



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FLAVIA ARAUJO ALVES

**TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES
COM SUSPEITA DE PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA**

Uberlândia

2015

FLAVIA ARAUJO ALVES

**TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES
COM SUSPEITA DE PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Uberlândia

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A474t Alves, Flavia Araujo, 1985-
2015 Teste cutâneo de leitura tardia no diagnóstico em pacientes com
suspeita de proctocolite eosinofílica / Flavia Araujo Alves. - 2015.
57 f. : il.

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Alergia a alimentos - Teses. I. Silva
Segundo, Gesmar Rodrigues, 1973-. II. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.
Título.

FLAVIA ARAUJO ALVES

**TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES
COM SUSPEITA DE PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Uberlândia, 27 de fevereiro de 2015.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo
(Orientador – UFU)

Prof. Dr. Hélio Lopes da Silveira
(Examinador - UFU)

Prof. Dr. Dirceu Solé
(Examinador - UNIFESP)

Dedico este trabalho aos pacientes e seus familiares,
que confiaram no nosso trabalho e que me permitiram realizá-lo.

**“Não é o quanto fazemos,
mas quanto amor colocamos naquilo que fazemos.”**

Madre Tereza de Calcutá

Ao meu orientador, Gesmar Rodrigues Silva Segundo,
agradeço pelo incentivo e pela confiança depositada em meu trabalho.
Minha eterna gratidão!

“O conhecimento nos faz responsáveis.”

Che Guevara

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais uma oportunidade de aprender e por ter me conduzido para que este sonho se tornasse realidade.

Ao meu marido, Hélio Neto, pelo amor, incentivo, paciência e compreensão fundamentais para que me dedicasse a este projeto.

À minha mãe, Elaine, pelo eterno amparo e exemplo de doação e superação.

Ao meu pai, Jesusdete, pelo carinho, apoio e exemplo de determinação.

Ao meu irmão, Murillo, pelo companheirismo e amor com que sempre me acolheu.

À minha avó, Silma, pelo exemplo de alegria e amor à vida.

À minha madrinha, Helenice, pela amizade e acolhimento de sempre.

À minha nova família: meus sogros, Edilamar e José Antônio; minhas cunhadas, Juliana e Caroline; e concunhados, Gustavo e José Eduardo, pela compreensão, carinho e apoio.

À minha querida funcionária do lar, Zulmira, comigo desde os 6 meses de idade, pelo carinho e dedicação que tornaram esta caminhada mais suave.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e amizade.

À minha companheira de trabalho, Thamiris, pela amizade, apoio e ajuda durante todo esse tempo de convivência.

À Marina e à Ana Carolina, pela amizade e carinho, mas, acima de tudo, pela dedicação e presteza com que realizaram todos os exames e acompanharam todo o estudo.

À Dra. Érica, à Dra. Cristina e Dra. Karla, pela ajuda na triagem das crianças, pela competência em dividir os conhecimentos e pelo amparo não só ao longo deste estudo, mas durante toda a vida profissional.

Aos profissionais que trabalham no lactário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pela presteza com que pesavam os alimentos utilizados nos exames.

À Luciana Carneiro, por ter dividido seus conhecimentos comigo, pela amizade de todas as horas e o carinho de sempre.

À Lisis, minha futura companheira de doutorado, pela amizade e apoio.

À Marcela e Laura, pelo apoio, companhia e compreensão neste último ano.

A todos os professores da pós-graduação, pela sua excelência e pelos ensinamentos transmitidos.

Às secretarias da pós-graduação, Gisele e Viviane, pela atenção e dedicação em auxiliar os alunos.

Ao órgão de fomento CAPES, pela bolsa de pesquisa concedida para a realização deste estudo.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este sonho se realizasse. Muito obrigada!

**“Podes dizer-me, por favor, que caminho devo seguir para sair daqui?
Isso depende muito de para onde queres ir - respondeu o gato.
Preocupa-me pouco aonde ir - disse Alice.
Nesse caso, pouco importa o caminho que sigas - replicou o gato.”**

*Lewis Carroll
Alice no País das Maravilhas*

RESUMO

A proctocolite eosinofílica é uma manifestação clínica da alergia alimentar do tipo não mediado por imunoglobulina E (IgE) e caracterizada pela presença de sangue vivo nas fezes em decorrência de lesões geralmente restritas ao cólon distal. A confirmação diagnóstica é realizada por meio do teste de provoção oral, considerado o teste padrão-ouro no diagnóstico de alergias alimentares. Estudos anteriores recomendam a inclusão do teste cutâneo de leitura tardia como exame complementar em pacientes com suspeita de alergia alimentar que apresentam outros sintomas gastrointestinais. Foi objetivo deste estudo avaliar o teste cutâneo de leitura tardia no diagnóstico de proctocolite eosinofílica. Este é um estudo transversal e prospectivo, realizado em lactentes clinicamente normais, com sangramento retal pequeno, vivo e com duração mínima de 4 dias. Após 4 semanas de exclusão dietética do leite de vaca, as crianças foram submetidas ao teste cutâneo de leitura tardia com leite de vaca in natura, leite de vaca a 3,5% diluído em solução salina e leite de vaca a 3,5% diluído em petrolato, e, posteriormente, ao teste de provoção oral com fórmula polimérica à base de leite de vaca para confirmação do diagnóstico e construção de tabela de contingência e cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Tipo de alimentação infantil, período de amamentação, a idade da criança na introdução fórmula, a idade de início dos sintomas, peso e altura foram também investigados. A média de idade das 31 crianças avaliadas foi de 97,0 dias, 58,1% eram do gênero masculino, 90,0% nasceram por cesariana, 60,0% com idade gestacional superior a 38 semanas. A duração média do aleitamento materno foi de 166,4 dias (13,3% foram amamentadas exclusivamente, 70,0% recebiam tanto fórmula artificial como leite materno e 16,7% eram alimentados somente com fórmula artificial). Onze crianças (36,7%) continuaram recebendo leite materno mesmo após o processo de diagnóstico ter sido concluído. Dos lactentes participantes, 70,0% receberam a fórmula infantil no berçário. Na admissão, o peso médio e altura média foram de 5699 g e 59,1 cm, respectivamente. A idade média de início dos sintomas, conforme relatado pelos pais, foi de 46,5 dias. Todas as crianças apresentaram teste cutâneo de leitura tardia negativos, porém alergia alimentar do leite de vaca foi confirmada em seis crianças (19,3%) pela provoção oral. Portanto, o teste cutâneo de leitura tardia não parece ser um instrumento adequado para ser utilizado no diagnóstico de proctocolite eosinofílica.

Palavras-chave: Proctocolite eosinofílica. Teste cutâneo de leitura tardia. Alergia alimentar.

ABSTRAT

Eosinophilic proctocolitis is a clinical manifestation of food allergy non-IgE mediated and characterized by the presence of blood in stool due to lesions generally restricted to the distal colon. The diagnosis is confirmed by oral food challenge test, considered the gold standard in the diagnosis of food allergies. Previous studies recommend the inclusion of atopy patch test as complementary test in patients with suspected food allergy that also present other gastrointestinal symptoms. The aim of this study was to evaluate the use of the atopy patch test in the diagnosis of eosinophilic proctocolitis. A prospective cross-sectional study was performed on clinically normal infants with small fresh rectal bleeding with duration longer than 4 days. After 4 weeks of cow's milk exclusion, the atopy patch test was performed on the children with cow's fresh milk, cow's milk at 3.5% diluted in saline water and cow's milk diluted to 3.5% petrolatum, and subsequently performed the oral food challenge test with polymeric formula based on cow's milk to confirm the diagnosis and to construct the contingency table and calculate sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Infant feeding type, breastfeeding, child's age when the formula was introduced, age when symptoms started to appear, weight and height were also investigated. Out of the 31 children who were analyzed, the average age was 97.0 days and 58.1% were male. 90.0% of infants were delivered by caesarean section and 60.0% with gestational age over 38 weeks. The average duration of breastfeeding was 166.4 days (13.3% were exclusively breastfed, 70.0% were mixed-fed and 16.7% were formula-fed). Eleven children (36.7%) continued to receive breast milk even after the diagnostic process had been completed. Out of all infants, 70.0% received infant formula in the nursery. On admission, the average weight and average height was 5699 g and 59.1 cm, respectively. The average age of when the symptoms started to appear as reported by the parents was 46.5 days. All children had negative atopy patch tests, however cow's milk food allergy was confirmed in six children (19.3%) using oral food challenge test. Therefore, the atopy patch test does not seem to be an appropriate instrument to be used in the diagnosis of eosinophilic proctocolitis.

Keywords: Eosinophilic proctocolitis. Atopy patch test. Food allergy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-------------|--|----|
| Gráfico 1. | Distribuição dos lactentes de acordo com o gênero | 30 |
| Gráfico 2. | Distribuição dos lactentes quanto à idade (dias) no momento da admissão | 31 |
| Gráfico 3. | Distribuição dos lactentes quanto ao tipo de parto | 31 |
| Gráfico 4. | Distribuição dos lactentes quanto à idade gestacional (semanas) | 32 |
| Gráfico 5. | Distribuição dos lactentes de acordo com a presença de alojamento conjunto após o parto | 32 |
| Gráfico 6. | Distribuição dos lactentes quanto à duração (dias) do aleitamento materno | 33 |
| Gráfico 7. | Distribuição dos lactentes quanto ao tipo de alimentação | 33 |
| Gráfico 8. | Distribuição dos lactentes quanto ao recebimento de formula infantil no berçário | 34 |
| Gráfico 9. | Distribuição dos lactentes quanto à idade (dias) de aparecimento dos sintomas | 35 |
| Gráfico 10. | Distribuição dos lactentes quanto à avaliação antropométrica de peso/altura conforme OMS | 36 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabela 1. | Recomendações para leitura do ATP segundo a <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i> | 27 |
| Tabela 2. | Resultados do Teste Cutâneo de Leitura Tardia em lactentes com Teste de Provocação Oral para leite de vaca positivos e negativos | 36 |
| Tabela 3. | Utilidade do Teste Cutâneo de Leitura Tardia em lactentes no diagnóstico da proctocolite eosinofílica induzida por proteína do leite de vaca | 37 |
| Tabela 4. | Dados dos pacientes com sangramento retal avaliados nos ambulatórios de Alergia Alimentar, de Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil | 38 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| AA | Alergia alimentar |
| APLV | Alergia à proteína do leite de vaca |
| APT | Teste cutâneo de leitura tardia ou <i>food atopy patch test</i> |
| EAACI | <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> |
| FPIES | <i>Food protein-induced enterocolitis syndrome</i> |
| HC-UFU | Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia |
| IgE | Imunoglobulina E |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| SBP | Sociedade Brasileira de Pediatria |
| SPT | Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou <i>skin prick test</i> |
| TPO | Teste de provoção oral |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 | ALERGIA ALIMENTAR | 15 |
| 1.2 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ALERGIA ALIMENTAR | 16 |
| 1.2.1 | Manifestações clínicas mediadas por Imunoglobulina E (IgE) | 16 |
| 1.2.2 | Manifestações clínicas não mediadas por Imunoglobulina E (IgE) | 17 |
| 1.2.3 | Manifestações clínicas mistas | 18 |
| 1.3 | PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR | 18 |
| 1.3.1 | Diagnóstico da proctocolite eosinofílica | 20 |
| 1.3.1.1 | Anamnese | 20 |
| 1.3.1.2 | Teste cutâneo de leitura tardia ou <i>food atopy patch test (APT)</i> | 20 |
| 1.3.1.3 | Teste de provação oral (TPO) | 21 |
| 1.4 | ENTEROCOLITE TRANSITÓRIA DO LACTENTE | 22 |
| 1.5 | CONSIDERAÇÕES | 23 |
| 2 | OBJETIVOS | 24 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL | 24 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 24 |
| 3 | PACIENTES E MÉTODOS | 25 |
| 3.1 | PACIENTES | 25 |
| 3.1.1 | Considerações éticas | 25 |
| 3.1.2 | Casuística | 25 |
| 3.1.3 | Critérios de Inclusão | 25 |
| 3.1.4 | Critérios de Exclusão | 25 |
| 3.2 | MÉTODOS | 26 |
| 3.2.1 | Ficha de Coleta de Dados | 26 |
| 3.2.2 | Dieta de Exclusão | 26 |
| 3.2.3 | Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou <i>Food Atopy Patch Test (APT)</i> | 26 |
| 3.2.4 | Teste de Provocação Oral (TPO) | 27 |
| 3.2.5 | Avaliação Antropométrica | 28 |
| 3.2.6 | Estatística | 29 |
| 4 | RESULTADOS | 30 |

| | | |
|----------|---|----|
| 4.1 | CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES | 30 |
| 4.1.1 | Distribuição quanto ao gênero | 30 |
| 4.1.2 | Distribuição quanto à idade no momento da admissão | 30 |
| 4.1.3 | Distribuição quanto ao tipo de parto | 31 |
| 4.1.4 | Distribuição quanto à idade gestacional | 31 |
| 4.1.5 | Distribuição quanto à presença de alojamento conjunto | 32 |
| 4.1.6 | Distribuição quanto à duração do aleitamento materno | 32 |
| 4.1.7 | Distribuição quanto ao tipo de alimentação | 33 |
| 4.1.8 | Distribuição quanto à introdução de fórmula infantil no berçário | 34 |
| 4.1.9 | Distribuição quanto à idade de início dos sintomas | 34 |
| 4.2 | AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA NA ADMISSÃO | 35 |
| 4.2.1 | Distribuição quanto à classificação do índice antropométrico peso-paracomprimento conforme as curvas de crescimento elaboradas pela OMS | 35 |
| 4.3 | TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA OU <i>FOOD ATOPY PATCH TEST</i> (APT) | 36 |
| 4.4 | CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA PELO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO) | 37 |
| 5 | DISCUSSÃO | 39 |
| 5.1 | UTILIZAÇÃO DO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA OU <i>FOOD ATOPY PATCH TEST</i> (APT) | 39 |
| 5.2 | CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA PELO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO) | 40 |
| 6 | CONCLUSÃO | 42 |
| | REFERÊNCIAS | 43 |
| | APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 50 |
| | APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados | 52 |
| | ANEXO A - Parecer Consustanciado do CEP | 53 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 ALERGIA ALIMENTAR

Alergia alimentar (AA) é definida por reação adversa, do tipo imunológica, reproduzida a cada exposição a um determinado alimento (SOLÉ et al., 2008; BURKS et al., 2011; SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

Em algumas sociedades, a AA é apontada como um problema de saúde pública devido ao aumento da prevalência nas últimas décadas, que está relacionado a mudanças no estilo de vida e, principalmente, nos hábitos alimentares da população (ALLEN; KOPLIN, 2007; SOLÉ; CAMELO-NUNES, 2010; SOUZA, 2011; SOLÉ; COCCO, 2013).

No Brasil, a prevalência de AA em lactentes é de 2,5% e o principal alimento identificado como alergênico foi o leite de vaca (GONÇALVES, 2013). A imaturidade do sistema imunológico e da barreira gastrointestinal dos pacientes nesta faixa etária são os principais fatores que justificam esta prevalência (SOLÉ; COCCO, 2013).

Pacientes com AA apresentam um importante impacto negativo na qualidade de vida devido ao tratamento baseado na dieta de exclusão (SICHERER; SAMPSON, 2006) e a situação dos lactentes que apresentam alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é especialmente importante, pois sua dieta é composta essencialmente por leite e, por isso, deve ser excluído da dieta e substituído por fórmulas especiais para o tratamento de AA, o que representa alto custo, seja para a família e/ou para o serviço público (GONÇALVES, 2013). A substituição inadequada do leite de vaca pode comprometer o desenvolvimento e o crescimento da criança (MEDEIROS et al., 2004; VIEIRA et al., 2010)

No leite de vaca existem cerca de 30 a 35g/L de proteínas, mas as principais proteínas na APLV são a α -lactoalbumina, a β -lactoglobulina e a caseína. Elas apresentam propriedades físico-químicas, como serem glicoproteínas hidrossolúveis, algumas são resistentes ao calor (caseína) e ao processo digestivo (β -lactoglobulina), e apresentam peso molecular entre 10 e 70 kDa, o que confere a elas características para serem bons alérgenos (CHATATEE et al., 2001; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOUZA, 2011).

A sensibilização às proteínas do leite de vaca é o primeiro estágio da APLV. Este primeiro contato ocorre normalmente por via oral, mas também pode acontecer por vias respiratória ou cutânea. Quando na presença do aleitamento, a proteína do leite de vaca pode

ser proveniente da dieta materna, portanto, lactentes em aleitamento materno exclusivo podem apresentar alergia alimentar (JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010).

1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ALERGIA ALIMENTAR

As manifestações clínicas da AA podem ser classificadas conforme o mecanismo imunológico envolvido: mediadas por Imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE e mistas (SOLÉ et al., 2008; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOUZA, 2011; BURKS et al., 2011; SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

1.2.1 Manifestações clínicas mediadas por Imunoglobulina E (IgE)

As manifestações clínicas mediadas por IgE são caracterizadas pelo rápido aparecimento de sintomas, normalmente até duas horas após a exposição ao alimento (SOLÉ et al., 2008; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOUZA, 2011; BURKS et al., 2011; SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

Na sensibilização, há formação de IgE's específicas para aquele alérgeno, que permanecem ligadas a receptores de alta afinidade em basófilos e mastócitos. Ao ingerir o alimento novamente, ocorrerá a ligação do alérgeno à IgE, o que provocará a ativação e consequente liberação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas, que são responsáveis por desencadear as manifestações clínicas (SOLÉ et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOUZA, 2011).

As manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata podem ser classificadas em reações cutâneas, gastrointestinais e respiratórias (SOLÉ et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOLÉ et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013).

Fazem parte do primeiro grupo: urticária, urticária de contato, angioedema e eritema. Estas reações são as mais relacionadas à AA (JACOB et al., 2007; NIGGEMANN; BEYER, 2007; SOLÉ et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOLÉ et al., 2012).

Já no grupo de reações gastrointestinais estão incluídos: dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, hipersensibilidade gastrointestinal imediata e síndrome da alergia oral

(NIGGEMANN, BEYER, 2007; SOLÉ et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; BURKS et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ et al., 2012).

O grupo das reações respiratórias é composto por coriza e prurido nasal, tosse, espirro, edema de laringe, dispneia, broncoespasmo, hiperreatividade brônquica e obstrução e, quando relacionados à AA, geralmente indicam manifestações mais graves e que podem estar presentes nos quadros de anafilaxia, que é definida como um quadro de reação grave, sistêmica ou generalizada, com risco de morte (JACOB et al., 2007; SOLÉ et al., 2008; SOLÉ et al., 2012).

1.2.2 Manifestações clínicas não mediadas por Imunoglobulina E (IgE)

As manifestações clínicas não mediadas por IgE são caracterizadas pelo tardio aparecimento de sintomas, podendo demorar até dias após a exposição ao alimento para que as reações aparezam (SOLÉ et al., 2008; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOUZA, 2011; BURKS et al., 2011; SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

O mecanismo fisiopatológico das reações não medidas por IgE está relacionado à ação de células T (linfócitos T) que, mesmo não produzindo anticorpos, reconhece a proteína alimentar como antígeno. Na presença desse, as células T são estimuladas a produzir linfocinas e citocinas que regulam a atividade das células B, ou causam danos celulares diretamente nas células-alvo, levando à destruição dos抗ígenos (FERREIRA; SEIDMAN, 2007; SOLÉ et al., 2008; SICHERER; SAMPSON, 2010; SOLÉ et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013).

Este grupo é composto principalmente de reações gastrointestinais, como enteropatia, enterocolite induzida por proteína alimentar e proctocolite eosinofílica (NIGGEMANN; BEYER, 2007; SOLÉ et al., 2008; BURKS et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ et al., 2012).

Na enteropatia induzida por proteína alimentar ocorre comprometimento do intestino delgado, resultando em uma série de sintomas, como diarreia persistente, déficit no crescimento pôndero-estatural, vômitos, anorexia e até edema em decorrência de hipoproteinemia (SOLÉ et al., 2008).

A enterocolite induzida por proteína alimentar é comum nos primeiros meses de vida e manifesta-se pela presença de irritabilidade, vômitos incoercíveis e diarreia persistente, o que frequentemente pode levar à desidratação, hipotensão e em alguns casos pode evoluir para

choque. A contínua exposição ao alérgeno pode provocar distensão abdominal, aparecimento de sangue nas fezes, anemia, comprometimento nutricional e déficit pôndero-estatural (NOWAK-WEGRZYN; SAMPSON, 2006; SOLÉ et al., 2008).

Já a proctocolite eosinofílica induzida por proteína alimentar é caracterizada pela presença de sangue nas fezes nos primeiros meses de vida, porém, a criança apresenta bom estado geral e aspecto saudável (ODZE et al., 1993; SOLÉ et al., 2008).

1.2.3 Manifestações clínicas mistas

As reações mistas envolvem os dois tipos de manifestações clínicas anteriormente descritos, ou seja, mediadas por IgE e não mediadas por IgE. Este grupo de reações está presente na dermatite atópica, na esofagite eosinofílica, na gastroenteropatia eosinofílica e na asma (SOLÉ et al., 2008; SOLÉ et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013).

1.3 PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA INDUZIDA POR PROTEÍNA ALIMENTAR

A prevalência exata da proctocolite eosinofílica é desconhecida, apesar de que tem sido descrita como uma entidade comum (HØST, 2002; MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; WALKER-SMITH, 2005). No Brasil, um estudo constatou que 20,6% dos lactentes com diagnóstico ou suspeita de APLV apresentavam sangue nas fezes, sugerindo proctocolite eosinofílica (VIEIRA et al., 2010). Contudo, é importante ressaltar que apenas em uma pequena porcentagem dos estudos realizados com lactentes em investigação de proctocolite eosinofílica, que foram analisados por um artigo de revisão, foi realizado o TPO para confirmar do diagnóstico de APLV (LOZINSKY; MORAIS, 2014).

A proctocolite eosinofílica é uma manifestação comum em lactentes com APLV, ocorre com maior frequência em crianças do gênero masculino e, normalmente, inicia-se nos primeiros seis meses de vida (LOZINSKY; MORAIS, 2014). Contudo, também pode ocorrer na primeira semana de vida (SHERMAN; COX, 1982; KUMAR et al., 2000; FABER et al., 2005; OHTSUKA et al., 2007; LUCARELLI et al., 2011; OHTSUKA et al., 2012; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

A primeira descrição desta manifestação clínica foi como colite eosinofílica por Kaijser, em 1937 (BEHJATI et al., 2009). Posteriormente, Rubin descreveu a proctocolite eosinofílica em 1940, seguido de Grybosky na década de 1960 (BONÉ et al., 2009). Tanto a colite como a proctocolite eosinofílicas se caracterizam pela presença de inflamação no

intestino secundária a reações imunológicas provocadas por ingestão de proteínas dos alimentos, principalmente a proteína do leite de vaca (BONÉ et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

A principal reação envolvida na proctocolite eosinofílica é a presença de sangue nas fezes (BONÉ et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014). Em geral, a criança apresenta bom estado geral, sem perda de peso ou alterações à palpação do abdome. (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BEHJATI et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

Aproximadamente metade dos casos de proctocolite eosinofílica acontece em crianças em vigência de aleitamento materno exclusivo (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BEHJATI et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014) Já foi demonstrado que a β -lactoglobulina pode ser encontrada na maior parte das amostras de leite de lactantes que consomem leite de vaca (KILSHAW; CANT, 1984). E que quando a proteína do leite de vaca é excluída da dieta materna, as manifestações clínicas são controladas (CSEH et al., 2010; LUCARELLI et al., 2011; ACADEMY OF BREASTFEEDING MEDICINE, 2011; LOZINSKY; MORAIS, 2014). É recomendado a exclusão dietética do alérgeno alimentar sob supervisão de nutricionista experiente na área para assegurar que as necessidades nutricionais da lactante sejam atendidas (LOZINSKY; MORAIS, 2014).

O diagnóstico da proctocolite eosinofílica deve ser estabelecido baseado em anamnese e exames físicos detalhados para exclusão de outras patologias que cursam com sangramento retal, como enterocolite necrosante, infecções, fissura anal e invaginação intestinal (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BONÉ et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

Até o momento não há exames capazes de confirmar o diagnóstico de proctocolite eosinofílica. Mesmo o APT não está indicado por não haver padronização da técnica (KOLETZKO et al., 2012; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

Portanto, para se diagnosticar proctocolite eosinofílica, é necessário avaliar a resposta clínica do paciente após a exclusão dietética do alimento suspeito e a reprodução do sangramento com a sua reintrodução na dieta (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BONÉ et al., 2009; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

O tratamento da proctocolite eosinofílica é a exclusão dietética do alérgeno alimentar. Caso o lactente fizer uso de fórmula à base de leite de vaca, deve ser substituída por fórmula com proteínas extensamente hidrolisadas ou por fórmula de aminoácidos quando a primeira opção não for tolerada. Na presença de aleitamento materno exclusivo, o leite de vaca deve ser excluído da dieta da lactante e mantido o aleitamento materno (KOLETZKO et al., 2012;

LOZINSKY; MORAIS, 2014).

1.3.1 Diagnóstico da proctocolite eosinofílica

Para diagnóstico da proctocolite eosinofílica são utilizados os seguintes critérios: (1) presença de história clínica sugestiva, (2) exclusão de outros diagnósticos para o sangramento retal, (3) resposta do paciente à dieta de exclusão e (4) reprodução da reação no teste de provoção oral (TPO) para confirmação do diagnóstico (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BONÉ et al., 2009; KOLETZKO et al., 2012; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

1.3.1.1 Anamnese

Para diagnóstico de AA, é necessária uma anamnese minuciosa, pois neste momento é possível obter informações que possam sugerir o alimento desencadeante e a forma clínica envolvida. Esses dados são importantes para direcionar a investigação através de exames complementares para auxílio na confirmação diagnóstica (SAMPSON, 1999; FIOCCHI et al., 2010; SOLÉ et al., 2012). É importante coletar as seguintes informações: alimento ingerido (quantidade e processamento), tempo para aparecimento e quais sintomas envolvidos, quando ocorreu o primeiro episódio e reproduzibilidade de sintomas (FIOCCHI et al., 2010; SOLÉ et al., 2012).

1.3.1.2 Teste cutâneo de leitura tardia ou *food atopy patch test* (APT)

Na prática clínica, o APT é utilizado na identificação dos possíveis alérgenos envolvidos nas manifestações clínicas tardias (não IgE med e/ou mista) com o objetivo de direcionar a dieta do paciente (REZENDE; SEGUNDO, 2010).

A primeira descrição do APT foi realizada em pacientes com dermatite atópica e foi verificado que o contato do alérgeno na pele provocava uma lesão eczematosa, o que fez deste teste uma ferramenta eficaz para identificar os alérgenos respiratórios a que o paciente era sensibilizado (MITCHELL et al., 1982). Posteriormente, foi demonstrada a segurança do APT realizado com alimentos (BRENEMAN et al., 1989).

Em 1996, foi publicado o primeiro estudo controlado do APT com alimentos. Esta pesquisa foi realizada em pacientes com dermatite atópica e o APT foi associado ao *prick test*

para diagnóstico de APLV, comparando-os ao teste de provação oral (TPO). Os autores concluíram que houve correlação positiva entre o APT e as reações tardias em 89% das vezes e entre *prick test* e as reações imediatas em 67% (ISOLAURI, E.; TURJANMAA, K, 1996).

A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) publicou um posicionamento a respeito do APT em 2006, que concluiu que para o diagnóstico de dermatite atópica seria interessante associar o *prick test*, dosagem sérica de IgE específica para alimentos e APT, que deve ser realizado com alimento *in natura* até que haja padronização dos extratos utilizados na técnica. (TURJANMAA et al., 2006).

Foi publicado um estudo em 2002 com o uso do APT em pacientes com esofagite eosinofílica associado ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou *skin prick test* (SPT) para tentar identificar quais possíveis alimentos pudessem estar envolvidos no mecanismo (SPERGEL et al., 2002).

Com o objetivo de evitar que o paciente realize TPO, vários estudos foram realizados nos últimos anos para avaliar o uso do APT no diagnóstico de pacientes com manifestações gastrointestinais de alergias alimentares não mediadas por IgE (MITCHELL, 1982; MEHL et al., 2006; CANANI et.al., 2007; CANANI; COSTANZO; TRONCONE, 2011; CANANI et al., 2011; NOCERINO et al., 2013; MOWSZET; MATUSIEWICZ; IWAŃCZAK, 2014).

Atualmente, esse teste ainda não está padronizado. Alguns estudos sugerem o uso do alimento *in natura* ou reconstituído com veículo aquoso para os alimentos farináceos. Há ainda pesquisadores que defendem que o petrolato seja o veículo ideal (TURJANMAA et al., 2006; REZENDE; SEGUNDO, 2010; WOLLENBERG; VOGEL, 2013).

Outros aspectos do APT também necessitam de padronização como a leitura do resultado, pois depende da técnica do observador, o que resulta em diferentes interpretações e dificulta seu uso na prática clínica (TURJANMAA et al., 2006; REZENDE; SEGUNDO, 2010; WOLLENBERG; VOGEL, 2013).

1. 3.1.3 Teste de provação oral (TPO)

No diagnóstico das AA, o teste de provação oral (TPO) é considerado padrão ouro. Este teste também pode ser utilizado em um segundo momento, para avaliar a reintrodução do alimento excluído da dieta, através da aquisição de tolerância a ele. O TPO consiste na oferta do alimento previamente excluído da dieta do paciente, de maneira gradativa e sob supervisão médica. Em pacientes com manifestações clínicas não mediadas por IgE, o teste deve iniciar em ambiente hospitalar. Aqueles com risco de apresentarem reação anafilática devem ser

dispensados do TPO (MORAIS et al., 2010; MENDONÇA et al., 2011; YUM et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013; TURNER; CAMPBELL, 2013).

O TPO pode ser realizado de três formas: aberta, simples cego ou duplo cego placebo-controlado. Na forma aberta, todos aqueles envolvidos no teste (pacientes, seus responsáveis e profissionais da saúde) conhecem o alimento que é oferecido. De acordo com a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) e com o ESPGHAN GI Committee, pode ser aplicado em crianças com até três anos de idade e/ou quando reações objetivas são esperadas (MENDONÇA et al., 2011; YUM et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013). Portanto, quando este teste é realizado em lactentes, a recomendação é que se faça o TPO aberto, considerando que nesta faixa etária o componente de subjetivo do teste é praticamente inexistente (KOLETZKO et al., 2012; DIAGNOSTIC..., 1992; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

O TPO simples cego acontece quando apenas o médico conhece o alimento que está sendo administrado (alimento suspeito ou placebo). Já no duplo-cego placebo-controlado, tanto o médico como o paciente desconhecem o alimento administrado. Então, há participação de uma terceira pessoa para preparar alimento testado e o placebo. Este é o método mais fidedigno no diagnóstico de AA (MENDONÇA et al., 2011; YUM et al., 2011; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013).

Diante de um resultado positivo no TPO, o paciente se beneficia tanto com a confirmação do diagnóstico, quanto com a diminuição do risco de exposição acidental e a redução da ansiedade sobre o desconhecido. Contudo, os pacientes que apresentam TPO negativo são beneficiados com a liberação dietética do alimento suspeito, reduzindo o risco nutricional e melhorando na qualidade de vida do paciente (MENDONÇA et al., 2011).

1.4 ENTEROCOLITE TRANSITÓRIA DO LACTENTE

Em 2006, um estudo relatou que a proctocolite eosinofílica parece ser menos frequente do que se acreditava até então (ARVOLA et al., 2006).

No ano seguinte, a enterocolite transitória do lactente foi definida como uma nova entidade clínica caracterizada por sinais e sintomas semelhantes aos da proctocolite eosinofílica, porém, aparentemente, não relacionada à manifestação alérgica, pois estas crianças apresentam manifestações clínicas antes de iniciarem a alimentação (OHTSUKA et al., 2007).

Há sugestões de que as causas da proctocolite eosinofílica e da enterocolite transitória do lactente são semelhantes e que o sangramento em ambas parece estar relacionado à hiperplasia linfoide, com infiltração de eosinófilos na mucosa do intestino, e o mecanismo de migração destas células para o intestino ainda não está esclarecido. (MORI et al., 2014). É interessante ressaltar que, em um estudo sobre a quantidade e a distribuição dos eosinófilos na mucosa do trato gastrointestinal de crianças, considerou-se normal a presença dessas células na mucosa retal (DEBROSSE et al, 2006; JANG; KIM; HWANG, 2012).

A enterocolite transitória do lactente apresenta solução natural do quadro, em média em 4 dias após o início do sangramento, mesmo sem tratamento dietético ou outra intervenção médica (JANG; KIM; HWANG, 2012).

Para realizar o diagnóstico diferencial entre a enterocolite transitória do lactente e a proctocolite eosinofílica, é fundamental que se realize o TPO (JANG; KIM; HWANG, 2012).

1.5 CONSIDERAÇÕES

Há necessidade de testes diagnósticos de rápida realização, que possam comprovar ou afastar a presença de alergia alimentar, nos pacientes com a suspeita de proctocolite eosinofílica, o que ajudaria muito na redução das dietas de exclusão e mesmo na redução do número de TPO, que é um procedimento de alto custo, que necessita de infraestrutura adequada para que seja realizado em ambiente hospitalar sob supervisão de equipe médica treinada (e, por isso, muitas vezes não é realizado para confirmação do diagnóstico, o que faz com que o paciente permaneça em dieta de exclusão por um tempo prolongado) e que também pode expor o paciente que realmente tem algum quadro alérgico a riscos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o Teste Cutâneo de Leitura Tardia (APT) no diagnóstico da proctocolite eosinofílica provocada por alergia à proteína do leite de vaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular a sensibilidade e a especificidade do APT em relação ao teste de provação oral diagnóstico;
- Comparar a sensibilidade e a especificidade de diferentes preparações no APT.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

3.1.1 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia, CAAE 08371412.8.0000.5152 (Anexo A). Os pais/responsáveis pelos lactentes participantes foram orientados sobre a pesquisa e manifestaram sua concordância ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.1.2 Casuística

Trinta e um lactentes com suspeita de proctocolite eosinofílica que apresentavam sangramento retal foram recrutados a partir dos Ambulatórios de Alergia Alimentar, de Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de março de 2013 a fevereiro de 2014.

3.1.3 Critérios de Inclusão

Todos aqueles lactentes com suspeita de proctocolite eosinofílica por apresentarem sangramento retal por mais de quatro dias, que compareceram a um dos ambulatórios citados acima, cujo responsável aceitou participar do estudo.

3.1.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentaram fissuras anais, enterocolite bacteriana, história prévia de enterocolite necrosante ou hematêmese, cirurgia intestinal anterior, diarreia sanguinolenta grave, desidratação grave devido a suposta enterocolite induzida por proteína alimentar, em que foi necessária hospitalização e administração de fluidos intravenosos.

3.2 MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal e prospectivo, que apresentou três etapas: (1) coleta de informações pessoais do paciente na ficha de coleta de dados (Apêndice B) e orientação da dieta de exclusão, (2) realização da dieta de exclusão, (3) realização do APT e (4) realização do TPO.

3.2.1 Ficha de Coleta de Dados

A ficha de coleta de dados abordou informações como data de inclusão na pesquisa, idade de aparecimento dos sintomas, tipo de parto, idade gestacional no nascimento, presença de alojamento conjunto, uso de fórmula infantil no berçário, tipo de alimentação, duração do aleitamento materno, peso e estatura na data de inclusão na pesquisa e informações pessoais, como código que foi criado para cada participante, iniciais do nome, data de nascimento, gênero e idade atual.

3.2.2 Dieta de Exclusão

A dieta de exclusão de leite de vaca foi realizada durante quatro semanas, diante da suspeita de proctocolite eosinofílica. Em pacientes alimentados com fórmula, a sua dieta foi alterada para uma fórmula infantil especial à base de aminoácidos. Para aquelas crianças em aleitamento materno, o leite de vaca foi eliminado da dieta materna. A dieta de exclusão foi orientada por uma nutricionista.

3.2.3 Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou *Food Atopy Patch Test* (APT)

O APT para o leite de vaca foi realizado por 2 médicas da unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica do HC-UFU. Foram utilizados leite integral *in natura* com 3,5% de gordura e leite integral em pó com 3,5% de gordura, na preparação de 2 g do alimento para 2 ml de solução salina isotônica (SPERGEL et al., 2005; REZENDE, 2011; GONÇALVES, 2013; GUIMARÃES et al., 2014; REZENDE et al., 2014) e preparado com petrolato, na mesma proporção (concentração aproximada de 50% de leite integral em pó com 3,5% de gordura). O leite de vaca em pó foi previamente pesado em balança da marca Filizola com precisão de 1g, presente no Lactário do HC-UFU, por profissionais previamente treinados, e

diluído 30 minutos antes da realização do teste.

Fitas adesivas com câmaras de plástico de oito milímetros da marca AlergoChamber, preenchidas com leite de vaca nas diferentes preparações citadas anteriormente foram preparadas e aderidas à região superior das costas do paciente. Após a fixação da fita adesiva, orientou-se ao responsável pelo lactente para não molhá-la para que fosse mantida no local por 48 horas e, então, retirada. A leitura foi realizada 24 horas após a retirada da fita. A leitura do teste foi realizada pelo mesmo pesquisador, no mesmo local onde as câmaras inicialmente foram colocadas (TURJANMAA et al., 2006; WOLLENBERG; VOGEL, 2013).

O resultado foi classificado de acordo com a técnica sugerida pelo *European Task Force on Atopic Dermatitis*, conforme tabela 1 (DARSOW et al., 2004; TURJANMAA et al., 2006; WOLLENBERG; VOGEL, 2013; GONÇALVES, 2013).

Tabela 1. Recomendações para leitura do ATP segundo a European Task Force on Atopic Dermatitis

| | |
|------|--------------------------------------|
| - | Negativo |
| ? | Apenas eritema, questionável |
| + | Eritema e infiltração |
| ++ | Eritema, poucas pápulas |
| +++ | Eritema, muitas e espalhadas pápulas |
| ++++ | Eritema, vesículas |

Fonte: DARSOW, 2004

Foram considerados positivos resultados iguais ou superiores a ++.

3.2.4 Teste de Provocação Oral (TPO)

Os TPO para os lactentes foram realizados de forma aberta conforme recomendado pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013).

O TPO foi realizado após quatro semanas de exclusão dietética do leite de vaca, para a confirmação da proctocolite induzida por proteína alimentar. Teve duração de quatro semanas, contudo as primeiras 3 horas foram realizadas no ambulatório de Alergia e Imunologia do HC-UFG, sob supervisão médica, em ambiente com estrutura para a realização de atendimento de urgência se houvesse necessidade.

Antes de iniciar, foi realizado um exame físico para avaliar a pele, fazer auscultação pulmonar e avaliar o abdome. O paciente manterá a dieta de exclusão até que esteja apto a um

novo TPO, caso ocorra qualquer sinal ou sintoma encontrado no exame físico que possa dificultar a interpretação do TPO (CORREA, 2010).

Em pacientes alimentados com fórmula, foram utilizados 100ml de fórmula infantil à base de leite de vaca isento de lactose para crianças menores de 1 ano para que o resultado do teste não pudesse ser confundido com sintomas de intolerância à lactose.

Na etapa que ocorreu no serviço de saúde, a fórmula infantil à base de leite de vaca isento de lactose foi colocada em contato com a região perioral do paciente com auxílio de uma gaze. Após 20 minutos serão administrados 10 mL de fórmula infantil à base de leite de vaca isento de lactose, dobrando o volume do alimento a cada 20 minutos. Os pacientes que não apresentaram reações foram dispensados para continuar o teste em casa (CORREA, 2010).

Quando ocorreu alguma reação, como vômitos, diarréia, presença de sangue nas fezes, lesão cutânea eritematosa ou edematosas compatível com urticária, rinoconjuntivite e sibilância, o teste foi interrompido e considerado positivo (CORREA, 2010).

Nessa segunda etapa, que se estendeu por quatro semanas, foi recomendado que o paciente consumisse fórmula infantil à base de leite de vaca isento de lactose diariamente (CORREA, 2010) e foram realizados contatos telefônicos, com uma e quatro semanas após o início do teste para avaliação dos sintomas. No final deste período, se o paciente não apresentou manifestação clínica de alergia alimentar, o TPO foi considerado negativo e diante de alguma reação, o teste foi considerado positivo e o paciente encaminhado para o tratamento da alergia alimentar com utilização de fórmula infantil extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos (CORREA, 2010).

Já para as mães que estavam amamentando, o leite de vaca foi liberado da dieta materna e também foram realizados contatos telefônicos, com a mesma frequência, para avaliação dos sintomas. No final deste período, se o lactente não apresentou manifestação clínica de alergia alimentar, o TPO foi considerado negativo, e na presença de reação, considerado positivo e a lactante voltava a realizar a exclusão do leite de vaca da dieta (CORREA, 2010).

3.2.5 Avaliação Antropométrica

O peso e estatura foram coletados da seguinte forma:

A aferição do peso foi realizada na criança despida, posicionada no centro da plataforma da balança, de forma que o peso dela foi distribuído igualmente, anteriormente

calibrada. Foi utilizada balança pediátrica digital da marca Filizola Baby e que fica na sala de peso do ambulatório de pediatria sem sofrer alteração de lugar (WEFFORT, 2009).

Para aferir a estatura da criança, foi utilizada régua antropométrica horizontal, graduada em centímetros e milímetros, com haste fixa junto a graduação zero, e na parte oposta, um cursor que desliza sobre a escala milimetrada. Apoiou-se o anteparo fixo da régua no ápice da cabeça da criança e os membros inferiores devem ser mantidos unidos e em extensão, de forma que a planta dos pés apoie no anteparo móvel da régua antropométrica (WEFFORT, 2009).

Após a aferição das medidas antropométricas, os dados foram analisados no software WHO Anthro (Version 3.2.2, Janeiro 2011) and macros, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para avaliação do estado nutricional de crianças menores que cinco anos de acordo com as curvas recomendadas pelas OMS e Sociedade Brasileira de Pediatria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011). Este software está disponível gratuitamente na Internet (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

3.2.6 Estatística

O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para analisar a normalidade da distribuição das variáveis. Para as variáveis categóricas, foram utilizados o teste de Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher, quando a frequência foi menor que 5. Para análise das variáveis contínuas, foi utilizado o teste de t de Student não pareado para determinar diferença estatística entre o grupo que apresentou o TPO negativo e o que apresentou TPO positivo. Para calcular sensibilidade e especificidade do APT, foram construídas tabelas de contingência 2 x 2. O nível de significância para todas as análises foi de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o programa Graph Pad Prism 6.0 (La Jolla, California, USA).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

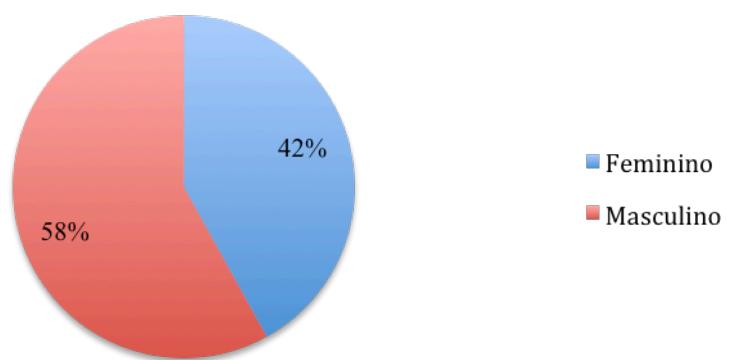
Foram acompanhadas 31 crianças com sangramento retal nos Ambulatórios de Alergia Alimentar, de Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de março de 2013 a fevereiro de 2014.

A análise das variáveis tipo de parto, idade gestacional no nascimento, presença de alojamento conjunto, uso de fórmula infantil no berçário, duração do aleitamento materno e tipo de alimentação foi realizada com 30 lactentes, pois não foi possível entrar em contato com seu responsável para coleta destas informações.

4.1.1 Distribuição quanto ao gênero

Do total de pacientes (n=31), 18 (58,1%) eram do gênero masculino, conforme demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição dos lactentes de acordo com o gênero

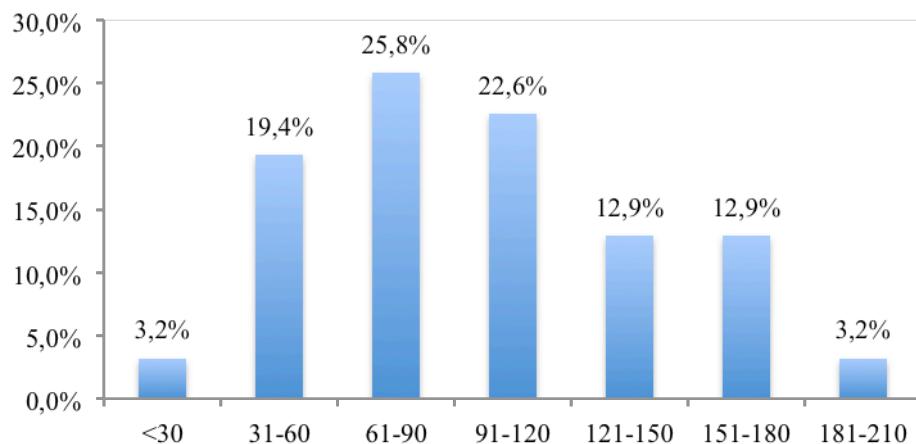


Fonte: ALVES, 2015

4.1.2 Distribuição quanto à idade no momento da admissão

A idade dos lactentes, no momento de inclusão no estudo, variou de 25 a 188 dias com média de 97,0 dias, conforme apresentado no Gráfico 2.

Gráfico 2. Distribuição dos lactentes quanto à idade (dias) no momento da admissão

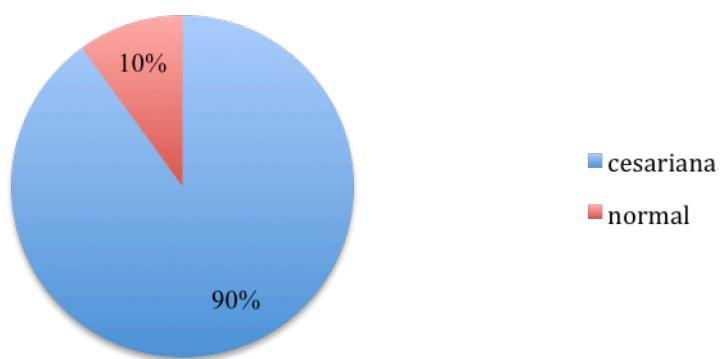


Fonte: ALVES, 2015

4.1.3 Distribuição quanto ao tipo de parto

De 30 pacientes, 27 (90,0%) nasceram por cesariana, conforme demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3. Distribuição dos lactentes quanto ao tipo de parto

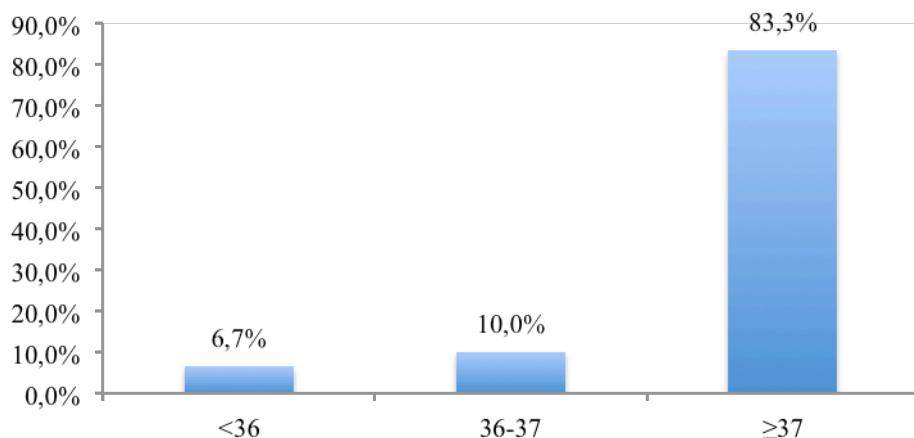


Fonte: ALVES, 2015

4.1.4 Distribuição quanto à idade gestacional

Do total de 30 pacientes, 2 (6,7%) nasceram com idade gestacional inferior a 36 semanas, 3 (10,0%) entre 36 e 37 semanas e 25 (83,3%) superior ou igual a 37 semanas, conforme apresentado no Gráfico 4.

Gráfico 4. Distribuição dos lactentes quanto à idade gestacional (semanas)

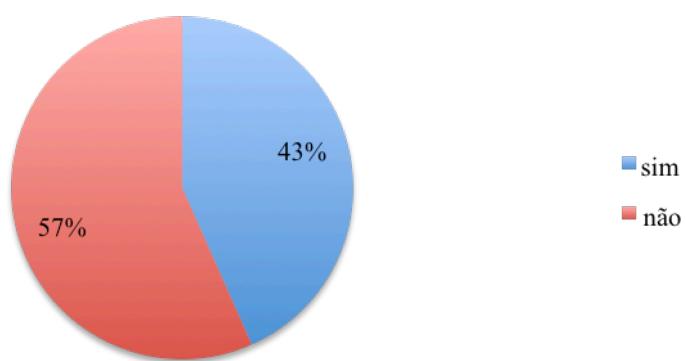


Fonte: ALVES, 2015

4.1.5 Distribuição quanto à presença de alojamento conjunto

Do total de 30 pacientes, 13 (43,3%) permaneceram em alojamento conjunto após o parto, conforme demonstrado no Gráfico 5.

Gráfico 5. Distribuição dos lactentes de acordo com a presença de alojamento conjunto após o parto

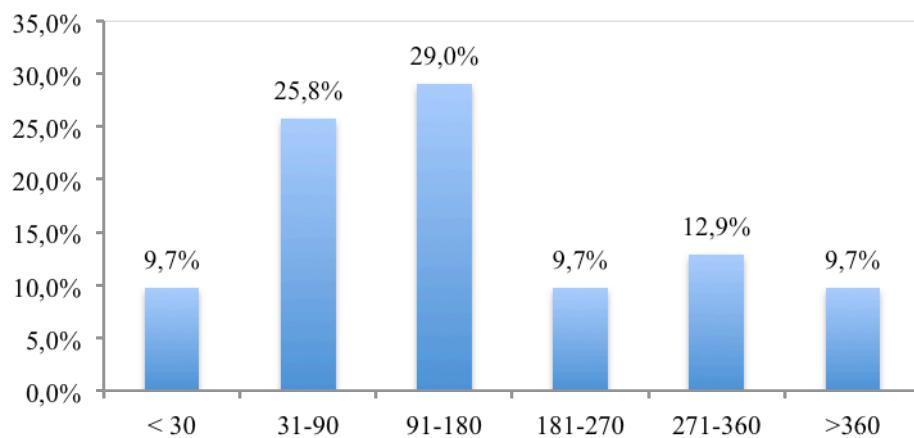


Fonte: ALVES, 2015

4.1.6 Distribuição quanto à duração do aleitamento materno

A duração do aleitamento materno, de 30 pacientes, variou de 0 a 450 dias com média de 166,4 dias, conforme apresentado no Gráfico 6.

Gráfico 6. Distribuição dos lactentes quanto à duração (dias) do aleitamento materno

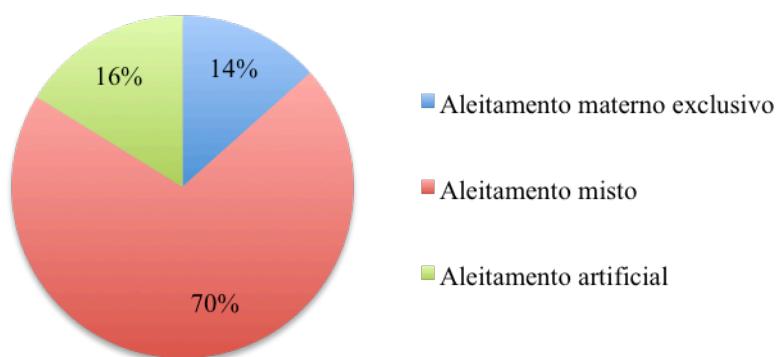


Fonte: ALVES, 2015

4.1.7 Distribuição quanto ao tipo de alimentação

De acordo com o tipo de alimentação ($n=30$), 13,3% foram amamentadas exclusivamente, 70,0% foram complementadas com fórmula infantil e 16,7% possuíam aleitamento artificial conforme demonstrado no Gráfico 7. Onze crianças (36,7%) estavam em aleitamento materno quando concluído o processo de diagnóstico.

Gráfico 7. Distribuição dos lactentes quanto ao tipo de alimentação

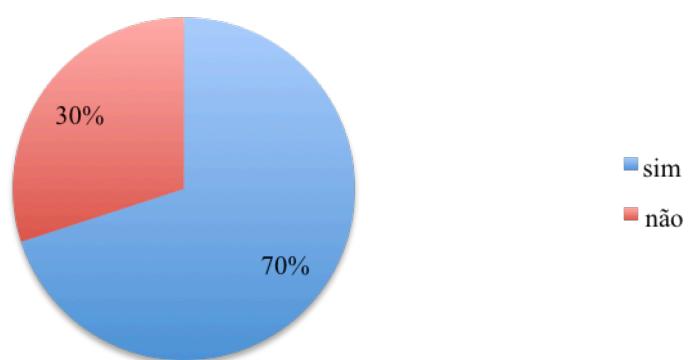


Fonte: ALVES, 2015

4.1.8 Distribuição quanto à introdução de fórmula infantil no berçário

Do total de 30 pacientes, 70,0% receberam a fórmula infantil no berçário, conforme apresentado no Gráfico 8.

Gráfico 8. Distribuição dos lactentes quanto ao recebimento de fórmula infantil no berçário

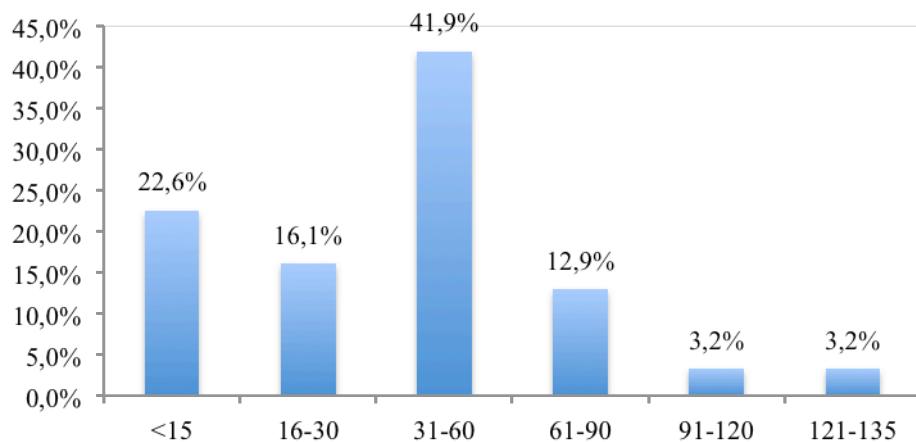


Fonte: ALVES, 2015

4.1.9 Distribuição quanto à idade de início dos sintomas

A idade de início dos sintomas variou de 5 a 135 dias com média de 46,5 dias, como demonstrado no Gráfico 9. Nenhum lactente apresentou outros sintomas alérgicos: vômitos, eczema, chiado, ou insuficiência de crescimento após a ingestão de uma fórmula ou leite materno.

Gráfico 9. Distribuição dos lactentes quando à idade (dias) de aparecimento dos sintomas



Fonte: ALVES, 2015

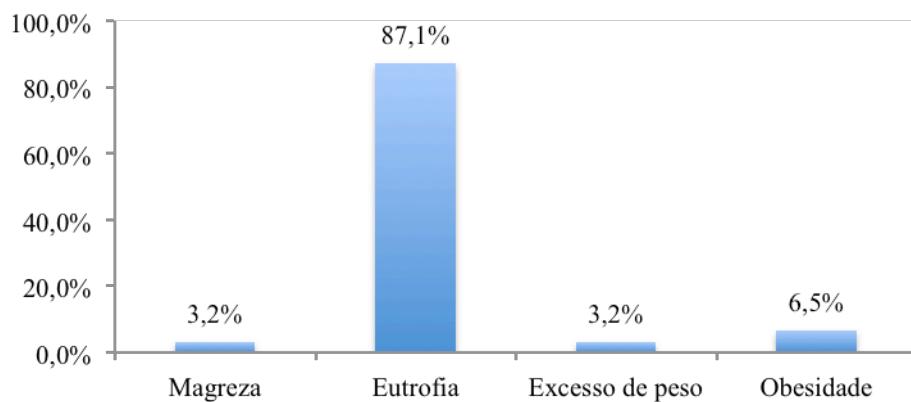
4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA NA ADMISSÃO

Na admissão, o peso médio e estatura média foram 5699 ± 1520 g (média ± DP) e $59,1 \pm 5,5$ cm (média ± DP), respectivamente.

4.2.1 Distribuição quanto à classificação do índice antropométrico peso-para-comprimento conforme as curvas de crescimento elaboradas pela OMS

De acordo com as curvas de crescimento elaboradas pela OMS, foram observadas boas condições nutricionais em 87,1% dos lactentes de acordo com o índice antropométrico peso-para-comprimento, baixo peso foi observado em 3,2%, excesso de peso foi observado em 3,2% e obesidade foi observada em 6,5% dos pacientes, conforme apresentado no Gráfico 10.

Gráfico 10. Distribuição dos lactentes quanto à avaliação antropométrica de peso/estatura conforme OMS



Fonte: ALVES, 2015

4.3 TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA OU *FOOD ATOPY PATCH TEST* (APT)

Todos os 31 pacientes do estudo realizaram o APT nas três diferentes preparações propostas: leite integral *in natura* a 3,5% de gordura, leite integral em pó a 3,5% de gordura, na proporção 1:1 em solução salina isotônica e na proporção 1:1 em petrolato.

Todos os lactentes apresentaram APT negativos, independente da preparação ou do resultado do TPO (tabela 2).

Tabela 2. Resultados do Teste Cutâneo de Leitura Tardia em lactentes com Teste de Provocação Oral para leite de vaca positivos e negativos

| | TPO positivo | TPO negativo | Total |
|--------------|--------------|--------------|-------|
| APT positivo | 0 | 0 | 0 |
| APT negativo | 6 | 25 | 31 |
| Total | 6 | 25 | 31 |

TPO = Teste de Provocação Oral

APT = *Food atopy patch test* ou teste cutâneo de leitura tardia

Fonte: ALVES, 2015

Os resultados de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo calculados estão demonstrados na tabela 3. Não foi possível calcular valor preditivo positivo e razão de verossimilhança (tabela 3).

Tabela 3. Utilidade do Teste Cutâneo de Leitura Tardia em lactentes no diagnóstico da proctocolite eosinofílica induzida por proteína do leite de vaca

| | APT leite de vaca <i>in natura</i> | APT leite de vaca solução salina | APT leite de vaca petrolato |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Sensibilidade (%) (IC 95%) | 0 | 0 | 0 |
| Especificidade (%) (IC 95%) | 100 | 100 | 100 |
| Valor preditivo positivo (%) (IC 95%) | - | - | - |
| Valor preditivo negativo (%) (IC 95%) | 80,65 | 80,65 | 80,65 |
| Razão de verossimilhança | - | - | - |

APT = Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou *Food Atopy Patch Test*

IC = Intervalo de Confiança

Fonte: ALVES, 2015

4.4 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA PELO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO)

Depois da dieta de exclusão adequada, todos os pacientes apresentaram melhora no sangramento retal vivo em pelo menos 4 dias. Após um período de eliminação de quatro semanas, 25 (80,7%) apresentaram um TPO negativo enquanto apenas seis (19,3%) pacientes confirmaram alergia à proteína do leite de vaca e proctocolite eosinofílica. Das seis crianças que confirmaram alergia alimentar, cinco desenvolveram tolerância em média de 146,2 dias de tratamento, quando a idade média foi de $262,4 \pm 81,84$ dias (média \pm DP). E uma criança continua em dieta de exclusão.

Tabela 4 – Dados dos pacientes com sangramento retal avaliados nos ambulatórios de Alergia Alimentar, de Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

| | Grupos | | <i>P</i> valor | OR IC (95%) |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| | TPO Negativo (n = 25) | TPO Positivo (n = 6) | | |
| Na admissão | | | | |
| Idade (dias) | 95,12 (±48,53) | 104,8 (±37,70) | 0,6517* | - |
| Peso (g) | 5699 (±1561) | 5563 (±1513) | 0,8483* | - |
| Estatura (cm) | 59,28 (±5,68) | 58,58 (±5,31) | 0,7881* | - |
| Escore Z - peso/idade | -0,62 (±1,55) | -1,36 (±1,69) | 0,3159* | - |
| Tipo de aleitamento (%) | | | | |
| Materno Exclusivo | 4 (16.67) | 0 (0.00) | 0,3227** (0,1-60,4) | 2,85 |
| Misto | 17 (70.83) | 4 (66.67) | | |
| Artificial | 3 (12.50) | 2 (33.33) | | |
| Gênero – masculino (%) | 15 (60.00) | 3 (50.00) | 1,0000*** | - |
| Tipo de parto (%) | | | | |
| Vaginal | 3 (12.00) | 0 (0.00) | 1,0000*** (0,1-27,0) | 2,02 |
| Cesária | 22 (88.00) | 6 (100.00) | | |
| Fórmula infantil no berçário (%) | 15 (66.00) | 6 (100.00) | 0,1411*** | 0,114 (0,0-1,4) |
| Idade de aparecimento dos sintomas (dias) | 46,20 (±28,65) | 47,67 (±47,63) | 0,9221* | - |

* Teste T não pareado

** Teste de Qui-quadrado

*** Teste Exato de Fisher

TPO = Teste de Provocação Oral

OR = Odds Ratio

Fonte: ALVES, 2015

5 DISCUSSÃO

5.1 UTILIZAÇÃO DO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA OU *FOOD ATOPY PATCH TEST (APT)*

O APT é um método de diagnóstico relativamente novo, utilizado nas alergias alimentares (ISOLAURI; TURJANMAA, 1996; NIGGEMANN; REIBEL; WAHN, 2000), sendo que a maioria dos estudos avaliou sua utilidade no diagnóstico na dermatite atópica (ROEHR et al., 2001; STRÖMBERG, 2002; HANSEN; HØST; BINDSLEV-JENSEN, 2004; RANC, 2004; CUDOWSKA; KACZMARSKI, 2005; RONCHETTI et al., 2008; CUDOWSKA; KACZMARSKI, 2010) e outros poucos nas alergias alimentares com sintomas gastrointestinais (MITCHELL, 1982; MEHL et al., 2006; CANANI et.al., 2007; CANANI; COSTANZO; TRONCONE, 2011; CANANI et al., 2011; NOCERINO et al., 2013; MOWSZET; MATUSIEWICZ; IWAŃCZAK, 2014). Até o momento, não há estudos que avaliaram o uso deste teste no diagnóstico de pacientes com suspeita de proctocolite eosinofílica, especificamente.

O grupo que realizou este estudo, tem utilizado o APT de forma sistemática em pacientes com dermatite atópica, esofagite eosinofílica e nas alergias alimentares não mediadas por IgE (GUIMARÃES et al., 2014; REZENDE et al., 2014).

No presente trabalho, buscou-se determinar a utilidade da APT no diagnóstico de alergia ao leite de vaca em lactentes com sintomas de sangramento retal. Como não houve paciente que apresentasse APT positivo, independente do resultado do TPO, os testes realizados neste estudo apresentaram alta especificidade (100%), baixa sensibilidade (0%) e alto valor preditivo negativo (80,65%), mas o valor preditivo positivo e a razão de verossimilhança não puderam ser calculados devido à ausência de APT positivos. Não houve diferença nos resultados, independente da preparação utilizada. Com estes resultados, o APT não teve utilidade para crianças desta faixa etária no diagnóstico da alergia alimentar com sintoma de proctocolite eosinofílica, ressaltando a importância da realização do TPO. De acordo com a experiência do grupo que realizou este estudo, a pele das crianças desta idade parece apresentar baixa reatividade o que pode explicar os resultados de APT negativos. Contudo, mais estudos são necessários para comprovar essa hipótese.

Estudos anteriores realizados com pacientes com sintomas gastrointestinais de alergia alimentar sugerem que resultados positivos no APT podem auxiliar no diagnóstico de alergias alimentares não IgE mediadas com sintomas gastrointestinais, mas que a realização do TPO é

imprescindível para evitar exclusões alimentares desnecessárias (CANANI et al., 2007; CUDOWSKA; KACZMARSKI, 2010; CANANI; CONSTANZO; TRONCONE, 2011; NOCERINO et al., 2013; MOWSZET; MATUSIEWICZ; IWAŃCZAK, 2014).

Um estudo realizado com 172 crianças com suspeita de APLV com sintomas gastrointestinais concluiu que o APT pode ser útil para evitar TPO desnecessários (NOCERINO et al., 2013).

Outro estudo que envolveu 61 crianças sugere que o APT parece ter maior utilidade na confirmação da APLV do que na exclusão do seu diagnóstico (MOWSZET; MATUSIEWICZ; IWAŃCZAK, 2014).

Para *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) aguda, um estudo realizado com 19 crianças relatou utilidade para o diagnóstico inicial (FOGG et al., 2006), porém, em outro estudo mais recente, em que foram avaliadas 25 crianças, o APT parece ter baixa utilidade (JÄRVINEN et al., 2012). Portanto, mais estudos são necessários para concluir o uso da APT em FPIES.

Ao comparar demais testes alérgicos, como o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou *skin prick test* (SPT) e dosagem de IgE específica com o APT, um estudo com 89 crianças com sintomas intestinais por alergia alimentar sugere o uso de alimentos *in natura* ao invés de extratos comerciais no APT e que é uma boa ferramenta para diagnóstico de alergias alimentares nesses pacientes (CANANI et al., 2007), já outro com 28 crianças com também sintomas gastrointestinais devido a proteína do leite de vaca concluiu que a associação do APT com o TPO é uma boa alternativa para evitar dietas de exclusão desnecessárias (CUDOWSKA; KACZMARSKI, 2010).

Um estudo realizado com 119 crianças com suspeita de APLV com sintomas gastrointestinais ressalta a necessidade de padronização da técnica e da leitura do APT para que esse seja reproduzível (CANANI et al., 2011).

No APT, a preparação do alimento em petrolato parece ser melhor que em solução salina (DARSOW; VIELUF; RING, 1995). Contudo, outro estudo também não encontrou diferença no número de testes positivos (SOUZA, 2011).

5.2 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA PELO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO)

Estudos anteriores (ARVOLA et al., 2006; JANG; KIM; HWANG, 2012) sugeriram que a enterocolite transitória do lactente foi mais frequente do que proctocolite eosinofílica e teve sintomas semelhantes, e a provação oral foi fundamental para fazer o diagnóstico

diferencial. Em recém-nascidos saudáveis ou crianças pequenas com sangramento retal vivo, com uma duração maior que quatro dias, a primeira suspeita é a proctocolite eosinofílica induzida pela proteína do leite de vaca e a resposta à dieta de exclusão confirma essa suspeita.

No presente estudo, se apenas os sintomas clínicos iniciais e a resposta à exclusão dietética foram considerados, 25 lactentes (25/31, 80,6%), com um TPO negativo seriam considerados como tendo um diagnóstico com proctocolite eosinofílica. Não foram encontradas diferenças entre a idade no momento da admissão, peso, altura, tipo de alimentação infantil, gênero, tipo de parto, uso de fórmula infantil no berçário e a idade de início dos sintomas, quando grupos TPO positivo e TPO negativo foram comparados.

É possível que se obtivesse resultado significantemente estatístico nas variáveis tipo de parto, recebimento de fórmula no berçário e tipo de alimentação, se a amostra fosse maior, principalmente, o número de pacientes no grupo TPO positivo.

Alguns estudos relataram que há um atraso na maturação da microbiota intestinal em pacientes com sangramento retal (ARVOLA et al., 2006; NEVORAL et al., 2009; KUMAGAI et al., 2012; MORITA et al., 2013). Algumas cepas de bactérias presentes na microbiota madura, tais como *Clostridium leptum* e *C. Coccoides*, estão presentes em menor quantidade em pacientes com proctocolite eosinofílica (CSEH et al., 2010; MORITA et al., 2013). E estas seriam responsáveis por induzir o acúmulo de células T regulatórias e também pela produção de IgA secretória no intestino, que são responsáveis pela indução de tolerância (KUMAGAI et al., 2012; ATARASHI et al., 2011; MORITA et al., 2013). Apesar do atraso na maturação da microbiota intestinal parecer ser a causa da proctocolite eosinofílica, são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos imunológicos de resposta a alérgenos alimentares relacionados à microbiota intestinal (MORITA et al., 2013).

Um estudo avaliou 40 crianças com sangramento retal e relatou que a APLV só foi responsável por 18% dos casos (ARVOLA et al., 2006). No entanto, outro estudo confirmou proctocolite eosinofílica induzida pela proteína do leite de vaca em 12,5% dos indivíduos ao analisar 16 crianças com sangramento retal (JANG; KIM; HWANG, 2012). Da mesma forma, o presente estudo confirmou proctocolite eosinofílica induzida pela proteína do leite de vaca, utilizando o TPO, em 19,3% dos casos. Nos outros 80,7%, é possível que entre as causas do sangramento retal vivo em lactentes, estejam a enterocolite transitória do lactente, as infecções virais ou outras condições desconhecidas e outra possibilidade seria a rápida indução de tolerância estimulada por exclusão dieta neste grupo de pacientes, para provar esta hipótese mais estudos são necessários.

6 CONCLUSÃO

- Neste estudo, o APT para leite de vaca apresentou sensibilidade de 0% e especificidade de 100% quando comparado com o TPO no diagnóstico.
- Não houve diferença nos resultados de sensibilidade e especificidade nas diferentes preparações do leite de vaca no APT, pois todos os APT realizados apresentaram resultados negativos.

REFERÊNCIAS

- ACADEMY OF BREASTFEEDING MEDICINE. ABM Clinical Protocol #24: allergic proctocolitis in the exclusively breastfed infant. **Breastfeed Med**, New Rochelle, v. 6, n. 6, p. 435-440, Dec. 2011.
- ALLEN, K. J.; KOPLIN, J. J. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. **Immunol Allergy Clin North Am**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 35-50, Feb. 2012.
- ARVOLA, T. et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological and microbiological examination. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 4, p. e760-768, Apr. 2006.
- ATARASHI, K. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. **Science**, New York, v. 331, n. 6051, p. 337-341, Jan. 2011.
- BEHJATI, S. et al. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 49, n. 2, p. 208-215, Aug. 2009.
- BINDSLEV-JENSEN, C. 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**, Copenhagen, v. 59, n. 7, p. 690-697, Jul. 2004.
- BONÉ, J. et al. Allergic proctocolitis, foodinduced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. **Allergol Immunopathol (Madr)**, Madrid, v. 37, n. 1, Jan./Feb. 2009.
- BRENEMAN, J. C.; SWEENEY, M.; ROBERT, A. Patch tests demonstrating immune (antibody and cell-mediated) reactions to foods. **Ann Allergy**, McLean, v. 62, n. 5, p. 461-469, May. 1989.
- BURKS, A. W. et al. NIAID-Sponsored 2010 Guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. **Pediatrics**, Springfield, v. 128, n. 5, p. 955-965, Nov. 2011.
- CANANI, R. B. et.al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. **Allergy**, Copenhagen, v. 62, n. 7, p. 738-743, Jul. 2007.
- CANANI, R. B. et.al. Toward a standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms. **Allergy**, Copenhagen, v. 66, n. 11, p. 1494-1500, Nov. 2011.
- CANANI, R. B., M.; COSTANZO, D.; TRONCONE, R. The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy. **Nutrition**, Burbank, v. 27, n. 10, p. 983-987, Oct. 2011.
- CHATCHATEE, P. et al. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. **Clin Exp Allergy**, Oxford, v. 31, n. 8, p. 1256-1262, Aug. 2001.

- CORREA, F. F. et al. Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 163-166, Mar./Apr. 2010.
- CSEH, A. et al. Regulatory T cells and T helper subsets in breast-fed infants with hematochezia caused by allergic colitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 51, n. 5, p. 675-677, Nov. 2010.
- CUDOWSKA, B.; KACZMARSKI, M. Atopy patch test in diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. **Adv Med Sci**, Białystok, v. 55, n. 2, p. 153-160, Jul. 2010.
- CUDOWSKA, B.; KACZMARSKI, M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. **Rocznik Akademii Medycznej w Białymostku**, Białystok, v. 50, p. 261-267, 2005.
- DARSOW, U. et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. **Allergy**, Copenhagen, v. 59, n. 12, p. 1318-1325, Dec. 2004.
- DARSOW, U.; VIELUF, D.; RING, J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 95, n. 3, p. 677-684, Mar. 1995.
- DEBROSSE, C. W. et al. Quality and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. **Pediatr Dev Pathol**, New York, v. 9, n. 3, p. 210-218, May/Jun. 2006.
- DIAGNOSTIC criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 14, n. 1, p. 108-112, Jan. 1992.
- FABER, M. R. et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. **Acta Paediatr**, Oslo, v. 94, n. 10, p. 1514-1515, Oct. 2005.
- FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 7-20, Jan./Fev. 2007.
- FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA). **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 21, n. Suppl 21, p. 1-125, Jul. 2010.
- FOGG, M. I. et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 17, n. 5, p. 351-355, Aug. 2006.
- GUIMARÃES, T. C. et al. Prevalence of parent-reported food allergy in infants and preschoolers in Brazil. Allergol Immunopathol (Madr), Madrid, Aug. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.03.004>>. Acesso em: 15 jan. 2015.
- GONÇALVES, L. C. P. **Prevalência de alergia alimentar em lactentes das escolas municipais de educação infantil de Uberlândia, MG**. 2013. 61 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

GUSHKEN, A. K. F.; MENDONÇA, R. B.; JACOB, C. M. A. Diagnóstico e avaliação da tolerância aos alimentos na alergia alimentar: como realizar?. In: COCCO, R. R. et al. **Terapia nutricional na alergia alimentar em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 2, p. 15-28.

HANSEN, T. K.; HØST, A.; BINDSLEV-JENSEN, C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 15, n. 5, p. 428-434, Oct. 2004.

HØST, A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. **Ann Allergy Asthma Immunol**, McLean, v. 89, n. 6 Suppl 1, p. 33-37, Dec. 2002.

ISOLAURI, E.; TURJANMAA, K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 97, n. 1, p. 9-15, Jan. 1996.

JACOB, C. M. A. et al. Alergia Alimentar. In: SILVA, S. M. C. S. S.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2007. cap. 52, p. 849-862.

JACOB, C. M. A.; GUSHKEN, A. K. F.; CASTRO, A. P. B. M. Alergia ao leite de vaca. In: CASTRO, F. F. M.; et al. **Alergia alimentar**. Barueri: Manole, 2010. cap. 8, p. 87-98.

JANG, H. J.; KIM, A. S., HWANG, J. B. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? **Eur J Pediatr**, Berlin, v. 171, n. 12, p. 1845-1849, Dec. 2012.

JÄRVINEN, K. M. et al. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. **Ann Allergy Asthma Immunol**, McLean, v. 109, n. 3, p. 221-222, Sep. 2012.

KILSHAW, P. J.; CANT, A. J. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. **Int Arch Allergy Appl Immunol**, Basel, v. 75, n. 1, p. 8-15, 1984.

KOLETZKO, S. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 55, n. 2, p. 221-229, Aug. 2012.

KUMAGAI, H. et al. Intestinal microbiota and secretory immunoglobulin A in feces of exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. **Microbiol Immunol**, Tokyo, v. 56, n. 10, p. 657-663, Oct. 2012.

KUMAR, D. et al. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 31, n. 2, p. 195-197, Aug. 2000.

LOZINSKY, A. C.; Eosinophilic colitis in infants. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 16-21, Jan./Feb. 2014.

LUCARELLI, S. et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in

exclusively breast-fed infants: a clinical observation. **BMC Gastroenterol**, London, v.11, Jul. 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/82>>. Acesso em: 15 jan. 2015.

MALONEY, J.; NOWAK-WEGRZYN, A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 18, n.4, Jun. 2007.

MEDEIROS, A. et al. Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 363-370, set./out. 2004.

MEHL, A. et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 118, n. 4, p. 923-929, Oct. 2006.

MEHTA, H; GROETCH, M; WANG, J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, Hagerstown, v. 13, n. 3, p. 275- 279, Jun. 2013.

MENDONÇA, R. B. et al. Teste de provação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica? **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 415-22, Jan. 2011.

MITCHELL, E. B. et al. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. **Lancet**, London, v. 319, n. 8264, p. 127-130, Jan. 1982.

MORI, M. et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. **Pediatr Int**, Carlton South, v. 56, n. 6, p. 884-890, Dec. 2014.

MORITA, H. et al. Gastrointestinal food allergy in infants. **Allergol Int**, Carlton, v. 62, n. 3, p. 297-307, Sep. 2013.

MOWSZET, K.; MATUSIEWICZ, K.; IWAŃCZAK, B. Value of the Atopy Patch Test in the Diagnosis of Food Allergy in Children with Gastrointestinal Symptoms. **Adv Clin Exp Med**, Wroclaw, v. 23, n. 3, p. 403-409, May/Jun. 2014.

NEVORAL, J. et al. Intestinal microbiota in exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. **Folia Microbiol (Praha)**, Praha, v. 54, n. 2, p. 167-171, May 2009.

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

NIGGEMANN, B.; REIBEL, S.; WAHN, U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. **Allergy**, Copenhagen, v. 55, n. 3, p. 281-285, Mar. 2000.

NOCERINO, R. et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with

gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. **Allergy**, Copenhagen, v. 68, n. 2, p. 246-248, Feb. 2013.

NOWAK-WEGRZNY, A.; SAMPSON, H. A. Adverse reactions to foods. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 90, n. 1, p. 97-127, Jan. 2006.

ODZE, R. D. et al. Allergic proctocolitis in infants:n a prospective clinicopathologic biopsy study. **Hum Pathol**, Philadelphia, v. 24, n. 6, p. 668-674, Jun. 1993.

OHTSUKA, Y. et al. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: is it really an allergic disease? **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 129, n. 6, p. 1676-1678, Jun. 2012.

OHTSUKA, Y. et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding inearly infancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 44, n. 4, p. 501-505, Apr.2007.

RANC, F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 15, n. 1, p. 93-96, Feb. 2004.

REZENDE, E. R. et al. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. **BMC Res Notes**, London, v. 7, Jan. 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/47>>. Acesso em: 15 jan. 2015.

REZENDE, E. R. M. A; SEGUNDO, G. R. S. Testes cutâneos de leitura tardia para alimentos – revisão da literatura. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 184-189, dez. 2010.

REZENDE, E. R. M. A. **Características clínicas e prevalência de sensibilização alérgenos alimentares e inalantes em pacientes pediátricos portadores de esofagite eosinofílica.** 2011. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

ROEHR, C. C. et al. 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**, St Louis, v. 107, n. 3, p. 548-553, Mar. 2001.

RONCHETTI, R. et al. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 19, n. 7, p. 599-604, Nov. 2008.

SAMPSON, H.A. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 103, n. 5 Pt 1, p. 717-728, May 1999.

SHERMAN, M. P.; COX, K. L. Neonatal eosinophilic colitis. **J Pediatr (Rio J)**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 4, p. 587-589, Apr. 1982.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 117, n. 2 Suppl Mini-Primer, p. 470-475, Feb. 2006.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 125, n. 2, p. 116-125, Feb. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação. Rio de Janeiro, 2009.

SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 64-89, mar./abr. 2008.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I. C. Epidemiologia da alergia alimentar. In: CASTRO, F. F. M.; et al. **Alergia alimentar**. Barueri: Manole, 2010. cap. 2, p. 5-11.

SOLÉ, D.; COCCO, R. R. Introdução. In: COCCO, R. R.; et al. **Terapia nutricional na alergia alimentar em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 1, p. 1-13.

SOLÉ, D. et al. Guia prático de diagnóstico de tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 203-233, nov./dez. 2012.

SOUZA, F. R. F. **Avaliação do teste de contato atópico na alergia ao leite de vaca IgE mediada e nas doenças eosinofílica ao trato digestório**. 2011. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SPERGEL, J. M. et al. The use of skin prick test and patch test to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v. 109, n. 2, p. 363-368, Feb. 2002.

SPERGEL, J. M. et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. **Ann Allergy Asthma Immunol**, McLean, v. 95, n. 4, p. 336-343, Oct. 2005.

STRÖMBERG, L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. **Acta Paediatr**, Oslo, v. 91, n. 10, p. 1044-1049, Oct. 2002.

TURJANMAA, K. et al. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. **Allergy**, Copenhagen, v. 61, n. 12, p. 1377-1384, Dec. 2006.

TURNER, P. J.; CAMPBELL, D. E. What's new in the diagnosis and management of food allergy in children? **Asia Pac Allergy**, Seoul, v. 3, p. 88-95, Apr. 2013.

VIEIRA, M. C. et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. **BMC Pediatr**, London, v. 10, Apr. 2010. Disponível em: < <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/25> >. Acesso em: 15 jan. 2015.

WALKER-SMITH, J. An eye witness perspective of the changing patterns of food allergy. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 17, n. 12, p. 1313-1316, Dec. 2005.

WEFFORT, Virgínia Resende Silva. Alimentação do lactente. In: WEFFORT, Virgínia Resende Silva; LAMOUNIER, Joel Alves (Coord.). **Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência.** 1. ed. Barueri: Manole, 2009. cap. 1.2, p. 15-25.

WOLLENBERG, A; VOGEL, S. Patch testing for noncontact dermatitis: The atopy patch test for food and inhalants. **Curr Allergy Asthma Rep**, Philadelphia, v. 13, n. 5, p. 539-544, Oct. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Anthro for Personal Computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children.** Geneva: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>>. Acesso em: 02 jun. 2014.

YUM, H. Y. et al. Oral food challenges in children. **Korean J Pediatr**, Sóul, v. 54, n. 1, p. 6-10, Jan. 2011.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado(a) senhor(a), o(a) menor, pelo qual o(a) senhor(a) é responsável, está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada **Avaliação do teste cutâneo de leitura tardia no diagnóstico e reintrodução de alimentos no tratamento da proctocolite eosinofílica**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Flavia Araujo Alves, Thamiris Almeida Gonzaga.

Nesta pesquisa nós estamos buscando avaliar o uso Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou Patch Test (teste realizado colocando um adesivo nas costas do paciente por 48 horas) no diagnóstico de proctocolite (presença de sangue nas fezes).

Esse estudo visa proporcionar um maior conhecimento dessa doença e ajudar no diagnóstico e tratamento de outros pacientes que também têm essa mesma doença.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido por uma das pesquisadoras, Flavia Araujo Alves ou Thamiris Almeida Gonzaga, no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na participação do(a) menor, ele(a), além do diagnóstico e tratamento convencional para Alergia Alimentar, atualmente preconizado pelo Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar e adotado no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, ele realizará o exame denominado de Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou Patch Test e o Teste de Provocação Oral Aberto.

Em nenhum momento o(a) menor será identificado(a). Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

O(A) menor não terá nenhum gasto, nem ganho financeiro por participar da pesquisa.

Os riscos da participação do(a) menor na pesquisa consistem em possível irritação no local onde for aplicado o Teste Cutâneo de Leitura Tardia ou Patch Test e, quanto ao teste de provocação oral, os riscos são o paciente voltar a apresentar fezes amolecidas com presença de sangue vivo e ainda vale ressaltar que esses pacientes apresentam baixo risco de reação grave e que a quantidade de alérgeno administrada é mínima, resultando em uma possibilidade reduzida de intercorrências e que, caso aconteça, as mesmas são controladas facilmente com o uso de medicamentos. Os benefícios serão a possibilidade de realização de um diagnóstico correto e tratamento eficaz com melhora da qualidade de vida do participante.

O(A) menor é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor, poderá entrar em contato com::

- Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Departamento de Pediatria. Av. Pará, s/n, Campus Umuarama.Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG Tel.: (034) 3218-2136 / Telem fax: (034) 3218-2333

- Flavia Araujo Alves

Setor de Nutrição. Av. Pará, s/n, Campus Umuarama. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG Tel.: (034) 3218-2130 ou 3218-2284.

- Thamiris Almeida Gonzaga

Setor de Nutrição. Av. Pará, s/n, Campus Umuarama. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG Tel.: (034) 3218-2130 ou 3218-2284.

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38.408-100; fone: (34)3239-4131

Uberlândia, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do pesquisador

Eu, responsável legal pelo(a) menor
consinto na sua participação no projeto
citado acima, caso ele(a) deseje, após ter sido devidamente esclarecido.

Responsável pelo(a) menor participante da pesquisa

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados

Data de hoje: _____ / _____ / _____ **Código do Paciente:** _____

Data de nascimento: _____ / _____ / _____ **Gênero:** Feminino / Masculino

Peso: _____ Kg **Estatura:** _____ cm

Idade de aparecimento dos sintomas: _____

Parto: () Cesariana () Normal **IG:** _____ semanas

Alojamento conjunto: Sim / Não **Fórmula no berçário:** Sim / Não

Tipo alimentação: Aleitamento materno exclusivo / Aleitamento artificial / Misto

Duração do aleitamento materno: _____

MOMENTO 1: Diagnóstico

Resultado do Teste Cutâneo de Leitura Tardia para Alimentos ou Patch Test (APT)

Data do teste: _____ / _____ / _____

| Resultado | Alimento(s) |
|------------------|--------------------|
| - | |
| ? | |
| + | |
| ++ | |
| +++ | |
| ++++ | |

Controle: () Negativo () Positivo

Teste de Provocação Oral (TPO) positivo para:

Data do teste: _____ / _____ / _____

ANEXO A - Parecer Consustanciado do CEP

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG**



PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NO DIAGNÓSTICO E REINTRODUÇÃO DE ALIMENTOS NO TRATAMENTO DA PROCTOCOLITE EOSINOFÍLICA

Pesquisador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08371412.8.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 180.493

Data da Relatoria: 21/12/2012

Apresentação do Projeto:

Será uma análise transversal comparativa entre os testes de exclusão e provação com leite, usados como padrão ouro no diagnóstico do alimento causal na proctocolite eosinofílica com os testes cutâneos de leitura tardia para leite, para cálculo de sensibilidade e especificidade do teste, visando sua possível utilização clínica.

Metodologia:

O estudo proposto é uma análise transversal, em que os pesquisadores frequentarão o Ambulatório de Alergia Alimentar da UFU de forma que, quando um paciente apresentar história clínica positiva para proctocolite, os mesmos explicarão para o responsável o estudo e farão o convite para participar da pesquisa.

Nesse mesmo dia, os pesquisadores anotarão informações pessoais do paciente no questionário de dados gerais, agendarão e darão orientações para aplicação do APT (Teste Cutâneo de Leitura Tardia para Alimentos ou Patch Test) para diagnóstico da proctocolite na alergia alimentar.

A aplicação do APT para diagnóstico ocorrerá no dia agendado pelos pesquisadores, momento em que o paciente receberá orientações durante o mesmo e será marcado o dia para leitura do teste.

Com a finalização do APT, os pesquisadores orientarão a dieta de exclusão para realização do teste de desencadeamento para finalizar o diagnóstico e agendarão a data do mesmo.

De acordo com o resultado do teste de desencadeamento e do APT o paciente realizará o tratamento com dieta de exclusão.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



No momento da reintrodução dos alimentos excluídos o responsável receberá novamente as orientações para realizar o APT e o teste de desencadeamento e os mesmos serão agendados. Diante de resultados negativos, o responsável será orientado a reintroduzir os alimentos excluídos na dieta do paciente.

O questionário de dados gerais aborda informações que serão coletadas como: data do dia, informações pessoais, como código que será criado para participante, prontuário, iniciais do nome, data de nascimento, idade e sexo; nesse momento serão aferidos peso e altura. Neste questionário também serão relatados os resultados do APT e do teste de desencadeamento, no momento do diagnóstico e no momento da liberação da dieta.

O peso e altura também serão aferidos em dois momentos: no diagnóstico e na liberação da dieta.

Teste Cutâneo de Leitura Tardia para Alimentos ou Patch Test (APT): O APT é um teste utilizado para auxiliar no diagnóstico da AA não IgE mediada.

Para aplicar o teste utilizarão o alimento in natura, diluído em solução salina, na proporção de 2g do alimento seco para 2mL de solução salina, e diluído em petrolato, que serão colocados em um papel de filtro e aplicadas sob Finn Chambers de 8 mm. Então, serão aderidos à região superior das costas do paciente, que será orientado a não molhar a região. Após a permanência de 48 horas, o teste será retirado e a leitura acontecerá em dois momentos: após 20 minutos e após 24 horas, ou seja, 72 horas após a aplicação do teste no paciente. Os achados serão graduados em: - Negativo, Apenas eritema questionável, + Eritema e infiltração, ++ Eritema e poucas pápulas, +++ Eritema e muitas pápulas, +++++ Eritema e vesículas.

Serão considerados positivos aqueles resultados superiores ou iguais a ++.

O teste de desencadeamento ou teste de provação oral é o teste considerado o padrão-ouro no diagnóstico de AA. Já em pacientes que apresentam reações tardias mediadas por células, a Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição recomenda que seja realizado o teste de desencadeamento aberto. Seu principal objetivo é diferenciar sensibilização de AA evitando que a criança realize o tratamento de exclusão dietética. Para realização do teste de desencadeamento aberto é necessário que o indivíduo que será submetido ao teste siga a dieta de exclusão do alimento suspeito por um período mínimo de 2 semanas. O teste será agendado pelo profissional de saúde para que seja acompanhado no serviço de saúde durante as primeiras 2,5 horas do mesmo.

Critério de Inclusão:

-Responsável pela criança assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG**



- Criança frequentar o Ambulatório de Alergia Alimentar da UFU.
- Criança possuir história clínica positiva para proctocolite.
- Critério de Exclusão:
- Criança apresentar outra patologia que curse com o sintoma de fezes amolecidas com presença de sangue vivo.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Avaliar o uso do APT (Teste Cutâneo de Leitura Tardia para Alimentos ou Patch Test) no diagnóstico de proctocolite provocada por AA e na reintrodução de alimentos após o tratamento.

Objetivo Secundário:

- 1- Estabelecer a sensibilidade e especificidade do APT para leite tendo o desencadeamento com padrão ouro no diagnóstico.
- 2- Estabelecer a sensibilidade e especificidade do APT para leite tendo desencadeamento na reintrodução de alimentos após o tratamento com dieta de exclusão.
- 3- Avaliar o Estado Nutricional das crianças no momento do diagnóstico e no momento da reintrodução de alimentos após o tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O teste cutâneo de leitura tardia é utilizado em outras patologias como a esofagite eosinofílica e não apresenta reatividade que coloque em risco a vida do paciente. Como efeitos adversos pode apresentar discreta irritação na pele no local do teste, caso seja positivo, que se resolve espontaneamente em poucos dias, sem necessidade de tratamento.

Benefícios:

O teste cutâneo de leitura tardia pode, caso se mostre eficaz, encurtar o tempo de diagnóstico da proctocolite que leva 3-4 semanas com a exclusão e reduzir o número de pacientes com reação adversa na reintrodução das proteínas de leite de vaca para um paciente com exclusão;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os CV latentes estão presentes e a equipe é qualificada.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo é médico com doutorado em imunologia. As outras duas são nutricionistas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos estão adequados.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências solicitadas no parecer consubstanciado de no. 176.694, de 30/nov./2012, foram todas atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial: setembro de 2013.

Data para entrega de Relatório Final: setembro de 2014.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

¿ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

¿ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e

| |
|--|
| Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica |
|--|

| **Bairro:** Santa Mônica |
| **CEP:** 38.408-144 |
| **UF:** MG |
| **Município:** UBERLANDIA |
| **Telefone:** (34)3239-4131 |
| **Fax:** (34)3239-4335 |
| **E-mail:** cep@propp.ufu.br |



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG

descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ; ANVISA ; junto com seu posicionamento.

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

UBERLÂNDIA, 21 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Baírro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **M**unicípio: UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **F**ax: (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br