



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

**ACURÁCIA DO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NA ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA COM MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS**

THAMIRIS ALMEIDA GONZAGA

Uberlândia

2016

THAMIRIS ALMEIDA GONZAGA

**ACURÁCIA DO TESTE CUTÂNEO DE LEITURA TARDIA NA ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA COM MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS**

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

2016

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

G642a Gonzaga, Thamiris Almeida, 1987
2016 Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia à proteína do
leite de vaca com manifestações gastrointestinais / Thamiris Almeida
Gonzaga. - 2016.
57 p. : il.

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2017.25>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Alergia a alimentos - Teses. 3.
Gastroenteropatias - Teses. 4. Alergia - Testes - Teses. I. Silva Segundo,
Gesmar Rodrigues. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thamiris Almeida Gonzaga

Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia à proteína do leite de vaca com manifestações gastrointestinais

Presidente da banca: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

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

Banca Examinadora

Prof. Dra. Cibele Aparecida Crispim
(Examinadora – Universidade Federal de Uberlândia - UFU)

Prof. Dra. Magda Regina Silva Moura
(Examinadora – Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC)

Dedico a realização deste sonho aos meus filhos Arthur e Eduarda, minha verdadeira motivação para a superação dos obstáculos e conclusão de mais uma etapa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por mais uma oportunidade de aprender e por ter me conduzido para que este sonho se tornasse realidade, pois não foi fácil ter chegado até aqui, se eu consegui foi graças a Ele.

Ao meu orientador Gesmar, por ter acreditado em mim até o fim, me dado essa oportunidade, pois sem ele não poderia concluir este trabalho, agradeço pela atenção, paciência e apoio científico em todas as etapas, minha eterna gratidão.

Ao meu esposo Eduardo, pela paciência e compreensão que foram fundamentais para a conclusão deste sonho.

Aos meus pais Flávio e Cristina, pelo exemplo de superação, dedicação, carinho, apoio e incentivo que foram fundamentais em todos os momentos da minha vida, e que juntos não mediram esforços para me ajudar, cuidando do Arthur e da Eduarda na minha ausência.

Ao meu irmão, Thauan e minha cunhada Gabriela pelo apoio e compreensão.

À minha cunhada Mariana e meus sogros Nina e Jair pelo apoio e compreensão.

À minha tia Carmen pelo exemplo de alegria e amor à vida, dispondo de seu tempo para cuidar dos meus pequenos ao longo deste estudo.

À Marina, pela amizade e carinho, mas, acima de tudo, pela dedicação e presteza com que realizou todos os exames e acompanhou todo o estudo.

À Dra. Érica e a Dra. Cristina, pela ajuda na triagem das crianças, pela competência em dividir os conhecimentos e pelas palavras de incentivo a não desistir.

À Flávia e Luciana Carneiro pela amizade, apoio e ajuda durante todo esse tempo de convivência.

À Ana Paula, Ismara, Cinara e Tayane pelo apoio e pelas palavras de força e incentivo que fizeram a diferença nessa etapa final.

À Daniela Nogueira e Renata Paniago pela ajuda, apoio e compreensão.

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

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.

A todos os pacientes e seus familiares, pela valiosíssima participação, dispondo de seu tempo para contribuir com esta pesquisa.

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

“Tudo posso naquele que me fortalece”
Filipenses 4:13

RESUMO

Introdução: Alergia alimentar é uma reação adversa ao alimento que ocorre após sua ingestão com envolvimento de mecanismos imunológicos. As manifestações clínicas do tipo não (imunoglobulina E) IgE mediada, são caracterizadas pelo aparecimento tardio dos sintomas. **Objetivo:** avaliar a acurácia do teste cutâneo de leitura tardia, também conhecido por atopy patch test para a predição de tolerância oral após o tratamento com dieta de exclusão em pacientes com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca não IgE mediada e sintomas gastrointestinais. **Método:** Estudo transversal com participação de 32 pacientes com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca não IgE mediado com manifestações gastrointestinais. Após período mínimo de 90 dias de dieta de exclusão, os pacientes realizaram o teste cutâneo de leitura tardia com 3 diferentes preparados de proteína de leite (*in natura* 2% em solução salina e 2% em petrolato) e foram submetidos ao teste de provação oral. **Resultados:** Seis (18,7%) pacientes apresentaram teste de provação oral positivo. Não foram encontradas diferenças em relação ao gênero, idade de apresentação, idade do teste de provação oral, Z-score e período de exclusão entre os pacientes com teste de provação oral positivo e negativo. As preparações do teste cutâneo de leitura tardia *in natura* e com petrolato apresentaram sensibilidade igual a zero e especificidade de 92,3% e 96,1%. A preparação em solução salina mostrou sensibilidade e especificidade de 33,3% e 96,1%. **Conclusão:** Os resultados mostram uma baixa acurácia do teste cutâneo de leitura tardia com o uso da proteína do leite de vaca nesse grupo de pacientes, e, portanto, ainda não deve ser recomendado na prática clínica.

Palavras-chave: Alergia alimentar; alergia à proteína do leite de vaca; teste cutâneo de leitura tardia

ABSTRACT

Introduction: Food allergy is an adverse reaction to food that occurs after ingestion with involvement of immunological mechanisms. The clinical manifestations of non-IgE-mediated type are characterized by the late appearance of symptoms. **Objective:** to evaluate the accuracy of the late-reading skin test, also known as atopy patch test for predicting oral tolerance after treatment with exclusion diet in patients with the diagnosis of non-IgE-mediated cow's milk protein allergy and gastrointestinal symptoms. **Methods:** A cross-sectional study with the participation of 32 patients diagnosed with non-IgE-mediated cow's milk protein allergy with gastrointestinal manifestations. After at least of 90 days on diet exclusion, the patients performed atopy patch test with 3 different cow's milk protein preparations (*in natura* 2% in saline solution and 2% in petrolatum) and the oral food challenge. **Results:** Six (18.7%) patients presented positive oral food challenge. No differences in gender, onset symptoms age, oral food challenge age, Z-score, and exclusion period were found between positive and negative oral food challenge patients. Preparations *in natura* and with petrolatum presented sensitivity equal to zero and specificity 92.3% and 96.1%. The preparation in saline solution showed sensitivity and specificity of 33.3% and 96.1%. **Conclusion:** The results showed a low accuracy of atopy patch test for cow's milk protein in this group of patients and, therefore, remain not recommended for clinical use.

Keywords: Food allergy; cow's milk protein allergy; *atopy patch test*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Algoritmo para alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não IgE mediada com diagnóstico de manifestações gastrointestinais..... 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas dos pacientes que apresentaram teste de provoção oral positivo (TPO) a proteína do leite de vaca.....	40
Tabela 2.	Características clínicas dos pacientes com alergia alimentar não IgE mediada que apresentaram teste de provoção oral positivo e negativo.....	41
Tabela 3.	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) dos testes cutâneos de leitura tardia em relação aos testes de provoção oral em pacientes com alergia alimentar não IgE mediada.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alergia alimentar
APLV	Alergia à proteína do leite de vaca
APT	Teste cutâneo de leitura tardia ou <i>atopy patch test</i>
IgE	Imunoglobulina E
SPT	<i>Skin Prick Test</i>
TPO	Teste de provoção oral
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Alergia alimentar	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1	Classificação da alergia alimentar	15
2.2	Manifestações clínicas da alergia alimentar	15
2.2.1	Manifestações clínicas mediadas por Imunoglobulina E (IgE)	15
2.2.2	Manifestações clínicas não mediadas por Imunoglobulina E (IgE)	16
2.2.3	Manifestações clínicas mistas	16
2.3	Diagnóstico alergia alimentar	16
2.3.1	História clínica	16
2.3.2	Exames complementares	17
2.3.2.1	Dosagem da IgE específica para o alimento	17
2.3.2.2	Teste cutâneo de leitura imediata	18
2.3.2.3	Teste cutâneo de leitura tardia ou <i>atopy patch test</i> (APT)	18
2.3.3	Teste de provação oral (TPO)	20
2.4	Considerações finais	21
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral	22
3.2	Objetivos Específicos	22
ARTIGO		23
	Introdução	26
	Métodos	28
	Resultados	30
	Discussão	32
	Referências	35
	Página de Rosto	43
REFERÊNCIAS		45
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		50
APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados		52
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP		53

1 INTRODUÇÃO

1.1 Alergia alimentar

Alergia alimentar (AA) ou hipersensibilidade alimentar é uma reação adversa ao alimento que ocorre após sua ingestão com envolvimento de mecanismos imunológicos (FERREIRA; SEIDMAN, 2007; KOLETZO et al., 2012; CAUBET et al., 2016).

A AA é uma doença emergente na infância nas últimas décadas, estima-se que a alergia alimentar afeta entre 6 e 8% das crianças menores de 3 anos e cerca de 3,5% dos adultos (GONÇALVES et al., 2016; SICHERER et al., 2014). Ainda por razões desconhecidas, tem ocorrido um aumento da prevalência em diversas partes do mundo. Por exemplo, nos Estados Unidos, estudos mostraram que de 3,4% em 1997-1999 aumentou para 5,1% em 2009-2011. (SICHERER et al., 2014).

No Brasil, essa percepção do aumento da AA também foi observada entre os médicos pediatras e alergistas, porém, infelizmente não existem estudos de prevalência anteriores para comparação (GUIMARÃES et al., 2015). Uma recente publicação mostrou a prevalência de AA de 1,9% em lactentes no Brasil, sendo o leite de vaca o alimento mais comumente associado a AA nesse período de vida (GONÇALVES et al., 2016).

A exclusão alimentar é o método mais eficaz no tratamento nutricional da AA. A retirada do alimento alergênico da dieta é baseada na história clínica do paciente, o tratamento nutricional tem a finalidade de impedir um desencadeamento desnecessário e a reproduzibilidade dos sintomas, evitando a progressão da doença (SOLÉ et al., 2008; SOLÉ et al., 2012). A orientação aos pais/responsáveis por uma equipe multiprofissional, incluindo o nutricionista é essencial para a criança com alergia alimentar quando há exclusão de um ou mais alimentos básicos da dieta (BERRY et al., 2015).

Nesse contexto atual, observa-se uma elevada suspeição do diagnóstico de AA entre os pais, levando a realização de dietas de exclusão por conta própria em seus filhos muitas vezes desnecessárias, o que leva a um impacto negativo no crescimento e desenvolvimento das crianças, bem como nos custos com alimentação e qualidade de vida da família (GUIMARÃES et al., 2015; GONÇALVES et al., 2016).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Classificação da alergia alimentar

AA é classificada de acordo com o mecanismo imunológico envolvido: mediadas por Imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE e mistas envolvendo os dois tipos de mecanismos (SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

2.2 Manifestações clínicas da alergia alimentar

2.2.1 Manifestações clínicas mediadas por Imunoglobulina E (IgE)

As manifestações IgE mediadas, ocorrem até 2 horas após a exposição do alérgeno alimentar, ocorrendo a sensibilização, os anticorpos se ligam a receptores de alta afinidade nas superfícies dos mastócitos e basófilos e os receptores de baixa afinidade nos mastócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas, ligando as moléculas de IgE específica liberando mediadores responsáveis por apresentar as manifestações alérgicas, podendo ser classificadas em reações cutâneas, gastrointestinais, respiratórias, e a anafilaxia (SOLÉ et al., 2008; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOLÉ et al., 2012; SOLÉ, COCCO, 2013).

As reações cutâneas comumente envolvidas são a urticária, a urticária de contato, o angioedema e o eritema (JACOB et al., 2007; NIGGEMANN; BEYER, 2007; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; SOLÉ et al., 2012). Dentre as reações gastrointestinais destacam-se a 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). Em relação as reações respiratórias são consideradas coriza e prurido nasal, tosse, espirro, edema de laringe, dispneia, broncoespasmo, hiperreatividade brônquica e obstrução. O acometimento de 2 ou mais sistemas recebe a nomenclatura de anafilaxia, enquanto a presença de alteração na oxigenação dos tecidos decorrentes da alergia alimentar é chamada de choque anafilático (JACOB et al., 2007; SOLÉ et al., 2012).

2.2.2 Manifestações clínicas não mediadas por Imunoglobulina E (IgE)

As manifestações clínicas não mediadas por IgE são caracterizadas pelo aparecimento tardio de sintomas, podendo demorar horas ou dias após a exposição ao alimento para que as reações apareçam envolvendo principalmente o trato gastrointestinal como enterocolite induzida por proteína alimentar e proctocolite alérgica (SOLÉ et al., 2008; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; BURKS et al., 2011; SOLÉ et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

Os mecanismos imunológicos envolvidos ainda não estão completamente estudados, e parecem estar relacionados com a ativação de células T alérgeno-específicas, sendo provavelmente, mediada por células (NOWAK-WEGRZNY, 2015)

A enterocolite induzida por proteína alimentar em sua forma aguda, geralmente se manifesta em lactentes com vômitos repetitivos e diarreia persistente, resultando à desidratação aguda, irritabilidade. Em sua forma crônica, a exposição ao alérgeno pode levar ao sangramento nas fezes, anemia, perda de peso e déficit de crescimento. É causada mais comumente por proteínas do leite de vaca, raramente ocorre em lactentes amamentados exclusivamente (NOWAK-WEGRZYN, 2015; SOLÉ et al., 2008; CAUBET et al., 2016).

A proctocolite alérgica é uma condição benigna, transitória, com presença de sangue nas fezes, bom estado geral da criança e geralmente com início entre uma e quatro semanas de idade (NOWAK-WEGRZYN, 2015).

2.2.3 Manifestações clínicas mistas

As reações mistas envolvem os dois tipos de manifestações clínicas e está presente na dermatite atópica, na esofagite eosinofílica e na gastroenteropatia eosinofílica (SOLÉ et al., 2008; SOLÉ et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013).

2.3 Diagnóstico da alergia alimentar

2.3.1 História clínica

Para diagnóstico de AA, exige uma anamnese meticulosa, pois neste momento é possível obter informações que possam sugerir o alimento desencadeante e a forma clínica envolvida, pois esses dados são importantes para auxiliar 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 reprodutibilidade de sintomas (FIOCCHI et al., 2010; SOLÉ et al., 2012).

Nos quadros IgE mediados, a apresentação dos sintomas comuns ao quadro de AA, de forma reprodutível, com início até 2 horas após a ingestão do alimento implicado é importante para a suspeição de alergia alimentar e ao tipo de alimento (SOLÉ et al., 2008; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; KOLETZKO et al., 2012; SOLÉ; COCCO, 2013; MEHTA; GROETCH; WANG, 2013).

No diagnóstico de APLV não IgE mediada são utilizados os seguintes critérios: (1) suspeita da APLV, (2) dieta de eliminação por 4 semanas, (3) resolução dos sintomas e (4) teste de provação oral (TPO) para a confirmação diagnóstica (MALONEY; NOWAK-WEGRZYN, 2007; BONÉ et al., 2009; KOLETZKO et al., 2012; LOZINSKY; MORAIS, 2014).

2.3.2 Exames complementares

A observação do tipo de manifestação clínica é indispensável para a realização dos exames complementares visando a confirmação diagnóstica da AA, uma vez que diferentes testes são realizados para diferentes tipos de alergia alimentar (MURARO et al., 2014).

2.3.2.1 Dosagem da IgE específica para o alimento

A determinação da IgE específica para um determinado alimento é utilizada para ajudar na confirmação da suspeita do envolvimento do alimento em um quadro de alergia IgE mediada (SOLÉ et al., 2008). Atualmente existem várias técnicas desenvolvidas para esse objetivo, sendo o ensaio de imunoenzimático de fluorescência, conhecido por FEIA, o mais amplamente utilizado nos estudos clínicos. Apesar dos avanços recentes nas metodologias, a avaliação da IgE específica para alimentos só está recomendada para os

pacientes com quadro clínico compatível por apresentarem alta sensibilidade e baixa especificidade, gerando um grande número de falso positivos numa população aleatória. Ou seja, não deve ser recomendado como triagem geral para pacientes sem sintomas específicos dos quadros de alergia IgE mediada (SICHERER; SAMPSON, 2014).

A determinação da IgE específica *in vitro* é muito útil, especialmente, quando o teste cutâneo está contraindicado, nos casos de dermografismo, comprometimento extenso da pele (ex.: dermatite atópica) e/ou uso contínuo de anti-histamínicos ou quando se necessita acompanhar os valores para melhor compreensão do momento da aquisição de tolerância ao alimento (SOLÉ et al., 2012).

2.3.2.2 Teste cutâneo de leitura imediata

O teste cutâneo de leitura imediata, também conhecido como *Skin Prick Test* (SPT) é amplamente difundido entre especialistas da área de alergia e também são utilizados para a verificação da presença de uma sensibilização IgE mediada para um determinado alérgeno, uma vez que cria uma pequena reação local (SOLÉ et al., 2008, SICHERER; SAMPSON, 2014).

O SPT normalmente é aplicado na face volar dos antebraços, ou nas costas em crianças pequenas, utilizando pontores de inox. Uma leitura é realizada entre 15 a 20 minutos, e medido o maior diâmetro da pápula (ou edema) e o diâmetro perpendicular a este, calculado a média aritmética entre as duas medidas, sendo considerado positivo as pápulas maiores que 3 mm de diâmetro do controle negativo (solução salina). O controle positivo utilizado é a solução de histamina (padronizada a 0,01%) (BOUSQUET et al., 2012).

Assim como acontece na dosagem da IgE específica ao alimento, os testes cutâneos de leitura imediata também só devem ser indicados nos quadros clínicos suspeitos de mecanismo IgE mediado, pois também apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade, levando a presença de vários resultados falso positivos numa população geral (SOLÉ et al., 2008, SICHERER; SAMPSON, 2014).

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

Na prática clínica, o APT é utilizado na identificação dos possíveis alérgenos

envolvidos nas manifestações clínicas tardias (não IgE mediada 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; TURJANMAA, 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; DI 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).

2.3.3 Teste de provação oral (TPO)

O teste de provação oral (TPO) é considerado padrão ouro no diagnóstico de alergia alimentar. 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 mediadas por IgE, o teste deve ser realizado em ambiente hospitalar e não deve ser recomendado para os pacientes com história pregressa recente de reações anafiláticas. Nos quadros não IgE mediados, o exame deve ser feito da mesma forma, porém, o paciente é dispensado e deve ser orientado a observação de sinais e sintomas associados com AA não IgE mediada e ser revisto em sete dias para verificação desse período de observação (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 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 accidental 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).

2.4 Considerações finais

Os quadros de alergia alimentar não IgE mediada ainda possuem o quadro fisiopatológico não completamente elucidado. Da mesma forma, ainda não existe consenso sobre o uso de testes laboratoriais que auxiliem no diagnóstico do quadro de AA não IgE mediada.

O uso do APT nos pacientes com alergia alimentar não IgE mediadas e manifestações gastrointestinais é recente, utilizado pela primeira vez por Fogg et al. em 2006. Nos últimos anos resultados conflitantes do uso do APT foram notificados, atribuídos a diferentes preparações e leituras de APT utilizadas (FOGG et al., 2006; CANANI et al., 2007; CUDOWSKA; KACZMARSKI, 2010; CANANI et al., 2011; JÄRVINEN et al., 2012; NOCERINO et al., 2013; MOWSZET, MATUSIEWICZ, IWAŃCZAK, 2014; CAGLAYAN SOZMEN et al.; 2015; ALVES et al., 2015). Nesse contexto, estudos com diferentes preparados de APT e uma recomendação formal de leitura do teste podem contribuir para a melhor entendimento da utilidade dos APT nos pacientes com quadros de alergia alimentar não IgE mediada e possibilitar a comparação dos resultados de estudos de prevalência.

Apesar do TPO ser o padrão ouro, as buscas por outras metodologias auxiliares no diagnóstico desses quadros são importantes, dados a dificuldade de execução, incluindo o ambiente hospitalar, para a realização dos testes de provação oral.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do teste cutâneo de leitura tardia (APT) na predição de tolerância em pacientes com alergia à proteína do leite de vaca não IgE mediada.

3.2 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.

ARTIGO: “Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia a proteína do leite de vaca com manifestações gastrointestinais”

Caro Editor

Gostaria de submeter o manuscrito “Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia a proteína do leite de vaca com manifestações gastrointestinais” para consideração e possível publicação no Jornal de Pediatria. O estudo avalia a acurácia do teste cutâneo de leitura tardia no diagnóstico da alergia a proteína do leite de vaca não IgE mediada no momento da reintrodução dessa proteína após período de exclusão de pelo menos 3 meses. Os resultados em literatura são conflitantes e por esse motivo, utilizamos 3 diferentes preparados a base de proteína de leite para essa avaliação, procurando abranger as formas utilizadas nos diferentes estudos anteriores.

Sinceramente

Gesmar Rodrigues Silva Segundo, MD PhD
Pediatrics Department, Faculty of Medicine
Universidade Federal de Uberlândia – Campus Umuarama- Bloco 2H
Uberlândia, Minas Gerais, Brazil
CEP:38400-920
Email: gesmar@famed.ufu.br

Author agreement:

Uberlândia, 30 de novembro de 2016

Title of the article: Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia a proteína do leite de vaca com manifestações gastrointestinais

The authors of the above article assure that:

- a) The manuscript is original.
- b) The manuscript has never been published, and will not be published in any other journal.
- c) All authors have participated in the conception of the study, in the analysis and interpretation of data, and in the elaboration or critical review of the work.
- d) All authors have read and approved the final version of the manuscript.
- e) The authors have disclosed all information concerning relationships or financial involvement with organizations or individuals that might lead to a conflict of interest.
- f) All individuals contributing to the study, but who do not fulfill authorship criteria, were cited in the acknowledgement section after having signed a consent form.
- g) The authors understand that copyright will be transferred to The Brazilian Society of Pediatrics if the article is published.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo
Professor Adjunto do Departamento de Pediatria
Universidade Federal de Uberlândia

Introdução

A alergia alimentar (AA) é uma reação adversa ao alimento que ocorre após a sua ingestão com o envolvimento de mecanismos imunológicos¹⁻³. É uma doença emergente na infância nas últimas décadas, com prevalência de 1,9% em lactentes no Brasil, sendo o leite de vaca o alimento mais comumente associado a AA nessa fase³⁻⁶.

A AA apresenta dois mecanismos distintos: (1) as reações IgE mediadas, que ocorrem até 2 horas após a exposição do alérgeno alimentar, caracterizada por sintomas como urticária, angioedema, manifestações respiratórias e anafilaxia; e (2) as reações não mediadas por IgE, que são caracterizadas pelo aparecimento tardio, horas ou dias, de sintomas como dor abdominal, sangramento nas fezes, vômitos, cólicas e diarreia. Alguns pacientes apresentam quadros mistos envolvendo os dois tipos de mecanismos¹⁻³.

Em geral, os quadros de AA IgE mediada despertam a suspeita do envolvimento de um alimento específico como causador pelos pacientes e familiares devido ao rápido surgimento dos sintomas após sua ingestão, sua reproduzibilidade e aos sintomas característicos dos mesmos. Por outro lado, o mesmo não ocorre com os quadros de AA não IgE mediada, pelo tempo decorrido entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas e ainda, por apresentarem sintomas insidiosos, em geral gastrointestinais, semelhantes a outros quadros comuns na faixa etária pediátrica^{2,4,7,8}.

A avaliação das IgE específicas aos alimentos na AA IgE mediada, apesar de seu baixo valor preditivo positivo, constitui em uma ferramenta importante e bem estabelecida no diagnóstico laboratorial dessa forma de AA⁹. Por outro lado, os quadros não IgE mediados não possuem um teste laboratorial consensual, incluindo os testes cutâneos de leitura tardia, até o momento³.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do teste cutâneo de leitura tardia, também conhecido por *atopy patch test* (APT) para predição de tolerância, no

momento da reintrodução do leite de vaca após o tratamento da dieta de exclusão em pacientes com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não IgE mediada com diferentes preparações a base da proteína do leite de vaca.

Métodos

Este foi um estudo transversal desenvolvido nos Ambulatórios Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de março de 2013 a setembro de 2014. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia, CAAE 08371412.8.0000.5152 e todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação no estudo.

Foram convidados os pacientes com diagnóstico de alergia a proteína do leite de vaca não IgE mediada confirmados pelo teste de provação oral (TPO). Para esse diagnóstico inicial, após a suspeita da APLV os pacientes permaneceram em dieta de eliminação da proteína do leite de vaca por quatro semanas. Em pacientes alimentados com fórmula, a dieta foi alterada para uma fórmula de aminoácidos infantil e naquelas crianças em aleitamento materno, o leite de vaca foi excluído da dieta materna. Para se considerar a APLV, primeiramente o paciente obrigatoriamente deveria ter a resolução dos sintomas (sangramento nas fezes, cólicas, diarreia, vômitos, dor abdominal) no período. Em seguida, para a confirmação diagnóstica, o paciente foi submetido ao TPO recebendo doses crescentes de fórmula infantil a base de proteína de leite de vaca (10 ml, 20 ml, 30 ml, 40 ml) a cada 20 minutos intra-hospitalar e caso o teste fosse inicialmente negativo, continuavam o uso do alimento em casa, sendo reavaliados após uma semana para a verificação do reaparecimento dos sintomas, completando assim o diagnóstico da APLV ^{2,10,11}. Em crianças amamentadas exclusivamente ao leite materno, o TPO foi realizado apenas com o retorno da proteína do leite na dieta materna ^{2,10,11}.

Os pacientes convidados a participar estavam em dieta de exclusão indicada pela confirmação diagnóstica em uso de fórmula infantil à base de proteína de leite de vaca extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos se a criança ainda reproduzisse sintomas

com a fórmula extensamente hidrolisada. Para aquelas crianças em aleitamento materno, o leite de vaca foi excluído da dieta materna. As famílias das crianças que haviam introduzido outros alimentos também foram orientadas pelo nutricionista a não oferecer outras fontes de proteína de leite de vaca^{2, 11}.

Após um período mínimo de três meses de exclusão, os pacientes realizaram o APT para a proteína do leite de vaca, utilizando leite de vaca *in natura*, 2 gramas de leite de vaca em pó preparados com 2 ml de solução salina a 0,9%, e 2 gramas de leite de vaca em pó diluídos em 2 gramas de petrolato¹⁰⁻¹². As preparações foram fixadas a câmaras plásticas de 8 mm (Alergochambers), aderidas a região dorsal superior do paciente e removidas após 48 horas. A leitura do teste foi realizada 24 horas após a remoção das câmaras, de acordo com as recomendações da *European Task Force on Atopic Dermatitis*¹². Foram consideradas positivas as lesões com eritema e muitas pápulas (++) e eritema com vesículas (+++)¹⁰⁻¹². Todos os APT foram executados e interpretados pelo mesmo pesquisador. Após a leitura, seguiu-se um novo TPO, como descrito anteriormente nesta seção, para a correlação com o APT. A figura 1 mostra o algoritmo utilizado nesse estudo.

O teste t de Student foi utilizado para a análise das variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. O nível de significância usado foi $p<0,05$ com duas caudas utilizando programas GraphPad Prism 5.0 (La Jolla, CA). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do APT foram calculados utilizando-se o resultado do TPO como padrão-ouro, utilizando o programa VassarStats.

Resultados

Trinta e dois pacientes participaram do presente estudo. Em relação ao gênero houve um predomínio masculino com 21 (65,6%) pacientes. A idade média do início dos sintomas foi de 71,1 dias (DP:64,74), enquanto a idade média da avaliação clínica no estudo foi de 229,7 dias (DP:135,37), o tempo de exclusão médio foi de 143,7 dias (DP:55,47) e Z score idade para altura médio foi de -0,16 (DP:1,21).

Os sintomas apresentados pelos pacientes no momento do diagnóstico foram mais frequentemente o sangramento nas fezes em 21 (65,6%), seguido por dor abdominal/cólicas em 19 (59,4%), diarreia em 18 (56,2%) e vômitos em 18 (56,2%). O diagnóstico de proctocolite foi caracterizado em 9 (28,1%), enterocolite em 12 (37,6%) enquanto 11 (34,3%) pacientes apresentavam quadro clínico misto, com proctocolite/enterocolite.

Dos 32 pacientes, 6 (18,7%) apresentaram TPO positivo. Dois pacientes apresentaram quadro de urticária associado ao TPO, indicando uma possível transição para um quadro IgE mediado. Os dados clínicos apresentados pelos pacientes com TPO positivo estão demonstrados na tabela 1.

Ao compararmos os pacientes que apresentaram TPO negativo e aqueles com TPO positivo, não encontramos diferenças significativas em relação ao z-score, idade de início dos sintomas, idade de realização do TPO ou do período de exclusão entre (tabela 2).

A tabela 3 mostra os dados de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do ATP. Os preparados com leite *in natura* e leite em pó dissolvido em petrolato não conseguiram detectar nenhum dos pacientes com TPO positivo, apresentando, portanto, uma sensibilidade igual a zero. Por outro lado, o preparado com leite em petrolato apresentou 1 resultado falso positivo e o leite *in natura* 2 resultados falsos positivos, gerando especificidades de 96,1% e 92,3%, respectivamente. Consequentemente, o VPP do teste para esses dois preparados foi igual a zero, enquanto o valor preditivo negativo foi de 80%.

O preparado com leite em pó diluído em solução salina apresentou 2 testes positivos entre aqueles com TPO positivo, resultando numa sensibilidade de 33,3% e ainda, 1 teste positivo dentre aqueles com TPO negativo e uma especificidade de 96,1%. O VPP desse preparado foi de 66% e o VPN de 86,2%.

Discussão

O APT para alimentos é um teste diagnóstico relativamente novo, utilizado para a detecção de AA¹³, porém, a maioria dos estudos avaliou sua utilidade no diagnóstico de AA em pacientes com dermatite atópica¹²⁻¹⁷. Poucos estudos até o momento avaliaram o papel do APT para alimentos nos quadros gastrointestinais associados às alergias alimentares não IgE mediada como na proctocolite eosinofílica e na síndrome da enterocolite induzida pela proteína do alimento.

Em 2006, um primeiro estudo com 19 pacientes referente ao uso de APT para alimentos em pacientes com síndrome da enterocolite induzida pela proteína do alimento (leite, ovo, soja, arroz e aveia) mostrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 71% apresentando esse teste como promissor no diagnóstico de AA não IgE mediada¹⁸. Em 2007, um segundo estudo mostrou resultados diferentes para o APT (leite, ovo, soja) mostrando uma menor sensibilidade (64,5%) e uma maior especificidade (95,8%)¹⁹. E a seguir, em 2012, um estudo que realizou 102 TPO para alimentos (leite, soja, arroz e aveia) em pacientes com síndrome da enterocolite induzida pela proteína do alimento encontrou um panorama completamente diferente, com sensibilidade de 11,8% e especificidade de 85,7%²⁰.

Cudowska et al. utilizando APT em pacientes com APLV não IgE mediada e manifestações gastrointestinais encontrou uma sensibilidade de 77% e especificidade de 73%²¹. Em 2011, estudando o mesmo tipo de pacientes, Canani et al. encontraram uma sensibilidade de 53,8% e especificidade de 97,8%. Nesse mesmo estudo, ao considerar apenas eritema e discreta infiltração com poucas pápulas como positivo (equivalente a ++ pela classificação da *European Task Force on Atopic Dermatitis*) ocorria o aumento da sensibilidade para 66,7% e da especificidade para 84,1%. Apesar de não ser o objetivo do presente estudo, não encontramos diferenças ao considerar ++ como positividade para o APT²². Entretanto, dois estudos mais recentes mostraram eficácia similar as verificadas no

presente estudo, mostrando em ambos sensibilidade de 21% e uma especificidade de 73% e 91%^{23,24}. Em outro estudo anterior do nosso grupo em pacientes com sangramento nas fezes, nenhum paciente apresentou APT positivo para a proteína do leite de vaca, gerando uma sensibilidade 0% e especificidade de 100%¹⁰.

Nocerino et al., assim como no presente estudo, também avaliaram a eficácia do APT no momento da reintrodução da proteína do leite de vaca para verificar a aquisição de tolerância em pacientes com APLV não IgE mediada e manifestações gastrointestinais, encontraram uma sensibilidade de 67,9%, especificidade de 88,3%, VPP de 82,8% e VPN de 76,85%, muito diferente dos nossos resultados²⁵.

A grande variação na acurácia do APT encontrada pelos diversos estudos pode ser atribuída às diferenças metodológicas, incluindo as diferentes padronizações dos preparados e leitura dos APT. Em nosso estudo utilizamos três diferentes preparados de proteína do leite de vaca, utilizados anteriormente em outros estudos separadamente, que mostraram resultados similares entre eles. O fato de apenas um médico pesquisador ter realizado todas as leituras dos APT nesse estudo pode ter contribuído para a concordância dos mesmos^{3,26}.

Os resultados controversos dos diversos estudos mostram a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos das AA não IgE mediadas bem como do APT para alimentos³. A elevada percepção do diagnóstico de alergia alimentar dos pais em seus filhos está associada com dietas de exclusão muitas vezes desnecessárias, o que leva a um impacto negativo no crescimento e desenvolvimento das crianças, bem como nos custos com alimentação e qualidade de vida da família^{6,27}. Esses fatores associados demandam mais estudos na tentativa de se encontrar um marcador laboratorial para os quadros não IgE mediados.

O presente estudo tem por limitação seu formato transversal, onde analisamos apenas um momento da história clínica do paciente e não toda sua evolução clínica.

Em conclusão, o uso APT para leite de vaca em pacientes com APLV não IgE mediada com sintomas gastrointestinais na verificação da aquisição de tolerância no momento da reintrodução desse alimento apresentou baixa sensibilidade, deixando de identificar 66,7% dos pacientes com TPO positivo e portanto, ainda não deve ser recomendado na prática clínica. O TPO deve ser recomendado nesse sentido, tanto para o diagnóstico quanto para a aquisição de tolerância, evitando assim dietas de exclusão prolongadas e de grande impacto para as famílias.

Referências

1. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:7-20.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby 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.* (Philadelphia). 2012;55:221-29.
3. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* (Copenhagen). 2016.
4. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* (St Louis). 2011;127:594-602.
5. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al . A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* (London). 2010;10:25
6. Gonçalves LC, Guimarães TC, Silva RM, Cheik MF, de Ramos Nápolis AC et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44:497-503.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* (St Louis). 2014;133:291-307;
8. Costa LC, Rezende ER, Segundo GR. Growth parameters impairment in patients with food allergies. *J Allergy (New York)*. 2014;2014:980735.
9. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* (St Louis). 2001;107:891-6.

10. Alves FA, Cheik MF, de Nápolis AC, Rezende ÉR, Barros CP, Segundo GR. Poor utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (McLean). 2015;115:161-2.
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* (Copenhagen). 2014;69:1008-25.
12. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy.* (Copenhagen). 2006;61:1377-84.
13. 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). 1996; 97:9-15.
14. 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). 2000;55:281-5.
15. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (St Louis). 2001;107:548-53.
16. Hansen TK, 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). 2004;15:428-34.

17. Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, Pohanka V, Villa MP. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol.* (Copenhagen). 2008;19:599-604.
18. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* (Copenhagen). 2006;17:351-5.
19. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy*, (Copenhagen). 2007;62:738-43.
20. Järvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (McLean). 2012;109:221-2.
21. Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Med Sci.* (Amsterdam). 2010;55:153-60.
22. Canani RB, Buongiovanni A, Nocerino R, Cosenza L, Troncone R. Toward a standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy*. (Copenhagen). 2011;66:1499-500.
23. Mowszowicz 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.* (Poland). 2014;23:403-9.
24. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastrorilli C, Rizzuti L, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* (Copenhagen). 2015;26:416-22.
25. Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Leone L, Passariello A, 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). 2013;68:246-8.
26. Resende ER, Segundo GR. Food Atopy Patch Test – a literature review. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2010; 33:184-9.
27. Guimarães TC, Gonçalves LC, Silva RM, Segundo GR. Prevalence of parent-reported food allergy in infants and preschoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:424-5.

Figura 1

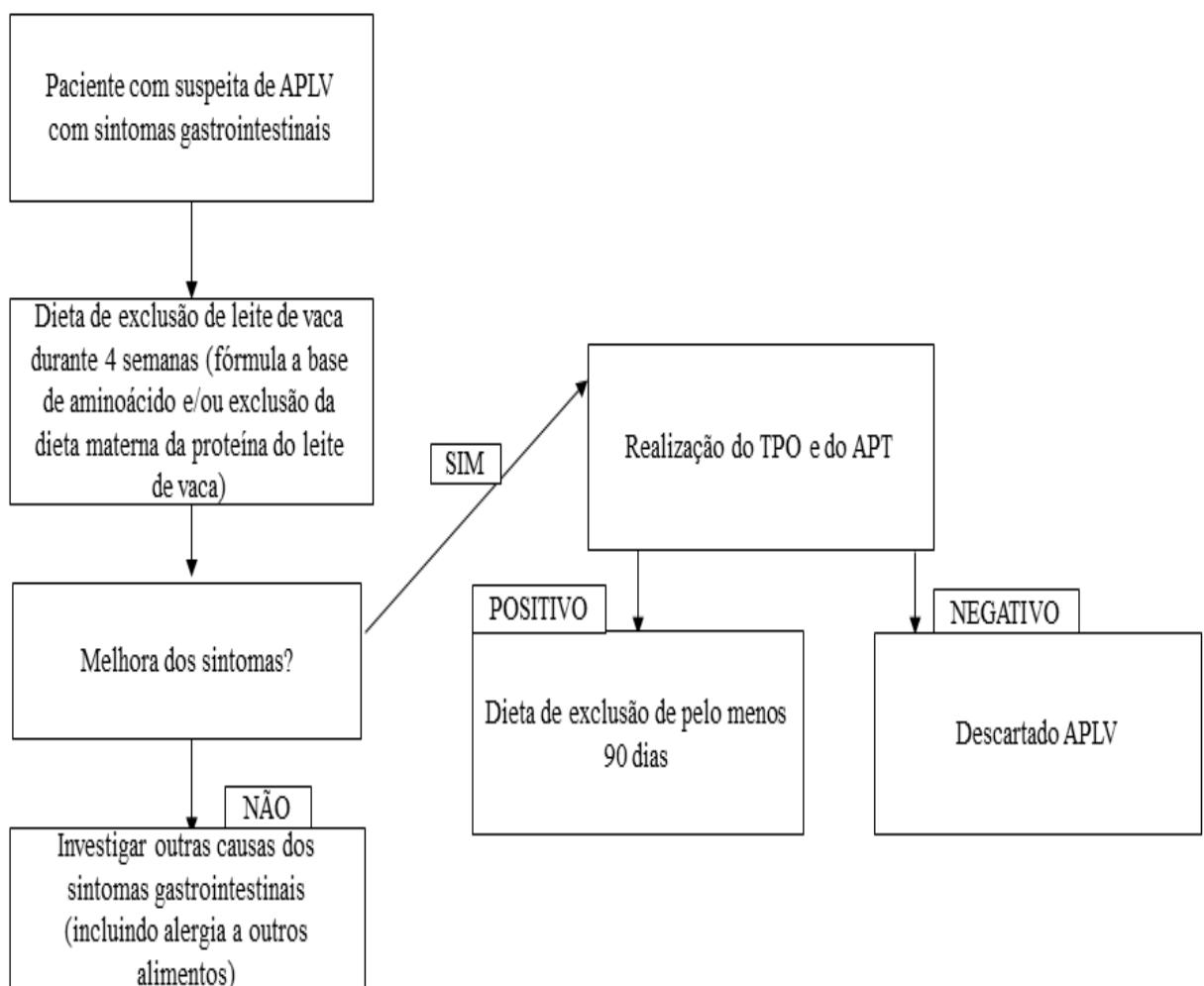


Figura 1: Algoritmo para alergia à proteína do leite de vaca (APLV) não IgE mediada com diagnóstico de manifestações gastrointestinais.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes que apresentaram teste de provoção oral positivo (TPO) a proteína do leite de vaca

Paciente	Idade ao diagnóstico (dias)	Z-score P/A	Idade ao TPO (dias)	Diagnóstico	Período de exclusão (dias)	Sintomas após TPO
P1	24	-1,96	120	Proctocolite/enterocolite	90	Sangramento nas fezes
P2	120	-0,8	450	Proctocolite/enterocolite	180	Diarréia e urticária
P3	30	1,9	180	Enterocolite	150	Diarréia e vômitos
P4	120	-1,1	420	Enterocolite	270	Sangramento nas fezes, dor abdominal e vômitos
P5	90	0,1	240	Enterocolite	90	Diarréia, dor abdominal, vômitos e urticária
P6	7	-1,4	120	Proctocolite/enterocolite	90	Diarréia e vômitos

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com alergia alimentar não IgE mediada que apresentaram teste de provação oral positivo e negativo.

Dado	TPO negativo (n:26)	TPO positivo (n:6)	p-value
Gênero			
Masculino – n(%)	18 (69,2%)	3 (50,0%)	0,3897*
Feminino – n(%)	8 (30,8%)	3 (50,0%)	
Idade ao início dos sintomas em dias – média (DP)	72,4 (67,2)	65,2 (50,9)	0,8062&
Idade ao realizar o TPO em dias – média (DP)	233,8 (135,0)	255,0 (146,7)	0,6194&
Z-score - média (DP)	-0,07 (1,2)	-0,55 (1,4)	0,3298&
Tempo de exclusão em dias –média (DP)	138,4 (53,5)	145,0 (72,0)	0,8012&

* Teste exato de Fisher

& Teste T não pareado

Tabela 3. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) dos testes cutâneos de leitura tardia em relação aos testes de provação oral em pacientes com alergia alimentar não IgE mediada.

Preparados	Verdadeiro Negativo	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN%
Leite <i>in natura</i>	24	0	2	6	0	92,3	0	80,0
Leite em petróleo	25	0	1	6	0	96,1	0	80,0
Leite em solução salina	25	2	1	4	33,3	96,1	66,6	86,6

Página de Rosto

- a) Título:** Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia na alergia a proteína do leite de vaca com manifestações gastrointestinais
- b) Título abreviado:** Acurácia do teste cutâneo de leitura tardia
- c) Autores**
 - I. Thamiris A Gonzaga
 - II. Flávia A Alves
 - III. Marina AF Cheik
 - IV. Cristina P Barros
 - V. Erica RMA Rezende
 - VI. Gesmar RS Segundo
- d) Titulação**
 - I. Mestranda em Ciências da Saúde, Nutricionista dos Ambulatórios Gastroenterologia Pediátrica e de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.
 - II. Mestre em Ciências da Saúde, Nutricionista do Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.
 - III. Mestre em Ciências da Saúde, Médica do Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
 - IV. Mestre em Ciências da Saúde, Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia.
 - V. Mestre em Ciências da Saúde, Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia.
 - VI. Pós doutorado em Imunologia, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia.
- e) Email**
 - I. thamy_edu@yahoo.com.br
 - II. flaaraujo1@yahoo.com.br
 - III. nina_cheik@yahoo.com.br
 - IV. cpalmerb@yahoo.com.br
 - V. ericamarianor@gmail.com
 - VI. gesmar@famed.ufu.br
- f) Curriculo Lattes**
 - I. Sim
 - II. Sim
 - III. Sim
 - IV. Sim
 - V. Sim
 - VI. Sim
- g) Contribuição específica**
 - I. Realizou coleta de dados, testes de provação oral, aplicação dos testes cutâneos de leitura tardia, orientação nutricional, confecção do manuscrito
 - II. Realizou testes de provação oral, aplicação dos testes cutâneos de leitura tardia, orientação nutricional, aprovação do manuscrito

- III.** Realizou testes de provação oral, leitura dos testes cutâneos de leitura tardia, aprovação do manuscrito
 - IV.** Realizou o acompanhamento clínico dos pacientes com diagnóstico de alergia alimentar e manifestações gastrointestinais, aprovação do manuscrito
 - V.** Realizou o acompanhamento clínico dos pacientes com diagnóstico de alergia alimentar e manifestações gastrointestinais, aprovação do manuscrito
 - VI.** Coordenador da pesquisa, análise de dados, acompanhamento clínico dos pacientes com diagnóstico de alergia alimentar e manifestações gastrointestinais, confecção do manuscrito.
- h) Declaração de conflito de interesses:** nada a declarar
 - i) Instituição:** Departamento de pediatria da Universidade Federal de Uberlândia
 - j) Responsável pela correspondência**
 - I.** Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Departamento de Pediatria, Blco 2H. Av. Para 1720, Campus Umuarama, Uberlandia, MG, Brazil, Cep: 38400-902 Email: gesmar@famed.ufu.br
 - k) Responsável pelos contatos pré publicação**
 - I.** Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Departamento de Pediatria, Blco 2H. Av. Para 1720, Campus Umuarama, Uberlandia, MG, Brazil, Cep: 38400-902 Email: gesmar@famed.ufu.br
 - l) Fonte financiadora:**
Foi utilizado material do próprio Departamento de Pediatria para a realização do estudo, sem nenhuma fonte externa ou agências.
 - m) Palavras do texto:** 1966
 - n) Palavras do resumo:** 212
 - o) Figuras e Tabelas:** 4

REFERÊNCIAS

ALVES, F. A et AL. Poor Utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, McLean, v. 115, n.2, p. 161-162, Aug. 2015.

BERRY, M. J. et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 26, n. 2, p 133-138, Mar. 2015.

BONÉ, J. et al. Allergic proctocolitis, foodinduced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. **Allergol Immunopathol**, Madr, Madrid, v. 37, n. 1, Jan/Feb. 2009.

BOUSQUET, J. et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. **Allergy**, Copenhagen, v.67, n.1, p.18-24, Jan. 2012.

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.

CAGLAYAN SOZMEN, S. et al. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. **Pediatr Allergy Immunol.**, Copenhagen, v.26,n.5, p. 416-22, 2015.

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.; DI COSTANZO, M.; TRONCONE, R. The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy. **Nutrition**, Burbank, v. 27, n. 10, p. 983-987, Oct. 2011.

CAUBET, J.C. et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. **Pediatr Allergy Immunol.**, Copenhagen, Nov. 2016.

CUDOWSKA, B.; KACZMARSKI, M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. **Adv Med Sci.**, Amsterdam, v.55, n.2, p.153-60, Jul. 2010.

DIAGNOSTIC criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 14, n. 1, p. 108-112, Jan. 1992.

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.351-5, Jul. 2006.

GONÇALVES, L.C. et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. **Allergol Immunopatho.**, Madr, v.44, n.6 , p.497-503, Apr. 2016.

GUIMARÃES, T.C. et al. Prevalence of parent-reported food allergy in infants and preschoolers in Brazil. **Allergol Immunopathol.**, Madr, v.43, n.4, p.424-5, Jul./Aug. 2015.

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.

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.

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.221-2, Sep. 2012.

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.

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

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.

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.

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.**, Poland, v.23, n.3, p.403-9, May./Jun.2014.

MURARO, A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. **Allergy**, Copenhagen,v.69, n.8, p.1008-25, Aug. 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.

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. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. **Allergy Asthma Proceedings**, New York, v. 36, n. 3, p. 172-184, Mai. 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.

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.

SICHERER, S.H., SAMPSON, H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **J Allergy Clin Immunol**, St Louis, v.133, n.2, p.291-307, Feb. 2014.

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.; 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.

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.

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.

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.

YUM, H. Y. et al. Oral food challenges in children. **Korean J Pediatr**, Sōul, 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 ao início dos sintomas (dias): _____

Idade ao realizar o TPO: _____

Tempo de exclusão (dias): _____

MOMENTO 2: Reintrodução

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

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: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

- 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: UBERLÂNDIA

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: UBERLÂNDIA

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 do 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.

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