. Na publicação de Sporik, Hill e Hosking (2000, p.1540), os valores de *cut-offs* mais elevados estão mais associados à maior especificidade e valor preditivo positivo, embora níveis menores sejam observados em crianças menores de dois anos de idade. Valores de *cut off*

para leite de vaca foram definidos como 6 e 8 mm para crianças menores e maiores que 2 anos, respectivamente, por meio de TCLI e TPO aberto (HILL *et al.*, 2004). De acordo com DRACMA *Guidelines*, o TPO é fortemente recomendado no diagnóstico da APLV, mas, em locais onde não pode ser realizado, valores de *cut off* baseados em revisão de literatura são definidos (Quadro 2) (FIOCCHI *et al.*, 2011). Os resultados negativos são úteis para confirmar a ausência de reações alérgicas IgE mediadas, apresentando valores preditivos entre 90% e 95% (SAMPSON, 2004).

Quadro 2 – Valores de *cut off* para TCLI e IgE específica para leite de vaca

Exame	Probabilidade pré-teste ↓	Probabilidade pré-teste ↑
TCLI	< 3 mm (2-4% falso negativo)	>3 mm (5-6% falso positivo)
IgE	<0,35 UI/L (2-5% falso negativo)	>0,35 UI/L (5% falso positivo)

Fonte: Fiocchi *et al.*, 2011

O TCLI é considerado seguro, mas reações sistêmicas podem ocorrer. Por esse motivo, ele deve ser aplicado por um profissional treinado e em um local com medicamentos e equipamentos necessários em caso de anafilaxia. Os anti-histamínicos devem ser suspensos por um período de três a sete dias (BOUSQUET *et al.*, 2012), considerando a classificação química para não diminuir reatividade cutânea. A presença de eczema atópico grave e urticária dermográfica deve adiar o procedimento, até a recuperação das lesões.

Os testes cutâneos de leitura imediata são utilizados e descritos, há muitos anos, para identificar a presença de anticorpos IgE específicos nas alergias alimentares. Possuem características importantes de uma tecnologia de diagnóstico em saúde, tais como técnica de realização razoavelmente simples, segurança, desconforto local leve, acurácia elevada e custo baixo.

4.4.2 IGE Específica

A dosagem de IgE específica para leite de vaca é realizada em amostra de sangue do paciente e sua presença demonstra sensibilização, ou seja, produção de anticorpos contra as

proteínas do leite de vaca, e não necessariamente doença APLV. Assim como os TCLI, não estão presentes nas APLV não IgE mediadas. A dosagem de IgE específica em amostra de sangue é indicada em lactentes menores de um ano, quando a reatividade cutânea pode estar comprometida, nos eczemas, de moderados a graves, em uso crônico de anti-histamínicos e naqueles com história de anafilaxia grave. A avaliação dos níveis de IgE específicos para leite de vaca deve considerar sua menor sensibilidade quando comparado ao TCLI, e o resultado negativo não deve afastar a sensibilização (CHIRIAC, BOUSQUET e DEMOLY, 2016). Segundo Fiocchi *et al.* (2011), os valores de IgE específica para leite de vaca maior ou igual a 0,35UI/L em pacientes com alta probabilidade pré-teste podem ser falsos positivos em 5% dos casos. Além disso, a associação TCLI maior ou igual a 3 mm com IgE maior ou igual a 0,35 UI/l, em pacientes com alta probabilidade pré-teste para APLV, teria 1% de falso positivo. O estudo de Sampson e Ho (1997, p. 444) foi um dos primeiros a descrever os valores preditivos de IgE específica para o leite de vaca (Quadro 3), seguido por outros vários estudos, com diferentes critérios de seleção da população avaliada, especialmente, em relação a idade.

Quadro 3 - Valores preditivos positivos para IgE específica para leite de vaca.

Valor Preditivo Positivo de IgE específica (U/mL)
< 2 anos: 5 U/MI
> 2 anos: 15 U/MI

Fonte: modificado de Sampson e Ho (1997, p. 444)

4.4.3 Teste atópico de contato

O teste atópico de contato pode ser indicado na suspeita de APLV não IgE mediada, como na dermatite atópica ou esofagite eosinofílica. Embora existam diversos estudos sobre a aplicação do teste atópico de contato no diagnóstico da alergia alimentar, as evidências são ainda insuficientes devido à ausência de padronização relacionada aos reagentes disponíveis, métodos de aplicação e de interpretação dos resultados (FIOCCHI *et al.*, 2010; BOYCE *et al.*, 2010; HOCHWALLNER *et al.*, 2014).

4.4.4 Teste de provocação oral

O teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) é considerado o padrão ouro no diagnóstico da APLV (SAMPSON, 2004; NIGGEMANN *et al.* 2005; BOYCE *et al.*, 2010; FIOCCHI *et al.*, 2010). No entanto, sabe-se que, por se tratar de procedimento considerado complexo, de custo elevado, que necessita de equipe com profissionais treinados e sua realização deve acontecer em ambiente hospitalar, poucos serviços que atendem portadores de APLV o executam (FIOCCHI *et al.*, 2011). Nesse contexto, diversos estudos têm sido realizados com a finalidade de correlacionar valores de *cut-off* para resultados do teste cutâneo de leitura imediata e de IgE específica como meio de substituir o TPO. Em “*DRACMA one year after*”, Fiocchi *et al.* (2011, p.3) confirmam a importância de se realizar o TPO, entretanto, tendo em vista as limitações descritas anteriormente, consideram que a indicação do TPO pode não ser necessária em muitos casos, indicado apenas naqueles em que a incerteza é grande. Dessa forma, o documento recomenda as dosagens de anticorpos específicos para o leite de vaca, considerando a probabilidade pré-teste como forma de substituir o uso do TPO.

No TPODCPC, o paciente deve ingerir volumes crescentes de leite de vaca, seguindo o protocolo padrão proposto pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, em 2004 (HOCHWALLNER *et al.* 2014) e termina com o aparecimento de reações adversas (teste positivo), ou quando não as apresenta após o volume total determinado previamente (teste negativo). O TPO pode ser aberto, ou seja, o leite de vaca é oferecido em sua forma natural, com o conhecimento do médico, do paciente e dos familiares, em crianças menores de três anos de idade, nas quais se esperam sintomas objetivos, como vômitos, urticária ou disfunção respiratória. O TPO é relativamente contraindicado em condições que aumentam o risco de reação anafilática grave, como em pacientes com história convincente e recente de anafilaxia relacionada ao alimento ou quadro de asma não compensada (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009).

4.4.5 Exames não recomendados

Alguns testes não devem ser utilizados para diagnóstico de APLV, tais como análise em cabelo, iridologia, IgG para leite de vaca, teste eletrodérmico (Vega), devido à ausência

de evidências e validade comprovadas (NIGGEMANN e GRUBER, 2004; BOYCE *et al.* 2010; SAMPSON *et al.*, 2014).

4.5 TRATAMENTO

A dieta de exclusão do leite de vaca tem sido considerada um método de diagnóstico e de tratamento, já que, no período recomendado, os sintomas devem desaparecer, desde que a restrição esteja sendo executada adequadamente, sem escapes. A ausência de resposta torna o diagnóstico de APLV pouco provável e a fórmula prescrita deve ser suspensa (KOLETZKO *et al.*, 2012). Fórmulas de aminoácidos, com recomendação de uso exclusivo em lactentes, têm sido utilizadas em alguns países como método de diagnóstico, enquanto fórmulas semielementares não resultaram em melhora do quadro (SAMPSON, 2004; HOCHWALLNER *et al.*, 2014; KOLETZKO *et al.*, 2012).

O tratamento das alergias alimentares consiste em dieta com eliminação rigorosa do alimento causador (SAMPSON, 2004; BOYCE *et al.*, 2010), logo, na APLV, o consumo e o contato com as proteínas do leite de vaca devem ser totalmente eliminados, o que, na prática, pode representar riscos e danos nutricionais, sociais e emocionais. As orientações relacionadas às restrições devem ser explicadas verbalmente, assim como fornecidas por escrito, para que familiares e cuidadores possam fazer a leitura adequada de rótulos. A eliminação do leite de vaca deve ser orientada de acordo com idade do paciente, assim como a indicação de fórmulas nutricionais infantis hipoalergênicas deve considerar a idade da criança e o mecanismo imunológico envolvido. Mães de lactentes, em aleitamento materno, devem ser estimuladas a mantê-lo, mas com orientações para evitar produtos lácteos e a suplementação com cálcio deve ser recomendada. Crianças até os dois anos de idade, que não estão sendo amamentadas, devem, obrigatoriamente, usar fórmulas nutricionalmente completas para substituição (FIOCCHI *et al.*, 2010). Algumas crianças podem tolerar consumo de alimentos com leite de vaca processados (bolos e biscoitos), o que deve ser interpretado com cautela, pois o consumo do leite de vaca não processado pode desencadear uma reação alérgica imediata, o que inclui anafilaxia. Em publicação de 2011, o estudo de Kim *et al.* demonstrou que a tolerância ao leite processado pode ser considerada indicador prognóstico de desenvolvimento de tolerância em crianças que foram submetidas ao

consumo de *muffins*. Esses bolinhos assados a elevadas temperaturas durante trinta minutos continham 1,3 g de proteínas de leite de vaca.

Fórmulas hipoalergênicas por definição devem ser toleradas por, pelo menos, 90% das crianças com APLV, com Intervalo de Confiança de 95%. As fórmulas semi-elementares ou extensamente hidrolisadas de soro ou caseína do leite de vaca e fórmulas elementares ou de aminoácidos preenchem esses critérios (FIOCCHI *et al.*, 2010). Algumas crianças portadoras de APLV podem apresentar manifestações alérgicas aos alérgenos residuais em fórmulas semi-elementares, mais comumente por sintomas gastrointestinais e outras manifestações não IgE mediadas. Nesses casos, as fórmulas de aminoácidos devem ser indicadas. As fórmulas de proteínas de soja são toleradas pela maioria dos portadores de APLV, mas não apresentam vantagens nutricionais sobre as proteínas do leite de vaca (LUYT *et al.*, 2014). Em geral são mais palatáveis e de custo menor, mas devem ser indicadas em crianças maiores de 6 meses de idade. A presença de fitatos nas fórmulas de soja pode dificultar a absorção de minerais e oligoelementos e ainda, a presença de fitoestrógenos (isoflavona) pode elevar as concentrações séricas em lactentes (KOLETZKO *et al.*, 2012).

A dieta de eliminação do leite de vaca e substituição por fórmulas devem ser reavaliadas a intervalos regulares, com objetivo de evitar restrições desnecessárias que podem ocorrer por desenvolvimento de tolerância, como parte da evolução natural da APLV. Testes de desencadeamento podem ser antecipados se o consumo acidental do leite de vaca não foi seguido de manifestações clínicas atribuíveis à APLV. De modo inverso, sintomas relacionados à APLV de forma incontestável, que se seguem a ingestão acidental, podem ser considerados um TPO positivo (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009; FIOCCHI *et al.*, 2010).

O TPO na alergia ao leite de vaca pode ser realizado com leite de vaca *in natura* ou processado (LUYT *et al.*, 2014). Segundo Luyt *et al.* (2014), o leite processado é menos alergênico e, dessa forma, quando reações positivas ao TPO são pouco prováveis, as reações são menos graves.

A reintrodução do leite de vaca após um período prolongado deve ser realizada de forma cuidadosa e sob supervisão, uma vez que podem ocorrer reações imediatas e graves em alguns casos.

REFERÊNCIAS

- ASBAI. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Anafilaxia: tratamento. *In*: PASTORINO, A.C.; RIZZO, M.C.; RUBINI, N.; DI GESU, R.W.; DI GESSU, G.M.S.; ROSÁRIO FILHO, N.; *et al.* Projeto Diretrizes, 2011. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/anafilaxia_tratamento.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2016
- BERND, Luiz Antonio Guerra; FLEIG, Fernanda; ALVES, Manoel B.; BERTOZZO, Rosângela; COELHO, Magna; CORREIA, Joaquina; Di GESU, Giovanni M. S.; Di GESU, Regina W.; GELLER, Mario; MAZZOLLA, João; OLIVEIRA, Celso H.; PEIXOTO, Dória S. A.; SARINHO, Emanuel; SILVA, Elaine G. Anafilaxia no Brasil: levantamento da ASBAI. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 190-198, 2010.
- BERND, Luiz Antonio Guerra; DI GESU, Giovanni Marcelo Siqueira; DI GESU, Regina S. Watanabe. Diagnóstico em Doenças Alérgicas. *In*: SOLÉ, Dirceu (Ed.); BERND, Luiz Antonio Guerra (Ed.); ROSÁRIO FILHO, Nelson, (Ed). **Tratado de alergia e imunologia clínica**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 111-122.
- BOCK, S. Allan; MUÑOZ-FURLONG, A; SAMPSON. Hugh. A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 119, p. 1016-1018, 2007.
- BOUSQUET, J.; HEINZERLING, L., BACHERT, C., *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. **Allergy**, Copenhagen, v. 67, n. 1, p. 18–24, jan. 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x/full>>. Acesso em: 01 jul. 2017.
- BOYCE, Joshua A; ASSA'AD, A.; BURKS, A.W.; *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 126, n. 60, p. S1-S58, dec. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.
- BURKS, A.W.; JONES, S.M.; BOYCE, J.A.; *et al.* NIAID-Sponsored 2010: guidelines for managing food allergy - applications in the pediatric population. **Pediatrics**, Evanston, v. 128, n. 5, p. 955-965, nov. 2011.
- CHEHADE, Mirna. Eosinophilic esophagitis. *In*: SAMPSON, Hugh A. (Ed.). **Allergy and clinical immunology Mount Sinai expert guides**. Hoboken: Wiley- Blackwell, 2015, p. 173-182.

CHIRIAC, Anca Mirela; BOUSQUET, Jean; DEMOLY, Pascal. Principles of allergy diagnosis. In: O'HEHIR, Robyn E (Ed.); HOLGATE, Stephen T. (Ed.); SHEIKH, Aziz (Ed.). **Middleton's allergy essentials**. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 128.

DELON, Evan S.; LIACOURAS, Chris A. Advances in clinical management of eosinophilia esophagitis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 147, n. 6, p. 1238-1254, dec. 2014.

FIOCCHI, A.; BROZEK, J.; SHÜNEMANN, H.; *et al.* World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. **Pediatric Allergy and Immunology**, St. Louis, v. 21, p. S1-S121, apr. 2010. Supplement 21.

FIOCCHI, A.; SHÜNEMANN, H.; TERRACIANO, L.; *et al.* DRACMA one year after: which changes have occurred in diagnosis and treatment of CMA in Italy? **Italian Journal of Pediatrics**, Parma, v. 37, n. 53, p. 2-6. nov. 2011.

FIOCCHI, A.; SAMPSON, H.A.; BAHNA, S.; LACK, G. Food allergy. In: PAWANKAR, Ruby *et al.* (Ed). **WAO White book on allergy**. Milwaukee: World Allergy Organization, 2011. p. 47-52. Disponível em: <<http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2016.

HILL, David J; HEINE, Ralf G, HOSKING Clifford S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. **Pediatric Allergy Immunology**, Copenhagen, v. 15, p. 435-441. jun. 2004.

HOCHWALLNER, H.; SCHULMEISTER, U.; SWOBODA, I.; SPITZAUER, S.; VALENTA, R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. **Methods**, San Diego, v. 66, n. 1, p. 22-33, 2014.

KIM, J.S.; NOWAK-WĘGRZYN, A.; SICHERER, S.H.; NOONE, S.; MOSHIER, E.L.; SAMPSON, H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.128, n.1, p.125-131.e2, jul. 2011.

KOLETZKO, S.; NIGGEMANN, B.; ARATO, A.; *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 55, n. 2, p. 221-229, 2012.

LUYT, D.; BALL, H.; MAKWANA, N.; *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 44, p. 642-672, 2014.

MANSOOR, Darlene K; SHARMA, Hermant P. Clinical presentations of food allergy. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 58, n. 2, p. 315-326, 2011.

NICE Clinical Guidelines.116. **Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings**. London, 2011. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/evidence/full-guideline-136470061>>. Acesso em: 29 maio 2016.

NIGGEMANN, B.; ROLINCK-WERNINGHAUS, C.; MEHL, A.; BINDER, C.; ZIERGERT, M.; BEYER, K. Controlled oral food challenges in children: when indicated, when superfluous? **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n. 7, p. 865-870, 2005.

NIGGEMANN, B.; GRUBER, C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n. 8, p. 806-808, 2004.

NOWAK-WEGRYN, A.; SAMPSON, H.A. Adverse reactions to foods. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 90, n. 1, p. 97-127, 2006.

NOWAK-WEGRZYN, A.; ASSA'AD, A.H.; BAHNA, S.L.; *et al.* Work group report: oral food challenge testing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 123, n. 6, p. S365-S383, jun. 2009. Supplement 6.

NOWAK-WEGRZYN, A.; KATZ, Y.; MEHR, S.S.; KOLETZKO, S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 135, n. 5, p.1114-1124, mayo 2015.

OSBORNE, N.J.; KOPLIN, J.J.; MARTIN, P.E.; *et al.* Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 127, n. 3, p. 668-676, mar. 2011.

RONA, R.J.; KEIL, T.; SUMMERS, C.; *et al.*, The prevalence of food allergy: a meta-analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 120, n. 3, p. 638-646, 2007.

SAMPSON, Hugh A. Update on food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 113, n. 5, p. 805-819, 2004.

SAMPSON, H.A.; HO, D.G. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 100, n. 4, p. 444-451, 1997.

SAMPSON, H.A.; ACEVES, S.; BOCK, A.; *et al.* Food allergy: a practice parameter update – 2014. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 134, p. 1016-1025, 2014. Disponível em:
<<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Food-Allergy-A-Practice-Parameter-Update-2014.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

SICHERER, Scott H. Evaluation of food allergy. *In*: SAMPSON, Hugh A. (Ed.); FRIEDMAN, Scott L. (Ed.). **Mount Sinai expert guides: allergy & clinical immunology**. Hoboken: Willey-Blackwell, 2015. p. 132-139.

SIMONS, F.E.R.; ARDUSSO, L.R.F.; BILÒ, M.B.; *et al.* WAO guidelines the assessment and management of anaphylaxis. **World Allergy Organization Journal**, London, v. 4, p.13-37, 2011.

SOPO, M.S.; ARENA, R.; GRECO, M.; BERGAMINI, M.; MONACO, S. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 164, p. 40-45, 2014.

SPORIK, R.; HILL, D.J.; HOSKING, C.S. Specificity of allergen skin testing in predictive positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 30, p.1540-1546, 2000.

YONAMINE, Glauce Hiromi. **Percepção dos familiares de pacientes com alergia ao leite de vaca em relação ao tratamento**. 2011. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-30112011-172006/>>. Acesso em: 19 abr. 2016.

ZUBERBIER, T.; EDENHARTER, G.; WORM, M.; *et al.* Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, p. 338-345, 2004.

5 ARTIGO

Título:

Alergia às proteínas do leite de vaca: efetividade clínica dos testes cutâneos de leitura imediata em crianças atendidas em hospital terciário

Título resumido:

Testes cutâneos alérgicos na alergia ao leite de vaca em crianças

Palavras-chave: Hipersensibilidade ao leite; criança; diagnóstico; substitutos do leite de vaca

Resumo

INTRODUÇÃO: O leite de vaca é a maior causa de alergia alimentar na infância. O teste de provocação oral duplo cego placebo controlado é considerado padrão ouro no diagnóstico, mas dificuldades relacionadas à sua realização têm estimulado a utilização dos testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) complementando a história clínica como alternativa no diagnóstico. **OBJETIVO:** avaliar a efetividade deste meio diagnóstico em crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) atendidas em hospital terciário. **MÉTODOS:** dados de anamnese e resultados dos TCLI foram extraídos dos prontuários médicos em estudo observacional, transversal, retrospectivo. Foram utilizados extratos alergênicos comercial e leite de vaca *in natura*. **RESULTADOS:** Foram incluídas 103 crianças, com mediana de idade de 41,2 (24,0;72,0) meses. Como desfecho, avaliou-se a presença de sintomas relacionados à APLV mediante seu consumo. A maioria das crianças com história pouco sugestiva de APLV e resultados dos testes negativos (79 crianças) foi orientada a introduzir o leite de vaca em domicílio. Destas, três (3,8%) apresentaram diarreia e eczema. Não houve relato de anafilaxia. Considerando o ponto de corte de 3 mm para os TCLI, os dois extratos alergênicos demonstraram ser úteis na avaliação de APLV, mas o leite de vaca *in natura* mostrou melhor sensibilidade (86,4%) e maior valor preditivo negativo (96,2%) quando comparado ao extrato comercial, com IC95%. A história clínica complementada pelos resultados dos TCLI possibilitou reintroduzir o leite de vaca em 81 crianças (78,6%), sem necessidade de teste de provocação oral. A avaliação dos TCLI demonstrou eficácia e segurança como marcador de tolerância imunológica nos casos de APLV IgE mediada. Portanto, pode ser uma alternativa rápida, econômica e segura para orientar a reintrodução de leite de vaca.

Descritores: Hipersensibilidade ao Leite, Criança, Diagnóstico, Substitutos do Leite Humano

Introdução

MÉTODOS

DELINEAMENTO

UNIVERSO E AMOSTRAGEM

INSTRUMENTOS

PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

ASPECTOS ÉTICOS

RESULTADOS

DISCUSSÃO

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a eficácia dos TCLI no diagnóstico da APLV em hospital terciário.

O diagnóstico de APLV tem aumentado nos últimos anos, seguido de elevados custos para portadores, familiares e sociedade. A ausência de exames complementares que definam, de modo objetivo e seguro, o diagnóstico, transforma a dieta de exclusão do leite de vaca e uso de fórmulas hipoalergênicas ou alimentos para substituição em método diagnóstico e terapêutico. Em razão disso, nosso estudo avaliou os sintomas de APLV e os relacionou aos resultados dos TCLI, com o intuito de avaliar o atendimento e aperfeiçoar o atendimento das crianças atendidas com APLV. A presença de número elevado de crianças com parasitoses alerta para a necessidade de se pesquisar e instituir tratamento adequado pois os sintomas destes, podem ser comuns a APLV. Alerta o fato de que a mediana de idade destas crianças ter sido elevada o que pode ser um indicativo de que a avaliação e diagnóstico esteja sendo tardio.

Uma das principais motivações para realizar este estudo foi a percepção de que os TCLI estariam sendo úteis na reintrodução do leite de vaca nas crianças encaminhadas com suspeita ou diagnóstico de APLV. A análise estatística dos dados levantados e categorizados confirmaram os achados descritos na literatura de que a presença de sintomas cutâneos são importantes no diagnóstico da APLV IgE mediada, com resultados estatisticamente significativos, com $p=0,003$ e intervalo de confiança de 95%. Apresentar estes resultados locais mesmo com as limitações de um estudo transversal, retrospectivo poderá ser um incentivo para aperfeiçoar o atendimento dos nossos pacientes.

Ao mesmo tempo, os resultados obtidos com os TCLI devem ser um incentivo para maior uso desta tecnologia de diagnóstico em saúde, uma vez que demonstrou eficácia e segurança como marcador de tolerância imunológica nos casos de APLV IgE mediadas.

Assim, a elaboração de um protocolo clínico de atendimento deve considerar, além de história clínica minuciosa direcionada aos sintomas de alergia ao leite, o exame físico e os TCLI, e a possibilidade de realização do TPO. Para isso, é necessária uma equipe devidamente capacitada, em um ambiente apropriado e equipamentos adequados.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

1. Paciente número: _____
2. Data de nascimento: ____/____/____
3. Procedência: 1 () Porto Alegre 2 () área metropolitana 3 () outros: ____
4. Data do TCLI: ____/____/____ Idade: _____ meses
5. Sexo: 0 () feminino 1 () masculino
6. Peso: _____ percentil: _____ *z score* _____
7. Altura: _____ percentil: _____ *z score* _____
8. Nascimento: 0 () vaginal 1 () cesárea
9. Idade do início dos sintomas: 0 () < 6 meses 1 () 6-12 meses
2 () > 12 meses e < 24 meses 3 () > 24 meses
10. Aleitamento materno: 0 () não 1 () sim < 6 meses 2 () sim, > 6 meses
3 () não declarado
11. Início da exposição ao leite de vaca: 0 () no berçário 1 () < 6 meses
2 () 6-12 meses
12. Profissional que fez o diagnóstico: 0 () pediatra 1 () médico de família
2 () gastropediatra 3 () nutróloga 4 () nutricionista 5 () alergista e imunologista

Manifestações clínicas:

13. Diarreia: 0 () não 1 () sim, sem sangue 2 () sim com sangue
14. Vômitos: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
15. Dor abdominal: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
16. Disfagia: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
17. Distensão abdominal: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
18. Constipação: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
19. Urticária: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição

20. Eczema: 0 () não 1 () sim, leve 2 () sim, moderado/grave 3 () sem descrição
21. *Rush* cutâneo: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
22. Angioedema labial: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
23. Angioedema palpebral: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
24. Prurido perioral: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
25. Tosse: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
26. Broncoespasmo: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
27. Anafilaxia: 0 () não 1 () sim 2 () sem descrição
28. RGE: 0 () não 1 () sim, domperidona/antagonista periférico receptor D2 da dopamina 2 () sim, ranitidina/antagonista de receptores de histamina
3 () omeprazol, lansoprazol/ inibidores da bomba de prótons 4 () outros: _____
29. Recusa alimentar: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
30. Sono: 0 () normal 1 () agitado 2 () não descrito
31. Fórmulas ou alimentos para substituição do leite de vaca:
0 () não 1 () proteína isolada de soja 2 () bebidas à base de soja
3 () semi-elementar (parcialmente hidrolisada) 4 () elementar (aminoácidos)
5 () fórmula de arroz 6 () cabra
32. Quanto tempo de uso de fórmulas?
0 () < 6 semanas 1 () > 6 semanas 3 () > 1 ano
33. Melhora dos sintomas com dieta de exclusão ou fórmulas de substituição:
0 () não 1 () sim 2 () parcial 3 () não descrito
34. Escapes? 0 () não 1 () sim
35. Se escapes:
0 () leite de vaca processado (P) 1 () leite de vaca não processado (NP)
36. Sintomas em caso de escapes (P/NP):
0 () não 1 () sim, sem reações 2 () sim, com reações 3 () não se aplica

Sintomas em caso de escapes (E) como P/NP:

37. prurido perioral E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
38. angioedema E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
39. urticária E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
40. dispneia E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
41. diarreia E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se se aplica
42. vômitos E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
43. *flushing* E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
44. prurigo E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
45. anafilaxia E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
46. Dor abdominal E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
47. Eczema E: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito 9 () não se aplica
48. Em caso de sintomas, qual o medicamento utilizado? 0 () não utilizou
1 () anti- H1 2 () corticosteroide VO 3 () corticosteroide injetável 4 ()
adrenalina SC 5 () adrenalina IM 6 () broncodilatador 7 () não sabe informar
49. Os sintomas se repetem:
0 () não 1 () sim 2 () não sabe informar 3 () não se aplica

Comorbidades do paciente:

50. Rinite P: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
51. Asma P: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
52. Eczema atópico P: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
53. Alergia alimentar P: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
54. Alimentar a outro alimento: 0 () não 1 () ovo 2 () trigo 3 () soja
55. Parasitose P: 0 () não 1 () sim
56. *Ascaris lumbricoides* P: 0 () não 1 () sim
57. *Giardia lamblia* P: 0 () não 1 () sim

58. *Toxocara canis* P: 0 () não 1 () sim
59. *Entamoeba coli* P: 0 () não 1 () sim
60. *Trichuris trichiura* P: 0 () não 1 () sim
61. *Chilomastix mesnili* P: 0 () não 1 () sim

Comorbidades familiares de primeiro grau:

62. Asma F: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
63. Rinite F: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
64. Alergia alimentar F: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito
65. Eczema atópico F: 0 () não 1 () sim 2 () não descrito

Resultado dos exames:

66. TCLI extrato alergênico comercial:
- 0 () negativo < 3 mm
- 1 () positivo > 3 mm: _____ mm
- 99999 () não realizado
67. TCLI leite de vaca *in natura*:
- 0 () negativo < 3 mm
- 1 () positivo > 3 mm: _____ mm
- 99999 () não realizado
68. Reação aos TCLI: 0 () não 1 () sim, local 2 () sim, sistêmica
69. IgE específica leite de vaca: 0 () < 0,35 1 () > 0,35 99999 () não realizado
70. IgE: 0 () normal 1 () alterado: _____ UI/L
71. eosinófilos: 0 () normal 1 () > 4% _____ / μ L
72. Fórmula hipoalergênica dispensada pelas secretarias de saúde:
- 0 () não 1 () sim
73. Melhora dos sintomas iniciais após TCLI: 0 () não 1 () sim
74. Internações por APLV: 0 () não 1 () sim

75. Consumo de leite de vaca processado: 0 () não 1 () sim, em domicílio 2 () sim, em hospital 3 () não indicado 99999 () não realizado pelos responsáveis
76. Reações imediatas após consumo de leite de vaca processado: 0 () não 1 () sim
77. Consumo de leite de vaca não processado: 0 () não 1 () sim, em domicílio 2 () sim, em hospital 3 () não indicado 99999 () não realizado pelos responsáveis
78. Reações imediatas após consumo de leite de vaca não processado:
0 () não 1 () sim
79. APLV resolvida em consulta > 30 dias após realização dos TCLI:
0 () não 1 () sim

ANEXOS

ANEXO A: Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

	HOSPITAL M. S. DA CONCEIÇÃO S.A. Av. Francisco Teles, 390 CEP 91300-250 - Porto Alegre - RS Fone: 3377-2808 CNPJ: 02.787.168/0001-81	HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO Av. Francisco Teles, 390 CEP 91300-250 - Porto Alegre - RS Fone: 3377-2808 CNPJ: 02.787.168/0001-81	HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A. Rua Domingos Rabelo, 20 CEP 91050-100 - Porto Alegre - RS Fone: 3337-4100 CNPJ: 02.787.168/0001-76	HOSPITAL FEMINA S.A. Rua Nicolau, 17 CEP 91420-020 - Porto Alegre - RS Fone: 3334-2200 CNPJ: 02.787.168/0001-53
---	---	--	---	--

Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/98



O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em reunião ordinária realizada em 28 de setembro de 2016, avaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 16144 **Versão do Projeto:** **Versão do TCLE:**

Pesquisadores:
 SERGIO ANTONIO SIRENA
 CLAUDARA SCHILLING MENDONÇA
 REGINA SUMIKO WATANABE DI GESU

Título: Alergia às proteínas do leite de vaca: manifestações clínicas relacionadas ao teste cutâneo em pacientes atendidos em ambulatório especializado de hospital terciário do Sistema Único de Saúde.

Documentação: Aprovada
 Aspectos Metodológicos: Adequados
 Aspectos Éticos: Adequados

Parecer final: Esta emenda ao projeto de pesquisa, bem como o(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, obteve o parecer de APROVADO(S) neste CEP.

O Pesquisador responsável deve encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.



DANIEL DEMÉTRIO FAUSTINO DA SILVA
 Coordenador-geral do CEP-GHC

Porto Alegre, 28 de setembro de 2016.

ANEXO B: Normas para publicação na revista “Cadernos de Saúde Pública”

Disponível em: <<http://www.scielo.br/img/fbpe/csp/pinstruc.htm>>

Escopo e política

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins.

Forma e preparação de manuscritos

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

- 1.1 Revisão** - revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.2 Artigos** - resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.3 Notas** - nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.4 Resenhas** - resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);
- 1.5 Cartas** - crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração);
- 1.6 Debate** - artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.7 Fórum** - seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial.

2. Normas para envio de artigos

- 2.1** CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores

devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês.

2.3 Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR.

3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- a) Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- b) ClinicalTrials.gov
- c) International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- d) Netherlands Trial Register (NTR)
- e) UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- f) WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do International Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

8. Referências

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>).

8.2 Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote[®]), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1 A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos

princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association.

10.2 Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo).

10.4 Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão *online*

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/>.

Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.2 Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.3 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão *online* é feita na área restrita do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS). O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o *link* "Submeta um novo artigo".

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título corrido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo, *abstract* e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz

de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (no idioma original e em inglês) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título corrido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br/>.

12.7 *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha ou Cartas, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do abstract em inglês. O resumo pode ter no máximo 1100 caracteres com espaço.

12.8 *Agradecimentos*. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumo e abstract; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 *Ilustrações*. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 *Tabelas*. As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document

Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

15.1 Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader[®]. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a secretaria editorial de CSP por e-mail (cadernos@ensp.fiocruz.br) ou por fax +55(21)2598-2514 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.