

ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA

**ALERGIA ALIMENTAR: FATORES DE
RISCO E DIAGNÓSTO EM CRIANÇAS,
NA CIDADE DE RECIFE**

RECIFE - 2009

ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA

**ALERGIA ALIMENTAR: FATORES DE RISCO E
DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS, NA CIDADE DE RECIFE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Nutrição, sob a orientação da Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes Silva.

Recife- 2009

ALDO JOSÉ FERNANDES COSTA

**ALERGIA ALIMENTAR: FATORES DE RISCO E
DIAGNÓSTICO EM CRIANÇAS, NA CIDADE DE RECIFE**

Aprovada em: 05 de agosto de 2009

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a Luciana Rodrigues Silva – Doutora em Medicina - UFBA

Prof^a Poliana Coelho Cabral – Doutora em Nutrição – UFPE

Prof^a Mônica Maria Osório – Doutora em Nutrição – LSHTM

Prof^a Ana Rodrigues Falbo – Doutora em Saúde Pública - ENSP

Prof^a Kátia Galeão Brandt – Doutora em Ciência - USP

Recife - 2009

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais,

Aos meus filhos.

Agradeço a Gisélia Alves Pontes da Silva, professora, orientadora, mestra, amiga e mãe. Teve a sensibilidade e a compreensão para distinguir o aluno do ser humano que enfrenta problemas e dificuldades ao longo do período de vida que dura uma pós-graduação. Agradeço pelo farto conhecimento oferecido ao longo deste projeto, o que torna o respeito e a admiração crescentes. Agradeço por essa pessoa ser agraciada com o dom da dedicação, persistência e da capacidade de transmitir com qualidade grande quantidade de informações e conhecimento através de seus ensinamentos.

Agradeço a Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, professor e orientador. Incentivador incondicional do crescimento pessoal e profissional dos alunos que o cercam.

Agradeço ao ambulatório de alergologia e imunologia em pediatria da Disciplina de Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco nas pessoas de José Ângelo Rizzo, Almerinda Rego Silva, Décio Medeiros e Nilza Lyra sem os quais seria impossível a realização desse estudo.

Agradeço a Poliana Coelho Cabral, professora, orientadora e amiga que tão bem transmitiu os seus conhecimentos e experiência na área de nutrição.

Agradeço a Maria Eugênia Faria Almeida Motta, pesquisadora da mais alta estirpe, grande amiga que muito contribuiu com os seus conhecimentos na área de análise estatística.

Agradeço ao Departamento de Nutrição do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, na pessoa de Silvana Galvão e suas residentes em nutrição, pela imprescindível contribuição para a realização das provocações orais com os alimentos nas crianças estudadas.

Agradeço às estudantes de medicina Priscila Nogueira Gomes e Sabrina Maria de Oliveira de Melo e às estudantes de nutrição Claudileide Sá Silva, Maria Anielli Silva e Lucélia Maria Barbosa de Oliveira, pela dedicação e persistência na operacionalização desse projeto.

Agradeço ao CNPq, que através do seu incentivo à pesquisa nesse país, permitiu a realização desse estudo nas condições mais propícias e adequadas.

RESUMO

Alergia alimentar (AA) afeta de 2% a 6% das crianças abaixo de cinco anos de idade. Chama-se a atenção para a importância da vulnerabilidade genética associada aos fatores de risco ambientais na gênese desse processo alérgico. O presente estudo procurou avaliar a associação de fatores de risco ambientais no desenvolvimento de AA em menores na faixa etária de um a cinco anos de idade, na cidade de Recife-PE, além de analisar a acurácia dos testes cutâneos de hipersensibilidade e imunoglobulina E (IgE) específica em crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e manifestações clínicas predominantemente gastrintestinais. O estudo foi do tipo caso-controle, onde os CASOS foram crianças que apresentaram *skin prick test* (SPT) e *atopy patch test* (APT) positivos para o mesmo alérgeno ou desencadeamento oral aberto positivo para o alimento suspeito. Os CONTROLES foram definidos como a criança do mesmo sexo e idade do CASO, porém sem história de AA. A partir das informações das crianças que se submeteram ao desencadeamento oral aberto, também foi realizado um estudo comparativo entre os casos (desencadeamento oral positivo) e um grupo de comparação (desencadeamento oral negativo). As exposições avaliadas foram constituídas de: *quadros infecciosos maternos* e a *composição da sua dieta* durante o período gestacional; *fatores socioeconômicos*; tipo do parto; *utilização de antibiótico* pela criança no primeiro ano de vida; *ocorrência de internação hospitalar* nesse período, além de *fatores relacionados à dieta da criança* como o tempo de aleitamento materno e a composição da sua dieta no primeiro ano de vida. Observou-se através da análise de regressão logística que os fatores ambientais que apresentaram associação significativa com AA foram o número de cômodos na casa, a infecção materna no período gestacional e a *internação hospitalar no 1º ano* de vida da criança e que os testes cutâneos SPT e APT, além da dosagem de IgE específica, possuem baixa sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP). Não foi encontrada associação entre a composição da dieta materna durante o período gestacional e a da criança durante o primeiro ano de vida com a AA. O aleitamento materno apresentou uma tendência de associação, porém sem significado estatístico. Concluiu-se que os fatores ambientais estão associados à ocorrência da doença, sendo que, nos casos onde as manifestações clínicas são predominantemente gastrintestinais, aqueles que interferem na microbiota aparentam ter um papel mais importante. Apesar da dificuldade operacional e do eventual risco da exposição, o desencadeamento oral com o alimento suspeito é o melhor método para diagnosticar AA, em particular a APLV.

Palavras-chave:

alergia alimentar – APLV – criança - fatores de risco – microbiota – diagnóstico - testes cutâneos - acurácia.

ABSTRACT

Food allergy (FA) affects from 2% to 6% of children below five years old. It's called the attention to the importance of the genetics vulnerability associated to environmental risk factors in the origins of allergic process. The aim of this study was evaluated the association of environmental risk factors in development of the FA in children from one to five years old, beyond to analyze the accuracy of the hypersensitivity skin tests and specific immunoglobulin E (sIgE) in children with cow's milk protein allergy (CMPA) and predominantly gastrointestinal clinical symptoms. It was a case-control study, in which the CASES were children that presented skin prick test (SPT) and atopy patch test (APT) positives to the same allergens or open oral challenge positive to suspected food. The CONTROLS were defined as children with the same age and sex of the CASE, but without FA history. From the information of the group of children with open oral challenge positive, it was done a comparative study among the CASES (open oral challenge positive) and a comparative group (open oral challenge negative). The evaluated expositions were: maternal infections and her diet composition during gestational period; socioeconomics factors; mode of delivery; use of antibiotics; occurrence of hospital admittance and related factors to children diet, like time of breastfeeding and diet composition during their first year of life. It was observed in a logistic regression analysis that the environmental factors which presented meaningful association to FA were the numbers of the rooms at house, maternal infections during gestational period and hospital admittance at the first year of life and that SPT, APT and sIgE dosage have low sensibility and positive predict value (PPV). It was not found association among gestational period mother's diet composition and the children diet composition during the first year of life with FA. The breastfeeding showed a tendency to association, but without statistical significance. It's concluded that environmental factors are associated to the occurrence of the disease, although the case in which the clinical symptoms are predominantly gastrointestinal, those that's interfering in the microbiota seems to have a more important place. Although the operational difficult and the fortuitous risk of the expositions to open oral challenge with suspect food, still is the best method to diagnose FA, in particular CMPA.

Keywords:

food allergy – CMPA – child -risk factors – microbiota – diagnosis – skin - tests, accuracy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. Ácidos graxos (AG)
2. Alergia alimentar (AA)
3. Alergia à proteína do leite de vaca (APLV)
4. *Atopy patch test* (APT)
5. Bacilo Calmette-Guérin (BCG)
6. *Cluster of differentiation* (CD)
7. Complexo de histocompatibilidade maior classe II (CHM-II)
8. Conselho Nacional de Saúde (CNS)
9. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
10. Dermatite atópica (DA)
11. Desencadeamento duplo cego placebo controlado (DDCPC)
12. Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)
13. *Fatty Acid Sintetase* (FAS)
14. Hospital das Clínicas (HC)
15. *Human leukocyte antigens* (HLA)
16. Imunoglobulina A (IgA)
17. Imunoglobulina E (IgE)
18. Imunoglobulina M (IgM)
19. Interleucina 4 (IL-4)
20. Intervalo de confiança (IC)
21. Leite de vaca (LV)
22. *Natural Killers* (NK)
23. *Odds Ratio* (OR)
24. Pré-termo (PT)
25. Programa de Iniciação Científica (PIBIC)
26. Prostaglandina E2 (PGE2)
27. Questionário de Frequência Alimentar (QFA)
28. Recém- nascidos (RN)
29. *Skin prick test* (SPT)

- 30. *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)
- 31. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- 32. *Transforming growth factor* (TGF)
- 33. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
- 34. Valor preditivo negativo (VPN)
- 35. Valor preditivo positivo (VPP)

SUMÁRIO

1. Apresentação	12
2. Revisão da Literatura	15
3. Métodos	31
• Local e Período	32
• Desenho do Estudo	32
• Critérios de Inclusão e Exclusão	32
• Estimativa Amostral	32
• Variáveis do Estudo	33
Variável dependente	33
Variáveis para definição do CASO	33
Variáveis independentes	33
Variáveis para caracterização da amostra	33
Variáveis relacionadas à criança	34
Variáveis relacionadas à mãe da criança	35
• Operacionalização do Estudo e da Equipe de Trabalho	36
Teste cutâneo de resposta imediata (<i>skin prick test</i> - SPT)	37
Teste de contato de leitura tardia (<i>atopy patch test</i> - APT)	38
Dosagem de IgE específica	38
Avaliação Dietética	38
Desencadeamento oral – provocação aberta	39
• Análise Estatística e Banco de Dados	39
• Consentimento e Questões Éticas	40
• Apoio Financeiro	40
• Problemas Metodológicos	40
4. Resultados	42
• Artigo 1 - Fatores de Risco para Alergia Alimentar em Crianças	44
• Artigo 2 - Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?	58
5. Considerações Finais	68
6. Referências	70
7. Apêndice	82
• Apêndice 1 - Questionário de Triagem Criança Suspeita de AA	83
• Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
• Apêndice 3 – Questionário de Variáveis	93
• Apêndice 4 – Questionário de Frequência Alimentar	95
• Apêndice 5 – Organograma do Projeto Fatores de Risco para Alergia Alimentar em Crianças	99
• Apêndice 6 – Fluxograma para a Realização do Desencadeamento Oral Aberto	100

• Apêndice 7 – Submissão do artigo Fatores de Risco para Alergia Alimentar em Crianças	101
• Apêndice 8 - Submissão do artigo Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?	102
8. Anexos	103
• Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE)	104
• Anexo 2 - Edital do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Resultado da Seleção Pública	106

1. APRESENTAÇÃO

1. APRESENTAÇÃO

Alergia Alimentar (AA) é um tema controverso, e suas manifestações clínicas com frequência são confundidas com reações adversas aos alimentos de origem não imunológica. Observa-se, nos últimos anos, um aumento da sua incidência na população em geral e, particularmente, nas crianças (ATKINS, 2008). Não são conhecidos os motivos causadores dessa epidemia. A AA pode se manifestar com sintomas graves, gerando grande preocupação para os profissionais da área de saúde. Quando os sintomas são desencadeados por mecanismo não IgE mediado, habitualmente o processo está relacionado à pele e principalmente ao trato gastrointestinal. É comum confundir os sintomas com os de outras doenças comuns à faixa etária infantil, dificultando o diagnóstico da AA.

A maioria dos estudos que abordam a análise de fatores associados ao surgimento da alergia referem-se às situações clínicas que são mediadas pela IgE. A AA, com manifestações clínicas, predominantemente gastrintestinais. Isso parece não compartilhar dos mesmos fatores de risco, o que sugere que os desencadeantes ambientais são outros, principalmente os relacionados à integridade da barreira intestinal.

Outro tópico de relevância no tema é como fazer o diagnóstico da doença. As reações IgE mediadas são as mais bem estudadas, e exames complementares diagnósticos são disponíveis. Entretanto, a maioria dos quadros de AA com manifestações no trato gastrointestinal provavelmente não tem na IgE um fator importante no desencadeamento da sua fisiopatologia. Sendo assim, os métodos complementares que pesquisam reações IgE mediadas não são úteis para todos os

quadros de AA; observa-se, no entanto, que são bastante utilizados na prática diária sem critérios e de forma indiscriminada. A utilização incorreta dos exames complementares disponíveis tanto subestima como superestima o diagnóstico. Nos dois casos, compromete a saúde e o bem-estar da criança.

Dessa forma, esta investigação teve como objetivos identificar fatores associados à AA na criança com sintomatologia clínica predominantemente gastrointestinal, além de procurar estabelecer critérios para a utilização dos métodos complementares diagnósticos, avaliando a sua acurácia.

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sendo desenvolvido no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Dois artigos originais foram produzidos a partir desse projeto. O primeiro “Fatores de Risco para Alergia Alimentar em Crianças” teve como objetivo avaliar a participação de fatores de risco ambientais no desenvolvimento da AA em crianças na faixa etária de um a cinco anos de idade com manifestações clínicas predominantemente gastrointestinais. Está em processo de submissão no periódico *European Journal of Pediatrics*. O segundo teve como objetivo analisar a acurácia dos testes diagnósticos na investigação complementar da AA em crianças com manifestações clínicas predominantemente gastrointestinais. Está em processo de submissão no periódico *Pediatric Allergy and Immunology*.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

O significado dos termos reação adversa ao alimento e alergia alimentar (AA) tem sido motivo de controvérsia para a população e profissionais de saúde, o que pode levar ao erro e ao excesso de diagnóstico. Recentemente, esses conceitos foram mais bem definidos, o que facilita a diferenciação dos quadros (SAMPSON, 1999; YOUNG *et al.*, 1994). A prevalência na população de reação adversa ao alimento encontra-se entre 12% e 25% (BISCHOFF *et al.*, 2004; BURR *et al.*, 1983; NIESTHL *et al.*, 1994; SAMPSON, 2004; SPERGEL *et al.*, 2004; WOODS *et al.*, 2001; WOODS *et al.*, 2002). Os dados são de difícil comparação devido à utilização de diferentes métodos de pesquisa e características específicas de cada população estudada. Existem poucos estudos que comparam as diferentes prevalências de reação adversa a alimentos, utilizando questionários padronizados (WOODS *et al.*, 2001). Essa ampla variação também decorre do entendimento que cada indivíduo tem sobre o que é uma reação adversa e o que é AA (BISCHOFF *et al.*, 2004; SICHERER *et al.*, 2004).

Reação adversa é qualquer reação indesejada após a ingestão de um alimento. Esses tipos de reação podem ser divididos segundo o seu mecanismo patogênico em: **a) Reações não imunologicamente mediadas** – podendo ser tóxicas, químicas e metabólicas. A reação adversa não imunologicamente mediada mais comum é a intolerância à lactose, causada pela deficiência parcial ou total da enzima β -lactase. A deficiência dessa enzima impossibilita a digestão da lactose que se acumula no cólon, aumentando a osmolaridade, ao mesmo tempo em que ocorre a sua fermentação por bactérias, convertendo-a em dióxido de carbono, hidrogênio e água. Os sintomas decorrem do excesso de produção de gás e incluem dor e distensão abdominal, flatulência e diarreia (SAMPSON, 2003); **b) Reações imunologicamente mediadas** – a proteína alimentar após ser ingerida, processada e apresentada ao sistema imunológico não é reconhecida como sendo do próprio organismo. Ocorre uma falha no mecanismo de tolerância oral, desencadeando uma reação alérgica. O mecanismo imunológico envolvido pode ser IgE ou não IgE mediado (SAMPSON, 2004).

A AA é uma reação adversa ao alimento que vem apresentando aumento na sua incidência nos últimos anos. Ela é mais prevalente nos primeiros anos de vida, podendo ser desencadeada por qualquer antígeno alimentar (SICHERER *et al.*, 2004). Estima-se que entre 6% e 8% das crianças abaixo de três anos de idade são portadoras desse tipo de

alergia (BISCHOFF *et al.*, 2005; SAMPSON, 2004; SICHERER *et al.*, 1998; SPERGEL *et al.*, 2002). Grandes quantidades de alimentos são ingeridas diariamente, fazendo com que várias proteínas entrem em contato com o trato gastrointestinal e, consequentemente, com o sistema imunológico. Entretanto, poucos antígenos são responsáveis por mais de 80% dos casos de AA (BREITENEDER *et al.*, 2005; SAMPSON, 1999; SPERGEL *et al.*, 2002). Nas crianças, os mais frequentemente envolvidos são as proteínas do leite de vaca, trigo, ovo e soja. Características culturais e geográficas podem explicar as diferenças observadas nas prevalências de diferentes países (SICHERER *et al.*, 2004).

O objetivo dessa revisão é descrever as bases fisiopatológicas e os fatores desencadeantes da AA, além de rever que métodos diagnósticos complementares são mais eficazes para utilização na prática diária. É dada ênfase para APLV, responsável pela maioria dos quadros de AA na infância, descrevendo as suas particularidades em relação a sua história natural, mecanismo fisiopatológico, diagnóstico e seguimento. Foram pesquisados os bancos de dados Scielo, Lilacs e Medline, utilizando-se os seguintes descritores: AA, APLV, criança, teoria da higiene, tolerância oral, microbiota, mecanismo fisiopatológico, aleitamento materno, vitaminas, ácidos graxos (AG), diagnóstico e acurácia.

2.1 Alergia alimentar: bases fisiopatológicas

A tolerância oral é a capacidade do trato gastrointestinal, através do seu sistema imunológico, de não reagir às proteínas dos alimentos ingeridos. A homeostase é alcançada pela ação de uma barreira protetora – mecanismo de defesa inespecífico – e pelo fenômeno de *down-regulation* da resposta imune à microbiota e aos antígenos alimentares. O mecanismo inespecífico é composto pelo suco gástrico, muco e barreira epitelial e o específico pela Imunoglobulina A (IgA) secretória, Imunoglobulina M (IgM), células tolerogênicas apresentadoras de antígenos, células T imunossupressoras e apoptose (morte celular programada), entre outras (CHEHADE *et al.*, 2005).

No trato gastrointestinal, o sistema imunológico desempenha uma função complexa. Ao mesmo tempo em que identifica agentes invasores, promovendo resposta adequada em defesa do organismo, possui a capacidade de tolerar a microbiota e as proteínas estranhas.

Ele inibe a resposta imunológica às proteínas alimentares, permitindo a sua absorção. A imaturidade ou o mau funcionamento desse mecanismo de tolerância imunológica propicia o desenvolvimento de sensibilização à proteína ingerida e, consequentemente, AA (CHEHADE *et al.*, 2005).

Vários fatores colaboram para a ocorrência da tolerância oral. Alguns são relacionados aos antígenos como a dose e a sua natureza, e outros ao hospedeiro como a informação genética, a idade, a microbiota e o tipo de alimentação nos primeiros meses de vida, tendo esses dois últimos uma participação importante nesse contexto (MAYER *et al.*, 2001).

A perda da tolerância oral pode ser primária ou secundária. É primária quando existe uma disfunção dos mecanismos envolvidos, e secundária quando ocorre um processo inflamatório não específico, aumentando a permeabilidade intestinal. A maior facilidade para a quebra da tolerância com consequente aumento da permeabilidade tende a diminuir com a idade, principalmente quando relacionada à APLV (MAYER *et al.*, 2001).

Existem dois mecanismos para a ocorrência da tolerância oral: o de grande e o de pequena quantidade de antígenos. A tolerância de grandes quantidades acontece através do mecanismo de apoptose e anergia celular mediado pela proteína *fatty acid sintetase* (FAS) presente na membrana de várias células (CHEHADE *et al.*, 2005). Na tolerância induzida por pequenas quantidades de antígenos, ocorre a participação das células reguladoras, *cluster of differentiation 4*- (CD) (Th3, Tr1 e CD4+CD25+). A tolerância oral também pode ser mediada pelos linfócitos *natural killers* (NK) do fígado. Após a passagem pelo intestino, os antígenos são absorvidos e drenados através do sistema porta. O fenômeno é denominado tolerância portal (CHEHADE *et al.*, 2005; MAYER *et al.*, 2001; ROLINCK-WERNINGHAUS *et al.*, 2005). A maioria dos processos alérgicos alimentares ocorre pelo mecanismo de pequenas quantidades de antígenos (CHEHADE *et al.*, 2005).

A AA é desencadeada por dois mecanismos fisiopatológicos básicos, IgE e não IgE mediado (células linfocitárias). Contudo, também são descritas situações onde os dois mecanismos podem estar presentes (mistas). As reações IgE mediadas possuem o seu mecanismo mais bem esclarecido. É o tipo de AA mais bem estudado por ser de mais fácil identificação, podendo ser quantificada, além de estar associada às situações ameaçadoras da vida. O desenvolvimento de uma reação IgE mediada resulta de uma série de interações, envolvendo células apresentadoras de antígenos e células linfocitárias T e B. As células apresentadoras, dentre elas a dendrítica, possuem grande importância na patogênese, já que apresentam os antígenos ao sistema imunológico do trato digestório,

funcionando como mediadoras entre o epitélio e os linfócitos (CONROY *et al.*, 2009). As proteínas são transformadas em pequenos fragmentos peptídicos que são levados em conjunto por essas células e por células do complexo de histocompatibilidade maior, classe II (CHM-II) aos linfócitos T, que proliferam e produzem as citocinas. A interleucina 4 (IL-4), citocina produzida pelos linfócitos Th2, interage com moléculas coestimuladoras CD40-CD40 ligantes, promovendo o *switching* para a produção de IgE antígeno específico. Quando ocorre uma nova ingestão da proteína alimentar, ela se acopla a IgE existente na superfície dos basófilos, eosinófilos e macrófagos produzindo um sinal intracelular para a liberação de substâncias como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas que são responsáveis pelos sintomas apresentados (SAMPSON, 2001).

A maioria das manifestações gastrintestinais da AA como colite alérgica, enterocolite, induzida por proteína alimentar, gastroenterite eosinofílica e a enteropatia, induzida por proteína alimentar não são mediadas pela IgE. A resposta imunológica dessas doenças envolve, supostamente, as células T (BEYER *et al.*, 2004).

2.2 Vulnerabilidade genética versus fatores ambientais

Fatores genéticos e ambientais regulam a permeabilidade intestinal, havendo uma participação importante do tecido linfóide na fisiopatologia da AA com manifestações predominantemente gastrintestinais. Apesar de alguns estudos experimentais em animais demonstrarem que a informação genética tem participação na gênese dessa doença, pesquisas realizadas com seres humanos ainda não apresentam conclusões claras sobre a questão (CHEHADE *et al.*, 2005). Não é encontrada diferença quando se comparam os locus antigênicos *human leukocyte antigens* (HLA) - A, HLA-B e HLA-C de pacientes com quadros importantes de APLV em relação a um grupo controle sem a doença (MAYER *et al.*, 2001). Suspeita-se que o gene do polimorfismo, localizado na região promotora do CD14, esteja associado aos quadros alérgicos, onde funcionaria como receptor de lipopolissacarídeos. Modificações na sua estrutura seriam responsáveis por alteração na produção de anticorpos IgE (BJORKSTEN, 2005). Em estudo recente, foi verificada a associação de vários genes com alergia, sugerindo que não existe apenas um único responsável pela resposta alérgica (herança poligênica) (BJORKSTEN, 2005).

Nas crianças com doenças alérgicas, é frequente a história de atopia em familiares de primeiro grau (KJELLMAN, 1982). KJELLMAN (1977), avaliou-se a presença de doença atópica em crianças de sete anos de idade e observou que a incidência era de 10% naquelas

que não possuíam pais atópicos, 20% quando apenas um dos pais era atópico e de 42% quando os dois pais eram portadores de doenças atópicas, sendo o maior risco para aqueles cujos pais apresentavam os sintomas alérgicos em um mesmo órgão, 72% (KJELLMAN, 1982).

Os estímulos ao desenvolvimento de atopia podem começar já na vida intrauterina, onde a mãe através do seu sistema imunológico influencia o do feto (SZEPPFALUSI *et al.*, 1997). É conhecida a sua capacidade em responder a estímulos antigênicos e produzir IgE (ABRAHAM *et al.*, 2005). Foi observado que células linfocitárias T de recém-nascidos (RN) proliferam quando colocadas em contato com antígenos do leite de vaca (LV), de ácaros e de gramínea (SZEPPFALUSI *et al.*, 1997). São encontradas IgE específica e células linfocitárias estimuladas por alimentos e aeroalérgenos nos RN, aparentando ser uma reação normal para o sistema imunológico fetal, entretanto, não se sabe a relação desse fato com o aparecimento clínico de AA ao longo da vida (SZEPPFALUSI *et al.*, 1997; ZEIGER, 2003).

O tipo de alimento ingerido pela mãe durante a gravidez pode influenciar o sistema imunológico do feto (DEVEREUX *et al.*, 2002). Dieta rica em vitamina E possui efeito protetor contra a oxidação nas membranas e está relacionada com a diminuição de quadros alérgicos respiratórios (DEVEREUX *et al.*, 2002; DUNSTAN *et al.*, 2003). A maior ingestão de óleo de peixe rico em AG poli-insaturados (n-3) na gestação aumenta a sua concentração nas membranas das células intestinais em crianças. Esse aumento inibe a síntese de eicosanóides como o leucotrieno B4 e a prostaglandina E2 (PGE2), citocinas promotoras da resposta alérgica inflamatória proveniente dos AG poli-insaturados (n-6) (DUNSTAN *et al.*, 2003). A inibição dos linfócitos Th1 e Th2 pelos AG poli-insaturados (n-3) sugere uma ação reguladora na função do sistema imunológico como um todo e não apenas de um tipo de perfil celular (DUNSTAN *et al.*, 2003).

O tabaco atua sobre o sistema imunológico fetal durante a gestação, modificando-o. É responsabilizado pelo aumento do número de quadros atópicos nos filhos de mulheres Expostas, direta ou indiretamente, ao fumo, observando-se uma maior produção de IL-4 pelas células mononucleares nas gestantes tabagistas (DEVEREUX *et al.*, 2002; DUNSTAN *et al.*, 2003).

A idade materna no momento da gestação é um possível fator de risco para o desenvolvimento de AA. Estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que existem três vezes mais chances de mães de crianças que possuem AA terem mais de 30 anos no momento do parto, quando comparadas às mães de crianças sem AA (DIOUN *et al.*,

2003). Outro estudo que avaliou crianças com história positiva para reação aguda à ingestão de alimentos documentado com SPT e IgE específica confirmou uma associação entre a maior idade materna no momento do parto e AA, entretanto, não existe uma explicação plausível para o fato (BJORKSTEN, 2005).

VAN GOOL *et al.* (2004), verificaram que quanto maior o número de gestações, maior a possibilidade de a criança desenvolver doença alérgica. Entretanto, DEVEREUX, *et al.* (2002) observaram a importância na ordem de nascimento no sentido crescente, influenciando negativamente a possibilidade do desenvolvimento de doenças atópicas. Explicam o fato através do aparecimento da tolerância imunológica materna com as gestações subsequentes, além da diminuição das reservas de AG poli-insaturados (n-6) (DEVEREUX *et al.*, 2002).

Crianças nascidas de parto cesário têm maior probabilidade de desenvolver quadros alérgicos, ocorrendo quatro vezes mais chances de ocorrer alergia ao ovo e duas vezes mais chances de APLV do que entre crianças nascidas de parto vaginal, principalmente em filhos de mães alérgicas (NEGELE *et al.*, 2004). A justificativa seria a mudança no tipo de microbiota implantada no intestino do RN (EGGESBO *et al.*, 2005). Naquelas de parto cesário são encontradas mais bactérias hospitalares oportunistas e patogênicas do que entre aquelas de parto vaginal, onde o predomínio é de Lactobacilos em relação aos Clostrídios (EGGESBO *et al.*, 2003; NEGELE *et al.*, 2004).

O tempo de gestação é importante, uma vez que a imaturidade da mucosa intestinal, nos primeiros meses de vida, permite mais facilmente a passagem de macromoléculas, principalmente no RN pré-termo (PT) (CHEHADE *et al.*, 2005; HAMPTON, 1999). Porém, resultados contraditórios são publicados em relação aos prematuros. LIEM *et al.* (2007), em um estudo de base populacional realizado no Canadá, observaram que crianças prematuras e de baixo peso não apresentam maior prevalência de AA quando comparadas às crianças de termo ou nascidas com o peso adequado para a idade. É sugerido pelos autores que a oferta precoce de proteínas sensibilizantes propicia tolerância e não sensibilização.

O trato gastrointestinal possui um sistema imunológico de mucosa imaturo ao nascimento, com quantidade menor de linfócitos na placa de Peyer, necessitando de ação da microbiota intestinal para a sua estimulação e seu desenvolvimento. A colonização bacteriana via oral ocorre rapidamente, sendo influenciada por fatores genéticos, microbiota materna e o tipo do parto (KJELLMAN, 1982).

No trato gastrointestinal, cada ser humano hospeda cerca de 10^{14} /ml bactérias. Existem mais de 500 espécies demonstrando a complexidade do ecossistema (PENDERS *et al.*, 2007). As crianças são inicialmente colonizadas por *Escherichia coli* e *Streptococos*. Os gêneros anaeróbicos *Bacteróides*, *Bifidobactéria* e o *Clostrídio* estabelecem-se no final da primeira semana de vida (KALLIOMAKI *et al.*, 2003). O sucesso na maturação do sistema imunológico da mucosa intestinal como parte mais importante do sistema adaptativo requer estímulo precoce e constante da microbiota local. Essa microbiota modifica-se durante a infância até se tornar mais estável na idade adulta, podendo sofrer alterações de acordo com os hábitos alimentares (CHAPMAN *et al.*, 2004). O número e espécies de bactérias variam ao longo do trato gastrointestinal, onde trocam informações – *crosstalk* – com o hospedeiro, estabelecendo um delicado mecanismo modulador do sistema imunológico (KALLIOMAKI *et al.*, 2003).

É consenso que a microbiota possui importante participação no processo de tolerância oral, observada em experiências com animais mantidos em ambientes isentos de germes, os quais perdem a capacidade de tolerar proteínas alimentares. A mudança nos hábitos relacionados com a higiene ambiental, aventada por STRACHAN (1989), influenciaria a composição da microbiota, modificando a sua relação com o sistema imunológico.

O perfil dos alimentos oferecidos aos RN e a idade da introdução de fórmulas lácteas e alimentos sólidos têm grande importância para a composição da microbiota intestinal quando substituem o leite materno na dieta das crianças (CZERESNIA, 2005; KANKAANPAA *et al.*, 1999). O leite materno é fundamental para a prevenção da AA, pois é um alimento fisiológico do ponto de vista nutricional e imunológico, devendo ser oferecido ao lactente até os seis meses de vida, exclusivamente. Seus componentes oferecem defesas naturais e regulam o sistema imunológico, impedindo a exposição precoce a grandes quantidades de antígenos proteicos alimentares (BEYER *et al.*, 2004; ZEIGER, 2003). O leite materno possui vários componentes bioativos (IgA secretória, glicoconjugados, oligossacarídeos, antioxidantes, AG, glutamina, nucleotídeos, lactoferrina, *transforming growth factor* (TGF) e citocinas) que facilitam o desenvolvimento e amadurecimento do sistema imunológico das crianças, particularmente o do trato gastrointestinal (FRIEDMAN *et al.*, 2005; HOPPU *et al.*, 2001).

As citocinas no leite materno têm função imunoprotetora. A quantidade de TGF- β presente no trato gastrointestinal dos RN é pequena, entretanto, essa deficiência é suprida pelo leite materno que eleva os níveis dessa substância. É conhecida a ação do TGF- β no

processo de tolerância oral, contrabalançando os estímulos pró-inflamatórios. Ele atua na tolerância oral de pequenas quantidades de antígenos proteicos, onde induz a produção de IgA específicas para as principais proteínas sensibilizadoras (β -lactoglobulina, caseína e ovoalbumina) em crianças (HOPPU *et al.*, 2001). O CD-14 solúvel tem função protetora importante. Está presente em grandes quantidades no leite materno e estimula os linfócitos Th1 na resposta contra as bactérias (SILTANEN *et al.*, 2003).

Alguns oligossacarídeos com propriedades prebióticas atuam estimulando a proliferação de Lactobacilos, Bifidobactérias e Escherichia coli não patogênica. Essas bactérias proporcionam, junto ao sistema imunológico intestinal, estímulo aos linfócitos Th1, contrabalançando a ação dos linfócitos Th2 (OBIHARA *et al.*, 2005). Em estudo recente, foi demonstrado que a alteração da relação entre Bifidobactérias e Clostrídios contribui para o aparecimento de doenças alérgicas (HOPPU *et al.*, 2001).

É conhecida a influência que os AG poli-insaturados (n-6) possuem sobre o sistema imunológico, favorecendo um perfil pró-inflamatório. Esses nutrientes podem interferir no desenvolvimento de doenças atópicas. Os AG derivados do ácido linoléico são consumidos com frequência pela população, sendo responsáveis pela produção de eicosanóides como a PGE2 que possui propriedades inflamatórias importantes (HOPPU *et al.*, 2001; KANKAANPAA *et al.*, 1999). Porém, estudos recentes observaram que essa mesma prostaglandina pode inibir a resposta inflamatória, diminuindo a proliferação de linfócitos B (HOPPU *et al.*, 2001; KANKAANPAA *et al.*, 1999). Ainda nessa linha de raciocínio, é possível que a PGE2 suprima a proliferação de células linfocitárias T antígenos específicas no tecido linfóide, associado do trato gastrointestinal. Inibe as citocinas produzidas pelas células linfocitárias T *helper* estimulando IL-10 e TGF- β , apontando para uma complexidade de ações e a necessidade de uma maior compreensão sobre o funcionamento desse mecanismo (HOPPU *et al.*, 2001; KANKAANPAA *et al.*, 1999).

Os AG poli-insaturados (n-3) produzem eicosanóides com menor ação biológica. Eles utilizam as enzimas ciclo e lipo-oxigenase, favorecendo uma diminuição na produção de eicosanóides provenientes do ácido aracdônico e permitindo a diminuição da liberação desse ácido das membranas fosfolipídicas (HOPPU *et al.*, 2001; KANKAANPAA *et al.*, 1999). Recentemente, a permeabilidade excessiva do epitélio intestinal, fenômeno encontrado na AA, foi associada à quebra do equilíbrio na composição dos AG das membranas de células intestinais (KANKAANPAA *et al.*, 1999).

2.3 Hipótese da Higiene

Dois fatos ajudaram a entender o aumento do número de casos de AA nas últimas décadas: 1) o maior conhecimento da doença permitindo o desenvolvimento de novas estratégias para o seu diagnóstico laboratorial, principalmente para os casos mediados por IgE; e 2) a descoberta de fatores ambientais que influenciam o aparecimento de doenças atópicas (SAMPSON, 2004; SPERGEL *et al.*, 2002).

Para explicar a interferência dos fatores ambientais no aumento dos casos de AA, STRACHAN (1989) propôs uma hipótese, intitulada hipótese da higiene, onde o tipo de estímulo ao sistema imunológico da criança, no primeiro ano de vida, é fundamental para determinar o perfil predominante da sua resposta (RAUTAVA *et al.*, 2004). Uma menor exposição aos agentes infecciosos permite que o padrão fetal de resposta imunológica (perfil Th2) persista, propiciando o aparecimento das doenças atópicas (RAUTAVA *et al.*, 2004). Entretanto, essa hipótese não é aceita sem críticas pela comunidade científica, já que não explica de forma satisfatória todas as situações relacionadas ao desenvolvimento das doenças alérgicas e autoimunes.

O aumento na incidência das doenças alérgicas foi detectado em torno de 1950, tendência que continua nos dias atuais. Durante o mesmo período, observou-se um declínio na incidência das doenças infecciosas nos países industrializados (CZERESNIA, 2005). A melhoria socioeconômica e das condições de higiene da população ocidental aparenta estar relacionada com esse fenômeno. (ver isso)

É observada uma associação entre a utilização de antibiótico nos primeiros doze meses de vida e um maior risco para desenvolver asma e outras doenças alérgicas. Estudo recente corrobora com essa afirmação. Quando antibióticos foram utilizados nos primeiros seis meses de vida, verificou-se o aumento no número de casos de doenças alérgicas nas crianças quando comparadas com o grupo que não recebeu antibiótico (NEGELE *et al.*, 2004). É possível que aconteça mais frequentemente naquelas com predisposição genética para doenças atópicas do que em crianças sem história familiar de atopia.

A presença de aditivos antimicrobianos nos alimentos, maior cobertura de vacinação e menor exposição aos fatores ambientais rurais também são relacionados como possíveis fatores causais associados ao aumento do número de casos de alergia (MARTINEZ, 2001).

Dentre os quadros infecciosos associados com o aparecimento de doenças atópicas, é referido que a infecção pelo sarampo possui associação inversa com a sensibilização aos antígenos. Entretanto, alguns autores referem que a baixa prevalência de doenças atópicas

em crianças que contraíram essa doença estaria relacionada com uma alta taxa de letalidade nesse grupo e não pela forma de transmissão do vírus (respiratória). O motivo dessa alta letalidade ainda é desconhecido (BAGER *et al.*, 2002; CAMPBELL, 1996; PAUNIO, 2000; RAUTAVA *et al.*, 2005; SHAHEEN *et al.*, 1996). Em soldados italianos, foi observada uma relação inversa entre sorologia positiva para o vírus da hepatite A, *Helicobacter pylori* e *Toxoplasma gondii* e atopia. Esses agentes infecciosos têm transmissão fecal oral. Os vírus da caxumba, varicela e rubéola que apresentam transmissão através das vias aéreas não possuem associação com atopia. Essas informações sugerem que a melhoria nas condições sanitárias e de higiene pode influenciar no aparecimento das doenças atópicas (MATRICARDI, 1997; MATRICARDI *et al.*, 2000).

A vacina contra a tuberculose é citada por possuir um importante efeito imunomodulador desviando o perfil da resposta alérgica na direção dos linfócitos Th1, o que levaria a uma diminuição da prevalência da doença atópica (RAUTAVA *et al.*, 2004). Para corroborar essa observação, seria esperada uma forte diferença na prevalência das doenças alérgicas entre a Finlândia e a Suécia. Na primeira, praticamente toda a população é vacinada com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) e, na segunda, ela não é obrigatória. Entretanto, nesses países, a prevalência para doenças atópicas é semelhante (RAUTAVA *et al.*, 2004). Fato interessante acontece em países subdesenvolvidos onde a prevalência da doença pelo Bacilo de Koch ainda é elevada. Foi observada, em um trabalho multicêntrico realizado na Argentina e Tailândia, uma taxa mais baixa de atopia no grupo com doença por *Mycobacterium tuberculosis* do que no grupo sem a doença em atividade (MUNGAN *et al.*, 2001).

Apesar de ser atribuída à vacinação em grande escala da população a responsabilidade pela diminuição do número de casos de doenças infecciosas na faixa etária infantil, com consequente aumento dos casos de alergia (MARTINEZ *et al.*, 2001), acreditam que não seja esse o principal motivo, mas sim a falta de exposição da criança aos fatores ambientais rurais.

Nas infestações helmínticas, ocorre o estímulo dos linfócitos Th2. O controle das parasitoses intestinais na população de países em desenvolvimento implicou diminuição nos valores séricos de IgE total, porém aumentaram as reações cutâneas alérgicas, desencadeadas por aeroalérgenos (ARAUJO *et al.*, 2004; MATRICARDI *et al.*, 2000; RAUTAVA *et al.*, 2004). Verifica-se que o equilíbrio entre os linfócitos Th1/Th2 apenas não explica o aumento do número de quadros alérgicos. O mecanismo fisiopatológico

ainda não está completamente esclarecido, contudo é sugerido que a IL-10 possui participação na inibição do processo inflamatório desencadeado pelos linfócitos Th2 (ARAUJO *et al.*, 2004). O reforço dessa afirmação é demonstrado pela observação de que o aumento na produção de IL-10 e diminuição da IL-4 nos pacientes com infestação por helmintos estão relacionados ao aparecimento de quadros de asma grave após a realização de tratamento antiparasitário (ARAUJO *et al.*, 2004).

2.4 Alimentação: qual a sua importância?

Especula-se que mudanças nos hábitos alimentares, principalmente nos primeiros anos de vida, influenciariam no desenvolvimento de doenças atópicas. NOVAK *et al.* (2005) destacam a expressão “Você é o que você come?” e revisam a literatura em busca de dados que justifiquem a hipótese de que o aumento dessas doenças ocorre devido à mudança no padrão da dieta consumida, principalmente nos países ocidentais. Ressaltam ainda que o déficit no aporte de nutrientes na dieta infantil contribui para mudanças na característica de resposta imunológica.

CUNNINGHAM *et al.* (2005) reforçam que a deficiência na oferta de alguns nutrientes para a criança modifica o sistema imunológico. A má nutrição infantil pode ter início ainda intraútero em momentos críticos da gestação. Após o nascimento, quando acontece de forma crônica, propicia deficiência imunológica, afetando mais a resposta celular do que a humoral, diminuindo a população de células com função de defesa no organismo e aumentando as substâncias pró-inflamatórias. Ocorre alteração na estrutura e função do timo, levando à diminuição na memória das células T. A diminuição do leucotrieno, citocina que estimula a acumulação e a ação das células fagocitárias, permite que as bactérias não sejam englobadas e mortas (CUNNINGHAM *et al.*, 2005). A desnutrição primária caracterizada por marasmo e kwashiorkor também está relacionada à deficiência das vitaminas A, E, B6, além de folato, zinco, ferro e selênio que são elementos importantes para um adequado funcionamento do sistema imunológico (CUNNINGHAM *et al.* 2005; FERNANDES, 1989).

Por outro lado, o sobrepeso e a obesidade também influenciam o sistema imunológico. A leptina, um hormônio controlador da saciedade, que apresenta função reguladora imunológica *citocina-like*, e a grelina, o ligante natural para os receptores secretagogos do hormônio do crescimento na glândula pituitária, modulam o sistema imunológico (FERNANDES, 1989). Alguns adipócitos estão localizados anatomicamente

em associação com linfonodos. Nos linfonodos, os linfócitos e as células dendríticas adquirem os seus AG dos adipócitos por contiguidade. A quantidade e composição dos AG absorvidos promovem alterações imunológicas, ocorrendo exacerbação da resposta inflamatória quando existe uma maior presença de AG poli-insaturados (n-6) e atenuação quando estão presentes os poli-insaturados (n-3) (POND, 2005).

DEVEREUX *et al.* (2005) chamam a atenção para o papel das vitaminas no tocante à ocorrência das doenças alérgicas. A vitamina C tem capacidade antioxidante intra e extracelular limpando os radicais livres de oxigênio e também impedindo a secreção de ânions superóxidos pelos macrófagos. Promove ainda a produção de citocinas e aumenta a eficácia da fagocitose (POND, 2005, DEVEREUX *et al.*, 2005). É referida melhora na função pulmonar com a sua ingestão diária (DEVEREUX *et al.*, 2005). A vitamina E é um forte antioxidante e oferece suporte para a resposta dos monócitos e macrófagos, além de influenciar os linfócitos T, promovendo uma regulação negativa da PGE2. É a principal substância na defesa das membranas celulares contra as lesões oxidativas, sendo observada uma relação inversamente proporcional à quantidade ingerida dessa vitamina, sensibilização atópica e o desenvolvimento de asma (DEVEREUX *et al.*, 2005; FERNANDES, 1989). A vitamina A composta por retinol e carotenóides também possui forte ação antioxidante, protege a mucosa respiratória e está associada com a melhora da função pulmonar e diminuição na frequência dos quadros de asma, tendo influência semelhante em outras doenças atópicas (DEVEREUX *et al.*, 2005). O selênio é um importante componente do sistema antioxidante, podendo a sua ausência afetar a função dos leucócitos e células NK, permitindo um aumento da agressividade dos vírus (CUNNINGHAM *et al.*, 2005).

Concomitante ao aumento das doenças alérgicas, observa-se uma diminuição na ingestão de frutas e vegetais, fontes importantes de vitaminas e microelementos, principalmente na faixa etária infantil. Esse fato está mais bem relacionado, segundo o estudo de BERE *et al.* (2005), a um menor acesso a esses alimentos nos locais de convívio das crianças, do que a uma maior oferta de alimentos industrializados.

À medida que o conhecimento sobre o mecanismo de ação dos alimentos em relação às mais diversas funções do corpo humano é elucidado, destacam-se suas influências sobre o sistema imunológico. Uma dieta balanceada propicia equilíbrio à resposta imunológica. É possível que a resposta seja sim à pergunta "Você é o que você come?", sugerindo que os alimentos, quando associados aos outros fatores etiológicos, podem ser responsáveis pelo aumento do número de casos das doenças atópicas.

2.5 Alergia alimentar – particularidades da Alergia à Proteína do Leite de Vaca

Estima-se que 2,5% das crianças menores de três anos de idade são portadoras de APLV, sendo mais frequente no primeiro ano de vida (SAMPSON, 2004; SPERGEL *et al.*, 2002). A reação adversa imunologicamente mediada à proteína do leite de vaca pode acontecer por ambos os mecanismos imunológicos, IgE e não IgE. É possível investigar os quadros clínicos IgE, mediados através de exames complementares como os testes cutâneos com alimentos *in natura* ou com extratos industrializados e padronizados ou ainda através da dosagem no sangue das IgE específicas para as proteínas do leite de vaca. O diagnóstico é mais difícil nas reações não IgE mediadas, onde as manifestações clínicas ocorrem mais tardiamente em relação à ingestão do alimento, geralmente após quatro horas da exposição ao antígeno desencadeador, podendo, às vezes, só se apresentar após dias ou semanas.

A APLV acontece com maior frequência em uma faixa etária onde os sintomas de outras doenças podem confundir o diagnóstico. Diarréia infecciosa de curso persistente, diarréia crônica inespecífica da infância, regurgitação infantil e a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) possuem como principais sintomas os gastrintestinais. Também na APLV, os principais sintomas são relacionados com esse sistema (CANANI *et al.*, 2007; DUPONT, 2001). Isso chama a atenção para a importância do diagnóstico diferencial nessa faixa etária. O mecanismo fisiopatológico ainda não está bem esclarecido, sabendo-se que existe o envolvimento de células linfocitárias T. Esse fato dificulta o desenvolvimento de métodos diagnósticos complementares (BISCHOFF *et al.*, 2005).

A APLV possui uma história natural característica em comparação com a alergia a outras proteínas alimentares. É mais comum no primeiro ano de vida, uma vez que é uma das primeiras proteínas a serem introduzidas na alimentação infantil. Aos três anos de idade, cerca de 70% das crianças demonstram tolerância (CARROCCIO *et al.*, 2000). As outras proteínas alimentares também sensibilizam em idades menores, porém em menor frequência e tendem a persistir ao longo dos anos. Na APLV, as crianças que apresentam reação mediada por IgE tendem a permanecer sintomáticas por mais tempo, quando comparadas àquelas com reação não IgE mediada (CARROCCIO *et al.*, 2000). É provável que o restabelecimento de um estado de tolerância às proteínas do leite de vaca em crianças se deva à participação do sistema imunológico inato que não propicia o desenvolvimento de memória imunológica.

Os principais sintomas na APLV IgE mediada são prurido, urticária e broncoespasmo, além de quadros anafiláticos. Enquanto os não IgE mediados são diarreia, dor abdominal, constipação e falta de ganho ponderal. Lesões cutâneas relacionadas com dermatite atópica (DA) apresentam exacerbações em quadros onde ocorre a reação alérgica à proteína do alimento (SCHADE *et al.*, 2000).

A obtenção de uma história clínica detalhada, procurando estabelecer uma relação causal entre a introdução do alimento suspeito e o aparecimento dos sintomas é uma etapa importante no diagnóstico da AA. A elaboração de um diário alimentar para facilitar a identificação da relação causa-efeito ajuda no diagnóstico (BUSH, 2008). Contudo, na maior parte dos casos, não é suficiente, sendo necessário à realização de métodos complementares que auxiliem na definição do quadro.

VENTER *et al.* (2006), em um estudo de base populacional realizado na Inglaterra com crianças de até seis anos de idade, encontraram como principais proteínas causadoras de AA, as do leite de vaca (LV). Diversos autores relatam que essas proteínas são as principais desencadeadoras da AA nesta faixa etária, independente da área geográfica onde o estudo foi realizado (CANANI *et al.*, 2007; SICHIRER *et al.*, 2006; VENTER *et al.*, 2006).

O diagnóstico da AA é complexo. As reações mediadas por IgE podem ser detectadas através de testes cutâneos e sorológicos. O SPT, a dosagem de IgE específica e, mais recentemente, o *microarray* são métodos complementares utilizados na investigação desses quadros (MEHL *et al.*, 2006). Esses métodos possuem limitações técnicas que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. É importante diferenciar a sensibilização ao alimento da intolerância clínica, uma vez que a positividade do teste não significa necessariamente a existência de alergia ao alimento (LIDHOLM *et al.*, 2006).

Atualmente, não existe um exame diagnóstico que apresente boa sensibilidade e especificidade para ser utilizado nos quadros suspeitos de reação não IgE mediada. Em situações com sintomatologia não IgE mediada, é utilizado na prática clínica o teste terapêutico com a dieta de exclusão, porém quando mal empregada ou utilizada excessivamente pode acarretar prejuízo ao crescimento e desenvolvimento da criança. O APT é citado como uma alternativa para o refinamento diagnóstico da AA não mediada por IgE. Os resultados se mostraram promissores em crianças cuja manifestação clínica foi a DA (FOGG *et al.*, 2006; LIDHOLM *et al.*, 2006; MEHL *et al.*, 2006;

NIGGEMANN, 2002) e de pouca ajuda nos casos onde elas são predominantemente gastrintestinais (MEHL *et al.*, 2006; NIGGEMANN *et al.*, 2005).

Os métodos complementares utilizados na investigação diagnóstica da AA, de modo particular os testes cutâneos, não devem ser indicados de forma indiscriminada ou isoladamente (NIGGEMANN *et al.*, 2005). A forma de apresentação clínica e o provável mecanismo fisiopatológico devem nortear a investigação. O desencadeamento duplo cego placebo controlado (DDCPC) é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da APLV e das outras proteínas alimentares (BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004). No entanto, o método mais utilizado para o desencadeamento oral com o alimento é o aberto. Apresenta resultados semelhantes ao DDCPC em crianças menores de três anos de idade (BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004). O seguimento após a realização do desencadeamento deve ser realizado por até 30 dias, durante os quais serão observadas as reações tardias.

2.6 Considerações acerca dos dados teóricos

A AA decorre de uma maior vulnerabilidade genética associada a fatores ambientais que modulam o sistema imunológico intestinal. O aleitamento materno tem participação importante na prevenção dessa doença, já que possui características nutricionais e imunológicas adequadas a um desenvolvimento saudável da criança e evita o contato do trato gastrintestinal ainda imaturo com proteínas alimentares sensibilizantes. O perfil de nutrientes oferecidos na dieta das crianças após o desmame ocupa um lugar de destaque na prevenção da doença alérgica.

O diagnóstico da AA é complexo, devendo ser norteadado pela história clínica que indicará o método complementar diagnóstico que deverá ser utilizado. A proteína do LV é a principal desencadeadora de AA em crianças. A sintomatologia mais frequentemente encontrada é a gastrintestinal. Na ausência de métodos complementares que possuam uma boa acurácia, o DDCCP continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de AA. Entretanto, o desencadeamento oral aberto é o mais bem utilizado, possuindo resultados semelhantes ao padrão ouro quando utilizado em crianças menores de três anos de idade.

3. MÉTODO

3. MÉTODO

3.1 Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), hospital com nível de atendimento terciário, no período de maio de 2006 a dezembro de 2007. Foram os **CASOS** coletados no Ambulatório de Alergia e Imunologia do Serviço de Pediatria do HC-UFPE e os **CONTROLES** nos Ambulatórios de Puericultura e Pediatria do mesmo hospital.

3.2 Desenho de Estudo

Realizado um estudo do tipo caso-controle, onde os **CASOS** foram crianças que apresentaram *skin prick test* (SPT) e *atopy patch test* (APT) positivos para o mesmo alérgeno ou o desencadeamento oral, aberto e positivo para o alimento suspeito. Os **CONTROLES** foram definidos como a criança do ambulatório de pediatria ou puericultura do mesmo sexo e idade do **CASO**, porém sem história de AA. A partir das informações obtidas com os resultados dos desencadeamentos orais abertos, desenvolveu-se um estudo comparativo entre os **CASOS**, crianças com desencadeamento oral aberto positivo e um grupo de comparação, crianças com desencadeamento oral aberto negativo.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas no grupo de CASO crianças na faixa etária de um a cinco anos de idade com diagnóstico de AA e, no grupo CONTROLE, crianças que não apresentavam história compatível com alergia em geral e em particular alergia alimentar na mesma faixa etária. Essas crianças foram acompanhadas pela mãe biológica.

3.4 Estimativa do Tamanho Amostral

A amostra foi estimada, utilizando-se o programa *Statcalc* do *software* EPI-INFO, versão 6.04, a partir dos seguintes parâmetros: Intervalo de Confiança (IC) de 95%, *Power* de 80%, OR de 2,5, proporção de 1:1 entre casos e controles, considerando-se as exposições (tipo de parto, tempo de aleitamento materno, idade do desmame). Obteve-se um total de 236 crianças (118 casos e 118 controles).

3.5 Variáveis do Estudo

3.5.1 Variável dependente

Presença ou ausência de AA

3.5.1.1 Variáveis para definição do CASO

Skin Prick test (SPT) - Presença no SPT de pápula ≥ 3 mm em relação ao controle negativo para alfactoalbumina, betalactoglobulina, caseína, clara de ovo, gema de ovo, trigo e amendoim - **Positivo e Negativo**

Atopy Patch Test (APT) - Presença no APT de pelo menos eritema + edema no local de aplicação do extrato alimentar (leite de vaca, clara de ovo, gema de ovo, trigo e amendoim) após 96h - **Positivo e Negativo**

Desencadeamento oral aberto - Presença de urticária, angioedema, broncoespasmo, choque, vômitos, dor abdominal, exacerbação de lesões cutâneas de DA, diarreia, constipação, distensão abdominal, sangramento intestinal após o desencadeamento - **Positivo e Negativo.**

3.5.2 Variáveis independentes

3.5.2.1 - Variáveis para caracterização da amostra

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Procedência da criança	Local de origem da criança	Recife; RMR; Interior; Outros
Sexo		Masculino e Feminino
Escolaridade materna	Série que a mãe cursou	Até a 4ª série; Da 4ª a 8ª série; 2º grau; Superior; Não estudou
Número de cômodos	Quantidade de cômodos existente na casa da criança.	Contínua
Número de pessoas	Quantidade de pessoas que moram na casa da criança.	Contínua

3.5.2.2 Variáveis relacionadas à criança

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Tipo de parto	Modalidade de parto	Transpelviano; Cesário; Não sabe informar.
Antibiótico 1º ano de vida	Utilização de antibiótico no primeiro ano de vida	Sim; Não; Não lembra
Internação hospitalar	Ocorrência de internação hospitalar da criança no 1º ano de vida.	Sim; Não; Não lembra
Antecedente familiar de atopia	Parente em primeiro grau (mãe e pai) com história de asma ou rinite.	Sim e Não
Tempo de aleitamento materno	Idade em meses que a criança foi amamentada.	Contínua
Alimentos ricos em vitamina A	Ingestão de alimentos ricos em vitamina A pela criança e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente: De 0-6m $\geq 400\text{mcg}/\text{dia}^{**}$; De 7-12m $\geq 500\text{mcg}/\text{dia}^{**}$; De 1-3anos $\geq 300\text{mcg}/\text{dia}^{*}$; De 4-8anos $\geq 400\text{mcg}/\text{dia}^{*}$
Alimentos ricos em vitamina C	Ingestão de alimentos ricos em vitamina C pela criança durante e o seu quantitativo	Quantidade suficiente: De 0-6m $\geq 40\text{mg}/\text{dia}^{**}$; De 7-12m $\geq 50\text{mg}/\text{dia}^{**}$; De 1-3anos $\geq 15\text{mg}/\text{dia}^{*}$; De 4-8anos $\geq 25\text{mg}/\text{dia}^{*}$
Alimentos ricos em vitamina E	Ingestão de alimentos ricos em vitamina E pela criança e o seu quantitativo	Quantidade suficiente: De 0-6m $\geq 4\text{mg}/\text{dia}^{**}$; De 7-12m $\geq 5\text{mg}/\text{dia}^{**}$; De 1-3anos $\geq 6\text{mg}/\text{dia}^{*}$; De 4-8anos $\geq 7\text{mg}/\text{dia}^{*}$
Alimentos ricos em Selênio	Ingestão de alimentos ricos em Selênio pela criança e o seu quantitativo	Quantidade suficiente: De 0-6m $\geq 15\text{mcg}/\text{dia}^{**}$; De 7-12m $\geq 20\text{mcg}/\text{dia}^{**}$; De 1-3anos $\geq 20\text{mcg}/\text{dia}^{*}$; De 4-8anos $\geq 30\text{mcg}/\text{dia}^{*}$

Alimentos ricos em ácido graxo poli-insaturado n-6.	Ingestão de alimentos ricos em AG poli-insaturados n-6 pela criança e o seu quantitativo	Quantidade suficiente:** De 0-6m $\geq 4,4\text{g/dia}$; De 7-12m $\geq 4,6\text{g/dia}$; De 1-3anos $\geq 7\text{g/dia}$; De 4-8anos $\geq 10\text{g/dia}$
Alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados n-3	Ingestão de alimentos ricos em AG poli-insaturados n-3 pela criança e o seu quantitativo	Quantidade suficiente:** De 0-6m $\geq 0,5\text{g/dia}$; De 7-12m $\geq 0,5\text{g/dia}$; De 1-3anos $\geq 0,7\text{g/dia}$; De 4-8anos $\geq 0,9\text{g/dia}$

*RDA - Recommended Dietary Allowance **AI – Adequate Intake

3.5.2.3 Variáveis relacionadas às mães da criança

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Infeções durante a gestação	Quadros infecciosos durante o período gestacional.	ITU, Corrimento vaginal, Outro; Nenhum
Alimentos ricos em vitamina A	Ingestão de alimentos ricos em vitamina A pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:* $\geq 700\text{mcg/dia}$
Alimentos ricos em vitamina C	Ingestão de alimentos ricos em vitamina C pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:* $\geq 75\text{mg/dia}$
Alimentos ricos em vitamina E	Ingestão de alimentos ricos em vitamina E pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:* $\geq 15\text{mg/dia}$
Alimentos ricos em Selênio	Ingestão de alimentos ricos em Selênio pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:* $\geq 55\text{mcg/dia}$
Alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados n-6	Ingestão de alimentos ricos em AG poli-insaturados n-6 pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:** $\geq 12\text{g/dia}$
Alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados n-3	Ingestão de alimentos ricos em AG poli-insaturados n-3 pela genitora da criança durante a gestação e o seu quantitativo.	Quantidade suficiente:** $\geq 1,1\text{g/dia}$

*RDA - Recommended Dietary Allowance **AI – Adequate Intake

3.6 Operacionalização do Estudo e Equipe de Trabalho

Os pacientes encaminhados pelos centros pediátricos com suspeita de AA foram agendados para comparecerem ao Ambulatório de Alergia e Imunologia em Pediatria do HC-UFPE. As genitoras foram submetidas a uma entrevista com um questionário de triagem (Apêndice 1) aplicado por estudantes de medicina adequadamente treinadas, participantes do Programa Institucional de Iniciação Científica (PIBIC) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/PROPESQ/UFPE). Quando a história clínica se mostrava compatível com AA, a genitora era convidada a participar da pesquisa sendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2), fornecido o número do projeto para a criança e aberto um prontuário no HC-UFPE. Em seguida, a genitora respondeu a um segundo questionário contendo as variáveis de exposição (Apêndice 3), e a criança realizou os exames complementares.

O primeiro exame complementar realizado foi o Teste de contato de leitura tardia (*atopy patch test* - APT) e, em seguida, o Teste cutâneo de resposta imediata (*skin prick test* - SPT). O retorno da criança foi agendado e, nesta ocasião, a genitora respondeu ao questionário de frequência alimentar (QFA) (Apêndice 4), aplicado por estudantes da graduação do Curso de Nutrição participantes do PIBIC, devidamente treinadas e sob a supervisão de uma docente do Curso de Nutrição. A avaliação dietética foi realizada em todas as crianças participantes e suas genitoras.

Posteriormente, foi realizada a coleta de amostra de sangue dos pacientes para a dosagem de IgE total e das IgE específicas para as proteínas alimentares estudadas. Novo retorno foi agendado após 48h, quando foi realizada a segunda leitura do APT.

As crianças que apresentaram a concordância positiva nos resultados do APT e do SPT para a mesma proteína foram consideradas casos de AA. Quando não ocorreu a concordância positiva, as crianças foram encaminhadas para a realização do desencadeamento oral e aberto com a proteína suspeita (Fluxograma Projeto – Apêndice 5).

A provocação oral com o alimento foi agendada para a Enfermaria de Pediatria do HC-UFPE, sendo a criança submetida à dieta de exclusão da proteína suspeita por um

período de quatro semanas, além de retirar as medicações anti-histamínicas e para asma cerca de 72h antes do desencadeamento. As crianças foram internadas no período da manhã no sistema de *day clinic*. Os seguintes procedimentos foram estabelecidos: realização de exame físico antes do início do desencadeamento para verificar a ausência de sintomas agudos e estabelecer o estado basal de saúde; informar ao serviço de Nutrição do HC-UFPE quantas crianças e quais os alimentos seriam testados; verificação dos medicamentos e aparelhos para um adequado suporte de vida.

O desencadeamento teve a duração de 90 minutos, e os sintomas objetivos foram registrados em ficha individual com a criança sendo avaliada durante o procedimento. O mesmo foi suspenso sempre que uma reação IgE mediada aconteceu. Ao término da provocação oral, a criança permaneceu no hospital em observação por um período de quatro horas. Aquelas que não apresentaram intercorrências receberam alta hospitalar. Foram agendadas para retornos de controle após sete, 14 e 28 dias. Aquelas que apresentaram sintomatologia IgE mediada permaneceram internadas para observação e só receberam alta após a ausência de sintomas. As crianças com respostas positivas foram consideradas casos de AA (Fluxograma Desencadeamento Oral – Apêndice 6).

3.6.1 Teste cutâneo de resposta imediata (*skin prick test* - SPT)

Utilizados extratos padronizados (IPI-ASAC, São Paulo, Brasil®) de alfa lactoalbumina, betalactoglobulina, caseína, gema de ovo, clara de ovo, trigo e amendoim para a realização do SPT. Foram realizadas leituras duplas independentes pelo médico pesquisador principal e por outro médico com experiência pertencente ao ambulatório de Alergia e Imunologia em Pediatria. Ocorrendo discordância nos tamanhos das pápulas, aplicou-se a média aritmética encontrada. Uma gota de antígeno é aplicada sobre a pele. Faz-se passar uma agulha ou lanceta através desta gota e se provoca a ruptura da camada mais superficial da pele. A leitura do resultado deve ser feita entre oito e dez minutos para a histamina e após 15 a 20 minutos para os alérgenos. Devem ser registrados a média (em mm) dos maiores e menores diâmetros da pápula e do eritema - anotar o diâmetro maior (em mm) e o diâmetro perpendicular no ponto médio do maior; somar e dividir por dois. Este é o valor em mm a ser registrado. Foram considerados positivos os exames que, após 20 minutos, apresentaram pápulas ≥ 3 mm de diâmetro em relação ao controle negativo.

3.6.2 Teste de contato de leitura tardia (*atopy patch test* - APT)

Realizado APT com extratos não padronizados. Foram utilizados leite de vaca em pó com 3,5% de gordura, clara de ovo *in natura*, gema de ovo *in natura*, farinha de trigo e amendoim *in natura* triturado e peneirado. Todos os extratos possuíam 4g de proteína. Vaselina pura foi testada como controle negativo e utilizada como veículo para os alimentos. Os extratos foram colocados em contato com a região dorsal do tórax, utilizando-se papel filtro com 1cm² de tamanho, fixados com fita hipoalergênica (Micropore®). A primeira leitura foi realizada após 72h da fixação, 20 minutos após a retirada da fita hipoalergênica com o papel filtro. A segunda leitura aconteceu 48h após a primeira. Todas as leituras foram realizadas de forma dupla e independente pelo médico pesquisador principal e por outro médico do ambulatório de Alergia e Imunologia em Pediatria, considerados positivos os testes que apresentaram no mínimo reação de hiperemia associada a edema palpável no local de aplicação do extrato.

3.6.3 Dosagem de IgE específica

As IgE específicas foram avaliadas segundo a técnica do ImmunoCAP™ 100® (PHADIA, Uppsala, Sweden). Considerados positivos os pacientes $\geq$ classe 1 (0,35-0,7kU/L), foram dosadas as IgE específicas para alfa lactoalbumina, betalactoglobulina, caseína, gema de ovo, clara de ovo, trigo e amendoim.

3.6.4 Avaliação Dietética

A avaliação dietética foi realizada em todas as crianças participantes e suas genitoras. Teve como objetivo estimar o consumo alimentar da mãe da criança em estudo durante o período da sua gestação e da criança durante o primeiro ano de vida. O preenchimento dos inquéritos foi realizado por duas estudantes da graduação em Nutrição, adequadamente habilitadas e treinadas. Foram utilizados dois tipos de QFAs. O QFA utilizado para as mães foi desenvolvido e validado por FURLAN-VIEBIG e PASTOR-VALERO (2004). O questionário é composto por 98 itens, sendo adotadas as seguintes categorias de resposta: Nunca, $<$ ou = 1 vez por mês, 1 vez por semana, 2-4 vezes por semana, 1 vez ao dia, e 2 ou mais vezes ao dia. Para as crianças, a avaliação dietética foi realizada com a aplicação do QFA, desenvolvido por COLUCCI (2004) para a análise da dieta habitual de crianças dos dois aos cinco anos de idade. Para esse estudo em

particular, esses dois QFAs foram modificados com a finalidade de se adequarem melhor aos objetivos propostos.

3.6.5 Desencadeamento oral – provocação aberta

A técnica foi realizada segundo Isolauri. A administração aconteceu em intervalos de 15 minutos por cerca de 90 minutos (dividindo a dose total em porções de 5%, 10%, 15%, 20%, 25% e 25% a cada 15 minutos). Retornos para controle aconteceram com sete, 14 e 28 dias, quando os seguintes sinais e sintomas relatados pelos acompanhantes foram pesquisados: vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal, alterações cutâneas e manifestações respiratórias.

Os seguintes alimentos foram testados: leite de vaca - leite de vaca em pó com 3,5% de gordura; gema de ovo – gema *in natura*, cozida; clara de ovo – ovoalbumina pura em pó; amendoim – paçoca de amendoim; trigo – farinha de trigo. Teve o seu preparo de forma que fossem oferecidas 4g de proteína em 100ml de volume durante a realização do teste.

3.7 Análise Estatística e Banco de Dados

A análise estatística foi realizada através do programa EPI-INFO, versão 6.04, onde foram verificadas as associações entre as variáveis de exposição e a presença de AA. Foi realizada análise univariada, utilizando-se o teste do qui-quadrado para calcular o valor de *p* e o intervalo de confiança de 95% (IC-95%).

A análise do valor nutricional médio das dietas obtidas através dos QFAs foi realizada através do *software Dietsys* versão 4.0. A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas nos programas EPI-INFO, versão 6.04 e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 11.5 for *Windows* (SPSS Inc., Chicago, USA). As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov Smirnov e aquelas que não obtiveram distribuição normal (vitamina C e vitamina A na dieta das mães) foram convertidas para o seu logaritmo natural e testadas novamente, sendo verificada a normalidade.

Para identificar as variáveis associadas à AA, foi realizada análise de regressão logística, utilizando o *software SPSS*, versão 11.5 for *Windows* (SPSS Inc., Chicago,

USA). As variáveis exploratórias que obtiveram $p < 0,20$ na análise univariada (teste do qui-quadrado), entraram na construção do modelo. A categoria basal para a estimativa do *odds ratio* (OR), ajustado e não ajustado, foi definida como “aquela com o menor risco para AA”. Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% (IC-95%) do OR e o nível de significância de 5%.

3.8 Consentimento e Questões Éticas

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE, protocolo nº 300/2005, CAAE – 1425.0.172.000-05, no dia 07 de dezembro de 2005 (Anexo 1). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, os riscos e benefícios do estudo mediante um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi lido e assinado pelas genitoras (Apêndice 2). Obedeceu-se às diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CNS sobre pesquisa, envolvendo seres humanos. As crianças diagnosticadas que não possuíam seguimento especializado estão em acompanhamento no HC-UFPE.

3.9 Apoio Financeiro

O projeto foi financiado pelo **CNPq** através do **Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/SAS-DAB nº 051/2005**, sob o número de processo: 401969/2005-3, publicado no site desse órgão de fomento no dia 30/11/2005 (Anexo 2).

3.10 Problemas Metodológicos

Após um período inicial do projeto, quando houve uma demanda considerável de crianças que preencheram os critérios de inclusão, os encaminhamentos diminuíram de frequência e não se alcançou o número da amostra estabelecido para o estudo em tempo hábil para conclusão da tese.

O APT foi de difícil execução pela inexistência de extratos industrializados, o que levou à sua preparação no serviço, segundo padronização estabelecida pelo pesquisador. Foram utilizados alimentos *in natura*, sendo a vaselina o veículo. Os extratos foram renovados a cada 30 dias. A colocação da fita hipoalergênica com os extratos foi difícil, muitas vezes pela falta de colaboração dos pacientes (faixa etária de um a cinco anos). O calor também foi um obstáculo. Temperaturas elevadas propiciam sudorese, descolando os extratos e as fitas do corpo, prejudicando o resultado de alguns exames que precisaram ser repetidos.

Os retornos sucessivos do paciente ao hospital implicaram algumas perdas, já que motivos pessoais ou dificuldade financeira sempre ocorriam, e o projeto não previu ajuda para o transporte dos pacientes inclusos.

Houve necessidade de estabelecer uma rotina no hospital para a realização do desencadeamento oral aberto. Em relação à proteína do trigo, aconteceu dificuldade para administrá-la às crianças com APLV.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão apresentados em dois artigos científicos originais, conforme regulamentação do Colegiado da Pós-Graduação de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

- **Artigo 1 - Título:** Fatores de Riscos para Alergia Alimentar em Crianças.

Autores:

COSTA¹, Aldo José Fernandes; CABRAL¹, Poliana Coelho; MOTTA¹, Maria Eugênia Faria Almeida; SILVA¹, Maria Anielly; OLIVEIRA, Lucélia Maria Barbosa de; SARINHO¹, Emanuel Sávio Cavalcanti e SILVA¹, Gisélia Pontes da.

¹Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Submetido ao *European Journal of Pediatrics* – ainda em processo de submissão (Apêndice 7).

- **Artigo 2 - Título:** Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?

Autores:

COSTA¹, Aldo José Fernandes; SARINHO¹, Emanuel Sávio Cavalcanti; MOTTA¹, Maria Eugênia Farias Almeida; GOMES¹, Priscila Nogueira; MELO¹, Sabrina Maria de Oliveira de e SILVA¹, Giselia Alves Pontes da

¹Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Submetido ao *Pediatrics Allergy and Immunology* – ainda em processo de submissão (Apêndice 8).

➤ **ARTIGO 1**

“Fatores de Riscos para Alergia
Alimentar em Crianças”

Título: Fatores de Riscos para Alergia Alimentar em Crianças.

Título abreviado: Fatores de Riscos para AA.

Autores:

Aldo José Fernandes Costa¹, Poliana Coelho Cabral¹, Maria Eugênia Faria Almeida Motta¹, Claudileide Sá Silva¹, Maria Anielly Silva¹, Lucélia Maria Barbosa de Oliveira¹, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹, Giselia Alves Pontes da Silva¹

1 - Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – CCS-UFPE.

Autor responsável correspondência e pré-publicação:

Aldo José Fernandes Costa

E-mail: aldojfcosta@gmail.com

Fone: 55-81-9632-8780

Av. Domingos Ferreira, 2842 / 1002 – Ed. Torre Madrid Residence

Boa Viagem

Recife-PE

CEP: 51020-030

RESUMO:

Alergia alimentar (AA) afeta de 2% a 6% das crianças abaixo de cinco anos de idade. Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar o aumento do número de casos nos últimos anos. Chama-se a atenção para a importância da vulnerabilidade genética associada aos fatores de risco ambientais na gênese do processo alérgico. Este estudo teve como objetivo avaliar a participação de fatores de risco ambientais no desenvolvimento da AA em crianças na faixa etária de um a cinco anos de idade com manifestações clínicas predominantemente gastrintestinais. O estudo foi do tipo caso-controle, onde os casos foram crianças que apresentaram *skin prick test* (SPT) e *atopy patch test* (APT) positivos para o mesmo alérgeno ou desencadeamento oral aberto positivo para o alimento suspeito. Foram recrutadas 192 crianças, sendo que 93 (48,44%) preencheram os critérios diagnósticos de AA (casos). Para controle foram selecionadas crianças assintomáticas do mesmo sexo e faixa etária. Na análise univariada, o número de cômodos na casa, número de pessoas residentes, infecção no período gestacional, o tipo de parto, utilização de antibiótico e internação hospitalar no 1º ano de vida e aleitamento materno mostraram associação com AA. Na análise de regressão logística, apresentaram associação significativa o número de cômodos na casa (OR=2,29), infecção no período gestacional (OR=0,38) e internação no 1º ano de vida (OR=0,40). Conclui-se que os fatores ambientais estão associados à ocorrência da doença. Nos casos onde as manifestações clínicas são predominantemente gastrintestinais, os fatores que interferem na microbiota aparentam ter um papel mais importante.

Palavras chave: alergia alimentar, fatores de risco, criança, microbiota

Abreviações:

AA – alergia alimentar

SPT - *skin prick test*

APT - *atopy patch test*

Introdução

Alergia alimentar (AA) é uma reação adversa imunologicamente mediada à proteína do alimento que afeta de 2% a 6% das crianças abaixo de cinco anos de idade [31]. Algumas hipóteses têm sido propostas com o objetivo de explicar o aumento do número de casos observado nos últimos anos. Chama-se a atenção para a importância da vulnerabilidade genética associada aos fatores de risco ambientais na gênese do processo alérgico. É provável que aspectos relacionados ao ambiente desempenhem um papel mais importante, uma vez que a mudança no padrão de ocorrência da doença foi observada em um curto período de tempo [28].

A ‘hipótese da higiene’, proposta por Strachan [32], baseia-se no fato de que o desenvolvimento do sistema imunológico no primeiro ano de vida reflete o ambiente ao qual a criança está exposta e isso é fundamental para determinar o predomínio do tipo de resposta imune [31]. As melhorias das condições socioeconômicas e de higiene da população ocidental parecem estar relacionadas com a maior ocorrência de quadros alérgicos, o que seria uma consequência, entre outros fatores, da alteração na composição da microbiota intestinal, modificando a sua relação com o sistema imune e estimulando uma resposta imunológica com o perfil de linfócitos Th2. Entretanto, não é aceita sem críticas, uma vez que não explica o comportamento observado em outras doenças alérgicas e autoimunes.

É relatada a associação entre o parto cesário, internação hospitalar e utilização de antibiótico nos primeiros doze meses de vida e um maior risco para o desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas, sendo mais frequente em crianças com predisposição genética para doenças atópicas [13,26]. Uma possível explicação para o fato é que esses fatores atuam diretamente sobre a microbiota intestinal, interferindo no sistema imunológico.

Nas últimas décadas, vem sendo descrita a influência do tipo do alimento na dieta em relação à resposta imunológica [10]. Especula-se que mudanças nos hábitos alimentares, principalmente nos primeiros anos de vida, teriam participação importante na etiologia da AA [27]. Cunningham et al. [10] relatam que a deficiência no aporte de nutrientes, bem como o seu excesso levando ao sobrepeso e à obesidade, podem modificar o sistema imunológico gastrointestinal [10]. É destacada a participação das vitaminas e oligoelementos no desenvolvimento das doenças alérgicas [11,12,16,23]. O consumo elevado de ácidos graxos (AG) poli-insaturados de cadeia n-6 eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto a maior ingestão de AG poli-insaturados de cadeia n-3 inibe a produção de derivados do ácido aracdônico, evitando a inflamação [23].

À luz do conhecimento atual, a explicação para o aumento do número de casos de alergia, em particular da AA, baseia-se em um modelo multicausal [30]. O tipo de alimentação oferecida às crianças nos primeiros anos de vida, a composição da microbiota e as suas inter-relações podem modular o amadurecimento do tubo digestório e estimular a homeostase do sistema imunológico. A tolerância oral, não se estabelecendo de forma satisfatória nos primeiros meses de vida, poderia explicar o aparecimento de um maior número de casos de AA [30].

Em regiões onde uma grande parcela da população ainda está exposta a condições ambientais insalubres, onde o desmame é precoce e as crianças nos primeiros anos de vida estão expostas a agravos que alteram a permeabilidade intestinal é de se esperar uma maior ocorrência de AA, de modo especial a alergia à proteína do leite de vaca

(APLV). Este estudo tem como objetivo avaliar a participação de fatores de risco ambientais no desenvolvimento da AA em crianças na faixa etária de um a cinco anos de idade com manifestações clínicas predominantemente gastrintestinais.

Métodos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Todas as genitoras assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo proporcionado seguimento apropriado a todas as crianças com o diagnóstico confirmado de AA.

O desenho do estudo foi do tipo caso-controle. Foram considerados casos as crianças que apresentaram *skin prick test* (SPT) e *atopy patch test* (APT) positivos para o mesmo alérgeno ou desencadeamento oral aberto positivo para o alimento suspeito. Foram recrutadas 192 crianças de um a cinco anos de idade. Destas, 93 (48,44%) preencheram os critérios diagnósticos de AA (casos). Para controle foram selecionadas no local da coleta dos casos 93 crianças assintomáticas, na mesma faixa etária.

O local do estudo foi o Ambulatório de Alergia e Imunologia do Serviço de Pediatria do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), e a coleta de dados ocorreu no período de maio de 2006 a dezembro de 2007.

O pesquisador aplicou um questionário estruturado, contendo variáveis de exposição pré e pós-natais. As exposições analisadas foram: a quantidade de cômodos e pessoas que moravam na residência, história de atopia na família (pai ou mãe com história de asma ou rinite), a idade materna no momento de nascimento da criança, infecções durante a gestação (infecção do trato urinário (ITU), corrimento genital), o tipo de parto (cesário ou transvaginal), a idade gestacional, peso ao nascer, a utilização de antibiótico ou internação hospitalar no 1º ano de vida, a duração do aleitamento materno, a dieta materna no período gestacional e a dieta da criança durante o primeiro ano de vida.

Todas as crianças realizaram SPT e APT para leite de vaca, trigo, ovo e amendoim. Aquelas que não apresentassem concordância positiva entre os resultados do SPT e APT foram submetidas ao desencadeamento oral aberto para a proteína alimentar suspeita.

Avaliação Dietética

A avaliação dietética foi realizada em todas as crianças participantes e suas genitoras. Teve como objetivo estimar o consumo alimentar da mãe da criança em estudo durante o período da sua gestação e da criança durante o primeiro ano de vida. O preenchimento dos inquéritos foi realizado por duas estudantes da graduação em Nutrição, adequadamente habilitadas e treinadas. Foram utilizados dois tipos de questionários de frequência alimentar (QFA). O QFA utilizado para as mães foi desenvolvido e validado por Furlan-Viebig e Pastor-Valero (2004) [17]. O questionário é composto por 98 itens, sendo adotadas as seguintes categorias de resposta: Nunca, < ou = 1 vez por mês, 1 vez por semana, 2-4 vezes por semana, 1 vez ao dia, e 2 ou mais vezes ao dia. Para as crianças, a avaliação dietética foi realizada com a aplicação do QFA, desenvolvido por Colucci [8] para a análise da dieta habitual de crianças dos dois

aos cinco anos de idade. Para esse estudo em particular, esses dois QFAs foram modificados com a finalidade de se adequarem melhor aos objetivos propostos.

Teste cutâneo de resposta imediata (*skin prick test* - SPT)

Foram utilizados extratos padronizados (IPI-ASAC Brasil®) de alfa lactoalbumina, betalactoglobulina, caseína, gema de ovo, clara de ovo, trigo e amendoim para o SPT. Foram realizadas leituras duplas independentes pelo médico pesquisador principal e por outro médico com experiência pertencente ao ambulatório de Alergia e Imunologia em Pediatria. Ocorrendo discordância nos tamanhos das pápulas, aplicou-se a média aritmética encontrada. Foram considerados positivos os exames que após 20 minutos apresentassem pápulas ≥ 3 mm de diâmetro em relação ao controle negativo.

Teste de contato de leitura tardia (*atopy patch test* - APT)

Realizado APT com extratos não padronizados. Utilizado leite de vaca em pó com 3,5% de gordura, clara de ovo *in natura*, gema de ovo *in natura*, farinha de trigo e amendoim *in natura* triturado e peneirado. Todos os extratos possuíam 4g de proteína. Vaselina pura foi testada como controle negativo e utilizada como veículo para os alimentos. Os extratos foram colocados em contato com a região dorsal do tórax, utilizando-se papel filtro com 1cm² de tamanho, fixados com fita hipoalergênica (Micropore®). A primeira leitura foi realizada após 72h da fixação, 20 minutos após a retirada da fita hipoalergênica com o papel filtro. A segunda leitura aconteceu 48h após a primeira. Todas as leituras foram realizadas de forma dupla e independente pelo médico pesquisador principal e por outro médico com experiência do ambulatório de Alergia e Imunologia em Pediatria. Considerados positivos os testes que apresentaram no mínimo reação de hiperemia associada a edema palpável no local de aplicação do extrato.

Desencadeamento oral – provocação aberta

A técnica foi realizada segundo o preconizado por Isolauri [18]. Retornos para controle aconteceram com sete, 15 e 30 dias, onde os seguintes sinais e sintomas relatados pelos acompanhantes foram anotados: vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal, alterações cutâneas e manifestações respiratórias.

Os seguintes alimentos foram testados: leite de vaca - leite de vaca em pó com 3,5% de gordura; gema de ovo – gema *in natura*, cozida; clara de ovo – ovoalbumina pura em pó; amendoim – paçoca de amendoim; trigo – farinha de trigo. Teve o seu preparo de forma que fossem oferecidas 4g de proteína em 100ml de volume durante a realização do teste [29].

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa EPI-INFO, versão 6.04, onde foram verificadas as associações entre as variáveis de exposição e a presença de AA. Foi realizada análise univariada, utilizando-se o teste do qui-quadrado para calcular o valor de *p* para um intervalo de confiança de 95% (IC-95%).

A análise do valor nutricional médio das dietas obtidas através dos QFAs foi realizada através do *software* Dietsys versão 4.0. A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas nos programas EPI-INFO, versão 6.04 e SPSS, versão 11.5 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov Smirnov e aquelas que não obtiveram distribuição normal (vitamina C e vitamina A, na ingestão das mães) foram convertidas para o seu logaritmo natural e testadas novamente, sendo verificada a normalidade.

Para detectar as variáveis associadas à AA, foi realizada análise múltipla de regressão logística, utilizando o *software* SPSS, versão 11.5 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). As variáveis exploratórias que obtiveram $p < 0,20$ na análise univariada entraram na construção do modelo. A categoria basal para a estimativa do *odds ratio* (OR), ajustado e não ajustado, foi definida como “aquela com o menor risco para AA”. Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% (IC-95%) do *odds ratio* e o nível de significância de 5%.

Resultados

A maioria das crianças era procedente de Recife e sua Região Metropolitana, 151/186 (81,20%). Apresentava mediana de idade de dois anos (P25% - 1 e P75% - 3), sendo mais freqüente o sexo masculino 111/186 (59,70%). Foi avaliado o grau de escolaridade materna onde se observou que 82/186 (44,10%) das mães só cursaram até o 1º grau, 89/186 (47,85%) estudaram até o 2º grau e apenas 14/186 (7,52%) tinham escolaridade de nível superior.

Das crianças portadoras de AA, 77,42% (72/93) possuíam alergia ao leite de vaca, 9,68% (9/93) à gema do ovo, 7,53% (7/93) à clara do ovo, 3,23% (3/93) ao amendoim e 2,15% (2/93) ao trigo. A maioria dos sintomas apresentados foi do trato digestório, sendo a distensão abdominal (58/93), diarreia (52/93) e dor abdominal (51/93) os mais verificados.

Os resultados das análises univariada e multivariada (regressão logística) encontram-se na tabela 1. Os dados sobre a ingestão de AG *n*-3 e *n*-6, vitaminas A, C, E e selênio pela genitora durante o período gestacional são apresentados na Tabela 2. Na Tabela 3, encontram-se os dados sobre a dieta da criança durante o seu primeiro ano de vida dos mesmos nutrientes (AG *n*-3 e *n*-6, vitaminas A, C, E e selênio).

Discussão

As crianças portadoras de AA, com idade entre um e cinco anos, apresentaram como principais sintomas os relacionados ao trato gastrointestinal, e a proteína do leite de vaca foi a maior responsável pelo desencadeamento dos quadros alérgicos. Dentre as várias exposições pesquisadas, as infecções maternas durante a gestação foram um fator de proteção para o desenvolvimento de AA, assim como a ocorrência de internação hospitalar durante o primeiro ano de vida e o número de cômodos existentes no domicílio. O número de pessoas residentes na casa apresentou uma tendência de associação, porém sem um resultado estatisticamente significativo.

Para explicar a interferência dos fatores ambientais no aumento dos quadros alérgicos, Strachan [32] propôs a ‘hipótese da higiene’ onde o tipo de estímulo ao sistema imunológico da criança no primeiro ano de vida é fundamental para determinar o predomínio do tipo de resposta imunológica [30]. Uma menor exposição aos agentes infecciosos permite que o padrão fetal de resposta imune (perfil Th2) persista, propiciando o aparecimento das doenças atópicas [30], porém essa hipótese não é aceita sem ressalvas. Fatores associados às condições socioeconômicas, tais como a relação entre o número de cômodos de uma casa e a quantidade de residentes por cômodo determinam um maior risco para o aparecimento de quadros infecciosos [30]. Maziak [25], em sua avaliação sobre a ‘hipótese da higiene’ e a perspectiva de saúde, concorda que as condições de moradia e o tamanho da família apresentam influência sobre o aparecimento de novos quadros alérgicos. Contudo, não pode ser deixada de lado a possibilidade da ocorrência, em famílias mais numerosas de baixa condição socioeconômica, de processos infecciosos intestinais na criança, levando a um aumento da permeabilidade intestinal, o que contribui para a quebra da tolerância oral ao alimento e à instalação da AA não mediada pela IgE [4].

Fatores genéticos e ambientais têm papel importante na regulação da permeabilidade intestinal e na tolerância oral [7], portanto, há uma maior vulnerabilidade para o aparecimento de quadros alérgicos em certas famílias. Crianças filhas de pais atópicos têm até 70% de chance de apresentar quadros alérgicos [22], entretanto, não foi encontrada associação positiva entre a história familiar de atopia e AA nesse estudo. É provável que isso se deva à introdução de um viés, uma vez que o antecedente familiar positivo para atopia foi definido como a criança que possuía o pai ou a mãe com história de asma ou rinite alérgica, quadros geralmente mediados pela IgE. A AA, de modo particular a APLV, com manifestações clínicas predominantes no trato gastrointestinal, na sua maioria, não é mediada pela IgE [14].

Nesse estudo, a presença de infecção durante o período gestacional, o tipo de parto, a utilização de antibiótico, a ocorrência de internação hospitalar durante o primeiro ano de vida e o tempo de aleitamento materno são fatores que na análise estatística univariada mostraram associação com AA.

Calvani *et al.* [5], em um estudo caso-controle, observaram a ocorrência de doenças infecciosas maternas durante o período gestacional e a sua associação com um maior aparecimento de asma na infância. Verificaram que nos quadros onde houve a necessidade de utilizar antibiótico ocorreu aumento do risco para asma atópica. Quando os quadros febris eram de origem viral, aumentou o risco de asma não atópica. Em relação ao nosso estudo, os dados mostram que a ocorrência de infecções durante a gestação esteve associada a uma menor chance de desenvolvimento da AA na criança. Os processos infecciosos avaliados por Calvani *et al.* [5] estão relacionados ao aparelho respiratório materno, diferindo das intercorrências verificadas com as mães desse estudo. Dentro do útero, células imunológicas maternas podem estimular células de defesa do feto [3], dessa forma, infecção materna durante o período gestacional pode proteger a criança para AA através da modificação do perfil imunológico fetal ainda intraútero. Os dados são conflitantes e ainda não há consenso na literatura sobre o assunto.

O tipo de parto está associado nesse estudo ao aparecimento de AA. Eggesbo *et al.* [15], em um estudo de coorte com 2830 crianças na Noruega, encontraram associação entre o parto cesário e AA, principalmente naquelas com fatores de risco para alergia. A microbiota que inicialmente coloniza o intestino dos recém-nascidos tem importante participação no amadurecimento do trato digestório, influenciando o sistema imunológico local. Ela estabelece uma comunicação permanente e intensa com esse

sistema, proporcionando uma homeostase e consequentemente a tolerância às proteínas alimentares. Quando as exposições ambientais interferem no perfil bacteriano intestinal, estímulos e respostas imunológicas diferentes acontecem [24]. Bactérias oportunistas (*Klebsiella*, *Enterobacter* e *Clostridia*) que colonizam o intestino da criança que nasce através do parto cesário, modificam negativamente a relação da microbiota com o sistema imunológico gastrointestinal [9]. Por outro lado, as bactérias presentes no canal de parto (*Streptococcus B*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*) são estimuladoras benéficas desse sistema, protegendo a criança do desenvolvimento de quadros alérgicos [9]. Um estudo de metanálise publicado em 2008 refere a influência do parto cesário no aparecimento de rinite alérgica, asma e hospitalização por asma, entretanto, em relação à AA é informado apenas que existe uma provável associação [1].

É descrita uma associação entre a utilização de antibiótico nos primeiros 12 meses de vida e um maior risco para desenvolver asma e outras doenças alérgicas [26]. Em nosso estudo, foi verificado que a utilização de antibiótico e a ocorrência de internação hospitalar durante o primeiro ano de vida estiveram associadas à AA. Eggesbø *et al.* [15] relatam que a utilização de antibióticos no período perinatal ou pós-natal precoce parece ser importante no desenvolvimento de quadros alérgicos, contudo, essa relação pode apresentar características particulares em cada região. Nas crianças suecas, ocorre mudança importante na composição da microbiota com a sua utilização, porém, o mesmo não acontece nas etíopes onde há uma rápida recuperação da microbiota intestinal após o seu uso [15]. A utilização de antibiótico modifica a microbiota. O perfil bacteriano estabelecido no intestino será responsável pelo “cross talking” com o sistema imunológico local, o que determinará se a relação entre as partes será harmônica ou não [15].

A ‘hipótese da higiene’ não consegue explicar o aumento da incidência global das doenças alérgicas, possivelmente outros fatores estão envolvidos. O tipo do alimento ingerido pode ser importante na gênese da AA, entretanto, nesse estudo, após analisar a ingestão de AG poli-insaturados *n*-3, AG *n*-6, vitaminas A, C, E e selênio pela mãe durante o período gestacional da criança não foi encontrada associação com o desenvolvimento da AA. Devereux e Seaton [12] em artigo de revisão exaltam as funções antioxidantes dessas substâncias e seus supostos benefícios na modulação do sistema imunológico. Destacam ainda que os efeitos dos AG são complexos e imprevisíveis, devendo a orientação de suplementação dietética com alimentos específicos não ser utilizada. Calvani *et al.* [6], em um estudo de coorte com 988 crianças filhas de mães alérgicas e não alérgicas, estudaram a ingestão de manteiga, margarina e peixe pelas mães durante o período perinatal e a sua relação com o desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas. Foi verificado que as dietas ricas em manteiga e margarina não influenciavam no aparecimento do quadro alérgico, entretanto, uma maior ingestão de peixe demonstrou ser um fator protetor para AA nos filhos daquelas não alérgicas. É provável que a não ocorrência de associação no presente estudo se deva a uma amostra pequena, a insuficiência do método de pesquisa empregada na obtenção das informações nutricionais e ao fato de as intervenções nutricionais serem pontuais, por vezes não identificando mudanças que podem levar gerações para acontecer [34]. É importante chamar atenção também para a possibilidade da ocorrência de viés recordatório, já que a coleta das informações aconteceu até cinco anos após a gestação ter ocorrido.

Os primeiros meses de vida da criança constituem um período importante para o desenvolvimento e amadurecimento do sistema imunológico gastrointestinal. Nesse momento, o trato digestório é imaturo e passível de sofrer influência dos alimentos

ingeridos, podendo ocorrer quebra na tolerância oral, permitindo o surgimento de AA. Foi observado nesse estudo que o tempo de aleitamento materno foi menor entre as crianças portadoras de AA, mas sem associação estatística. O leite materno oferece defesas naturais e permite a implantação de uma microbiota adequada que ajuda na regulação do sistema imunológico, impedindo a exposição precoce a grandes quantidades de antígenos protéicos alimentares [2].

Em crianças recém-nascidas, o trato gastrointestinal possui uma quantidade menor de linfócitos na placa de Peyer, necessitando da ação da microbiota intestinal para a sua estimulação e desenvolvimento. O sucesso na maturação do sistema imunológico da mucosa intestinal como parte mais importante do sistema adaptativo requer estímulo precoce e constante dessa microbiota [19]. É consenso que ela possui importante participação no processo de tolerância oral, observada em experiências com animais mantidos em ambientes isentos de germes, os quais perdem a capacidade de tolerar proteínas alimentares [9].

O perfil dos alimentos oferecidos aos recém-nascidos e a idade da introdução de fórmulas lácteas e alimentos sólidos influenciam a composição dessa microbiota [20]. Strober [33] em revisão recente enfatiza a importância dos micronutrientes, particularmente a vitamina A, na manutenção da tolerância oral. Entretanto, no presente estudo, não foi verificada uma associação entre a ingestão de AG *n*-3 e *n*-6, vitaminas A, C, E e selênio e o desenvolvimento de AA. Os resultados do presente estudo também estão de acordo com outra revisão sistemática mais recente da Chocrane publicada no início de 2009, na qual não se observou associação entre uma maior ingestão de vitamina C e a diminuição na frequência de casos de alergia (asma brônquica)[21]. A realização de novas pesquisas deverá evidenciar a importância desses nutrientes na patogênese da AA.

No presente estudo, a infecção materna na gestação, o tipo do parto e o uso de antibiótico no primeiro ano de vida foram associados com AA. Conclui-se que fatores ambientais estão associados ao aumento do número de casos dessa doença. Naqueles onde as manifestações clínicas são predominantemente gastrointestinais, os fatores ambientais que contribuem para a modificação da microbiota intestinal parecem ter um papel mais importante. Novos estudos devem ser realizados para uma melhor definição de quais e como esses fatores atuam na patogênese da AA.

Agradecimentos

Aos médicos Almerinda Rego, Décio Medeiros Peixoto e Nilza Rejane Selaro Lira, pela realização dos testes cutâneos e de desencadeamento oral.

Fonte financiadora

Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), projeto – 401969/2005-3.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

Referências

1. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. *Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses*. Clin Exp Allergy. 2008 Apr;38(4):634-42.
2. Beyer K, Teuber S. The mechanism of food allergy: what do we know today? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):197-9.
3. Burlingham WJ. *A lesson in tolerance--maternal instruction to fetal cells*. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1355-7
4. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont C, Frick JS, Frokiaer H, Heinrich J, Garn H, Koletzko S, Lack G, Mattelio G, Renz H, Sangild PT, Schrezenmeir J, Stulnig TM, Thymann T, Wold AE, Koletzko B. *Early nutrition and immunity - progress and perspectives*. Br J Nutr. 2006 Oct;96(4):774-90.
5. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, et al. *Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children*. Allergy 2004; 59:99–106.
6. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S, Zappalà D, Zicari AM; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. *Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy*. Pediatr Allergy Immunol. 2006 Mar;17(2):94-102.
7. Chehade M, Mayer L. *Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities*. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jan;115(1):3-12.
8. Colucci ACA, Philippi ST, Slater B. *Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade*. Rev. bras. epidemiol., 2004 Dez;7(4):393-401.
9. Conroy ME, Shi HN, Walker WA. *The long-term health effects of neonatal microbial flora*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009 Jun;9(3):197-201.
10. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. *Mechanisms of nutrient modulation of the immune response*. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1119-28.
11. Devereux G, Barker RN, Seaton A. *Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens*. Clin Exp Allergy. 2002 Jan;32(1):43-50.
12. Devereux G, Seaton A. *Diet as a risk factor for atopy and asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1109-17.
13. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. *Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease?* Clin Exp Allergy. 2000 Nov;30(11):1547-53.
14. Dupont C. *GI manifestations of food allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:41-42
15. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. *Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?* J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug;112(2):420-6.
16. Fernandes G. *The influence of diet and environment*. Curr Opin Immunol. 1989 Dec;2(2):275-81.
17. Furlan-Viebig R, Pastor-Valero M. *Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para o estudo de dieta e doenças não transmissíveis*. Rev. Saúde Pública 2004 Aug;38(4):581-4.

18. Isolauri E, Hill DJ. *Guide for Paediatricians on the Diagnosis and Treatment of Severe Cow Milk Allergy and Multiple Food Protein Intolerance in infancy*. SHS 1997.
19. Kalliomaki M, Isolauri E. *Role of intestinal flora in the development of allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;3(1):15-20.
20. Kankaanpaa P, Sutas Y, Salminen S, Lichtenstein A, Isolauri E. *Dietary fatty acids and allergy*. *Ann Med*. 1999 Aug;31(4):282-7.
21. Kaur B, Rowe BH, Arnold E. *Vitamin C supplementation for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan;21(1):CD000993.
22. Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand*. 1977 Jul;66(4):465-71.
23. Laitinen K, Isolauri E. *Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics?* *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17(12):1305-11. Review.
24. MacDonald TT, Gordon JN. *Bacterial regulation of intestinal immune responses*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005 Sep;34(3):401
25. Maziak W. *The hygiene hypothesis and the evolutionary perspective of health*. *Prev Med*. 2002 Oct;35(4):415-8.
26. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, Wichmann HE, Bolte G; LISA Study Group. *Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Feb;15(1):48-54.
27. Novak N, Leung DY. *Diet and allergy: you are what you eat?* *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;115(6):1235-7.
28. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. *Adverse reactions to foods*. *Med Clin North Am*. 2006 Jan;90(1):97-127. Review.
29. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. *Risk of oral food challenges*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-68.
30. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. *The hygiene hypothesis of atopic disease - an extended version*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Apr;38(4):378-88.
31. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:470-75.
32. Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size*. *BMJ*. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60).
33. Strober W. *Vitamin A rewrites the ABCs of oral tolerance*. *Mucosal Immunol*. 2008 Mar;1(2):92-5.
34. Kuzawa C. (2008) *The developmental origins of adult health: intergenerational inertia in adaptation and disease*. In: Trevathan W, Smith E, McKenna J (ed). *New Evolutionary Medicine and Health perspectives*. Oxford University Press, pp 325-349.

Tabela 1 – Variáveis de exposição do estudo e os resultados das análises univariada e multivariada (regressão logística).

Variáveis	AA		p ¹	Estatística		p ²	OR ² (IC 95%)
	Sim	Não		OR ¹ (IC 95%)			
Número de cômodos na casa							
≤ 5	52	67		1,00			1,00
> 5	41	26	0,03	0,49 (0,26-0,95)	0,02		2,29 (1,14-4,57)
Número de pessoas Residentes							
> 4	25	37		1,00			1,00
≤ 4	68	56	0,08	1,80 (0,93-3,50)	0,05		2,04 (0,99-4,18)
Antecedente familiar de atopia							
Não	44	49		1,00			
Sim	46	47	0,88	1,09 (0,59-2,02)			
Infecções no período gestacional ^d							
Sim	63	41		1,00			1,00
Não	30	52	0,00	2,66 (1,41-5,07)	0,00		0,38 (0,19-0,75)
Idade materna Nascimento criança							
< 30 anos	66	71		1,00			
≥ 30 anos	27	22	0,50	0,76 (0,37-1,53)			
Idade gestacional ao nascer							
Termo	75	76		1,00			
Pré-termo	18	17	0,85	0,93 (0,42-2,07)			
Modelo de parto							
Normal	34	50		1,00			1,00
Cesário	59	43	0,02	0,50 (0,26-0,93)	0,30		0,70 (0,36-1,36)
Peso ao nascer							
≥2,5kg	86	80		1,00			
<2,5kg	7	13	0,23	0,50 (0,17-1,43)			
Utilização de ATB No 1º ano de vida							
Sim	55	42		1,00			1,00
Não	38	51	0,07	1,76 (0,94-3,28)	0,60		0,83 (0,42-1,62)
Internação hospitalar no 1º ano de vida							
Sim	57	30		1,00			1,00
Não	36	63	0,00	3,33 (1,74-6,37)	0,07		0,40 (0,20-0,77)
Aleitamento materno							
≥6m	30	40		1,00			1,00
<6m	63	53	0,17	1,58 (0,84-3,01)	0,17		0,62 (0,31-1,22)

AA – alérgico alimentar
OR¹ - odds ratio bruto
OR² - odds ratio ajustado
IC – intervalo de confiança
ATB – antibiótico

Tabela 2 – Ingestão diária de nutrientes durante o período gestacional das mães das crianças.

Variáveis	AA	Não AA	<i>p</i>
	X ± DP	X ± DP	
AG <i>n</i> -3(g/dia)	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4	0,3417
AG <i>n</i> -6 (g/dia)	13,1 ± 2,8	15,4 ± 3,5	0,3498
Vitamina A (µg/dia)	615 ± 567	575 ± 549	0,8784
Vitamina C	94,2 ± 83,4	87,4 ± 85,8	0,4132
Vitamina E (mg/dia)	18,1 ± 3,7	16,3 ± 2,1	0,5973
Selênio (µg/dia)	50,2 ± 31,6	45,6 ± 29,1	0,7071

AA – alérgico alimentar

Não AA – não alérgico alimentar

Tabela 3 – Ingestão diária de nutrientes durante o primeiro ano de vida das crianças.

Variáveis	AA	Não AA	<i>p</i>
	X ± DP	X ± DP	
AG <i>n</i> -3(g/dia)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6781
AG <i>n</i> -6 (g/dia)	5,1 ± 1,8	5,4 ± 1,5	0,9123
Vitamina A (µg/dia)	576 ± 217	611 ± 301	0,4341
Vitamina C	101,2 ± 79,8	117,4 ± 89,8	0,8456
Vitamina E (mg/dia)	4,1 ± 1,7	3,3 ± 2,4	0,6974
Selênio (µg/dia)	17,2 ± 9,6	15,4 ± 9,1	0,5678

AA – alérgico alimentar

Não AA – não alérgico alimentar

➤ **ARTIGO 2**

- “Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?”

Título: Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?

Autores:

Aldo José Fernandes Costa¹, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho¹, Maria Eugênia Farias Almeida Motta¹, Priscila Nogueira Gomes¹, Sabrina Maria de Oliveira de Melo¹, Giselia Alves Pontes da Silva¹

¹Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Título curto – Diagnóstico alergia proteína leite de vaca

Aldo José Fernandes Costa
E-mail: aldojfcosta@gmail.com
Av. Domingos Ferreira, 2842/1002
Ed. Torre Madrid Residence – Boa Viagem
Recife-PE **Brasil**
CEP: 51020-030

Costa AJF, Sarinho ESC, Motta MEFA, Gomes PN, Melo SMOM, Silva GAP.

Título: Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?

Pediatr Allergy Immunol.

Resumo:

Alergia alimentar (AA) é uma reação adversa à proteína do alimento imunologicamente mediada. A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a mais frequente e a que apresenta maior dificuldade para o diagnóstico. Este estudo tem por objetivo analisar a acurácia dos testes cutâneos de hipersensibilidade e IgE específica em crianças com APLV e manifestações clínicas predominantemente gastrintestinais. Participaram do estudo 192 crianças na faixa etária de um a cinco anos de idade (mediana dois anos); destas, 122 realizaram o desencadeamento oral aberto ao alimento suspeito. Foram avaliados a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VNP) dos testes cutâneos e da IgE específica em relação ao padrão-ouro (desencadeamento oral aberto). Todas as crianças realizaram *Skin Prick Test* (SPT), IgE específica e *Atopy Patch Test* (ATP) para o leite de vaca, ovo, trigo e amendoim e o desencadeamento oral aberto para o alimento ao qual a criança estava sensibilizada ou suspeita de sensibilização. Foi confirmada AA em 50 crianças (40,9%). Dentre estes casos, 44/50 (88%) foram à proteína do leite de vaca. Foram considerados casos as crianças que apresentaram resposta positiva ao desencadeamento oral à proteína do leite de vaca e controles aquelas com resposta negativa. Apresentaram sintomatologia dentro das primeiras quatro horas do desencadeamento 22/44 (50,0%) crianças. O SPT apresentou 31,8% de sensibilidade, 90,3% de especificidade, 66,7% de VPP e 68,4% de VNP. O ATP 25,0% de sensibilidade, 81,9% de especificidade, 45,8% de VPP e 64,1% de VNP. A IgE específica apresentou, respectivamente, 20,5%, 88,9%, 52,9% e 64,6%. Apesar da dificuldade operacional e do eventual risco da exposição, o desencadeamento oral é o melhor método para diagnosticar APLV, devido à baixa sensibilidade e VPP dos testes cutâneos e da IgE específica.

Palavras chave: alergia alimentar, criança, diagnóstico, acurácia, testes cutâneos, APLV

Aldo José Fernandes Costa

E-mail: aldojfcosta@gmail.com

Av. Domingos Ferreira, 2842/1002

Ed. Torre Madrid Residence – Boa Viagem

Recife-PE

Brasil

CEP: 51020-030

Title: Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis?

Pediatr Allergy Immunol.

Abstract:

Food allergy is an immunologically-mediated adverse reaction to food protein. Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent type and is the one that is most difficult to diagnose. This study had the objective of analyzing the accuracy of hypersensitivity and specific IgE skin tests among children with CMPA and predominantly gastrointestinal clinical manifestations. The participants in this study were 192 children aged one and five years (median of two years). Among these, 122 underwent open oral challenge to the suspected food. After evaluating the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values (respectively, PPV and NPV) of skin and specific IgE tests in relation to the gold standard (open oral challenge). All the children underwent the skin prick test (SPT), specific IgE test and atopy patch test (APT) for cow's milk, eggs, wheat and peanuts and the open oral challenge for the food to which the child was sensitive or had suspected sensitivity. Presence of food allergy was confirmed for 50 children (40.9%). Among these cases, 44/50 (88%) were of allergy to cow's milk protein. Children who presented a positive response to an oral challenge to cow's milk protein were considered to be cases, while the controls were children with negative response. Twenty-two of the 44 cases (50.0%) presented symptoms within the first four hours after the challenge. The SPT presented 31.8% sensitivity, 90.3% specificity, 66.7% PPV and 68.4% NPV. The APT presented 25.0% sensitivity, 81.9% specificity, 45.8% PPV and 64.1% NPV. The specific IgE test presented, respectively, 20.5%, 88.9%, 52.9% and 64.6%. Despite the operational difficulty and the possible exposure risk, oral challenge is the best method for diagnosing CMPA, because of the low sensitivity and PPV of skin and specific IgE tests.

Keywords: food allergy, child, diagnosis, accuracy, skin tests, CMPA

ORIGINAL ARTICLE

Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis?

Aldo José Fernandes Costa, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, Maria Eugênia Farias Almeida Motta, Priscila Nogueira Gomes, Sabrina Maria de Oliveira de Melo & Giselia Alves Pontes da Silva

Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

To cite this article: Costa AJF, Sarinho ESC, Motta MEFA, Gomes PN, de Oliveira de Melo SM, da Silva GAP. Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis? *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: e133–e138.

Food allergy is an immunologically mediated adverse reaction to food protein that affects about 6% of all children under the age of five (1). Children with symptoms of food intolerance frequently receive this diagnosis even when the triggering mechanism is not immunologic (2). This contributes toward introducing a restrictive and inadequate diet that has negative repercussions on growth and development (3). The reactions to food allergies are classified as IgE mediated, lymphocyte mediated or mixed. In the IgE mediated cases, the clinical response to ingestion of the food is quick, thus making it easy to establish a cause–effect association. The skin prick test (SPT), specific IgE assaying and, more recently, microarray tests are complementary methods used to investigate these conditions (4). These methods have technical limitations that must be considered when interpreting the results. It is important to differentiate sensitivity to the food from clinical intolerance, given that a positive test does not necessarily mean that a food allergy exists (5). When food allergy is triggered by cow's milk proteins, gastrointestinal symptoms predominate but may only appear days or weeks after exposure to the antigen, thus making it difficult to establish a causal association (4, 6). The atopy patch test (APT) has been mentioned as an alternative for refining the diagnosis of food allergies that are not mediated by IgE. The results have been promising among children whose clinical manifestation was atopic dermatitis (4, 7–9) but of little help in cases in which the clinical manifestations were predominantly gastrointestinal (4, 10). The complementary methods used in diagnostic investigations into food allergies, particularly skin tests, should not be indicated indiscriminately or separately (10). The form of clinical presentation and the likely physiopathological mechanism should guide the investigation.

Resume

Food allergy is an immunologically mediated adverse reaction to food protein. Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent type and is the one that is most difficult to diagnose. This study had the objective of analyzing the accuracy of hypersensitivity and specific IgE skin tests among children with CMPA and predominantly gastrointestinal clinical manifestations. The participants in this study were 192 children aged one and five (median of 2 yr). Among these, 122 underwent open oral challenge to the suspected food. After evaluating the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values (respectively, PPV and NPV) of skin and specific IgE tests in relation to the gold standard (open oral challenge); all the children underwent the skin prick test (SPT), specific IgE test and atopy patch test (APT) for cow's milk, eggs, wheat and peanuts and the open oral challenge for the food to which the child was sensitive or had suspected sensitivity. Presence of food allergy was confirmed for 50 children (40.9%). Among these cases, 44/50 (88%) were of allergy to cow's milk protein. Children who presented a positive response to an oral challenge to cow's milk protein were considered to be cases, while the controls were children with negative response. Twenty-two of the 44 cases (50.0%) presented symptoms within the first 4 h after the challenge. The SPT presented 31.8% sensitivity, 90.3% specificity, 66.7% PPV and 68.4% NPV. The APT presented 25.0% sensitivity, 81.9% specificity, 45.8% PPV and 64.1% NPV. The specific IgE test presented, respectively, 20.5%, 88.9%, 52.9% and 64.6%. Despite the operational difficulty and the possible exposure risk, oral challenge is the best method for diagnosing CMPA, because of the low sensitivity and PPV of skin and specific IgE tests.

Keywords

food allergy; child; diagnosis; accuracy; skin tests; CMPA

Correspondence

Aldo José Fernandes Costa, Av. Domingos Ferreira, 2842/1002, Ed. Torre Madrid
Residence, Boa Viagem, Recife-PE, CEP: 51020-030, Brazil.
Tel: +55-81-9632-8780
Fax: +55-81-3465-5124
E-mail: aldojfcosta@gmail.com

Accepted 06 January 2010 DOI:10.1111/j.1399-3038.2010.00988.x

The gold standard for diagnosing food allergy is double-blind, placebo-controlled oral challenge (11). However, because of difficulties in putting this into practice (12), single-blind or open oral challenge has been used more often, especially among children below the age of three, i.e., age group that has the greatest frequency of cow's milk protein allergy (CMPA) (11, 13). Excessive use of skin tests and specific IgE assays, without proper criteria, causes inadequate case management. The present study had the objective of analyzing the accuracy of these tests for complementary investigation into food allergies among children with predominantly gastrointestinal clinical manifestations.

Materials and methods

The participants in this study were 192 children aged between one and five, who had been referred to the Allergy and Immunology Outpatient Clinic of the Pediatric Service of Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco (UFPE), which is a public hospital, between May 2006 and December 2007, with a diagnostic hypothesis of food allergy. Among these children, 122 underwent an open oral challenge to the suspected food and the other 70 were excluded from the study. The children who presented a positive response to the oral challenge were considered to be cases, while the children with a negative response formed the comparison group. A diagnostic accuracy study was performed, in which the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values (respectively, PPV and NPV) of skin and specific IgE tests were evaluated in relation to the gold standard (positive response to the open oral challenge). To characterize the study participants, the following variables were analyzed: gender, age, reports of rhinitis and asthma diagnoses in the parents, clinical manifestations that led to investigation into food allergies (gastrointestinal, respiratory and skin complaints) and frequency of food proteins. Associations between these variables and positive oral challenge results were investigated. At the time of recruitment, the adult responsible for each child answered questions on a structured form, and the objective of the study was explained. After the adult signed the free and informed consent statement, the children were scheduled to undergo the complementary examinations. All of the children underwent the SPT, specific IgE assay and APT for cow's milk, eggs, wheat and peanuts and they underwent the open oral challenge to the food to which they were sensitive or presented suspected sensitivity.

Skin prick test (SPT)

Standardized extracts (IPI-ASAC, São Paulo, Brazil) of alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, casein, egg yolk, egg white, wheat and peanuts were used to carry out the SPT. Duplicate independent readings were carried out by the physician who was the principal investigator and by another physician with experience from the pediatric allergy and immunology outpatient clinic. In the event of disagreement regarding the size of the papules, the arithmetic mean from this would be applied. The tests were considered positive when the papules were ≥ 3 mm in diameter after 20-min observation, in relation to the negative control.

Atopy patch test (APT)

The APT was carried out using non-standardized extracts. Powdered cow's milk with 3.5% fat, egg white in natura, egg yolk in natura, wheat flour and ground and sieved peanuts in natura were used. All the extracts contained 4 g of protein. Pure Vaseline was tested as the negative control and was used as a vehicle for the foods. The extracts were put in contact with the dorsal region of the thorax, using filter paper of 1 cm² in area, attached using hypoallergenic tape (Micropore, Sumaré-SP-Brazil). The first reading was carried out 72 h after attachment, 20 min after removing the hypoallergenic tape with the filter paper. The second reading was made 48 h after the first reading. All the readings were performed in duplicate and independently by the physician who was the principal investigator and by another physician from the pediatric allergy and immunology outpatient clinic. Tests were considered positive if they presented at least a hyperemic reaction associated with palpable edema at the site where the extract had been applied.

Specific IgE assay

The specific IgE was evaluated according to the Immuno-CAP-100-technique (Phadia, Uppsala, Sweden). The patients $\geq$ class 1 (0.35–0.7 kU/l) were considered to be positive. Specific IgE assays were measured for alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein.

Oral challenge – open provoking

The technique was performed in accordance with Isolauri (16). Return visits for control occurred after 7, 15 and 30 days. The following signs and symptoms reported by the adults accompanying these children were investigated on these occasions: vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, skin alterations and respiratory manifestations. The following foods were tested: cow's milk – powdered cow's milk with 3.5% fat; egg yolk – in natura, cooked yolk; egg whites – pure powdered egg albumin; peanuts – Brazilian peanut candy; and wheat – flour. These foods were prepared such that they provided 4 g of protein in 100 ml of volume while the test was performed (17).

Ethical matters and statistical analysis

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Pernambuco, Brazil, and appropriate follow-up was provided for all the children with confirmed diagnoses. The statistical analysis was performed using the Epi-Info software, version 6.04. Associations between the clinical symptoms presented and the existence of any food allergy was investigated, while taking open oral challenge to the food in question as the gold standard. The chi-squared test was used to calculate p-values for a 95% confidence interval, along with the sensitivity, specificity, PPV and NPV of each complementary method, and comparisons with the established gold standard were also made.

Results

Out of the 122 children who underwent the open oral challenge, the presence of food allergy was confirmed for 50 (40.9%). The foods involved were as follows: cow's milk protein for 44/50 cases (88%), egg white for 3/50 (6.0%), wheat for 2/50 (4.0%) and peanuts for 1/50 (2.0%). The children who participated were between the ages of one and five and the median age was two. A smaller percentage of children with food allergy had family antecedents of positive results for atopy compared with the group without food allergy. The most frequent symptoms found among the children were related to the gastrointestinal tract (Table 1). Because of the high frequency, the diagnostic accuracy of the tests was only determined for CMPA; 22/44 (50%) presented symptoms within the first 4 h after the challenge. The earliest and most frequent symptom was urticaria. Severe reactions were only triggered in two children, with the appearance of nasal catarrh, coughing and dyspnea. While 8/15 (53.3%) children with positive SPT had immediate reaction, the same happened to 4/15 (26.7%) with specific IgE. Only 3/10 (30% of the children) with positive APT displayed late reactions to open oral challenge. The data shows that 7/22 (31.81%) children with immediate reactions had concordance with SPT positive and 4/22 (18.19%) with sIgE. Among children with late reactions, 7/22 (31.8%) had APT positive. The late reaction most often observed was diarrhea. The sensitivity of the skin tests and specific IgE assays was low, as were the PPV and NPV (Table 2).

Discussion

Among the children with a diagnosis hypothesis of food allergy who underwent the oral challenge to the food, the diagnosis was confirmed in 50 cases (40.9%). This shows that, even with a suggestive clinical history, it is necessary to deepen the investigation, given that food allergy was confirmed in less than 50% of the suspected cases. Most of these children were male and the median age was two. This is the age group with the greatest occurrence of the disease and it occurs because of immaturity of the gastrointestinal tract and early exposure to proteins that are not from the mother's milk (18). The main allergen associated with a positive oral challenge was cow's milk, which was responsible for 88.0% of the cases. In a population-based study in England on children up to 6 yr of age, Venter et al. (18) also found that the main proteins causing food allergy were proteins from cow's milk, followed by those from peanuts and eggs. The cow's milk protein has been reported to be the main cause of food allergy within this age group by several authors, regardless of the geographic area in which the study was carried out (1, 7, 18). Obtaining a detailed clinical history with emphasis on establishing a temporal relation between the introduction of the suspected food and the appearance of symptoms is fundamental for making a diagnostic hypothesis of food allergy. Bush (19) reported that, to define a condition of food allergy, it is important to compile a food diary to make it easier to identify a cause-effect relationship. However, this is usually not enough and it is necessary to use complementary methods to assist in defining the condition.

Table 1 - Characterization of the sample, with regard to age, gender, family antecedents of atopy and symptoms presented.

Children	Food allergy n (%)	No food allergy n (%)	p-value
Age	Median 2 yr	Median 2 yr	
Gender	♂ 29 (58.0)	♀ 39 (54.2)	
Family antecedents of atopy*	24/50 (48.0) (+) 26/50 (52.0) (-)	31/72 (43.0) (+) 41/72 (57.0) (-)	0.72
Gastrointestinal symptoms†	40/50 (80.0)	58/72 (80.5)	0.87
Skin symptoms‡	29/50 (58.0)	34/72 (47.2)	0.32
Respiratory symptoms§	34/50 (68.0)	42/72 (58.3)	0.37

*Positive family antecedents of atopy: child's father or mother had a reported diagnosis of rhinitis or asthma.

†Gastrointestinal symptoms: diarrhea, vomiting, constipation, abdominal pain and abdominal distension.

‡Skin symptoms: compatible with eczema and urticaria.

§Respiratory symptoms: compatible with wheezing and rhinitis.

Table 2 - Evaluation of sensitivity, specificity, PPV and NPV of the atopy patch test (APT), skin prick test (SPT) and IgE assay, compared with open oral challenge (gold standard).

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
SPT	31.8 (19.1–47.7)	90.3 (80.4–95.7)	66.7 (43.1–84.5)	68.4 (58.0–77.4)
APT	25.0 (13.7–40.6)	81.9 (70.7–89.7)	45.8 (26.2–66.8)	64.1 (53.4–73.7)
Specific IgE assay	20.5 (10.3–35.8)	88.9 (78.7–94.7)	52.9 (28.5–76.1)	64.6 (54.3–73.9)

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

among family members, only the presence of allergic diseases in which the IgE-mediated mechanism predominated were investigated. This may not be adequate as an atopy marker for this group, in which the predominant symptoms were not mediated by IgE. In this study, the frequency of gastrointestinal symptoms was similar among the children with confirmed diagnoses of CMPA and those with negative oral challenge results. This emphasizes the importance for this age group of differential diagnosis in relation to other clinical entities such as infectious diarrhea of persistent course, non-specific chronic childhood diarrhea, regurgitation during childhood and gastroesophageal reflux disease (6, 7). With regard to the oral challenge, we observed that most of the children presented symptoms a few hours after exposure to the suspected food. This suggested that the physiopathologic mechanism involved in these cases was not predominantly mediated by IgE. In a review focusing on food allergy and gastrointestinal symptoms, Dupont emphasized that mechanisms not mediated by IgE are the ones most frequently found (6). Thus, there is a need for clinical monitoring of these children for days or even weeks after reintroducing the food, so that late reactions can be diagnosed. Most of the complementary methods used in investigations into food allergies (skin tests and specific IgE assays) identify IgE-mediated reactions. These are less frequent among children with predominantly gastrointestinal symptoms, but easier to diagnose, as they occur not more than 4 h after exposure to the triggering protein (12). This explains the low sensitivity of the skin tests and specific IgE assays that were observed in this study, as most of the children presented gastrointestinal symptoms for which the physiopathologic mechanism involved was predominantly not mediated by IgE (7). The PPV was also low and reflected the fact that screening based on clinical history, even if it was performed in detail, was not capable of excluding children with other diseases that shared the same symptoms, as was highlighted earlier. Skin tests with immediate reading are frequently used in investigations into food allergies (20). They are practical and easy to put into practice, and give quick answers, but their usefulness is debatable in most situations. Even when they are well indicated, the technical issues involved must be considered, as these can make interpretation difficult (5). Another point that must be emphasized is that positive results from the test only identifies the presence of sensitivity, which is not enough to confirm the diagnosis of food allergy. On the other hand, if the test is negative, it is likely that there is no allergy in cases with an IgE-mediated triggering mechanism (5). The clinical history must guide the choice of method to apply in the investigation. Through the history, the reaction can be classified as immediate or late, i.e., whether the physiopathological mechanism is most likely to be mediated by IgE or not. In a study on 385 children with a median age of 22 months, in which all the subjects underwent the SPT and oral challenge, Verstege et al. (21) found PPV of 60–70% and NPV of 80–90%. This finding suggests that a negative response to the test makes it unlikely that there is an IgE-mediated reaction. However, depending on the papule diameter, a positive response requires complementary diagnostic confirmation as such findings may only indicate sensitivity. In this study, the sensitivity to this test was low (31.8%) but the specificity was good (90.3%), while the PPV of 66.7% was similar to that found by Verstege et al. (21). The NPV of 68.4% was below the values reported by other authors (7, 21). Positive answer either to SPT or sIgE and the occurrence of immediate reactions in open oral challenge were low, (53.3%) and (26.7%), respectively. The data support the idea that, for CMPA, skin tests are of little diagnostic use and sometimes may not even be able to detect sensitivity to the protein. It is necessary to avoid situations in which these tests continue to be requested for children with these clinical characteristics and that, based on an incorrect diagnosis, restrictive diets with deleterious effects on these children's nutritional status and growth are indicated. Mehl et al. (4) evaluated 501 children with a median age of 13 months and determined the total IgE/specific IgE ratio, with the aim of defining the presence of food allergy conditions, using oral challenge as the gold standard. They found that establishing this relation was complex and that it was no better than the result from the specific IgE assay by itself. They also reported that oral challenge usually continued to be the best option for diagnosing food allergy. In this study, it was observed that the specific IgE assay presented low sensitivity and moderate specificity (20.5% and 88.9%, respectively). The low PPV (52.9%) demonstrated that it was impossible to diagnose food allergy using only this method. The NPV was also low (64.6%) and thus left doubt regarding the non-existence of an allergic reaction to the food. There are still no methods available, with backing from the literature, which can help to elucidate the diagnoses of cases of food allergy with late manifestation (4, 8). The APT has been mentioned as useful by some authors and it may become an alternative in specific cases (22, 23). Through introducing the APT into the food allergy diagnosis, it was sought to make a practical and accessible complementary method available for clarifying conditions that might have an immunological mechanism without IgE mediation (22, 23). Some authors have taken the view that the APT, together with methods investigating IgE-mediated responses among children with atopic dermatitis and clinically suspected food allergy, would make it possible to do without the oral challenge (24, 25). Osterballe et al. (10) observed children with suspected food allergy, with and without atopic dermatitis, and validated their oral challenge results. Thus, they did not find any justification for using oral challenge. Mehl et al. (4) evaluated 437 children with suspected food allergy, by means of the SPT, specific IgE assay, oral challenge and APT, and

found that 90% had atopic dermatitis. They found that performing the oral challenge test to confirm the diagnosis was only unnecessary in 14% of the cases. They also emphasized the technical difficulties in performing the APT, including the lack of adequate standardization, and did not recommend its use as a diagnostic aid (4).

The results found in this study regarding the APT showed low sensitivity (25.0%) but good specificity (81.9%). Only 3/10 (30%) presented late reactions as expected for non-IgE response. The low PPV (45.8%) and NPV (64.1%) showed that the APT was of little use and that the diagnostic investigation needed to be supplemented. Double-blind, placebo-controlled oral challenge is considered to be the gold standard for diagnosing conditions of food allergy among children. However, it is not used routinely (11). It is not a harm-free examination and may present risks (26). The reactions range from local hyperemia, itching and urticaria, to severe reactions such as anaphylaxis. It may not be conclusive, as it does not demonstrate the adverse reaction mechanism, especially in relation to late reactions. The IgE-mediated response is quick and easily perceptible, occurring no more than 4 h after exposure to the antigen. The child would still be under medical observation over this period. The reactions mediated by cells appear later on, when the children are under direct observation by their families, which may influence the result from the examination. It was found in this study that most of the responses to the open oral challenge were late (27/50 cases; 54%). Therefore, it is important for the child to be followed up for at least 30 days after returning home. There is a need to standardize the procedures, so as to enable comparisons with studies conducted by other investigators (11).

Open oral challenge is, in practice, the technique most used for diagnosing food allergy. It is comparable with double-blind, placebo-controlled oral challenge for children younger than 1 yr of age (11). According to the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, open oral challenge can be performed on children up to 3 yr of age (13). After this age, the positive response must be confirmed using a double-blind, placebo-controlled oral challenge (11). In this study, most of the children were younger than 3 yr of age (mean and median of 2 yr of age). Thus, the results obtained have a high chance of being as accurate as if the study had been conducted using double-blind, placebo-controlled oral challenge. Prescription of a restrictive diet is only justified in cases in which the likelihood of a positive diagnosis of food allergy is high. In the light of current knowledge, a restrictive diet should only be indicated for children who are very young and have predominantly gastrointestinal symptoms, if their oral challenge findings are positive. These diets sometimes exclude several essential nutrients, which may cause great damage to the child's development and growth. When such a diet is indicated, dietary guidance from a well-trained professional is needed, with the aim of guaranteeing the supply of macro and micronutrients that are important at this age. In conclusion, despite the operational difficulties and the risk to which the child is exposed, and because of the absence of specific tests that are very accurate, oral challenge using the suspected food is still considered to be the best method for diagnosing CMPA among very young children with predominantly gastrointestinal symptoms. Such children should continue to be followed up for a period of 30 days after carrying out the test, with return visits scheduled for medical evaluations and observation of possible late reactions.

Acknowledgments

To the physicians Almerinda Rego, Décio Medeiros Peixoto and Nilza Rejane Selaro Lira for carrying out the skin tests and oral challenge. To the National Research Council (Conselho Nacional de Pesquisa, CNPq), which funded the research (project no. 401969/2005-3).

References

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 470–5.
2. Atkins D. Food allergy: diagnosis and management. *Prim Care* 2008; 35: 119–40.
3. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 188–95.
4. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923–9.
5. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 234–40.
6. Dupont C. GI manifestations of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 41–2.
7. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007; 62: 738–43.
8. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 351–5.
9. Niggemann B. Atopy Patch Test (APT) – its role in diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 57–9.
10. Osterballe M, Andersen KE, Bindlev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 556–62.
11. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399–404.
12. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005; 60: 865–70.

13. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59:690–7.
14. Isolauri E, Turjanmaa K. J. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol.*, 1996. Jan;97(1 Pt 1):9-15.
15. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1164–8.
16. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children:a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 356–63.
17. Bush RK. Approach to patients with symptoms of food allergy. *Am J Med* 2008; 121:376–8.
18. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:249–53.
19. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1220–6.
20. Bruijnzeel PL, Kuijper PH, Kapp A, Warringa RA, Betz S, Bruijnzeel-Koomen CA. The involvement of eosinophils in the patch test reaction to aeroallergens in atopic dermatitis:its relevance for the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 97–109.
21. Wasowska-Królikowska K, Krogulska A, Dynowski J. Usefulness of atopy patch test in diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis K. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103.
22. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548–53.
23. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:9–15.
24. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergenspecific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:144–9.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desse estudo sugerem que fatores ambientais, principalmente aqueles que interferem na composição da microbiota intestinal, estão associados à ocorrência de AA em crianças.

Em relação ao diagnóstico da AA, conclui-se que a história do paciente deve direcionar para o método complementar mais adequado a ser utilizado no refinamento do diagnóstico. Na maioria dos pacientes com APLV, os métodos complementares de diagnóstico que pesquisam a resposta mediada pela IgE não parecem ser eficazes. O APT não contribui para o esclarecimento diagnóstico dos quadros de APLV não mediados pela IgE com sintomatologia predominantemente gastrintestinal. O DDCPC continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da AA em crianças e o desencadeamento oral aberto, naquelas menores de três anos de idade, pode ser utilizado. Há necessidade de monitorar as crianças submetidas às provocações orais por um período mínimo de 30 dias para a verificação da existência de sintomas tardios não IgE mediados.

O presente estudo contribui para o melhor entendimento dos fatores de risco associados à AA e das dificuldades envolvidas com o diagnóstico da doença, sugerindo que o desencadeamento oral aberto deve ser realizado em todas as crianças com suspeita clínica de AA com o objetivo de uma identificação correta daquelas portadoras da doença.

6. REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C.M.; OWNBY, D.R. Ontogeny of the allergic inflammatory response. **Immunol Allergy Clin North Am.**, v.25, n.2, p.215-29, 2005.

ARAUJO, M.I.; HOPPE, B.; MEDEIROS, M. JR.; ALCANTARA, L.; ALMEIDA, M.C.; SCHRIEFER, A.; OLIVEIRA, R.R.; KRUSCHEWSKY, R.; FIGUEIREDO, J.P.; CRUZ, A.A.; CARVALHO, E.M. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. **J Infect Dis.**, v.15, n.190, p.1797-803, 2004.

ATKINS, DAN. Food Allergy: Diagnosis and Management. **Prim Care Clin Office Pract**, v.35, p.119–140, 2008.

BAGER, P.; WESTERGAARD, T.; ROSTGAARD, K.; HJALGRIM, H.; MELBYE, M. Age at childhood infections and risk of atopy. **Thorax**, v.57, n.5, p.379-82, 2002.

BERE, E.; KLEPP, K.I. Changes in accessibility and preferences predict children's future fruit and vegetable intake. **Int J Behav Nutr Phys Act.**, v.10, n.2, p.15, 2005.

BEYER, K.; TEUBER, S. The mechanism of food allergy: what do we know today? **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, v.4, n.3, p.197-9, 2004.

BINDSLEV-JENSEN, C.; BALLMER-WEBER, B.K.; BENGTSSON, U.; BLANCO, C.; EBNER, C.; HOURIHANE, J.; KNULST, A.C.; MONERET-VAUTRIN, D.A.; NEKAM, K.; NIGGEMANN, B.; OSTERBALLE, M.; ORTOLANI, C.; RING, J.; SCHNOPP, C.; WERFEL, T. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy**, v.59, n.7, p.690–97, 2004.

BISCHOFF, S.; CROWE, S.E. Food allergy and the gastrointestinal tract. **Curr Opin Gastroenterol.**, v.20, n.2, p.156-61, 2004.

BISCHOFF, S.; CROWE, S.E. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. **Gastroenterology**, v.128, n.4, p.1089-113. 2005.

BJORKSTEN, B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, v.5, n.3, p.249-53, 2005.

BREITENEDER, H.; MILLS, E.N. Molecular properties of food allergens. **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.1, p.14-23, 2005.

BURR, L.M.; MERRETT, T.G. Food intolerance: a community survey. **Br. J. Nutr.**, v. 49, p. 217-19, 1983.

BUSH, R.K. Approach to patients with symptoms of food allergy. **Am J Med.**, v.121, n.5, p.376-78, 2008.

CAMPBELL, D.E. Measles and atopy in African children. **Lancet**, v.348, p.825, 1996.

CANANI, R.B.; RUOTOLO, S.; AURICCHIO, L.; CALDORE, M.; PORCARO, F.; MANGUSO, F.; TERRIN, G.; TRONCONE, R. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. **Allergy**, v.62, n.7, p.738-43, 2007.

CARROCCIO, A.; MONTALTO, G.; CUSTRO, N.; NOTARBARTOLO, A.; CAVATAIO, F.; D'AMICO, D.; ALABRESE, D.; IACONO, G. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. **Allergy**, v.55, n.6, p.574-9, 2000.

CHAPMAN, M.H.; SANDERSON, I.R. A microbiota intestinal e o sistema immune de mucosa. **Anais Nestlé**, v.63, p.14-25, 2004.

CHEHADE, M.; MAYER, L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.1, p.3-12, 2005.

COLUCCI, A.C.A.; PHILIPPI, S.T.; SLATER, B. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. **Rev. bras. epidemiol.**, v.7, n.4, p.393-401, 2004.

CONROY, M.E.; SHI, H.N.; WALKER, W.A. The long-term health effects of neonatal microbial flora. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, 2009. *In press*.

CUNNINGHAM-RUNDLES, S.; MCNEELEY, D.F.; MOON, A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.6, p.1119-28, 2005.

CZERESNIA, D. The hygienic hypothesis and transformations in etiological knowledge: from causal ontology to ontogenesis of the body. **Cad Saude Publica**, v.21, n.4, p.1168-76, 2005.

DEVEREUX, G.; BARKER, R.N.; SEATON, A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. **Clin Exp Allergy.**, v.32, n.1, p.43-50, 2002.

DEVEREUX, G.; SEATON, A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.6, p.1109-17, 2005.

DIOUN, A.F.; HARRIS, S.K.; HIBBERD, P.L. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? **Pediatr Allergy Immunol.**, v.14, n.4, p.307-311, 2003.

DUNSTAN, J.A.; MORI, T.A.; BARDEN, A; BEILIN, L.J.; TAYLOR, A.L.; HOLT, P.G. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. **J Allergy Clin Immunol.**, v.112, n.6, p.1178-84, 2003.

DUPONT, C. GI manifestations of food allergy. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.12, n.14, p.41-42, 2001.

EGGESBO, M.; BOTTEN, G.; STIGUM, H.; NAFSTAD, P.; MAGNUS, P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? **J Allergy Clin Immunol.** v.112, n.2, p.420-6, 2003.

EGGESBO, M.; BOTTEN, G.; STIGUM, H.; SAMUELSEN, S.O.; BRUNEKREEF, B.; MAGNUS, P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. **Allergy**, v.60, n.9, p.1172-3, 2005.

FERNANDES, G. The influence of diet and environment. **Curr Opin Immunol.**, v.2, n.2, p.275-81, 1989.

FOGG, M.I.; BROWN-WHITEHORN, T.A.; PAWLOWSKI, N.A.; SPERGEL, J.M. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.17, n.5, p.351-55, 2006.

FRIEDMAN, N.J.; ZEIGER, R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.6, p.1238-48, 2005.

FURLAN-VIEBIG, R.; PASTOR-VALERO, M. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para o estudo de dieta e doenças não transmissíveis. **Rev Saúde Pública**, v.38, n.4, p.581-4, 2004.

HAMPTON, S.M. Prematurity, immune function and infant feeding practices. **Proc Nutr Soc.**, v.58, n.1, p.75-8, 1999.

HOPPU, U.; KALLIOMAKI, M.; LAIHO, K.; ISOLAURI, E. Breast milk-immunomodulatory signals against allergic diseases. **Allergy**, v.56, n.67, p.23-6, 2001.

INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary References Intakes. Energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. **Washington D.C., National Academy Press**, 2002.

INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary References Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. **Washington D.C., National Academy Press**, 2001.

INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary References Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, carotenoids. **Washington D.C., National Academy Press**, 2000.

KALLIOMAKI, M.; ISOLAURI, E. Role of intestinal flora in the development of allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, v.3, n.1, p.15-20, 2003.

KANKAANPAA, P.; SUTAS, Y.; SALMINEN, S.; LICHTENSTEIN, A.; ISOLAURI, E. Dietary fatty acids and allergy. **Ann Med.**, v.31, n.4, p.282-7, 1999.

KJELLMAN, N.I. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. **Acta Paediatr Scand.**, v.66, n.4, p.465-71, 1977.

KJELLMAN, N.I. Prediction and prevention of atopic allergy. **Allergy**, v.37, n.7, p.463-73, 1982.

LIDHOLM, J.; BALLMER-WEBER, B.K.; MARI, A.; VIETHS, S. Component-resolved diagnostics in food allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.**, v.6, n.3, p.234-40, 2006.

LIEM, J.J.; KOZYRSKYJ A.L.; HUQ S.I.; BECKER, A.B. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. **J Allergy Clin Immunol.**, v.119, n.5, p.1203-9, 2007.

MARTINEZ, F.D. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. **Respir Res.**, v.2, n.3, p.129-32, 2001.

MATRICARDI, P.M. Infections preventing atopy: facts and new questions. **Allergy**, v.52, n.9, p.879-882, 1997.

MATRICARDI, P.M.; BONINI, S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? **Clin Exp Allergy**, v.30, n.11, p.1506-10, 2000.

MATRICARDI, P.M.; ROSMINI, F.; RIONDINO, S.; FORTINI, M.; FERRIGNO, L.; RAPICETTA, M.; BONINI, S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. **BMJ**, v.12, n.320, p.412-7, 2000.

MAYER, L.; SPERBER, K.; CHAN, L.; CHILD, J.; TOY, L. Oral tolerance to protein antigens. **Allergy**, v.56, n.67, p.12-5, 2001. Suplemento.

MEHL, A.; ROLINCK-WERNINGHAUS, C.; STADEN, U.; VERSTEGE, A.; WAHN, U.; BEYER, K.; NIGGEMANN, B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. **J Allergy Clin Immunol.**, v.118, n.4, p.923-29, 2006.

MUNGAN, D.; SIN, B.A.; CELIK, G.; GURKAN, O.U.; ACICAN, T.; MISIRLIGIL, Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. **Allergy Asthma Proc.**, v.22, n.2, p.87-91, 2001.

NEGELE, K; HEINRICH, J; BORTE, M; VON BERG, A; SCHAAF, B; LEHMANN, I; WICHMANN, H.E.; BOLTE, G. Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.15, n.1:48-54, 2004.

NIESTIIL JANSEN, J.J.; KARDINAAL, A.F.M.; HUIJBERS, G.; VLIEGBOERSTRA, B.J.; MARTENS, B.P.M.; OCKHUIZEN, T. Prevalence of food allergy and intolerance in adult Dutch population. **J Allergy Clin Immunol.**, v.93, n.2, p.446-56, 1994.

NIGGEMANN, B. Atopy Patch Test (APT) - its role in diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. **Indian J Pediatr.**, v.69, n.1, p.57-59, 2002.

NIGGEMANN, B.; BEYER, K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v.45, n.4, p.399-404, 2007.

NIGGEMANN, B.; ROLINCK-WERNINGHAUS, C.; MEHL, A.; BINDER, C.; ZIEGERT, M.; BEYER, K. Controlled oral food challenges in children--when indicated, when superfluous? **Allergy**, v.60, n.7, p.865-70, 2005.

NOVAK, N.; LEUNG, D.Y. Diet and allergy: you are what you eat? **J Allergy Clin Immunol.**, v.115, n.6, p.1235-7, 2005.

OBIHARA, C.C.; MARAIS, B.J.; GIE, R.P.; POTTER, P.; BATEMAN, E.D.; LOMBARD, C.J.; BEYERS, N.; KIMPEN, J.L. The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. **Eur Respir J.**, v.25, n.6, p.970-7, 2005.

PAUNIO, M. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. **JAMA**, v.283, p.343-6, 2000.

PERRY, T.T.; MATSUI, E.C.; CONOVER-WALKER, M.K.; WOOD, R.A. Risk of oral food challenges. **J Allergy Clin Immunol.**, v.114, n.5, p.1164-8, 2004.

PENDERS, J.; STOBBERINGH, E.E.; VAN DEN BRANDT, P.A.; THIJS, C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. **Allergy**, V.62, n.11, p.1223-36, 2007.

POND, C.M. Adipose tissue and the immune system. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v.73, n.1, p.17-30, 2005.

RAUTAVA, S.; KALLIOMAKI, M.; ISOLAURI, E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. **J Allergy Clin Immunol.**, v.116, n.1, p.31-7, 2005.

RAUTAVA, S.; RUUSKANEN, O.; OUWEHAND, A.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. The hygiene hypothesis of atopic disease - an extended version. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v.38, n.4, p.378-88, 2004.

ROLINCK-WERNINGHAUS, C.; STADEN, U.; MEHL, A.; HAMELMANN, E.; BEYER, K.; NIGGEMANN, B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? **Allergy**, v.60, n.10, p.1320-2, 2005.

SAMPSON, H.A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol.**, v.111, n.2, p.540-7, 2003. Suplemento.

SAMPSON, H.A. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. **J Allergy Clin Immunol.**, v.103, p.717-28, 1999.

SAMPSON, H.A. Food allergy: immunology of the GI mucosa towards classification and understanding of GI hypersensitivities. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.12, n.14, p.7-9, 2001. Suplemento.

SAMPSON, H.A. Update on food allergy. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 113, n.5, p.805-19, 2004.

SCHADE, R.P.; VAN IEPEREN-VAN DIJK, A.G.; VAN REIJSEN, F.C.; VERSLUIS, C.; KIMPEN, J.L.; KNOL, E.F.; BRUIJNZEEL-KOOMEN, C.A.; VAN HOFFEN, E. Differences in antigen-specific T-cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cow's milk allergy: relevance of TH2 cytokines. **J Allergy Clin Immunol.**, v.106, n.6, p.1155-62, 2000.

SHAHEEN, S.O.; AABY, P.; HALL, A.J.; BARKER, D.J.; HEYES, C.B.; SHIELL, A.W.; GOUDIABY, A. Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. **BMJ**, v.19, n.313, p.969-74, 1996.

SICHERER, S.H.; EIGENMANN, P.A.; SAMPSON, H.A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. **J Pediatr**, v.133, n.2, p.214-9, 1998.

SICHERER, S.H.; SAMPSON, H.A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol.**, v.17, n. 2, p.470-75, 2006. Suplemento.

SICHERER, S.H.; TEUBER, S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. **J Allergy Clin Immunol.**, v.114, n.5, p.1146-50, 2004.

SILTANEN, M.; KAJOSAARI, M.; POUSSA, T.; SAARINEN, K.M.; SAVILAHTI, E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. **Allergy**, v.58, n.6, p.524-30, 2003.

SPERGEL, J.M.; PAWLOWSKI, N.A. Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children. **Pediatr Clin North Am.** v.49, n.1, p.73-96, 2002.

STRACHAN, D.P. Hay fever, hygiene, and household size. **BMJ**, v.18, n.299, p.1259-60, 1989.

SZEPFALUSI, Z.; NENTWICH, I.; GERSTMAYR, M.; JOST, E.; TODORAN, L.; GRATZL, R. Prenatal allergen contact with milk proteins. **Clin Exp Allergy.**, v.27, n.1, p.28-35, 1997.

VAN GOOL, C.J.; THIJS, C.; DAGNELIE P.C., HENQUET, C.J.; VAN HOUWELINGEN, A.C.; SCHRANDER, J.; MENHEERE, P.P.; VAN DEN BRANDT, P.A. Determinants of neonatal IgE level: parity, maternal age, birth season and perinatal essential fatty acid status in infants of atopic mothers. **Allergy**, v.59, n.9, p.961-8, 2004

VENTER, C.; PEREIRA, B.; GRUNDY, J.; CLAYTON, C.B.; ARSHAD, S.H.; DEAN, T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.17, n.5, p.356-63, 2006.

WOODS, R.K.; ABRAMSON, M.; BAILEY, M.; WALTERS, E.H. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. **Eur J Clin Nutr.**, v.55, n.4, p.298-304, 2001.

WOODS, R.K.; THIEN, F.; RAVEN, J.; WALTERS, E.H.; ABRAMSON, M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies and eczema. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.88, n.2, p.183-9, 2002.

YOUNG, E.; STONEHAM, M.D.; PETRUCKEVITH, A.; BARTON, J.; RONA, R. A population study of food intolerance. **Lancet**, v. 7, n. 343, p.1127-305, 1994.

ZEIGER, R.S, Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. **Pediatrics**, v.111, n.6, p.1662-71, 2003.

7. APÊNDICE

APÊNDICE 1 - Questionário de Triagem Criança Suspeita de AA

Nome: _____

1. Número: _____ **NUMCRIAN** ☐ Reg: _____

2. Procedência do encaminhamento - Serviço: _____ **PROCENCRIAN** ☐

☐ 1- Gastroenterologista ☐ 2- Alergista ☐ 3- Pediatra ☐ 4- PSF ☐ 5- Outros

Mãe: _____

Endereço: _____ Fone: ____ - ____

Perguntas relacionadas com a ingestão de alimentos

Sua criança tem após comer algum alimento:

3- Dor na barriga **QXDORABCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

4- Vômitos **QXVOMCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

5- Diarréia **QXDIARCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

6- Intestino preso/Constipado **QXCONSTCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

7- Distensão abdominal (barriga inchada) **QXDISTABCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

8- Eczema/manchas vermelhas/alergia na pele **QXECZCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

9- Cansaço/chiado no peito/asma **QXASMCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

10- Placas vermelhas pelo corpo/urticária **QXPLACVERMCORPCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

11- Inchaço olhos/lábios/angioedema **QXINCOLHOLABCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

12- Desmaio **QXDESMCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

13- Deixa de ganhar peso

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

QXNAOGANPESCRIAN ☐

14- Sangue no cocô

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

QXCOCSSANGCRIAN ☐

15- Região do ânus vermelha

☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9- Não sabe

QXHIPPERANALCRIAN ☐

16- Coceira/coriza nasal/rinite

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

QXRINITCRIAN ☐

17. Fez avaliação anterior para alergia?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

AVALANTALERGCRIAN ☐

18. Com que idade? ____ anos

AVALANTALERGIDADCRIAN ☐

Tem diagnóstico prévio de:

19. Asma/cansaço/chiado no peito?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVASMCRAN ☐

20.Tosse alérgica?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVTOSALERGCRIAN ☐

21. Rinite alérgica/coriza/prurido nasal?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVRINITCRIAN ☐

23. Urticária/placas vermelhas pelo corpo?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVURTCRIAN ☐

24. Eczema manchas vermelhas/alergia na pele?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVECEZECRIAN ☐

25. Conjunt alérgica/olho avermelhado ou coceira

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVCONJCRAN ☐

26. Irritação/coceira na boca após comer alimentos?**DIAGPREVSINDORALCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

27. Alergia a borracha/luvas/sapatos

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVALERGLATEXCRIAN ☐

28. Picada de inseto?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVPICINSETCRIAN ☐

29. Reação a remédio/medicamento?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

DIAGPREVREACDROGCRIAN ☐

31. Já fez teste de alergia na pele alguma vez?

☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

TESTCUTCRIAN ☐

32. Com que idade? _____ anos **IDADTESTCUTCRIAN** ☐

33. O resultado do teste cutâneo foi? **RESULTESTCUTCRIAN** ☐

☐ 1-Positivo ☐ 2- Negativo ☐ 3- Não fez ☐ 9-Não sabe

34. Já fez exame de sangue para alergia? **TESTSANGCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

35. Com que idade? _____ anos **IDADTESTSANGCRIAN** ☐

36. O resultado do exame foi? **RESULTTESTSANGCRIAN** ☐

☐ 1-Positivo ☐ 2- Negativo ☐ 3- Não fez ☐ 9-Não sabe

37. Fez tratamento anterior para alergia? **TRATANTALERGCRIAN** ☐

☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

Está usando agora algum remédio para?

38. Asma/cansaço/chiado no peito? **REMAASMCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

39. Tosse alérgica? **REMTOSALERGCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

40. Rinite alérgica/coriza/coceira no nariz? **REMRINCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

41. Urticária/placas vermelhas pelo corpo? **REMURTCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

42. Eczema/manchas vermelhas/alergia na pele? **REMECZEMCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

43. Conjuntivite alérgica/olho avermelhado/coceira? **REMCONJCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

44. Irritação na boca após comer alimento? **REMSINDORALCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

45. Alergia a borracha/luvas/sapatos? **REMALERGLATEXCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

46- Alergia a picada de inseto? **REMPICINSETCRIAN** ☐

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

Qual a idade que você começou a dar?

47. Leite de vaca (lata) em pó? _____ meses **IDADINICLTVCPO** ☐

48. Ovo? _____ meses **IDADINICOVO** ☐

49. Bolo, bolacha, biscoito ou pão? _____ meses **IDADINICTRIG** ☐

50. Amendoim? _____ meses **IDADINICAMEND** ☐

Quais sintomas apresentou quando iniciou o Leite de vaca em pó?

51. Tosse ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTOSLTVCPO** ☐

52. Espirros ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTESPLTVCPO** ☐

53. Nariz entupido ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **INTNARENTULTVCPO** ☐

54. Falta de ar ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTFALTARLTVCPO** ☐

55. Coceira garganta ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCGARGLTVCPO** ☐

56. Coceira na boca ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCBOCLTVCPO** ☐

57. Inchaço na boca ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTINCBOCLTVCPO** ☐

58. Inchaço nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTINCOLHOLTVCPO** ☐

59. Coceira nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCOLHOLTVCPO** ☐

60. Manchas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTMANCPELLTVCPO** ☐

61. Coceira na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCPELLTVCPO** ☐

62. Placas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTPLACPELLTVCPO** ☐

63. Diarréia ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTDIARLTVCPO** ☐

64. Vômito ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTVOMLTVCPO** ☐

65. Enjôo ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTENJLTVCPO** ☐

66. Dor na barriga ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTDORBARLTVCPO** ☐

67. Barriga inchada ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTBARINCLTVCPO** ☐

68. Sangue no cocô ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCSANGLTVCPO** ☐

69. Prisão de ventre ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTPRISVENTLTVCPO** ☐

Quais os sintomas que apresentou quando iniciou bolo, bolacha, biscoito ou pão?

70. Tosse ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTTOSTRIG** ☐

71. Espirros ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTESPTRIG** ☐

72. Nariz entupido ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTNARENTUTRIG** ☐

73. Falta de ar ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTFALTARTRIG** ☐

74. Coceira garganta ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCGARGTRIG** ☐

75. Coceira na boca ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCBOCTRIG** ☐

76. Inchaço na boca ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTINCBOCTRIG** ☐

77. Inchaço nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTINCOLHOTRIG** ☐

78. Coceira nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCOLHOTRIG** ☐

79. Manchas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **INTMANCPELTRIG** ☐

80. Coceira na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCPELTRIG** ☐

81. Placas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTPLACPELTRIG** ☐

82. Diarréia ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTDIARTRIG** ☐

83. Vômito	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTVOMTRIG	☐
84. Enjôo	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTENJTRIG	☐
85. Dor na barriga	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTDORBARTRIG	☐
86. Barriga inchada	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTBARINCTRIG	☐
87. Sangue no cocô	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCSANGTRIG	☐
88. Prisão de ventre	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTPRISVENTRIG	☐

Quais sintomas apresentou quando iniciou o amendoim?

89. Tosse	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTTOSAMEND	☐
90. Espirros	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTESPAMEND	☐
91. Nariz entupido	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTNARENTUAMEND	☐
92. Falta de ar	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTFALARAMEND	☐
93. Coceira garganta	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCGARGAMEND	☐
94. Coceira na boca	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCBOCAMEND	☐
95. Inchaço na boca	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTINCBOCAMEND	☐
96. Inchaço nos olhos	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTINCOLHOAMEND	☐
97. Coceira nos olhos	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCOLHOAMEND	☐
98. Manchas na pele	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTMANCPELAMEND	☐
99. Coceira na pele	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCPELAMEND	☐
100. Placas na pele	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTPLACPELAMEND	☐
101. Diarréia	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTDIARAMEND	☐
102. Vômito	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	INTVOMAMEND	☐
103. Enjôo	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTENJAMEND	☐
104. Dor na barriga	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTDORBARAMEND	☐
105. Barriga inchada	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTBARINCHAMEND	☐
106. Sangue no cocô	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCSANGAMEND	☐
107. Prisão de ventre	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTPRISVENTAMEND	☐

Quais sintomas apresentou quando iniciou ovo?

108. Tosse	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTOSPEICRIAN	☐
109. Espirros	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTESPPEICRIAN	☐
110. Nariz entupido	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	INTNARENTPEICRIAN	☐
111. Falta de ar	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTFALTARPEICRIAN	☐
112. Coceira garganta	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCGARPEICRIAN	☐
113. Coceira na boca	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTCOCBOCPEICRIAN	☐
114. Inchaço na boca	☐ 1-Sim	☐ 2-Não	☐ 9-NSA	SINTINCBOCPEICRIAN	☐

115. Inchaço nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTINCOLHPEICRIAN** ☐
116. Coceira nos olhos ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCOLHPEICRIAN** ☐
117. Manchas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTMANCPPELPEICRIAN** ☐
118. Coceira na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **INTCOCPELPEICRIAN** ☐
119. Placas na pele ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTPLACPELPEICRIAN** ☐
-
120. Diarréia ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTDIARPEICRIAN** ☐
121. Vômito ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTVOMPEICRIAN** ☐
122. Enjôo ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTENJPEICRIAN** ☐
123. Dor na barriga ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTDORBARPEICRIAN** ☐
124. Barriga inchada ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTBARINCPEICRIAN** ☐
125. Sangue no cocô ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTCOCOSANGPEICRIAN** ☐
126. Prisão de ventre ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **SINTPRESVENPEICRIAN** ☐

Qual o alimento já foi excluído da dieta de seu filho?

127. Leite vaca em pó ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **EXCLTVCPPO** ☐
128. Ovo ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **EXCOVO** ☐
129. Pão, bolacha,
Biscoito, bolo ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **EXCLTRIG** ☐
130. Amendoim ☐ 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-NSA **EXCLAMEND** ☐
131. Olha se a comida não tem o alimento proibido antes de comer? **OBSALIMANTOFEREC** ☐
☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe
132. Houve melhora com a retirada do alimento proibido? **MELHRETALIM** ☐
☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe
133. Deu alguma vez o alimento proibido? **DEUALIMPROIB** ☐
☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe
134. Houve piora quando deu o alimento proibido? **PIORALIMPROIB** ☐
☐ 1-Sim ☐ 2- Não ☐ 9- Não sabe

Algum parente tem doença alérgica?

135. Cansaço (Asma)? **ASMPARENCRIAN** ☐
☐ 1-Mãe ☐ 2-Pai ☐ 3-Pai e Mãe ☐ 4-Irmão ☐ 5-Outro ☐ 6-Nenhum
136. Alergia na pele (Dermatite Atópica / Eczema)? **DERMPARENCRIAN** ☐
☐ 1-Mãe ☐ 2-Pai ☐ 3-Pai e Mãe ☐ 4-Irmão ☐ 5-Outro ☐ 6-Nenhum
137. Alergia no nariz (Rinite)? **RINIPARENCRIAN** ☐
☐ 1-Mãe ☐ 2-Pai ☐ 3-Pai e Mãe ☐ 4-Irmão ☐ 5-Outro ☐ 6-Nenhum

138. Alergia a comida (Alergia alimentar)?	AAPARENCRIAN	☐
☐ 1-Mãe ☐ 2-Pai ☐ 3-Pai e Mãe ☐ 4-Irmão ☐ 5-Outro ☐ 6-Nenhum		
139. Peso atual: ____, __kg	PESOATUAL	☐
140. Estatura atual: _____ cm	ESTATUAL	☐
141. EXAME FÍSICO:	EXAMFIS	☐
☐ 1- Eczema ☐ 2- Distensão abdominal ☐ 3- Emagrecida ☐ 4- Hiperemia peri-anal ☐ 5- Nada		

APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Alergia Alimentar: Fatores de Risco e Diagnóstico;

Pesquisador Responsável: Aldo José Fernandes Costa;

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): 81-9632-8780

Pesquisadores participantes: Giselia Alves Pontes (81-21268514), Emanuel Sarinho, Eugênia Motta.

Nº.: _____

Prontuário: _____

Você está sendo convidado (a) para participar como voluntário de uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, aceitando fazer parte do estudo, assine ao final deste documento. Em caso de recusa, não ocorrerá prejuízo ao seu atendimento no serviço de alergia e gastroenterologia pediátrica, o qual acontecerá com a mesma dedicação e interesse. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco pelo telefone: 2126-8588.

Será realizada uma pesquisa sobre alergia alimentar em crianças com os seguintes objetivos:

- a) Determinar em crianças com alergia alimentar qual o tipo de alimentação dada nos primeiros meses de vida e comparar com aquelas sem alergia alimentar;
- b) Determinar se crianças com alergia alimentar é diferente das crianças sem alergia alimentar em relação ao tempo de aleitamento materno e o tipo de alimentos complementares utilizados no primeiro ano de vida;
- c) Determinar se crianças com alergia alimentar é diferente das crianças sem alergia alimentar em relação à história familiar positiva para alergia, ao tipo do parto (cesário ou vaginal), ocorrência de hospitalizações e uso de antibióticos no primeiro ano de vida;
- d) Determinar em crianças com alergia alimentar e IgE específica (substâncias do sangue que indicam a existência de alergia a determinado alimento) para as proteínas alimentares (alfalactoalbumina, betalactoglobulina, caseína, trigo, gema de ovo, clara de ovo, amendoim) positivas, a frequência de pais alérgicos;
- e) Verificar em crianças com alergia alimentar (teste de provocação oral aberto positivo) a concordância de resultados entre a provocação oral e os resultados da IgE específica, *prick* e *patch* testes (testes utilizados para diagnosticar alergia alimentar).

Os responsáveis pelas crianças participantes preencherão um formulário contendo questionamentos sobre as condições ambientais, sócio-econômica e referente ao quadro alérgico do menor e de seus familiares. As crianças também serão submetidas aos seguintes exames diagnósticos para alergia alimentar:

a) **Desencadeamento oral aberto** - Será realizado na enfermaria de Pediatria do HC–UFPE, sob supervisão médica. Nesse teste serão dados de forma controlada os alimentos suspeitos de causarem alergia ao paciente por via oral. É possível acontecer reações alérgicas que podem variar desde uma simples coceira ou urticária (placas vermelhas no corpo) até reações mais importantes do tipo alérgicas graves. Esse teste é muito utilizado pelos médicos para o diagnóstico dessa doença, sendo considerado o melhor. Todos os cuidados com relação à vida do paciente serão providenciados. O profissional responsável pelo teste possui qualificação adequada para a sua realização com curso de reanimação de recém nascidos, PALS – programa de suporte avançado de vida em crianças e trabalha em UTI pediátrica (IMIP) há 09 (nove) anos. Estará disponível todo o material necessário para atender a criança caso seja necessário. O teste será suspenso se ocorrer alguma reação;

b) **Skin Prick Test (pesquisa de resposta causada pela IgE na pele – substância que indica existência de alergia)** – O teste será feito colocando-se uma gotinha do alimento no braço e dando uma pequena furada com uma lanceta na pele. Pelo fato desse teste pesquisar reações IgE mediadas (substância do sangue que indica presença de alergia) é possível acontecer reações alérgicas que podem variar desde coceira e urticária (placas vermelhas no corpo) até reações mais graves como chiado no peito e alergia grave. Esse teste será realizado por pessoa capacitada, em local adequado e com o material necessário para socorrer a criança caso necessário;

c) **Atopy Patch Test (teste cutâneo de contato para pesquisa de alergia na pele)** - Pequenas quantidades dos alimentos serão colocadas em contato com a pele através de fitas adesivas aderidas às costas do paciente. Esse teste não causa reações importantes, podendo ocorrer apenas coceira ou sensação de queimação no local;

d) **Coleta de sangue da criança estudada** – será retirada uma pequena quantidade de sangue das crianças para a dosagem de substâncias que dizem se a pessoa possui alergia a alimentos. Será realizada por um técnico com experiência em crianças, utilizando-se material adequado.

As crianças serão divididas em dois grupos com relação aos benefícios do estudo:

1) Criança que afastar o diagnóstico de alergia alimentar será beneficiada por não ocorrer falsos diagnósticos dessa doença e assim evitar dietas que diminuem os tipos de alimentos que se pode comer, já que dessa forma atrapalha o crescimento dela;

2) Criança com confirmação de alergia alimentar terá o alimento que causa alergia retirado da dieta. Será orientada uma dieta adequada para substituí-lo, garantindo boas condições de nutrição e crescimento.

Toda informação proveniente do estudo será estritamente confidencial, sendo utilizada apenas pelos pesquisadores envolvidos. O responsável possui o direito de retirar a criança do projeto em qualquer momento do seu transcorrer sem que aja prejuízo para o atendimento da mesma no serviço de alergia e gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas – UFPE.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____,
RG: _____, CPF: _____, Número de prontuário: _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **Alergia Alimentar: Fatores de Risco e diagnóstico**. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data: _____ / ____ / ____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

1) Nome: _____

Assinatura: _____

2) Nome: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE 3 – Questionário de Variáveis

1. N°: _____ ☐ **CASO** ☐ **CONTROLE** Reg: _____

Nome criança: _____

Nome da mãe: _____

Endereço: R - _____

Bairro: _____

Referência: _____

Cidade: _____

Telefone: ____ - ____ - ____

142- ☐ 1- Recife ☐ 2- RMR ☐ 3- Interior ☐ 4- Outro estado

PROCCRIAN ☐

143. Idade criança: ____ anos ____ meses

IDADCRIAN ☐

144. Sexo (criança):

☐ 1- Masculino ☐ 2- Feminino

SEXCRIAN ☐

145. A Sra. (mãe) estudou até qual série?

☐ 1- Até a 4ª série do 1º grau ☐ 2- Da 4ª a 8ª série do 1º grau

☐ 3- 2º grau ☐ 4- Superior

☐ 5- Não estudou

ESCOLMAE ☐

146. Quantos cômodos têm na sua casa? _____ cômodos

COMODCASA ☐

147. Quantas pessoas moram na sua casa? _____ pessoas

NUMPESSCASA ☐

148. Algum parente com asma ou rinite?

ANTFAMATOPIA ☐

☐ 1 - Mãe ☐ 2 - Pai ☐ 3 - Mãe e Pai ☐ 4 - Nenhum

149. Infecções durante a gestação:

INFECGESTMAE ☐

☐ 1- ITU ☐ 2- Corrimento ☐ 3- Nenhum

150. Modelo de parto:

TIPPART ☐

☐ 1- Vaginal ☐ 2- Cesário ☐ 3- Não sabe informar

151. Peso nascimento: ____ . ____ ____ g

PESONASCCRIAN ☐

152.Seu filho tomou antibiótico no primeiro ano de vida?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 3- Não lembra **ATB1ANOVID** ☐

153.Seu filho já foi internado em hospital?

☐ 1- Sim ☐ 2- Não ☐ 3- Não lembra **INTHOSPCRIAN** ☐

152.Seu filho tomou leite materno até quantos meses de vida? ____ meses

LMEXCLUSCRIAN ☐

APÊNDICE 4 – Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

Nome: _____

1. Número: _____

Reg: _____

Mãe: _____

Endereço: _____

Fone: _____ - _____

Data nascimento criança: ____/____/____

Data nascimento mãe: ____/____/____

☐

CASO

☐

CONTROLE

153. Durante a gravidez do seu filho (do projeto) a senhora deixou de comer ou beber algum tipo de alimento? DURANTGRAVMUDODIETMAE ☐

☐

1- Sim

☐

2- Não

☐

3- Não sabe

Questionário Mãe

Alimentos	N	<1m	1-3m	1 sem	2 – 4 sem	1 dia	2 ou + dia	Porção Média	P	M	G
Fígado								Bife			
Carne de boi								Bife			
Frango								Porção			
Miúdos de boi								Porção			
Miúdos de frango								Porção			
Charque								Porção			
Peixe:											
Filé de merluza								Porção			
Peixe fresco (mar)								Porção			
Peixe fresco (água doce)								Porção			
Sardinha:											
Sardinha (em óleo)								Lata			
Sardinha m. tomate								Lata			
Ovo de galinha:											
Inteiro								Unidade			
Gema								Unidade			
Salsicha								Porção			
Lingüiça								Porção			

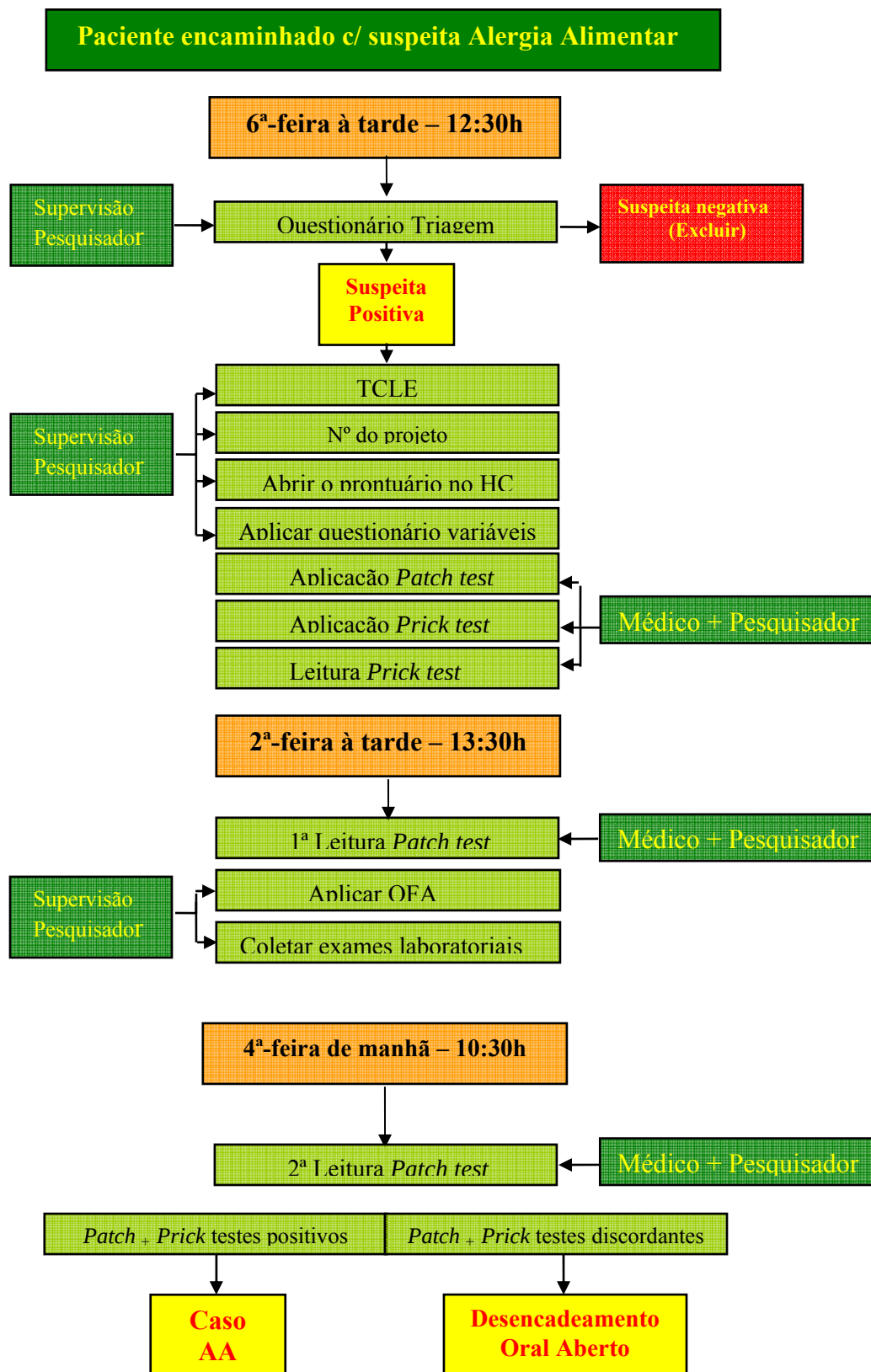
Leite:											
Integral (líquido)								Copo			
Desnatado (líquido)								Copo			
Integral (em pó)								C. de sopa			
Desnatado (em pó)								C. de sopa			
Leite condensado								C. de sopa			
Requeijão cremoso								Copo			
Creme de leite								C. de sopa			
Queijo:											
Coalho								Fatia			
Prato								Fatia			
Mussarela								Fatia			
Manteiga								Fatia			
Manteiga								C. de sopa			
Abacate								Unidade			
Mamão								Unidade			
Melão								Fatia			
Manga (espada)								Unidade			
Goiaba vermelha								Unidade			
Jerimum								Fatia			
Cenoura								Unidade			
Beterraba								Porção			
Abacaxi								Rodela			
Laranja:											
Comum								Unidade			
Pêra								Unidade			
Laranja (suco)								Copo			
Limão (refresco)								Unidade			
Acerola (suco)								Copo			
F. de trigo integral								Copo			
Feijão:											
Mulatinho								Concha			
Preto								Concha			
Angu de Xerém								Fatia			
Cuscuz								Fatia			
Óleo:											
Soja								C. sopa			
milho								C. sopa			
girassol								C. sopa			
Margarina								C. de chá			

Questionário Criança

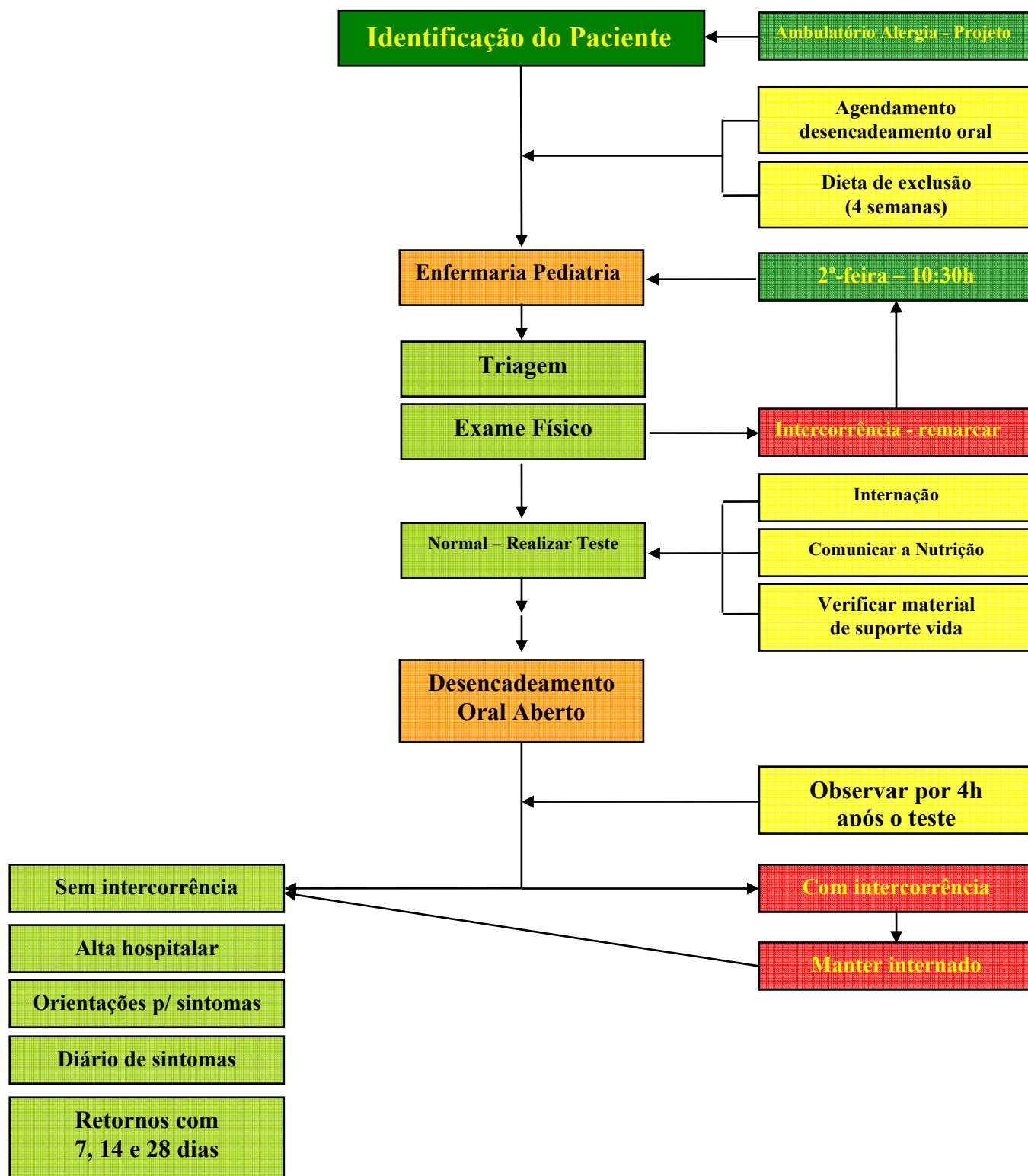
Alimentos	N	< 1 m	1– 3 m	1 sem	2 – 4 sem	1 dia	2 ou + dia	Porção Média	P	M	G
Fígado								Bife			
Carne de boi								Bife			
Frango								Porção			
Miúdos de boi								Porção			
Miúdos de frango								Porção			
Charque								Porção			
Peixe:											
Filé de merluza								Porção			
Peixe fresco (mar)								Porção			
Peixe fresco (água doce)								Porção			
Ovo:											
Inteiro								Unidade			
Gema								Unidade			
Leite:											
Integral (líquido)								copo			
Integral (em pó)								C. de sopa			
Leite:											
Infantil 1º Sem								Medida			
Infantil 2º Sem								Medida			
Ninho 1º ano								C. de sopa			
Ninho 2º ano								C. de sopa			
Ninho 3º ano								C. de sopa			
Iogurte								Potinho			
Queijo:											
Coalho								Fatia			
Prato								Fatia			
Mussarela								Fatia			
Manteiga								Fatia			
Manteiga								C. de sopa			
Abacate								Unidade			
Mamão								Unidade			
Melão								Fatia			
Manga (espada)								Unidade			
Goiaba vermelha								Unidade			
Jerimum								Fatia			
Cenoura								Unidade			
Beterraba								Porção			
Abacaxi								Rodela			
Laranja:											
Comum								Unidade			
Pêra								Unidade			
Laranja (suco)								Copo			
Limão (refresco)								Unidade			

Acerola (suco)								Copo				
Feijão mulatinho								Concha				
Cuscuz								Fatia				
Óleo:												
Soja milho girassol								C. sopa				
								C. sopa				
								C. sopa				
Margarina								C. de chá				
Farinha Láctea								C. sopa				
Neston								C. sopa				
Mucilon								C. sopa				
Maisena								C. sopa				
Sopinhas Nestlé								Pote				

APÊNDICE 5 – Organograma do Projeto Fatores de Risco para Alergia Alimentar em Crianças



APÊNDICE 6 – Fluxograma para a Realização do Desencadeamento Oral Aberto



APÊNDICE 7 - Encaminhamento do artigo intitulado “*Fatores de Riscos para Alergia Alimentar em Crianças*”

Myriam Segers

Dear Dr. Costa,

Your submission entitled "Risk factors for food allergy among children" has been received by European Journal of Pediatrics

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://ejpe.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Springer offers authors the option of making their articles available with open access via our Open Choice programme. We advise you to familiarise yourself with the details of Springer Open Choice in advance, to be able to decide quickly should your paper be accepted for publication. Further information can be found at www.springer.com/openchoice.

Thank you for submitting your manuscript to this journal.

Kind regards,

APÊNDICE 8 - Encaminhamento do artigo intitulado “*Alergia à proteína do leite de vaca: qual a contribuição para o diagnóstico dos testes cutâneos de hipersensibilidade?*”

Este manuscrito foi enviado através do site da revista *Pediatrics Allergy and Immunology* e aceito para publicação em 10 de janeiro de 2010.

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Submitted	Date Decisioned	Status	Actions
				ME: Warner, Jill	
PAI-09-O-0042.R1	Allergy to cow s milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis?	20-May-2009	06-Jan-2010	EIC Immediate ■ Accept (06-Jan-2010)	Archiving completed on 06-Jun-2010 view decision letter

8. ANEXOS

ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N. ° 290/2005-CEP/CCS

Recife, 27 de dezembro de 2005.

FR – 79349

CAAE – 1425.0.172.000-05

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 300/05

Título: "Fatores de risco para alergia alimentar em crianças".

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 27 de dezembro de 2005.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório semestral.

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao

Mestrando: Aldo José Fernandes Costa

Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente – CCS/UFPE

ANEXO 2: Edital do CNPq e resultado da seleção pública**Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/SAS-DAB nº 051/2005**

Resultado da Seleção pública de propostas para apoio às atividades de pesquisa direcionadas ao estudo da Alimentação, Nutrição e Promoção da Alimentação e Modos de Vida Saudáveis.

O Comitê Temático, composto pelos pesquisadores:

Nome Instituição

Ana Marlucia Oliveira Assis UFBA
Cláudio José Struchiner FIOCRUZ-RJ
Helio Vannucchi USP
Ignez Salas Martins USP
Luiz Oscar Cardoso Ferreira UPE
Marília de Carvalho Lima UFPE
Nadia Maria Frizzo Trugo UFRJ
Patricia Helen de Carvalho Rondó USP
Rosely Sichieri UERJ
Virgínia Torres Schall FIOCRUZ-MG

Recomendou e, após análise e concordância da Diretoria de Programas Temáticos e Setoriais – DPT/CNPq e do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DECIT/SCTIE-MS, a Diretoria Executiva do CNPq aprovou as seguintes propostas submetidas ao **Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/SAS-DAB nº 051/2005**, dentro dos recursos disponíveis para financiamento.

Processo: 401969/2005-3 - Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho –
Fatores de risco para alergia alimentar em crianças/UFPE