

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

**ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA EM UMA COORTE PROSPECTIVA NO
PRIMEIRO ANO DE VIDA**

FLAVIA ARAUJO ALVES

UBERLÂNDIA

2023

FLAVIA ARAUJO ALVES

**ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA EM UMA COORTE PROSPECTIVA NO
PRIMEIRO ANO DE VIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo

UBERLÂNDIA

2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A474
2023 Alves, Flavia Araujo, 1985-
ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA EM UMA COORTE
PROSPECTIVA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA [recurso eletrônico]
/ Flavia Araujo Alves. - 2023.

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.314>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Segundo, Gesmar Rodrigues
Silva, 1973-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - ppcs@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 04/PPCSA				
Data:	30.05.23	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	18:00h
Matrícula do Discente:	11813CSD012				
Nome do Discente:	Flávia Araújo Alves				
Título do Trabalho:	Alergia alimentar IgE mediada em uma coorte prospectiva no primeiro ano de vida.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Análise de Exposição e Sensibilização a Diferentes Alérgenos em Pacientes com Alergia Respiratória e Alimentar				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profas. Dras. Ana Paula Beltran Moschione Castro (USP), Nelson Augusto Rosário Filho (UFPR), Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende (UFU), Daniela Marques de Lima Mota Ferreira (UFU) e Gesmar Rodrigues Silva Segundo (UFU), orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Érica Rodrigues Mariano De Almeida Rezende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/05/2023, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nelson Augusto Rosario Filho, Usuário Externo**, em 30/05/2023, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Marques de Lima Mota Ferreira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/05/2023, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/05/2023, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Beltran Moschione Castro, Usuário Externo**, em 30/05/2023, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4530124** e o código CRC **F9E784E9**.

Aos meus filhos, Caio e Alícia,
que são o motor da minha vida.

**“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você,
menos o seu conhecimento.”**

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade diária em viver cada dia melhor.

Ao Hélio Neto, parceiro de vida por muitos anos, mesmo não estando mais presente entre nós, sempre foi uma das pessoas que mais me apoiou e incentivou neste trabalho e nos meus estudos. Obrigada pelo amor, incentivo, paciência e compreensão fundamentais, para que eu caminhasse até aqui. Serei eternamente grata ao nosso tempo juntos e aos melhores presentes que você poderia me deixar, Caio e Alícia.

Aos meus filhos, Caio e Alícia, pelos momentos de alegria e leveza diários. É por vocês que tento ser cada dia melhor.

À minha mãe, Elaine, com quem aprendo diariamente por ser meu melhor 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, por ter ensinado às gerações da família a importância do estudo.

À minha madrinha, Helenice, que sempre cumpriu seu papel, estando presente em todos os momentos da minha vida.

À minha querida funcionária do lar, Zulmira, comigo desde os meus 6 meses, pela dedicação à minha família, como se fosse a dela.

À querida babá das crianças, Mylena, que cuida e brinca com as crianças com muito zelo, cuidado e carinho.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e amizade.

À minha companheira de doutorado e vida profissional, Luciana, responsável por me apresentar a este mundo da Alergia Alimentar. Obrigada pela amizade de anos, por compartilhar as dificuldades da maternidade e as angústias em se realizar uma pesquisa durante a pandemia. Agradeço-lhe por todo apoio e companheirismo durante todo tempo desse projeto. Não me canso de agradecer por sua amizade!

À Carolina Pirtouscheg, também companheira de trabalho, pela amizade, pelo apoio e pela ajuda durante todo esse tempo de convivência.

Às nutricionistas Lisis e Christiane pelo apoio e também pelo tempo dedicado à coleta de dados. Obrigada por compartilhar a amizade, a profissão e o conhecimento comigo!

À Dra. Karla, Dra. Marina, Dra. Ana Carolina e residentes do Ambulatório de Alergia da Universidade Federal de Uberlândia, pela amizade e carinho, mas, acima de tudo, pela

dedicação e presteza com que realizaram todos os exames e discutiram os casos para confirmação dos diagnósticos.

Aos profissionais que trabalham na maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e do Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, pelo respeito e parceria com que fomos recebidos pela coleta de dados.

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

Às secretarias da pós-graduação, Gisele e Viviane, pela dedicação e atenção prestadas aos alunos.

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

Não menos importante, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, pela oportunidade e confiança no meu trabalho, por transmitir seu conhecimento com tanta habilidade e também pela compreensão diante de tantas adversidades neste percurso. Minha eterna gratidão!

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

“Quem tem por que viver pode suportar quase qualquer como.”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução Alergia alimentar é definida com uma resposta adversa de mecanismo imunológico que acontece após o contato ou a ingestão de determinado alimento. Como a história clínica pode ser confusa, o diagnóstico é desafiador e pode resultar em uma incidência superestimada, conforme já documentado em outros países. O diagnóstico criterioso de alergia alimentar reflete em números expressivamente inferiores aos atuais. **Objetivo** Estabelecer a incidência de alergia alimentar no primeiro ano de vida em crianças nascidas na cidade de Uberlândia/MG. **Métodos** Entre os anos de 2019 a 2022, foi realizado a partir do acompanhamento de recém nascidos de dois Hospitais Maternidade da cidade de Uberlândia, na região central do Brasil, contemplando as seguintes etapas: (1) entrevista na maternidade, (2) entrevista telefônica de acompanhamento após 12 meses, (3) consulta online para investigação da suspeita de alergia alimentar e (4) avaliação clínica e realização dos testes alérgicos e teste de provocação oral para confirmação diagnóstica. **Resultados** Dos 3373 neonatos recrutados na maternidade, 2099 participaram da etapa telefônica após 12 meses e 144 com suspeita de alergia alimentar realizaram a confirmação do diagnóstico. Foram realizados 17 testes cutâneos de punção e 13 testes de provocação oral em 16 lactentes para 11 alimentos diferentes. Apenas cinco participantes confirmaram alergia alimentar a ovos (4), leite de vaca (1) e amendoim (1). A incidência de alergia alimentar IgE mediada no primeiro ano de vida foi de 0,23%, enquanto por alimento foi de 0,19% para ovo e de 0,05% para leite e para o amendoim. **Conclusão** O estudo mostra uma incidência de alergia alimentar reduzida comparada com estudos pregressos e reforça a importância da confirmação do diagnóstico, por meio do teste de provocação oral. Tal prática reduz o número de exclusões alimentares, melhorando a qualidade de vida do paciente e de sua família, evitando possíveis prejuízos no crescimento e no desenvolvimento dos lactentes, e também reduzindo os gastos públicos com o tratamento de alergias alimentares. **Palavras-chave:** lactentes; alergia alimentar; teste de provocação oral.

ABSTRACT

Background Food allergy is defined as an adverse immune response that occurs after contact with or ingestion of a specific food. Since the clinical history can be confusing, diagnosis is challenging and may result in an overestimation of incidence, as already documented in other countries. A careful diagnosis of food allergies reflects significantly lower numbers than current estimates. **Objective** To establish the incidence of food allergies in the first year of life in children born in the city of Uberlândia/MG. **Methods** Between the years 2019 and 2022, the following steps were conducted based on the follow-up of newborns from two maternity hospitals in Uberlândia, located in the central region of Brazil: (1) an interview at the maternity ward; (2) a follow-up telephone interview after 12 months; (3) an online consultation for the investigation of suspected food allergy; and (4) the clinical evaluation and performance of allergic tests and oral food challenges for diagnostic confirmation. **Results** Out of the 3373 recruited newborns at the maternity ward, 2099 participated in the telephone interview after 12 months, and 144 with suspected food allergies underwent diagnostic confirmation. Seventeen skin prick tests and thirteen oral food challenges were performed on sixteen infants for eleven different foods. Only five participants confirmed food allergies to eggs (4), cow's milk (1), and peanuts (1). The incidence of IgE-mediated food allergies in the first year of life was 0.23%, while the incidence per food was 0.19% for eggs and 0.05% for both milk and peanuts. **Conclusion** The study demonstrates a reduced incidence of food allergy compared to previous studies and emphasizes the importance of confirming the diagnosis through oral food challenges. This practice reduces the number of unnecessary food exclusions, improving the quality of life for patients and their families, preventing potential growth and developmental impairments in infants, and reducing public spending on the treatment of food allergies. **Keywords:** infants; food allergy; oral food challenge.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Fluxograma da triagem e diagnóstico de alergia alimentar do estudo	31
Gráfico 1.	Distribuição quanto à idade gestacional	34
Gráfico 2.	Distribuição quanto à idade materna no momento do parto	34
Gráfico 3.	Distribuição quanto ao alimento excluído da dieta materna na gestação	35
Gráfico 4.	Distribuição quanto ao alimento excluído da dieta materna na lactação	35
Gráfico 5.	Distribuição quanto à idade de introdução de leite de vaca	36
Gráfico 6.	Distribuição quanto à idade de introdução de ovo	36
Gráfico 7.	Distribuição quanto à idade de introdução de soja	37
Gráfico 8.	Distribuição quanto à idade de introdução de trigo	37
Gráfico 9.	Distribuição quanto à idade de introdução de milho	38
Gráfico 10.	Distribuição quanto à idade de introdução de peixe	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas dos lactentes	32
Tabela 2.	Distribuição dos alimentos mais citados pelos responsáveis como alimentos suspeitos de causar reação alérgica nos lactentes	40
Tabela 3.	Distribuição dos pacientes que realizaram TCP e TPO	42
Tabela 4.	Resultados da IgE específica e TCP dos pacientes diagnosticados com AA	43
Tabela 5.	Características clínicas dos lactentes com AA diagnosticada	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alergia alimentar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FPIES	<i>Food protein-induced enterocolitis syndrome</i> ou enterocolite induzida por proteína alimentar
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IL-10	Interleucina 10
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG4	Imunoglobulina G4
LEAP	<i>Learning Early About Peanut Allergy</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNDS-2006	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher
TCP	Teste cutâneo de puntura ou <i>skin prick test</i>
TGF beta	Fator de transformação do crescimento beta
TPO	Teste de provocação oral
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1.	ALERGIA ALIMENTAR	16
2.2.	2.2. FISIOPATOLOGIA DA AA MEDIADA POR IMUNOGLOBULINA E (IgE)	17
2.3.	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA AA MEDIADA POR IGE	17
2.4.	DIAGNÓSTICO DA AA MEDIADA POR IGE	18
2.4.1.	Investigação da história clínica	18
2.4.2.	Testes alérgicos: Teste cutâneo de puntura (TCP) e dosagem de IgE específica ..	19
2.4.3.	Teste de provocação oral (TPO)	19
2.5.	INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR	21
3.	OBJETIVOS	23
3.1.	OBJETIVO GERAL	23
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4.	MÉTODOS	24
4.1.	PARTICIPANTES	24
4.1.1.	Considerações éticas	24
4.1.2.	Casística	24
4.1.3.	Critérios de Inclusão	24
4.1.4.	Critérios de Exclusão	24
4.2.	MÉTODOS	24
4.2.1.	Desenho do estudo	24
4.2.2.	Formulários	25
4.2.2.1.	Formulário para coleta de informações na maternidade	25
4.2.2.2.	Formulário para entrevista telefônica de acompanhamento após 12 meses	25
4.2.2.3.	Formulário para consulta online para investigação de AA	26
4.2.2.4.	Formulário para avaliação clínica e investigação do diagnóstico de AA	26
4.2.3.	Teste Cutâneo de Puntura (TCP) Prick-to-Prick	26
4.2.4.	Dosagem de IgE específica	27
4.2.5.	Teste de Provocação Oral (TPO)	27
4.2.6.	Diagnóstico de Alergia Alimentar IgE mediada	29
4.2.7.	Análise Estatística	29

5.	RESULTADOS	30
5.1.	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES	30
5.1.1.	Distribuição quanto à idade gestacional	33
5.1.2.	Distribuição quanto à idade materna no momento do parto	34
5.1.3.	Distribuição quanto à restrição dietética materna na gestação	34
5.1.4.	Distribuição quanto à restrição dietética materna na lactação	35
5.1.5.	Distribuição quanto à idade de introdução de leite de vaca	36
5.1.6.	Distribuição quanto à idade de introdução de ovo	36
5.1.7.	Distribuição quanto à idade de introdução de soja	37
5.1.8.	Distribuição quanto à idade de introdução de trigo	37
5.1.9.	Distribuição quanto à idade de introdução de milho	38
5.1.10.	Distribuição quanto à idade de introdução de peixe	38
5.2.	INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA	39
5.2.1.	DESCRIÇÃO DOS CASOS	45
5.2.1.1.	Paciente 3	45
5.2.1.2.	Paciente 8	45
5.2.1.3.	Paciente 10	46
5.2.1.4.	Paciente 15	46
5.2.1.5.	Paciente 16	46
6	DISCUSSÃO	48
6.1.	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES	48
6.2.	TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO E INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA	52
7	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as mães	68
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os lactentes	70
	APÊNDICE C – Ficha de coleta de dados para maternidade	72
	APÊNDICE D – Ficha de coleta de dados para ligação de acompanhamento	73
	APÊNDICE E – Ficha de coleta de dados para consulta online	74
	APÊNDICE F – Ficha de coleta de dados para testes alérgico e TPO	75
	ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	76

1. INTRODUÇÃO

A superestimação da Alergia Alimentar (AA) em outros países está bem documentada (VASSALLO et al., 2010; WEST; VIDEKY; PRESCOTT, 2010; MCBRIDE et al., 2011; MUNBLIT et al., 2020).

Geralmente, outras reações adversas a alimentos, como intolerâncias alimentares, são confundidas com sinais e sintomas de AA, resultando em um percentual elevado de AA percebida (OWNBY, 1988; MCBRIDE et al., 2011). De forma semelhante, os pais normalmente superestimam a AA em seus filhos (SICHERER, 1999; SPERGEL et al., 2002). Grande parte da polêmica em torno do tema advém do fato de que qualquer reação adversa a alimentos ser rotulada como alergia, quando, na verdade, muitas das respostas clínicas são reações de intolerância alimentar, e não uma AA (SICHERER, 1999; MCBRIDE et al., 2011; GONÇALVES et al., 2016).

Um estudo realizado por nosso centro de pesquisa em escolas detectou uma superestimação dos casos de AA percebida pelos pais, 23,5% em lactentes e 17,6% em pré-escolares, e uma menor prevalência de AA com diagnóstico médico adequado utilizando teste de provocação oral (TPO), 1,9% e 0,4%, respectivamente. (GONÇALVES et al., 2016). Desta forma, torna-se essencial reforçar que o diagnóstico correto de AA reflita em número expressivamente inferiores aos atuais e da sua importância, para prevenir ou reduzir os riscos para o desenvolvimento de lactente, diminuindo de forma significativa os gastos públicos e também aumentando a qualidade de vida da criança e sua família (SAMPSON, 2005).

Diante disto, acreditamos que o diagnóstico adequado com o auxílio do TPO permitirá uma redução na incidência dos casos de AA. E, por esse motivo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de AA no primeiro ano de vida em crianças nascidas na cidade de Uberlândia/MG.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. ALERGIA ALIMENTAR

AA é definida por reação adversa, do mecanismo imunológica, a qual é reproduzida em todas as exposições a um determinado alimento (BOYCE et al., 2011; SAMPSON, 2016; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017).

Pacientes com AA apresentam um importante impacto negativo na sua qualidade de vida e na de suas famílias, devido ao tratamento baseado na dieta de exclusão (SICHERER; SAMPSON, 2014; SICHERER; SAMPSON, 2018). Os principais alimentos envolvidos nas manifestações alérgicas são importantes fontes de proteína na dieta dos lactentes, como leite de vaca e ovo. A substituição inadequada dos mesmos pode comprometer tanto o crescimento como o desenvolvimento da criança, além de representar alto custo, seja para a família e/ou para o serviço público (GONÇALVES, 2016).

A sensibilização às proteínas alimentares é o estágio inicial e primordial para que a AA se desenvolva. Ela acontece quando um alimento específico é reconhecido como uma ameaça ao sistema imunológico. Em um primeiro momento, após o contato com o alérgeno, as células de defesa do organismo apresentam parte de uma proteína alergênica e são produzidas IgE específicas contra aquele alimento. Em um próximo contato com aquele alimento, a proteína é reconhecida pelo sistema imunológico e as IgE se ligam aos mastócitos, levando à degranulação e à liberação de histamina e outras substâncias responsáveis pela reação alérgica imediata (QI et al., 2017; KALACH et al., 2001; CHEHADE, 2005; JANZI et al., 2009; ROUND; MAZMANIAN, 2009; MANTIS; ROL; CORTHÉSY, 2011; SCALDAFERRI et al., 2012; SALZMAN, 2014; AHLUWALIA; MAGNUSSON; ÖHMAN, 2017; CHOI; YERUVA; TURNER, 2017; LIN; ZHANG, 2017; QI et al., 2017).

O principal tipo de contato inicial ocorre por via oral. Contudo, também pode ocorrer por outras vias, como respiratória ou cutânea. Tal fato explica lactentes em aleitamento materno exclusivo apresentarem manifestações alérgicas no primeiro contato com o alimento (LACK et al., 2003; HILL et al., 2007; FLOHR et al., 2014).

Sendo assim, a partir do momento que o indivíduo é sensibilizado, as manifestações clínicas passam a acontecer todas as vezes em que ocorre exposição àquele alimento, até que o indivíduo adquira tolerância (BOYCE et al., 2011; SAMPSON, 2016; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017).

2.2. FISIOPATOLOGIA DA AA MEDIADA POR IMUNOGLOBULINA E (IgE)

A resposta imunológica normal, que leva à tolerância das proteínas alimentares no contato com o nosso organismo, depende do equilíbrio entre a nossa barreira intestinal, a flora intestinal e o sistema imunológico de mucosas (KALACH et al., 2001; SCALDAFERRI et al., 2012; SALZMAN, 2014; CHOI; YERUVA; TURNER, 2017; QI et al., 2017; LIN; ZHANG, 2017).

A chegada do alimento em uma situação de normalidade promove um reconhecimento e produção de uma resposta de tolerância, caracterizada pela estimulação de células T regulatórias, que levam a produção de citocinas Interleucina 10 (IL-10) e Fator de transformação do crescimento beta (TGF β), estimulando uma resposta imunológica não agressiva e produção de anticorpos neutralizadores, como a Imunoglobulina A (IgA) e a Imunoglobulina G4 (IgG4), permitindo assim um contato sem agressão ou sintomas e o uso do alimento como nutrientes para o corpo (JANZI et al., 2009; ROUND; MAZMANIAN, 2009; MANTIS; ROL; CORTHÉSY, 2011; AHLUWALIA; MAGNUSSON; ÖHMAN, 2017).

De uma forma equivocada, dependente da genética individual, bem como do desequilíbrio entre barreira, flora e a imunidade de mucosa, nos quadros de alergias alimentares IgE mediadas ocorre a produção de IgE contra a proteína do alimento, em resposta ao contato com o mesmo. As IgE contra alimentos ligam-se aos mastócitos nas mucosas do corpo e, no contato subsequente com o alimento, suas proteínas ligando-se de forma cruzada com as IgE ligadas aos mastócitos, levam a degranulação mastocitária maciça e a liberação de diversas substâncias ativas, em especial a histamina, responsável por uma vasodilatação generalizada, iniciando os sintomas de urticária, angioedema, *flushing*, que podem ser seguidos de acometimento de outros sistemas do nosso corpo (KALACH et al., 2001; CHEHADE, 2005; JANZI et al., 2009; ROUND; MAZMANIAN, 2009; MANTIS; ROL; CORTHÉSY, 2011; SCALDAFERRI et al., 2012; SALZMAN, 2014; AHLUWALIA; MAGNUSSON; ÖHMAN, 2017; CHOI; YERUVA; TURNER, 2017; LIN; ZHANG, 2017; QI et al., 2017).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA AA MEDIADA POR IG E

As manifestações clínicas mediadas por IgE são caracterizadas pelo rápido aparecimento de sintomas em até duas horas após o contato com o alimento e estas manifestações podem ser classificadas em reações cutâneas, gastrointestinais e respiratórias

(SAMPSON, H. A., 2005; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010; BURKS et al., 2012; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017).

Fazem parte do primeiro grupo: urticária, angioedema e eritema. Estas reações são as mais frequentes nas AA (JACOB et al., 2007; NIGGEMANN; BEYER, 2007; FIOCCHI et al., 2010; JACOB; GUSHKEN; CASTRO, 2010).

Já no grupo de reações gastrointestinais: dor abdominal, náusea, vômito, diarreia e hipersensibilidade gastrointestinal imediata (NIGGEMANN, BEYER, 2007; FIOCCHI et al., 2010; BURKS et al., 2012; KOLETZKO et al., 2012; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017).

E, por último, no grupo das reações respiratórias estão 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 podem estar presentes nos quadros de anafilaxia, definida como um quadro de reação grave, sistêmica ou generalizada, que envolve dois ou mais sistemas e apresenta risco de morte (JACOB et al., 2007; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017; CARDONA et al., 2020; DE SILVA et al., 2020). As reações respiratórias e gastrointestinais em quase sua totalidade são precedidas por sintomas cutâneos, ou seja, é extremamente raro e incomum que ocorram de forma isolada, facilitando, assim, a história clínica sugestiva de AA IgE mediada (BURKS et al., 2012; SAMPSON et al., 2014).

Dessa maneira, nos quadros IgE mediados, sempre que o indivíduo tem o contato com o alimento ocorre a manifestação de forma imediata e o mesmo, ou os responsáveis, por meio de uma suspeita, retiram esse alimento da dieta, para evitar que os sintomas ocorram novamente (BURKS et al., 2012; SAMPSON et al., 2014).

2.4. DIAGNÓSTICO DA AA MEDIADA POR IG E

Nos quadros suspeitos de AA IgE mediada, como os sintomas são imediatos e evidentes, os pacientes já procuram os serviços de saúde em exclusão e cabe ao corpo clínico definir se realmente são quadros de AA ou outras alterações por meio de uma investigação criteriosa da história clínica, realização de testes alérgicos e do teste de provocação oral (TPO), quando necessário (SAMPSON, 1999; FIOCCHI et al., 2010).

2.4.1. Investigação da história clínica

Para iniciar a investigação do diagnóstico de AA, é necessária uma anamnese criteriosa, pois é neste momento que se obtém informações importantes que possam sugerir o alimento desencadeante e o tipo da reação envolvida, o que auxilia no direcionamento da investigação por exames complementares para auxílio na confirmação diagnóstica (SAMPSON, 1999; FIOCCHI et al., 2010). As informações mais importantes de serem obtidas nesse momento são: o alimento que provocou a reação, quanto tempo demorou para aparecimento e quais sintomas envolvidos, quando aconteceu o primeiro episódio e se houve reprodução dos sintomas numa segunda exposição ao alimento (FIOCCHI et al., 2010). Esses dados clínicos são fundamentais para o diagnóstico clínico de AA IgE mediada. Por outro lado, nos quadros de AA não IgE mediada, o paciente, em geral, está em contato contínuo com o alimento, o que torna essas perguntas irrelevantes (MUNBLIT et al., 2020).

2.4.2. Testes alérgicos: Teste cutâneo de puntura (TCP) e dosagem de IgE específica

Ambos métodos diagnósticos só avaliam a presença da IgE específica, ou melhor, só devem ser solicitados nos casos de suspeita de AA IgE mediada. Tanto o Teste Cutâneo de Puntura (TCP), como a dosagem sérica de IgE específica, são utilizados para verificar a presença de IgE aos alérgenos alimentares, isto é, não são capazes de determinar se o paciente terá ou não sintomas no contato com o mesmo. Estudos pregressos mostram que são testes de alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, com baixa especificidade e valor preditivo positivo em torno de 50%. Ou seja, metade dos indivíduos que apresentam IgE específicas para alimentos não apresenta sintomas no contato com esse alimento, o que representa apenas uma sensibilização e não AA (CHAPMAN et al., 2006). É importante ressaltar que isolados não são capazes de determinar o diagnóstico de AA e deveriam ser solicitados apenas para indivíduos com uma história clínica compatível, evitando assim muitos diagnósticos inadequados de AA IgE mediada (JACOB et al., 2007; GUSHKEN, 2009; GUSHKEN et al., 2013).

O TCP tem a vantagem de ser um teste rápido, prático, seguro e pode ser realizado no consultório do médico alergista. Já dosagem de IgE específica é amplamente utilizada na prática clínica e pode ser realizada em alguns casos em que o TCP tem limitações, como em casos de anafilaxia, dermatite atópica grave, dermatografismo, lactente menores de 2 anos que apresentam baixa reatividade cutânea e pacientes que utilizam anti histamínico ou corticóide oral, ou tópico, de maneira contínua (JACOB et al., 2007; GUSHKEN, 2009; GUSHKEN et al., 2013).

2.4.3. Teste de provocação oral (TPO)

O TPO é considerado padrão ouro no diagnóstico das AA. Este teste pode ser utilizado tanto no diagnóstico como em um segundo momento para verificar a tolerância, ou seja, a reintrodução do alimento excluído da dieta. O TPO nada mais é que a oferta, gradativa e supervisionada pela equipe médica, do alimento previamente excluído da dieta do paciente. Nos pacientes com manifestações clínicas imediatas, o mesmo deve acontecer em ambiente hospitalar, pois existe o risco de reação grave. Pacientes com reação recente ou reação anafilática prévia ficam dispensados de realizar o 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 maneiras: aberta, simples cego ou duplo cego placebo-controlado. No TPO aberto, todos aqueles envolvidos no teste (pacientes, seus responsáveis e profissionais da saúde) sabem qual o alimento oferecido. Segundo a Associação Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) e com o comitê da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), pode ser aplicado em crianças com até três anos e/ou quando reações objetivas são esperadas (MENDONÇA et al., 2011; YUM et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013). Como trabalhamos com teste realizado em lactentes, a recomendação é que se faça o TPO aberto, já que nesta faixa etária o componente de subjetivo do teste é praticamente inexistente (KOLETZKO et al., 2012).

Outras formas do TPO são o simples cego, quando apenas o médico sabe qual o alimento ofertado (alimento suspeito ou placebo), e o duplo-cego placebo-controlado, em que tanto o médico como o paciente desconhecem o alimento em teste. Portanto, há participação de uma terceira pessoa, responsável por preparar o 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).

Quando o TPO apresenta um resultado positivo, o paciente se beneficia, já que o diagnóstico confirmado reduz o risco de exposição acidental ao alérgeno e também a ansiedade sobre o desconhecido. Já aqueles pacientes que apresentam um TPO negativo são liberados da dieta de exclusão, melhorando a qualidade de vida do paciente e da sua família reduzindo possíveis prejuízos nutricionais que possam impactar no crescimento e desenvolvimento do paciente (MENDONÇA et al., 2011). O TPO como descrito é utilizado para os quadros de AA IgE mediada, cujos sintomas são imediatos e objetivos, permitindo a avaliação supervisionada após o contato com o alimento. Nos quadros de AA não IgE mediados também se utiliza o TPO,

mas via domiciliar após um período de 2 a 4 semanas de exclusão do mesmo, com melhora dos sintomas, uma vez que os pacientes podem demorar alguns dias para o ressurgimento dos sintomas e não tem risco de anafilaxia (KOLETZKO et al., 2012).

2.5. INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR

Acredita-se que a incidência de AA esteja em torno de 6 a 8% das crianças menores que 3 anos e que este percentual possa estar aumentando para 10%, aproximadamente (SAMPSON, 2005; SICHERER; SAMPSON, 2018). Uma revisão comparou estudos alemães realizados em momentos diferentes. Dois deles apresentam dados referentes aos 12 meses: no KUNO Kids a incidência de AA foi de 2,4% e no SPATZ de 2,3%. Os principais alimentos envolvidos foram leite de vaca e frutas cítricas. Contudo, esses estudos não tiveram a confirmação do diagnóstico por TPO, o que provavelmente reduziria esse percentual (RÖHRL et al., 2022). Nos EUA, a incidência acumulada aos 5 anos foi de 9,9% e os principais alimentos envolvidos foram amendoim, ovo e leite de vaca, nessa ordem (MCGOWAN et al., 2015). Já na Turquia, a prevalência foi de 4,3% e os alérgenos mais frequentemente relatados nas reações foram ovo, leite de vaca ou ambos, respectivamente (AKSOY et al., 2021). No Japão, a prevalência de AA encontrada foi de 6,7%, contudo o diagnóstico não foi confirmado por TPO, o percentual computou reações do tipo IgE mediadas e também não mediadas por IgE e os alimentos que mais provocaram reações foram ovo, leite de vaca e trigo (YAMAMOTO-HANADA et al., 2020). Na Coreia, a prevalência das alergias alimentares mediadas por IgE relatadas foi de 5,3% e os alérgenos que causaram reação foi ovo, leite de vaca e amendoim, nessa ordem (KIM et al., 2011).

Geralmente, outras reações adversas a alimentos, como intolerâncias alimentares, são confundidas com sinais e sintomas de AA resultando em um percentual elevado de AA percebida (OWNBY, 1988; MCBRIDE et al., 2011). Como, na verdade, estas reações não são uma AA, já que há uma redução do percentual de AA percebida após a confirmação do diagnóstico (OWNBY, 1988; SICHERER, 1999; GONÇALVES et al., 2016).

Um estudo realizado por nosso centro de pesquisa em escolas detectou uma superestimação dos casos de AA percebida pelos pais, 23,5% em lactentes e 17,6% em pré-escolares, e uma menor prevalência de AA com diagnóstico médico adequado utilizando TPO, 1,9% e 0,4%, respectivamente (GONÇALVES et al., 2016). O principal estudo europeu relata que a incidência de alergia ao ovo é de 0,84% e do leite de vaca de 0,54%, aos 2 anos, incluindo pacientes com sintomas mediados por IgE e não mediados por IgE. A realização de estudos de

AA, ancorados pelo TPO ao invés de questionários ou sensibilização por meio de testes, reduz drasticamente os níveis de incidência das AA (XEPAPADAKI et al., 2015; SCHOEMAKER et al., 2015).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Estabelecer a incidência de alergia alimentar IgE mediada nos primeiros 12 meses de vida de lactentes na cidade de Uberlândia, MG

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar a propedêutica diagnóstica para a confirmação do diagnóstico entre os participantes com suspeita de AA IgE mediada.

4. MÉTODOS

4.1. PARTICIPANTES

4.1.1. Considerações éticas

O presente trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (CAAE: 93364318.3.0000.5152). Todos os responsáveis pelos participantes foram orientados pela pesquisa e concordaram com a mesma ao assinar os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 1, 2 e 3).

4.1.2. Casuística

Foram recrutados 3373 binômios mãe e filho atendidos pelo SUS, internados para o parto entre fevereiro de 2019 e março de 2020, de 6358 nascidos no mesmo período. Destes, 2099 lactentes realizaram o acompanhamento telefônico após 12 meses.

4.1.3. Critérios de Inclusão

Todos os neonatos dos hospitais públicos da cidade de Uberlândia (Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e Hospital e Maternidade Municipal Odélmo Leão Carneiro), cujo responsável aceitou participar do estudo.

4.1.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os recém-nascidos com idade gestacional inferiores a 34 semanas completas, aqueles que apresentaram APGAR score menor que sete 5 minutos após o nascimento, ou cujas puérperas tinham idade inferior a 19 anos.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Desenho do estudo

Este estudo foi realizado a partir do acompanhamento de recém nascidos de dois Hospitais Maternidade da cidade de Uberlândia, na região central do Brasil. Os pais ou responsáveis que aceitaram participar da pesquisa foram instruídos quanto aos contatos telefônicos para conhecimento de informações relacionadas ao surgimento e desenvolvimento de doenças alérgicas, bem como da necessidade de avaliação clínica e da realização de testes alérgicos e TPO para confirmação do diagnóstico de AA.

O estudo aconteceu em quatro etapas: (1) coleta de informações na maternidade com preenchimento de formulário (Apêndice D); (2) entrevista telefônica de acompanhamento após 12 meses para coletar informações e preencher formulário (Apêndice E); (3) teleconsulta para investigação da suspeita de AA para aquelas crianças que apresentaram sintomas sugestivos com preenchimento de formulário (Apêndice F); e (4) avaliação clínica e realização dos testes alérgicos, TCP ou coleta da IgE específica, e TPO, para confirmação diagnóstica (Apêndice G).

4.2.2. Formulários

4.2.2.1. Formulário para coleta de informações na maternidade

Na maternidade, no dia seguinte ao parto, a puérpera foi entrevistada para coleta de informações com preenchimento de formulário (Apêndice D) sobre gênero do neonato, tipo de parto, idade gestacional, idade materna, se ocorreu a amamentação na primeira hora de vida, presença de história familiar (mãe, pai e irmãos consanguíneos, quando houver) de atopias: asma, rinite, dermatite atópica e AA.

4.2.2.2. Formulário para entrevista telefônica de acompanhamento após 12 meses

Após 12 meses, foi realizado um novo contato com as famílias (n=2099) por meio de entrevista telefônica, para coletar informações e preencher formulário (Apêndice E) com idade atual do lactente, se houve restrição alimentar materna na gestação e na lactação, uso de fórmula infantil na maternidade e no primeiro mês de vida e se descontinuou o uso da mesma, duração de aleitamento materno. Também sobre idade da introdução alimentar e quando os principais alérgenos (leite de vaca, ovo, soja, trigo, milho e peixe) foram introduzidos, história pessoal de sibilância recorrente, dermatite atópica e AA, existência de algum sintoma sugestivo (urticária, angioedema, vômitos, tosse, sintomas respiratórios ou anafilaxia) de AA que tivesse ocorrido nas duas primeiras horas após a ingestão e qual alimento que provocou a reação.

Os pais foram aconselhados a se reportarem se aparecesse sinais ou sintomas que pudessem ser causados por alimentos como: eczema, sintomas gastrointestinais, sibilos.

Critérios para classificar os sintomas dos participantes após consulta telefônica.

- Angioedema
- Urticária na pele
- Sintomas respiratórios, como sibilos, asma, tosse, espirros, nariz escorrendo
- Vômitos

4.2.2.3. Formulário para consulta online para investigação de AA

Os participantes que apresentaram sinais ou sintomas suspeitos de AA mediada por IgE (n=144) passaram por uma consulta online, para preenchimento de mais um formulário (Apêndice F) para investigação de sinais e sintomas associados a AA elaborado pelos autores com idade da primeira reação, quanto tempo depois do consumo a reação aconteceu, se houve exclusão do alimento, se apresentava resultado de algum exame (IgE específica ou TCP) e se o diagnóstico médico já tinha sido realizado.

4.2.2.4. Formulário para avaliação clínica e investigação do diagnóstico de AA

Aquelas famílias cujas crianças mantiveram a suspeita do quadro de AA mediada por IgE (n=16), foram convidadas a comparecer a uma consulta no Ambulatório de Alergia do HC-UFU, onde assinaram um terceiro TCLE referente a essa etapa (Anexo 3). Foram submetidos a uma avaliação clínica e realização dos testes alérgicos, TCP ou coleta da IgE específica, e TPO, para confirmação diagnóstica com os resultados registrados no formulário específico para esta etapa (Apêndice G).

4.2.3. Teste Cutâneo de Puntura (TCP) - Prick-to-Prick

O TCP foi realizado por integrantes da equipe, que receberam o mesmo treinamento conforme as orientações da EAACI (1993), como descrito anteriormente por Ownby (OWNBY, 1988).

O alimento suspeito utilizado no teste foi direcionado segundo a queixa relatada pelo responsável do participante, punturas foram realizadas na face interna do antebraço, sendo usada uma agulha para cada alérgeno investigado. As microgotas distanciaram-se entre si no mínimo de 3 cm. O controle positivo foi realizado com cloridrato de histamina (1 mg/mL) (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil) diluído em solução salina fisiológica com glicerol a 50%, e o controle negativo foi realizado com o diluente dos extratos alergênicos (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil). A leitura do teste foi realizada com régua graduada em mm após 15 minutos e uma pápula com diâmetro médio maior que 3 mm do que aquela do controle negativo foi considerada TCP positivo.

Os riscos inerentes a realização destes testes foram a irritação no local das micro-punturas, por reação ao alérgeno (alimento) testado e reações mais graves pelo alérgeno (alimento) a ser testado não aconteceu.

4.2.4. Dosagem de IgE específica

A dosagem sérica de IgE específica é determinada pelo método ImmunoCAP e, quando maior que 0,35 KU/l, indica a sensibilização ao alimento. É bastante utilizada na prática clínica, contudo não substitui a execução do TPO (SAMPSON, 2016; SICHERER et al., 2016).

4.2.5. Teste de Provocação Oral (TPO)

Diante de uma suspeita diagnóstica positiva para alergia, a família foi convidada para que o participante realizasse o TPO com o alérgeno alimentar suspeito, para a confirmação do diagnóstico médico, conforme recomendado pelas entidades de alergia e imunologia (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013).

Estes participantes apresentaram sinais e sintomas clínicos de reação IgE mediada até 2 horas após a ingestão do alimento suspeito e tiveram melhora evidente após dieta de exclusão do mesmo.

Critérios para elegibilidade para realização de TPO:

- TCP positivo (diâmetro médio da pápula 3mm) ou IgE sérica específica maior que 0,35 KU/l sem consumo habitual do alimento.
- TCP negativo ou IgE sérica específica menor que 0,35 KU/l e apresentavam sinais ou sintomas clínicos e repetitivos (mínimo 2 vezes) após a ingestão do alimento suspeito.

Os TPO para as crianças menores de 3 anos foram realizados de forma aberta conforme recomendado pela EAACI (BINDSLEV-JENSEN et al., 2004; GUSHKEN; MENDONÇA; JACOB, 2013).

Os participantes foram dispensados de realizar TPO quando já estivessem consumindo o alimento suspeito sem reação e o diagnóstico de AA era descartado ou quando apresentassem reação recente ao alimento suspeito e o TCP positivo ou quando tivessem apresentado reação anafilática anteriormente e, nessas duas últimas situações, o diagnóstico era confirmado.

O momento do TPO foi cuidadosamente determinado pelo profissional de saúde (alergista e nutricionista) segundo a história individual do participante, idade, probabilidade de reações adversas, ausência de sintomas gripais e uso de medicamentos que pudessem comprometer o resultado do teste.

O TPO foi realizado quando o participante apresentava exclusão dietética do alimento suspeito por no mínimo quatro semanas. Teve duração de aproximadamente 3 horas e foram realizados no ambulatório de Alergia e Imunologia do HC – UFU, sob supervisão médica, em ambiente com estrutura para a realização de atendimento de urgência, se houvesse necessidade.

Antes de iniciar, os responsáveis eram questionados sobre a presença de sintomas gripais ou de COVID-19, uso de medicamentos, como corticóides e anti histamínicos, que pudessem mascarar os resultados do teste. Também foi realizado um exame físico para avaliar a pele, fazer ausculta pulmonar e avaliar o abdome. O paciente manteve a dieta de exclusão até que estivesse apto a um novo TPO, caso ocorresse qualquer sinal ou sintoma que pudesse dificultar a interpretação do TPO (CORREA, 2010).

Para o diagnóstico de AA IgE mediada, o total da dose testada tem acréscimo gradual para minimizar o risco de reações e permitir precisa identificação da dose necessária para desencadear os sintomas (BIRD et al., [s.d.]; NOWAK-WEGZYN et al., 2009).

- Leite de vaca:

Oferta do leite de vaca isento de lactose por via oral, iniciando com 10 mL e evoluindo a cada 15 minutos para 20, 30 e 40 mL, totalizando 100 mL. Utilizou-se o mesmo para evitar confusão com sintomas de intolerância à lactose.

- Ovo:

Oferta da clara de ovo batida em neve por via oral, iniciando com 10g e oferecendo a cada 15 minutos mais 10g, totalizando 40g da mesma *in natura*.

- Peixe/Tilápia:

Oferta de filé de tilápia grelhado com azeite e sal por via oral, iniciando com 10g e oferecendo a cada 15 minutos mais 10g, totalizando 30g do mesmo.

- Amendoim:

O participante foi dispensado de realizar TPO por apresentar reação recente e o TCP positivo.

Na semana seguinte ao TPO, um contato telefônico foi realizado para verificar se o lactente apresentou sintomas tardios.

A ausência de reações (sintomas) na provocação oral permitiu que a introdução do alimento testado na dieta, enquanto a comprovação dos sintomas, determina a necessidade de exclusão do alérgeno na alimentação e confirma o diagnóstico de AA (NOWAK-WEGZYN et al., 2009).

4.2.6. Diagnóstico de AA IgE mediada

O diagnóstico de AA IgE mediada foi determinado conforme os seguintes critérios:

Critérios para diagnóstico de AA:

- participantes com história recente (< 6 meses) de urticária, angioedema ou anafilaxia, ocorrendo menos de 2 horas após o consumo de alimento suspeito associado a resultado positivo no TCP.
- participantes com história de urticária, angioedema ou anafilaxia, ocorrendo menos de 2 horas após o consumo do alimento suspeito, que mantém a exclusão do alimento e possui um TCP e TPO positivos.

4.2.7. Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas em percentual. Já as variáveis numéricas tiveram a normalidade avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e expressas em média, desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos. Todas as análises foram realizadas usando o programa Graph Pad Prism 9.0.1 (La Jolla, California, USA).

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES

O presente manuscrito reflete o resultado dos primeiros 12 meses de acompanhamento deste estudo longitudinal (Figura 1). Dos 3373 neonatos recrutados na maternidade para participar do estudo, 2099 (62,2%) participaram da etapa telefônica após 12 meses.

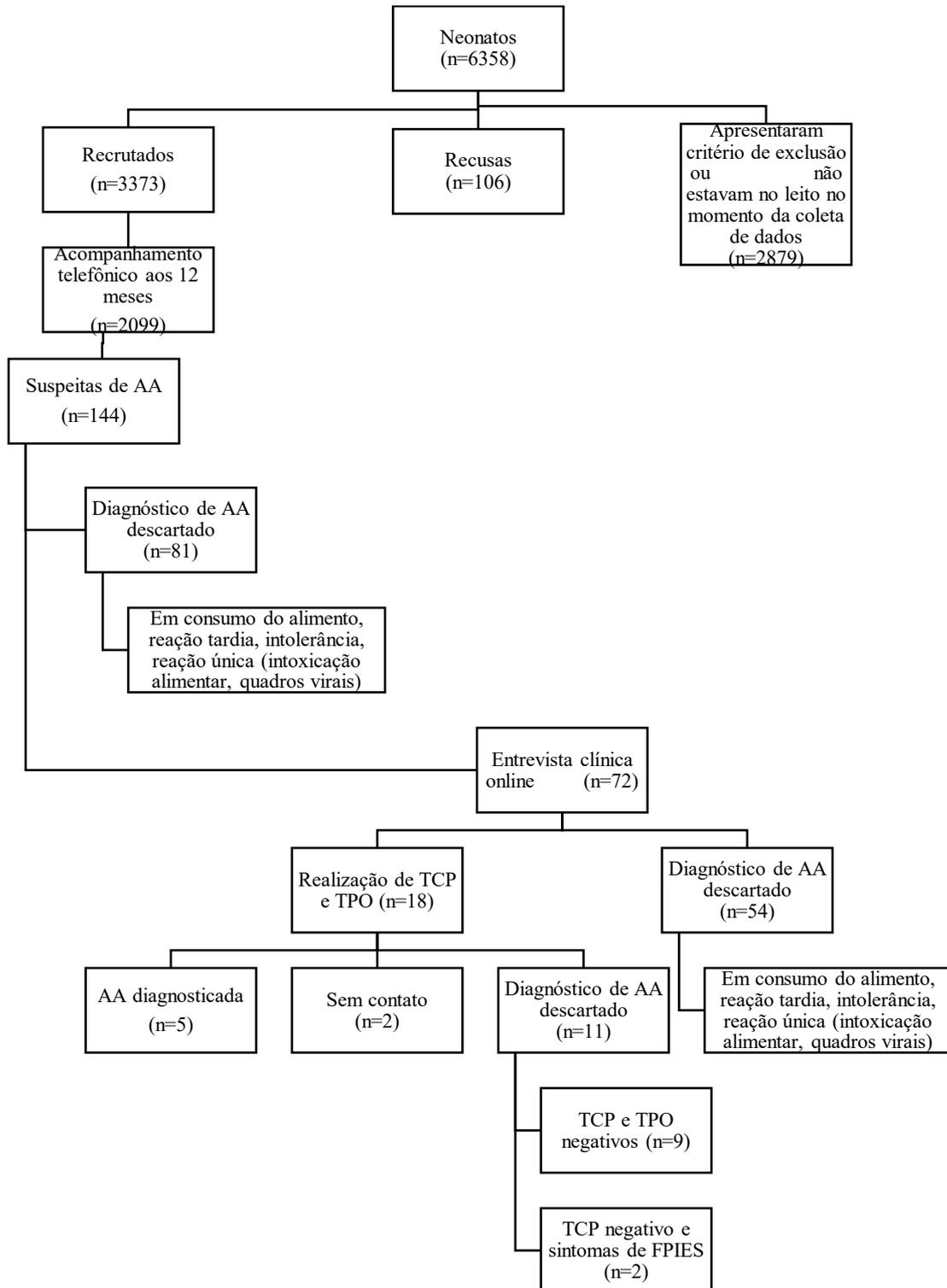


Figura 1 - Fluxograma da triagem e diagnóstico de AA do estudo

Fonte: ALVES, 2023

As características desses lactentes acompanhados estão representadas na Tabela 1, 1046 (49,8%) deles eram do gênero masculino, a mediana da idade foi de 15,6 meses (11,3 – 32,7) no momento da entrevista telefônica. A respeito do tipo de parto, 55,6% nasceram de parto cesárea e a mediana da idade gestacional foi de 39,42 semanas (34,70 – 42,28).

Tabela 1 – Características clínicas dos lactentes

	Total (n = 2099)
Gênero	
Masculino	1046 (62,20%)
Mediana da idade no momento da entrevista após 12 meses (meses)	15,60 (11,30 – 32,70)
Tipo de parto	
Cesárea	1166 (55,60%)
Mediana da idade gestacional (semanas)	39,42 (34,70 – 42,28)
Mediana da idade materna (anos)	27,04 (19,00 – 51,31)
Restrição dietética materna na gestação	212/2098 (10,10%)
Restrição dietética materna na lactação	205/2098 (9,77%)
Amamentação na primeira hora de vida	1506 (71,75%)
Fórmula infantil na maternidade	813 (38,73%)
Fórmula infantil no primeiro mês de vida	983/2080 (47,26%)
Descontinuidade do uso da fórmula infantil	584/983 (55,24%)
Mediana da duração do aleitamento materno (meses)	12,72 (0,00 – 32,75)
Mediana da idade na Introdução Alimentar (meses)	6 (1,00 – 24,00)
História familiar de Asma	589 (28,06%)
História familiar de Rinite	724 (34,49%)
História familiar de Dermatite Atópica	201 (9,58%)
História familiar de AA	194 (9,24%)
Sibilância recorrente	123 (5,86%)
Dermatite atópica	158 (7,53%)
AA	144 (6,86%)

AA – Alergia Alimentar

Fonte: ALVES, 2023

A idade materna no momento do parto apresentou uma mediana de 27,04 anos (19,00 – 51,31). A respeito da gestação, 212/2098 (10,10%) das mães realizaram algum tipo de restrição dietética (soja (n=96); peixe (n=86); leite de vaca (n=47); ovo (n=31); milho (n=6); trigo (n=3)) e 205/2098 (9,77%) durante a lactação (soja (n=92); peixe (n=67); leite de vaca (n=60); ovo (n=23); milho (n=6); trigo (n=1)). Os principais motivos relatados foram falta de hábito em consumir o alimento, aversão durante a gestação ao alimento excluído, hiperemese gravídica. Não foi relatado que houve restrição da dieta materna por recomendação médica ou com a intenção de prevenir desenvolvimento de AA no recém-nascido.

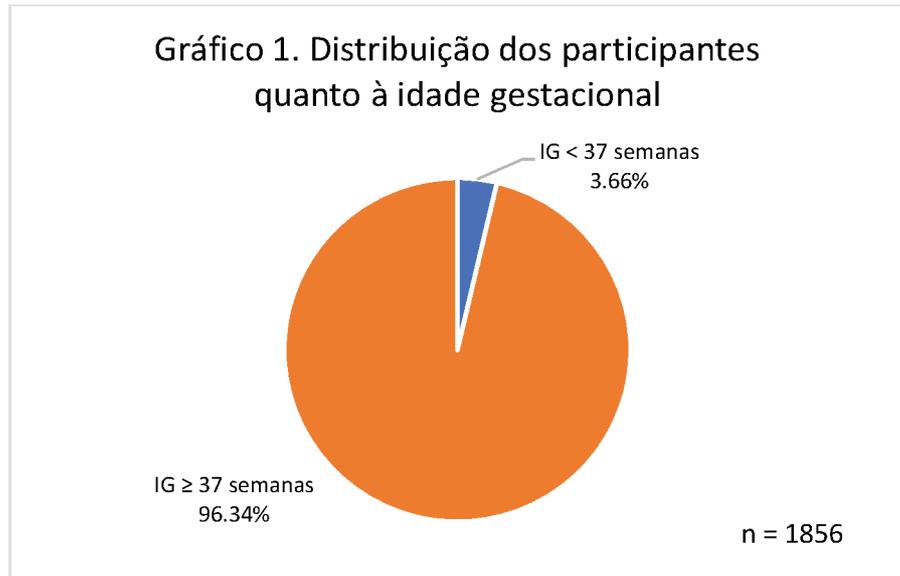
Ainda na maternidade, 813 (38,73%) receberam fórmula infantil e nos primeiros 30 dias de vida 983/2080 (47,26%) havia sido introduzido o leite artificial, sendo que 543/2080 (26,11%), ou seja, 543/983 (55,24%) descontinuaram o uso da fórmula infantil depois de um tempo. A duração do aleitamento materno apresentou uma mediana de 12,72 meses (0,00 – 32,75).

A mediana da idade na introdução alimentar dos lactentes foi de 6 meses (1 – 24). Sobre a introdução dos principais alérgenos, 1128 (53,74%) foi introduzido o leite de vaca antes dos 4 meses; o ovo entre 6 e 7 meses em 1349 (64,27%); a soja não tinha sido introduzida em 1860 (88,61%); o trigo em 1150 (54,79%) entre 6 e 7 meses; o milho foi oferecido pela primeira vez entre 6 e 7 meses em 877 (41,78%); e o peixe foi consumido em 659 (31,40%) quando os lactentes apresentavam mais de 12 meses. Das 2099, sete crianças ainda não tinham entrado em contato com leite de vaca e apenas uma com ovo.

A respeito história familiar das atopias, 589 (28,06%) apresentaram asma, 724 (34,49%) rinite, 201 (9,58%) dermatite atópica e 194 (9,24%) AA. Com relação à história pessoal de atopias, 123 (5,86%) dos lactentes possuíam sibilância recorrente, 158 (7,53%) dermatite atópica e 103 (4,91%) AA.

5.1.1. Distribuição quanto à idade gestacional (semanas)

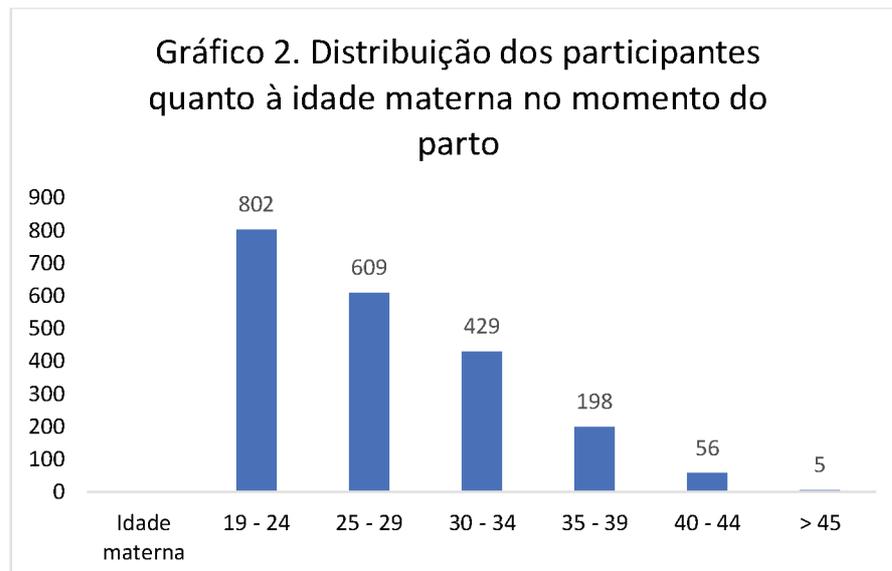
De 1856 participantes, 1788 (96,34%) nasceram com idade gestacional igual ou superior a 37 semanas, conforme demonstrado no Gráfico 1.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.2. Distribuição quanto à idade materna no momento do parto

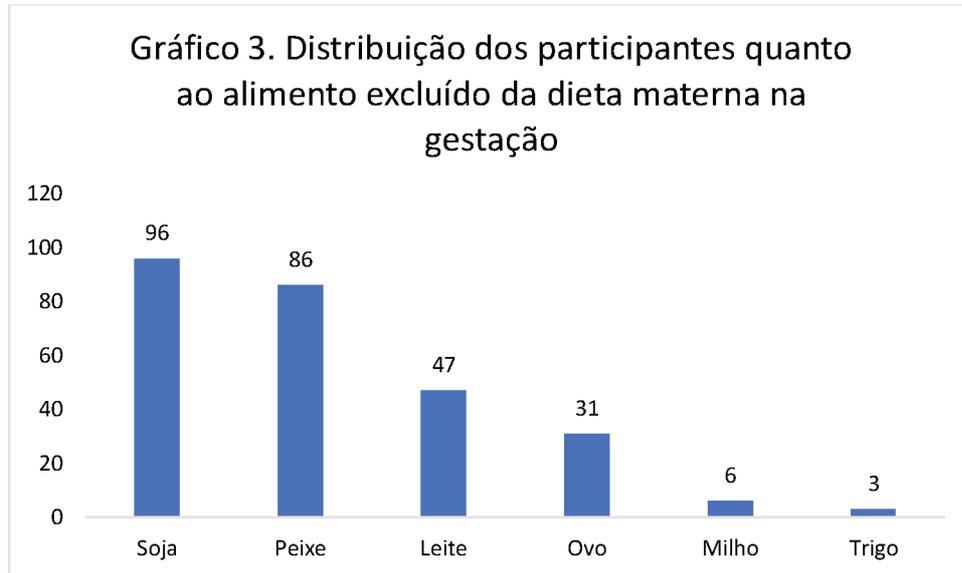
No momento do parto, das 2099 mães dos participantes, 802 (38,21%) tinham de 19 a 24 anos, 609 (29,01%) de 25 a 29 anos, 429 (20,44%) de 30 a 34 anos, 198 (9,43%) de 35 a 39 anos, 56 (2,67%) de 40 a 44 anos e 5 (0,24%) acima de 45 anos, conforme demonstrado no Gráfico 2.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.3. Distribuição quanto à restrição dietética materna na gestação

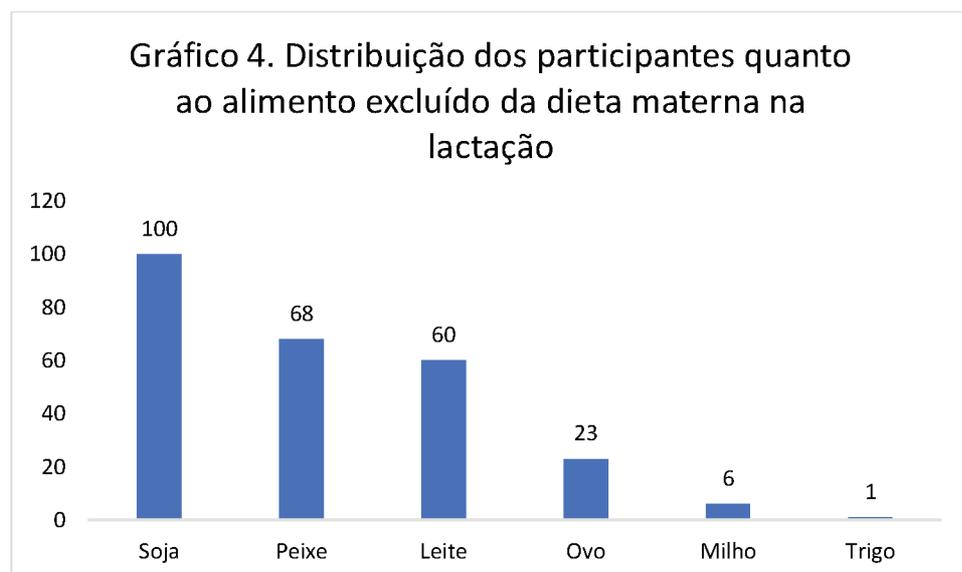
A respeito da gestação, de 2098 mães dos participantes, 212 (10,10%) realizaram algum tipo de restrição dietética: 96 para soja, 86 para peixe, 47 para leite de vaca, 31 para ovo, seis para milho e três para trigo, conforme o Gráfico 3.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.4. Distribuição quanto à restrição dietética materna na lactação

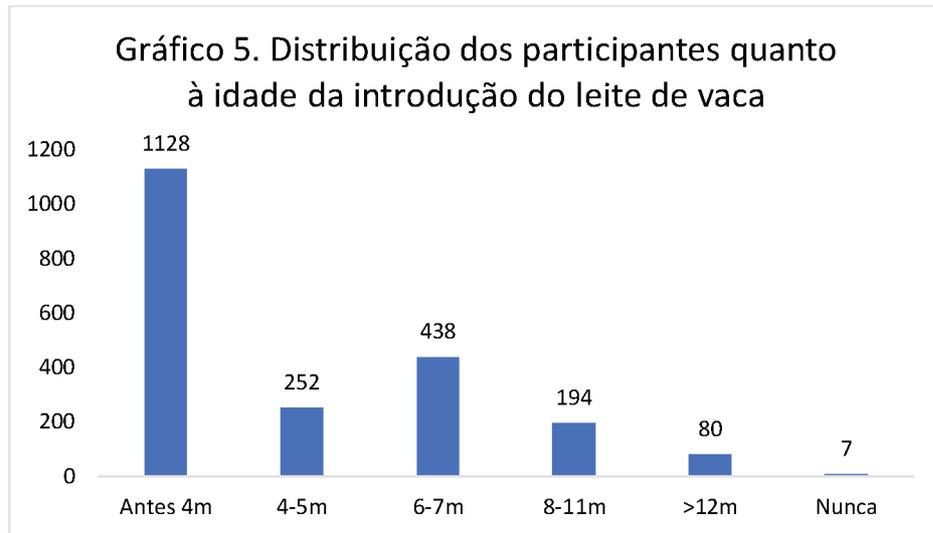
Durante a lactação, de 2098 mães dos participantes, 205 (9,77%) realizaram algum tipo de restrição dietética: 92 para soja, 67 para peixe, 60 para leite de vaca, 23 para ovo, seis para milho e uma para trigo, conforme o Gráfico 4.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.5. Distribuição quanto à idade de introdução de leite de vaca

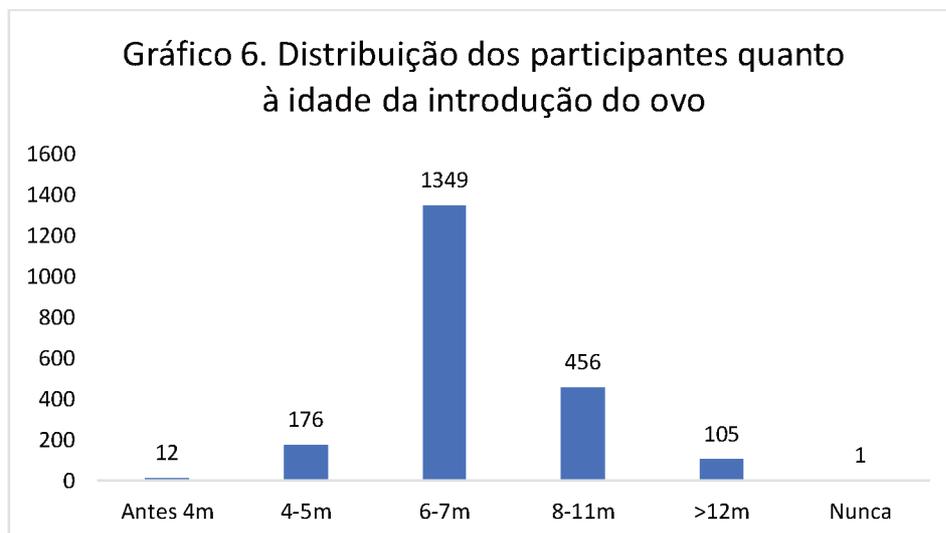
Do total de 2099 neonatos, 1128 (53,74%) introduziram leite de vaca antes dos 4 meses, 252 (12,01%) entre 4 e 5 meses, 438 (20,87%) entre 6 e 7 meses, 194 (9,24%) entre 8 e 11 meses, 80 (3,81%) acima de 12 meses e 7 (0,33%) nunca haviam introduzido leite de vaca, conforme Gráfico 5.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.6. Distribuição quanto à idade de introdução de ovo

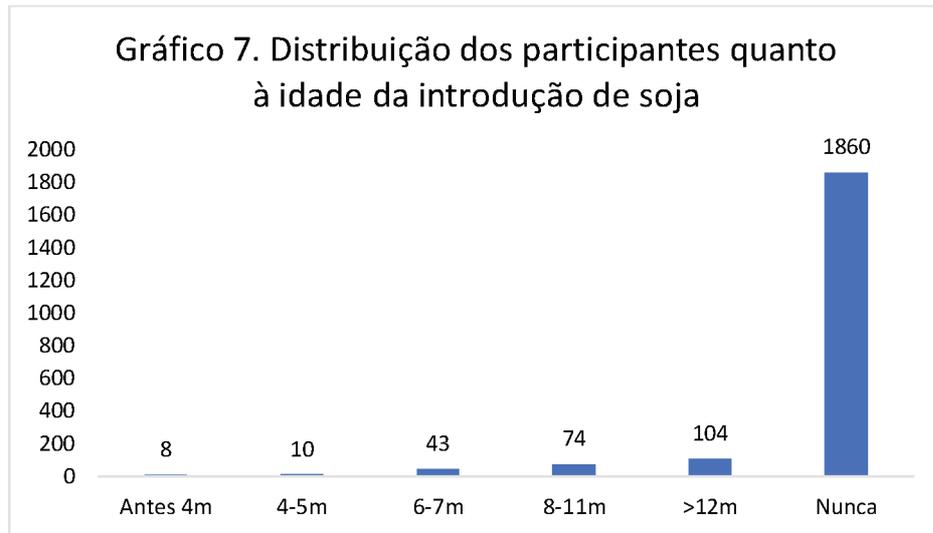
Do total de 2099 neonatos, 12 (0,57%) introduziram ovo antes dos 4 meses, 176 (8,38%) entre 4 e 5 meses, 1349 (64,27%) entre 6 e 7 meses, 456 (21,72%) entre 8 e 11 meses, 105 (5,00%) acima de 12 meses e 1 (0,05%) nunca haviam introduzido ovo, conforme Gráfico 6.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.7. Distribuição quanto à idade de introdução de soja

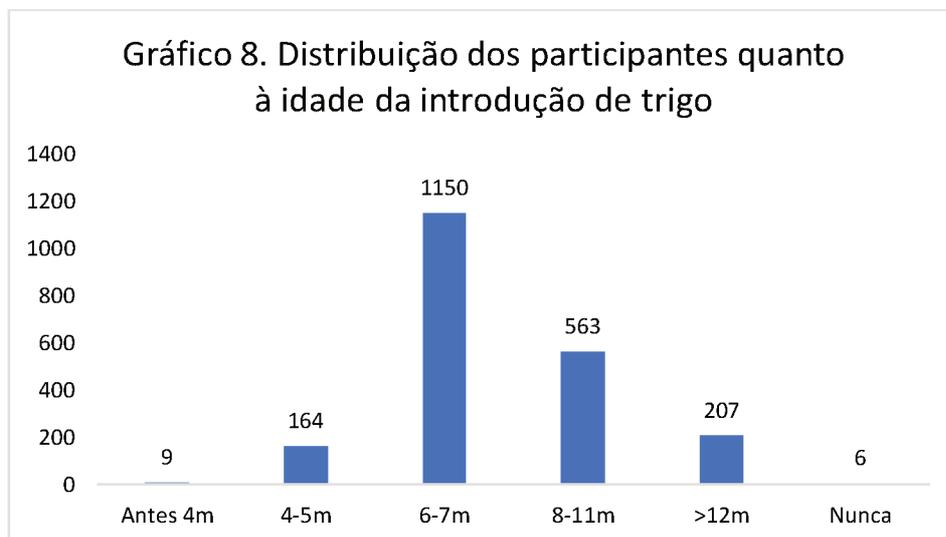
Do total de 2099 neonatos, 8 (0,38%) introduziram soja antes dos 4 meses, 10 (0,48%) entre 4 e 5 meses, 43 (2,05%) entre 6 e 7 meses, 74 (3,53%) entre 8 e 11 meses, 104 (4,95%) acima de 12 meses e 1860 (88,61%) nunca haviam introduzido soja, conforme Gráfico 7.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.8. Distribuição quanto à idade de introdução de trigo

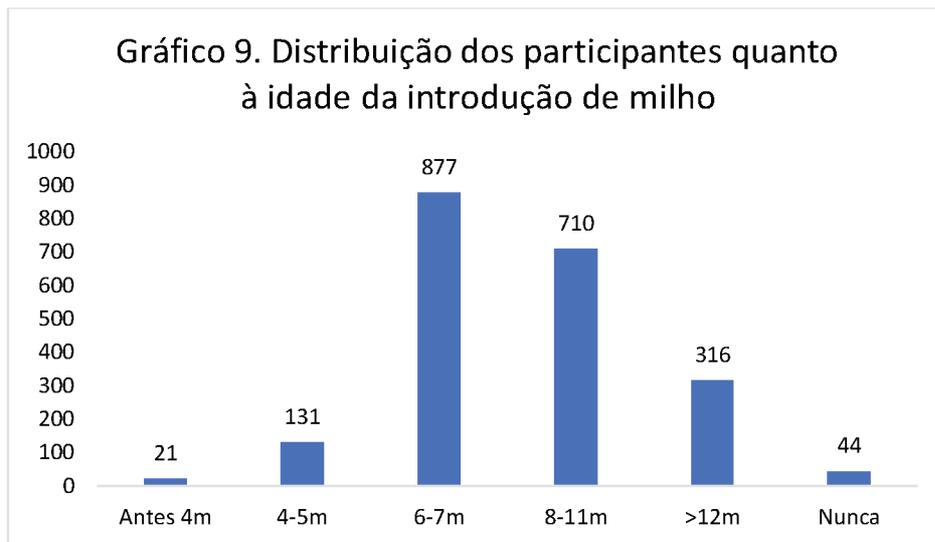
Do total de 2099 neonatos, 9 (0,43%) introduziram trigo antes dos 4 meses, 164 (7,81%) entre 4 e 5 meses, 1150 (54,79%) entre 6 e 7 meses, 563 (26,82%) entre 8 e 11 meses, 207 (9,86%) acima de 12 meses e 6 (0,29%) nunca haviam introduzido trigo, conforme Gráfico 8.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.9. Distribuição quanto à idade de introdução de milho

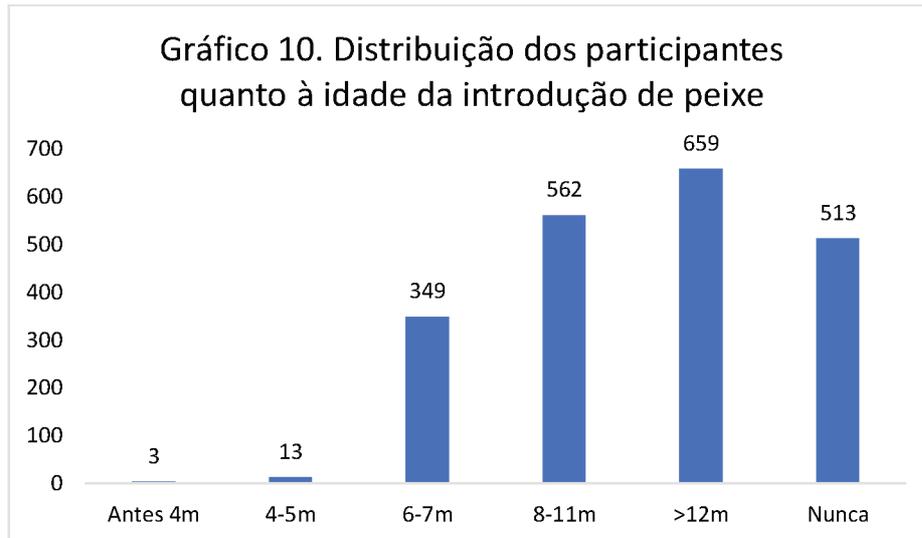
Do total de 2099 neonatos, 21 (1,00%) introduziram milho antes dos 4 meses, 131 (6,24%) entre 4 e 5 meses, 877 (41,78%) entre 6 e 7 meses, 710 (33,83%) entre 8 e 11 meses, 316 (15,05%) acima de 12 meses e 44 (2,10%) nunca haviam introduzido milho, conforme Gráfico 9.



Fonte: ALVES, 2023

5.1.10. Distribuição quanto à idade de introdução de peixe

Do total de 2099 neonatos, 3 (0,14%) introduziram peixe antes dos 4 meses, 13 (0,62%) entre 4 e 5 meses, 349 (16,63%) entre 6 e 7 meses, 562 (26,77%) entre 8 e 11 meses, 659 (31,40%) acima de 12 meses e 513 (24,44%) nunca haviam introduzido peixe, conforme Gráfico 10.



Fonte: ALVES, 2023

5.2. INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

Na entrevista telefônica realizada com os 2099 responsáveis dos lactentes, 144 foram identificados com suspeita de AA, ou seja, aqueles que apresentaram alguma reação em até duas horas após consumir algum alimento (Tabela 2), foram encaminhados para uma consulta realizada de forma online pela vigência da pandemia e, posteriormente, se a suspeita fosse confirmada, foram atendidos para realização de testes alérgicos e/ou TPO. Foram realizados 17 TCP e 13 TPO em 16 lactentes para 11 alimentos diferentes (Tabela 3 e 4). Todos os TPO foram abertos e o alimento mais utilizado nos testes foi ovo (4), tilápia / peixe (2), leite de vaca (2), banana (2), amendoim, abacaxi, abacate, cará, açaí, caqui e melancia. Apenas cinco lactentes confirmaram AA do tipo IgE mediada (Tabela 5) a ovos (4), a leite de vaca (1) e a amendoim (1), sendo que uma mesma criança confirmou AA múltipla a ovos e a leite de vaca. A incidência de AA IgE mediada no geral no primeiro ano de vida foi de 0,23%, enquanto por alimento foi de 0,19% para ovo e de 0,05% para leite de vaca e para o amendoim.

Tabela 2 – Distribuição dos alimentos mais citados pelos responsáveis como alimentos suspeitos de causar reação alérgica nos lactentes

Alimento	Percentual de lactentes com reação suspeita de AA relatada pelos responsáveis	
	n	(%)
Leite	47	2,24%
Alimento não identificado	39	1,86%
Ovo	16	0,76%
Banana	12	0,57%
Peixe	8	0,38%
Carne suína	6	0,29%
Amendoim	5	0,24%
Tomate	5	0,24%
Abacaxi	4	0,19%
Laranja	3	0,14%
Açaí	2	0,10%
Caqui	2	0,10%
Milho	2	0,10%
Tangerina	2	0,10%
Trigo	2	0,10%
Uva	2	0,10%
Abacate	1	0,05%
Acerola	1	0,05%
Beterraba	1	0,05%
Camarão	1	0,05%
Cará	1	0,05%
Corante vermelho	1	0,05%
Damasco	1	0,05%
Kiwi	1	0,05%
Maçã	1	0,05%
Mamão	1	0,05%
Manga	1	0,05%
Melancia	1	0,05%

Morango	1	0,05%
Mostarda	1	0,05%
Pera	1	0,05%
Repolho	1	0,05%
Soja	1	0,05%
Uva passa	1	0,05%

Fonte: ALVES, 2023

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes que realizaram TCP e TPO

Paciente	Idade na primeira reação (meses)	Alérgeno alimentar	História sugestiva de AA	IgE específica positiva	TCP positivo	TPO positivo	Diagnóstico
1	9	Caqui	Sim	-	Não	Não	Descartado
	12	Abacaxi	Sim	-	Não	Não	Descartado
2	7	Cará	Sim	-	Não	Não	Descartado
3	9	Ovo	Sim	-	Sim	Sim	Confirmado
4	9	Abacate	Sim	-	Não	Não	Descartado
5	10	Açaí	Sim	-	Não	Não	Descartado
6	5	Banana-maçã	Sim	-	Não	Não	Descartado
7	6	Banana	Sim	-	Não	-	Provável FPIES
8	6	Ovo	Sim	Sim	-	Sim	Confirmado
9	6	Leite	Sim	-	Não	Consome	Descartado
10	10	Amendoim	Sim	Sim	-	Reação recente	Confirmado
11	11	Melancia	Sim	-	Não	-	Provável FPIES
12	9	Tilápia	Sim	-	Não	Não	Descartado
13	12	Amendoim	Sim	-	Não	Consome	Descartado
14	7	Tilápia	Sim	-	Não	Não	Descartado
15	4	Leite	Sim	Sim	-	Sim	Confirmado
	6	Ovo	Sim	Sim	-	Sim	Confirmado
16	6	Ovo	Sim	Sim	-	Reação recente	Confirmado

IgE – Imunoglobulina E

TCP - Teste cutâneo de puntura

TPO - Teste de provocação oral

Fonte: ALVES, 2023

Tabela 4 – Resultados da IgE específica e TCP dos pacientes diagnosticados com AA

Paciente	Alérgeno alimentar	IgE específica	TCP
3	Ovo	-	(8x5) (18x13)
8	Ovo	IgE Clara = 80,0 KU/L IgE Gema = 31,4 KU/L	-
10	Amendoim	IgE FX1 = 2,8 KU/L	-
15	Leite	IgE Leite = 12,7 KU/L	-
	Ovo	IgE Clara = 21,4 KU/L IgE Gema = 6,1 KU/L	-
16	Ovo	IgE Clara = 46,3 KU/L IgE Gema = 2,7 KU/L	-

IgE – Imunoglobulina E

TCP - Teste cutâneo de puntura

TPO - Teste de provocação oral

Fonte: ALVES, 2023

Tabela 5 – Características clínicas dos lactentes com AA diagnosticada

	Total (n = 5)
Gênero	
Masculino	2
Média da idade no momento da entrevista após 12 meses (meses)	20,26 ($\pm 8,36$)
Tipo de parto	
Cesárea	4
Mediana da idade gestacional (semanas)	40,00 (38,14 – 40,70)
Média da idade materna (anos)	26,28 ($\pm 2,65$)
Restrição dietética materna na gestação	0
Restrição dietética materna na lactação	0
Amamentação na primeira hora de vida	4
Fórmula infantil na maternidade	1
Fórmula infantil no primeiro mês de vida	1
Descontinuidade do uso da fórmula infantil	1
Mediana da duração do aleitamento materno (meses)	11,00 (8,00 – 29,75)
Mediana da idade na Introdução Alimentar (meses)	6,00 (5,50 – 6,00)
História familiar de Asma	2
História familiar de Rinite	4
História familiar de Dermatite Atópica	1
História familiar de AA	1
Sibilância recorrente	1
Dermatite atópica	1
AA	5

AA – Alergia Alimentar

Fonte: ALVES, 2023

A respeito dos casos confirmados de AA (Tabela 5), dois eram do gênero masculino (20%) e apresentaram média de idade de 20,26 meses ($\pm 8,36$). A mediana da idade gestacional foi de 40 semanas (38,14 – 40,70) e 80% nasceram de parto cesárea. A média da idade materna foi de 26,28 anos ($\pm 2,65$), sendo que nenhuma destas mães realizaram dieta de restrição durante a gestação nem na lactação.

A amamentação na primeira hora de vida aconteceu em 80% dos casos e apenas uma criança recebeu fórmula infantil na maternidade, sendo que descontinuou o uso da mesma e estabeleceu o aleitamento materno. A mediana de duração do aleitamento materno foi de 11 meses (8,00 – 29,75) e da idade na introdução alimentar foi de 6 meses (5,50 – 6,00).

Quanto à história familiar de atopias dos casos de AA, duas (40%) apresentam história familiar de asma, quatro (80%) de rinite e uma (20%) de AA. Já a respeito da história pessoal de atopias, apenas um (20%) possuía sibilância recorrente e também dermatite atópica.

5.2.1. DESCRIÇÃO DOS CASOS

5.2.1.1. Paciente 3

LRM, sexo feminino, nasceu de parto cesárea, com 40 semanas gestacionais, pesando 4000 g, medindo 50 cm e apresentou APGAR score aos 5 minutos de 8. Recebeu leite materno na primeira hora de vida, fez uso de fórmula infantil na maternidade e foi amamentada por 9 meses. Dieta materna sem restrições na gestação e na lactação. Não apresenta história familiar nem história pessoal de atopias. Apresentou urticária associada a vômitos com ovo, aos 9 meses, no primeiro consumo do alimento. Usou anti-histamínico e teve atendimento no dia seguinte à reação. Após o primeiro episódio, o alimento foi excluído da dieta de forma total. Tentou consumo de alimentos assados sem sucesso recentemente. Aos 28 meses, apresentou TCP positivo, *prick-to-prick* com clara de ovo com edema de 8x5 e eritema de 18x13, controle positivo com pápula de 4x5 e eritema de 7x6 e controle negativo sem alteração cutânea. Portanto, TCP e TPO positivos confirmam o diagnóstico.

5.2.2. Paciente 8

MFD, sexo feminino, nasceu de parto cesárea, com 40 semanas gestacionais, pesando 3,655 g, medindo 49 cm e apresentou APGAR score aos 5 minutos de 9. Não recebeu leite materno na primeira hora de vida, não fez uso de fórmula infantil na maternidade e foi amamentada por 12,29 meses. Dieta materna sem restrições na gestação e na lactação. Apresenta história familiar de asma, rinite e AA e não possui história pessoal de atopias. Apresentou angioedema, urticária e congestão nasal, aos 6 meses, no primeiro consumo de ovo. Usou anti-histamínico em atendimento de urgência. Após o primeiro episódio, o alimento foi excluído da dieta. Aos 14 meses, apresentou IgE positiva para clara de ovo (80,0 KU/L) e gema de ovo (31,4 KU/L).

Tolerou somente alimentos assados que continham ovo por um período e no segundo TPO ovo cru foi tolerado sem reações.

5.2.3. Paciente 10

ISFH, sexo feminino, nasceu de parto vaginal, com 38 semanas gestacionais e 1 dia, pesando 3195 g, medindo 49 cm e apresentou APGAR score aos 5 minutos de 10. Recebeu leite materno na primeira hora de vida, não recebeu fórmula infantil na maternidade e foi amamentada até o oitavo mês. Dieta materna sem restrições na gestação e na lactação. Apresenta história familiar de asma e rinite e não possui diagnóstico de outras atopias. Teve urticária aos 10 meses, no primeiro consumo de amendoim, precisou de atendimento de urgência e sem uso de adrenalina intramuscular. Aos 23 meses, apresentou IgE positiva para o painel FX1 do ImmunoCAP (amendoim, avelã, castanha do Brasil, amêndoa e côco) de 2,8 KU/L. Após o primeiro episódio, o alimento foi excluído da dieta de forma parcial devido à criança tolerar o consumo de traços, contudo apresentou reação em duas exposições acidentais com reação, o que confirmou o diagnóstico.

5.2.4. Paciente 15

FEBM, sexo masculino, nasceu de parto cesárea, com 40 semanas gestacionais e 4 dias, pesando 3515 g, medindo 49 cm e apresentou APGAR score aos 5 minutos de 10. Recebeu leite materno na primeira hora de vida, não recebeu fórmula infantil na maternidade e ainda estava sendo amamentado aos 2 anos e 4 meses. A mãe não fez restrição dietética nem na gestação, nem durante a lactação. Apresenta história familiar de rinite e dermatite atópica e possui história pessoal de sibilância recorrente e dermatite atópica. Apresentou urticária, angioedema e vômitos com leite de vaca e ovo, aos 4 meses e 6 meses, respectivamente, no primeiro consumo de cada um dos alimentos e não precisou de atendimento de urgência. Aos 17 meses, apresentou IgE específicas positivas para clara de ovo de 21,4 KU/L, para gema de ovo de 6,1 KU/L e para leite de vaca de 12,7 KU/L. E também realizou TPO em que apresentou reação alérgica, o que confirma o diagnóstico da AA aos dois alimentos.

5.2.5. Paciente 16

YVC, sexo masculino, nasceu de parto cesárea, com 40 semanas gestacionais e 5 dias, pesando 3,455 g, medindo 49 cm e apresentou APGAR score aos 5 minutos de 9. Recebeu leite materno na primeira hora de vida, não fez uso de fórmula infantil na maternidade e foi amamentado por 11 meses. Dieta materna sem restrições na gestação e na lactação. Apresenta história familiar de rinite. E não possui história pessoal de atopias. Apresentou angioedema e urticária associada a vômitos com ovo, aos 6 meses, no primeiro consumo do alimento. Usou anti-histamínico em atendimento de urgência. Aos 14 meses, apresentou IgE positiva para clara de ovo (46,3 KU/L) e gema de ovo (2,7 KU/L). Após o primeiro episódio o alimento foi excluído da dieta de forma parcial, pois tolera o consumo de alimentos assados que apresentam ovos na composição. Após 6 meses de exclusão, apresentou reação apenas por contato do ovo na pele.

6. DISCUSSÃO

6.1. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES

A realização de um diagnóstico criterioso das AA é uma recomendação tanto de pesquisadores como de especialistas em alergia. Os estudos de acompanhamento longitudinal em lactentes foram realizados em diversos países, por diferentes equipes de pesquisadores, para verificar a incidência e prevalência de AA (KIM et al., 2011; MCGOWAN et al., 2015; SCHOEMAKER et al., 2015; XEPAPADAKI et al., 2015; YAMAMOTO-HANADA et al., 2020; AKSOY et al., 2021; RÖHRL et al., 2022). Já que tanto nesses estudos quanto no acompanhamento de pacientes com suspeita de AA por equipes de saúde especializadas, compostas por médicos especialistas em alergia, a importância da realização do TPO como parte fundamental do diagnóstico tem sido ressaltada por resultar em menos casos confirmados em comparação quando o mesmo não é realizado (KIM et al., 2011; MCGOWAN et al., 2015; SICHERER; SAMPSON, 2018; GRIMSHAW et al., 2020; AKSOY et al., 2021; RÖHRL et al., 2022).

Em Uberlândia, cidade em que foi realizado este estudo, os principais centros de atendimento público para as gestantes da cidade e da região são os serviços de maternidade do HC-UFU e do Hospital e Maternidade Municipal Odelmo Leão Carneiro em Uberlândia. Para compor a amostra, foram acompanhadas 2099 lactentes que nasceram nesses serviços, que apresentou dados sobre o gênero com semelhança de proporção entre os sexos, em que 49,8% eram do gênero masculino. Segundo o sistema DATASUS, na cidade de Uberlândia, no ano de 2019, 51,28% dos nascidos vivos eram desse mesmo gênero (BRASIL, 2019).

A principal via de nascimento mais frequente foi o parto cesárea (55,6%), com o percentual inferior ao encontrado na cidade, no ano de 2019, conforme o sistema DATASUS, que foi de 68,52%. É possível que esse dado municipal seja maior que o encontrado no estudo por também contabilizar os partos ocorridos nos hospitais particulares da cidade, já que nesses a realização de cesarianas é ainda mais recorrente (BRASIL, 2019).

Durante o período de gestação e amamentação, é recomendado que a mãe se preocupe com uma alimentação variada e balanceada, a fim de possibilitar crescimento e desenvolvimento adequados ao lactente. A alimentação de qualidade também é capaz de impactar positivamente o perfil imunológico do bebê e as restrições, durante a gestação e a lactação, não são recomendadas por não serem comprovadas que tais orientações sejam capazes de prevenir o desenvolvimento de AA (LACK et al., 2003; SAVAGE; JOHNS, 2015; WANG;

ALLEN; KOPLIN, 2017; HALKEN et al., 2021). Neste estudo, 10,10% das mães realizaram algum tipo de restrição dietética na gestação e 9,77% durante a lactação. Nenhuma relatou que fez a restrição da dieta com a intenção de prevenir desenvolvimento de AA no recém-nascido.

O leite materno é o principal alimento do lactente. Por isso, o aleitamento materno deve ser incentivado desde os primeiros contatos entre a nutriz e o lactente. O leite materno, além de nutrir o lactente para que ele tenha aporte de nutrientes necessários para se desenvolver, também é responsável por fornecer propriedades imunológicas, cognitivas e emocionais. Tanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) quanto o Ministério da Saúde recomendam o aleitamento materno por 2 anos ou mais, sendo exclusivo nos primeiros seis meses (BRASIL, 2015).

A amamentação na primeira hora de vida é um dos preditores de mortalidade infantil. Acredita-se que 22% dos óbitos neonatais seriam prevenidos se todos os bebês fossem amamentados dentro da "hora de ouro" (EDMOND, 2006), uma vez que esse momento é importante para a regulação da temperatura corporal, da glicemia, da estabilidade cardiorrespiratória, da passagem precoce da microbiota da mãe para o recém-nascido e reflete na duração do aleitamento materno (ESTEVES et al., 2014). É recomendado que a amamentação se inicie na primeira hora de vida também por favorecer uma maior duração do aleitamento materno, já estabelecendo um vínculo entre a mãe e o recém-nascido nos primeiros momentos de vida.

Segundo o relatório da Unicef de 2016, a amamentação na primeira hora de vida aconteceu em menos da metade dos recém-nascidos do mundo (UNICEF, 2016). Já os dados brasileiros de 2009, apontam que 67,7% dos recém-nascidos receberam leite materno na primeira hora, sendo que a região Sudeste apresentou os piores índices de crianças para essa condição (63,5%), segundo a II Pesquisa de prevalência de Aleitamento Materno nas capitais brasileiras e Distrito Federal (BRASIL, 2009).

No presente estudo, a amamentação na primeira hora de vida aconteceu em 71,75% dos neonatos, um percentual superior aos dados mundiais de 2016 e aos dados brasileiros e da região Sudeste de 2009. Esse fato pode ser explicado por serem coletados hospitais públicos e tal procedimento é o quarto passo para ser conquistado o título da Iniciativa Hospital Amigo da Criança, o qual tanto o serviço de maternidade do HC-UFU e do Hospital e Maternidade Municipal Odélmo Leão Carneiro almejam (WABA, 1998; WHO, 1998; MURRAY, 2007; MOORE; ANDERSON, 2007; PÉREZ-ESCAMILLA, 2007; SCHMIED, 2011).

O incentivo constante ao aleitamento materno é fundamental para evitar a introdução da fórmula infantil que, muitas vezes, é uma prática desnecessária e está associada a maiores taxas

de desmame precoce e de mortalidade infantil. Ao substituir o leite materno pelo artificial, pode-se provocar prejuízos para a lactação, como dificuldades em desenvolver na sucção por parte do recém-nascido, mamilos e seios podem ficar doloridos e redução da confiança materna na capacidade de alimentar seu filho (SMITH; BECKER, 2016). Apesar disso, a Unicef relata que o uso de fórmulas lácteas nos primeiros dias de vida, em 2016, aconteceu em aproximadamente 33% dos recém-nascidos (UNICEF, 2016). Conforme a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher de 2006 (PNDS-2006), 20,5% receberam fórmula na maternidade, segundo o PNDS-2006 (BRASIL, 2009). No presente estudo, os valores foram ainda maiores: 38,73% receberam fórmula infantil na maternidade e 47,26% nos primeiros 30 dias de vida. O paciente diagnosticado com AA ao leite de vaca e ovo não recebeu fórmula na maternidade.

O momento da introdução da proteína do leite de vaca e suas consequências tem sido constantemente estudado. A hipótese de que a fórmula infantil, a qual possui proteínas do leite de vaca, sensibilizaria os lactentes expostos precocemente a essa proteína, tornando-os mais propensos a desenvolverem AA. Pesquisas anteriores são contraditórias quanto ao desenvolvimento de AA nos lactentes que introduziram a mesma nos primeiros dias de vida. Contudo, observou-se que enquanto alguns estudos não estabeleceram a associação entre a introdução precoce da proteína do leite de vaca e os casos de AA (DE JONG et al., 1998; ULFMAN et al., 2022), outros verificaram um aumento nos casos de AA (HØST; HUSBY; ØSTERBALLE, 1988; HIL et al., 2017; KELLY et al., 2019; ULFMAN et al., 2022) e outrem ainda estabeleceram a introdução precoce da fórmula infantil como uma prática protetora para o desenvolvimento de AA ao leite de vaca (KATZ et al., 2010; PETERS et al., 2019; SAKIHARA et al., 2022; ULFMAN et al., 2022).

Mais recentemente, os estudos passaram a avaliar também a constância da oferta da fórmula infantil, depois que a mesma foi introduzida precocemente. E verificaram que a ingestão contínua da proteína do leite de vaca possibilitou uma exposição constante à proteína alergênica e, conseqüentemente, reduziu o risco para o desenvolvimento de alergia ao leite de vaca (SAKIHARA; SUGIURA, 2016; SAKIHARA et al., 2022; ULFMAN et al., 2022).

Vale ressaltar que no presente estudo, 55,24% dos quais utilizaram leite artificial no primeiro mês de vida, descontinuaram o uso da fórmula infantil depois de um tempo. E apesar dos estudos recentes demonstrarem que a prática de descontinuar o uso do leite artificial introduzido precocemente pode estar associada ao desenvolvimento de AA ao leite de vaca (SAKIHARA et al., 2022), contudo tivemos apenas um caso de AA IgE mediada a esse alimento.

Conforme relatado anteriormente, tanto a OMS quanto o Ministério da Saúde recomendam que os lactentes sejam amamentados até os 2 anos ou mais (BRASIL, 2015). Apesar dessa orientação, a duração do aleitamento materno no Brasil, segundo o ENANI de 2019, apresenta uma mediana de 16 meses (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, 2021), duração maior que a apresentada no atual estudo, com uma mediana de 12,72 meses.

É por meio da introdução alimentar que o lactente começa a receber nutrientes, os quais não são provenientes apenas do leite materno ou do leite artificial, mas também são importantes para o crescimento e desenvolvimento adequados. Como é nesse momento que hábitos alimentares saudáveis são estabelecidos, uma alimentação variada e equilibrada é preconizada para evitar possíveis deficiências nutricionais e atraso no crescimento e desenvolvimento do lactente (BRASIL, 2014).

Por muitos anos acreditou-se que a introdução precoce de alimentos alergênicos, como leite de vaca, ovo, amendoim, castanhas, peixe e frutos-do-mar, pudesse induzir o desenvolvimento de AA. E, por isso, a orientação era atrasar a oferta desses alimentos para os lactentes a fim de prevenir possíveis casos de AA. Contudo, estudos posteriores verificaram que evitar a exclusão dietética prolongada e ofertar uma maior diversidade alimentar na infância poderia ter efeito protetor na sensibilização, bem como no desenvolvimento de AA (DU TOIT et al., 2008; KATZ et al., 2010; BOYCE et al., 2011; KOPLIN et al., 2013; LUCCIOLI et al., 2014; PERKIN, 2022). Assim, as recomendações foram atualizadas, reforçando a necessidade de uma alimentação variada, incluindo os principais alérgenos alimentares ofertados constantemente para os lactentes desde os primeiros meses da introdução da alimentação complementar.

Mais especificamente, foi a partir dos resultados do estudo Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) que novas recomendações foram elaboradas em relação à AA e o momento da introdução de alimentos alergênicos, especialmente do amendoim. Como os resultados evidenciaram que a introdução precoce do amendoim em crianças com alto risco de desenvolver alergia reduziu significativamente a incidência de AA a esse alimento (BOYCE et al., 2011; PERKIN, 2022).

No Brasil, o Ministério da Saúde orienta que a alimentação complementar inicie após os 6 meses (BRASIL, 2014). No presente estudo, a mediana da idade na introdução alimentar dos lactentes foi de 6 meses seguindo a recomendação. O leite de vaca foi o alimento ofertado mais precocemente, antes dos 4 meses, em 53,74% das crianças pelo uso do leite artificial; ovo, trigo e milho foram introduzidos entre 6 e 7 meses em 64,27%, 54,79% e 41,78% das crianças,

respectivamente; o peixe tinha sido apresentado a apenas 31,40% das crianças já acima de 12 meses e a soja não tinha sido introduzida em 88,61%.

Os fatores capazes de influenciar um indivíduo a desenvolver AA vêm sendo constantemente estudados (KIM et al., 2011; MCGOWAN et al., 2015; SICHERER; SAMPSON, 2018; GRIMSHAW et al., 2020; AKSOY et al., 2021; RÖHRL et al., 2022). Dentre eles, acredita-se que os fatores genéticos são fundamentais para a expressão das doenças alérgicas em geral, incluindo as AA, e a história familiar de atopia é um importante indicativo. Em estudo com lactentes com diagnóstico de AA, o risco foi aumentado para 40% quando existisse um familiar próximo com doença atópica, e o risco dobrava quando houvesse dois familiares com alergias (ODIJK et al., 2003; SAVAGE; JOHNS, 2015).

Contudo, mais recentemente, um estudo relatou que os fatores ambientais têm apresentado uma contribuição importante no desenvolvimento de AA e a história familiar, isoladamente, não tem sido um critério para triar lactentes com alto risco de desenvolver AA (FANG et al., 2022). O presente estudo relata que 28,06% possuíam história familiar de asma, 34,49% de rinite, 9,58% de dermatite atópica e 9,24% de AA. E até aos 12 meses, 5,86% dos lactentes possuíam sibilância recorrente, 7,53% dermatite atópica e 4,91% AA.

6.2. TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO E INCIDÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR IGE MEDIADA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

Um diagnóstico criterioso na AA é imprescindível para evitar exclusões alimentares desnecessárias, prevenir ou reduzir os possíveis riscos nutricionais que possam impactar no crescimento e no desenvolvimento do lactente e também melhorar a qualidade de vida da criança e sua família (SAMPSON, 2005; MUNBLIT et al., 2022).

Para tanto, torna-se indispensável o uso do TPO como a principal ferramenta no diagnóstico das AA em que a história clínica é confusa, sendo capaz de evitar falsos positivos que seriam confirmados se utilizados apenas os testes que indicam sensibilização, TCP e/ou IgE específica (SICHERER, 1999; BINDSLEV-JENSEN et al., 2004; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2009) e, portanto, reduzindo o número de diagnósticos inapropriados. Este é o primeiro estudo longitudinal, prospectivo para conhecer as AA em nosso país que, após acompanhar 2099 lactentes por 12 meses, foram confirmados cinco com diagnóstico de AA de 144 casos de crianças que tiveram reações a alimentos em até duas horas após a ingestão, o que representa uma incidência de 0,23%.

Estudos anteriores foram realizados em diversos países, para determinar a prevalência das AA. No entanto, as informações epidemiológicas dos mesmos são conflitantes e difíceis de ser comparadas, devido à diversidade de metodologia empregada e de variáveis utilizadas nos mesmos, à falta de padronização quanto a contabilizar somente as alergias tanto mediadas por IgE ou também as não IgE medidas, à ausência da confirmação do diagnóstico por TPO e pela idade em que a incidência ou a prevalência foi avaliada. Apesar disso, a literatura relata, majoritariamente, um aumento na prevalência e na incidência nas últimas décadas em todo o mundo (BOYCE et al., 2011; MOORE; STEWART; DESHAZO, 2017; SICHERER; SAMPSON, 2018).

Ainda assim, fica evidente que a incidência de AA IgE mediada é consideravelmente inferior no presente estudo, quando comparado com a maioria dos estudos, e se aproxima do resultado encontrado no EuroPrevall (XEPAPADAKI et al., 2015; SCHOEMAKER et al. 2015), o qual determinou uma incidência de alergia ao ovo de 0,84% e do leite de vaca de 0,54%, que também realizou a confirmação diagnóstica com TPO. Contudo, no estudo europeu, a incidência foi determinada aos 2 anos e foram incluídos participantes tanto com sintomas mediados por IgE como não mediados por IgE.

O ponto de consonância do presente estudo com os demais são os alimentos que foram capazes de provocar reação: ovos, leite de vaca e amendoim se repetem na maioria dos estudos da literatura, assim como neste (OWNBY, 1988; KIM et al., 2011; MCGOWAN et al., 2015; AKSOY et al., 2021).

Outra questão a ser evidenciada foi que neste estudo apenas uma criança teve AA IgE mediada ao leite de vaca confirmada, reforçando a ideia de que os diagnósticos precisam ser criteriosamente investigados e confirmados. Testes que avaliam a sensibilização ao alimento apresentam baixo valor preditivo positivo e casos com quadro clínico pouco sugestivos e, por isso, devem ser submetidos a prática do TPO, para reduzir diagnósticos inadequados e dietas de exclusão equivocados (RONA et al., 2007; PRESCOTT et al., 2013; NWARRU et al., 2014).

Na prática clínica eram observados relatos de responsáveis pelos pacientes que a manifestação de sinais e sintomas acontecia a partir do segundo contato com o alimento por via oral, quando a fração protéica do alimento passava pela barreira intestinal disfuncional. Recentemente, casos em que a reação alérgica acontece quando o lactente ingere o alimento pela primeira vez alertaram que a sensibilização também ocorra por outra via sem ser a oral (LACK et al., 2003; HILL et al., 2007; FLOHR et al., 2014).

A sensibilização do lactente pela pele acontece quando há a penetração da proteína alergênica através da mesma devido à disfunção da barreira cutânea, acontecendo antes mesmo

que a criança ingira o alimento pela primeira vez. Esse mecanismo ocorre especialmente entre lactentes com a barreira cutânea comprometida, ou seja, apresentam dermatite atópica anteriormente a reação por AA (ELLER et al, 2009; VENKATARAMAN et al, 2014; TSAKOK et al, 2016; PAPAPOSTOLOU et al, 2022; RUSTAD et al, 2022).

Os cinco lactentes, os quais confirmaram AA, apresentaram reação alérgica na primeira vez que consumiram o alimento, segundo o relato dos pais. Quando a sensibilização acontece pela via oral, a reação ocorre a partir da segunda vez do consumo do alimento, ou seja, no primeiro momento o lactente se sensibiliza e, nos contatos posteriores, ocorrem a reação. A explicação da reação em lactentes, que estão consumindo o alimento pela primeira vez, é devida à sensibilização poder ter ocorrido por outra via sem ser a oral, ou por haver um primeiro contato inadvertido, não reconhecido pelos pais. Em relação à sensibilização por via não oral, a que ocorre através da barreira cutânea é bem conhecida e acontece mais frequentemente em pacientes com dermatite atópica, nos quais essa barreira não está íntegra, permitindo a penetração do alérgeno (LACK et al., 2003; HILL et al., 2007; FLOHR et al., 2014; TSAKOK et al., 2016).

Uma questão a ser abordada é que o estudo já estava sendo realizado quando a pandemia por COVID-19 iniciou e, conseqüentemente, houve a necessidade de se permanecer no domicílio. As medidas de proteção reduziram o acesso ao atendimento médico, resultando no cancelamento da realização do TPO na rotina médica, na redução das solicitações médicas de IgE específicas para alimentos, bem como das solicitações de dietas de exclusão para quadros de AA não IgE mediadas e pode ter realmente contribuído para uma redução de diagnósticos de AA inadequados por parte das equipes de saúde (KRISHNA, M. T. et al., 2021; MUNBLIT et al., 2022).

Em nosso estudo, o acesso das famílias a atendimento médico de rotina também ficou limitado em vigência do isolamento e do direcionamento dos esforços médicos para o tratamento de pacientes com COVID-19, o qual pode ter contribuído para não haver um exagero nas suspeitas de AA e na solicitação de IgE específicas de forma inadequadas por parte das equipes médicas de rotina resultando, assim, numa redução de diagnósticos equivocados de AA. Mesmo diante desse cenário, torna-se essencial reforçar que, como os casos de AA IgE mediada costumam ter histórias clínicas prolongadas, dificilmente alguma criança adquiriu tolerância antes que fosse diagnosticada em nosso estudo. Portanto, as restrições da pandemia não tiveram um impacto expressivo no resultado.

CONCLUSÃO

- Este é o primeiro estudo longitudinal, prospectivo para conhecer as AA em nosso país. A incidência de AA encontrada no presente estudo foi de 0,23% e é menor que a descrita na maioria dos estudos, sugerindo superdiagnóstico dos casos e a necessidade da realização de mais estudos para confirmação do diagnóstico de alergias alimentares em outras regiões.
- Os alérgenos envolvidos nas reações, ovo, leite de vaca e amendoim, foram compatíveis com os encontrados na literatura.
- O estudo reforça a importância do diagnóstico criterioso. Tal prática reduz o número de exclusões alimentares, melhorando a qualidade de vida do paciente e de sua família, evitando possíveis prejuízos no crescimento e no desenvolvimento dos lactentes e também reduzindo os gastos públicos com o tratamento de alergias alimentares que possam ser diagnosticadas com testes que avaliam a sensibilização, como TCP e IgE específica.

7. REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, B.; MAGNUSSON, M. K.; ÖHMAN, L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 52, n. 11, p. 1185–1193, Jul. 2017. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1349173>
- AKSOY, A. G. et al. Prevalence of allergic disorders and risk factors associated with food allergy in Turkish preschoolers. **Allergologia Et Immunopathologia**, Madrid, v.49, n. 1. p. 11-16, Aug. 2021. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i1.23>
- ALVES, F. A. et al. Poor utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 115, n. 2, p. 161–162, Aug. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.005>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x>
- BIRD, J. et al. Conducting an Oral Food Challenge: An update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, v. 8, n. 1, p. 75-90.e17, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029>
- BOYCE, J. A. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 64, n.1, p. 175-192, Jan. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.10.033>
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS**. Nascidos vivos – Brasil. 2019. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvbr.def>. Acesso em 20 de dezembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos De Atenção Básica**. Saúde da criança – Aleitamento materno e alimentação complementar. 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_aleitamento_materno_cab23.pdf. Acesso em 21 de dezembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dez passos para uma alimentação saudável para crianças brasileira menores de dois anos**. 2014. Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/passos_alimentacao_saudavel_menores_2anos_1edicao.pdf. Acesso em 21 de dezembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal**. 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_prevalencia_aleitamento_materno.pdf. Acesso em 21 de dezembro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança**. 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf. Acesso em 21 de dezembro de 2022.

BURKS, A.W. et al. ICON: Food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 129, n. 4, p. 906-920, Apr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.001>

CARDONA, V. et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. **World Allergy Organization Journal**, Philadelphia, v. 13, n. 10, p. 100472, out. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>

CHAPMAN, J. A. et al. Food allergy: a practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 96, n. 3, p. S1–S68, Mar. 2006. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60926-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60926-X)

CHEHADE, M.; MAYER, L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 115, n. 1, p. 3–12, Jan. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.008>

CHOI, W.; YERUVA, S.; TURNER, J. R. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. **Experimental cell research**, New York, v. 358, n. 1, p. 71–77, Set. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.036>

DE JONG, M. H. et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 79, n. 2, p. 126–130, Aug. 1998. <https://doi.org/10.1136/adc.79.2.126>

DE SILVA, D. et al. EAACI anaphylaxis guidelines: systematic review protocol. **Clinical and Translational Allergy**, London, v. 10, n. 1, May 2020. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00320-3>

DU TOIT, G. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 122, n. 5, p. 984–991, Nov. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.039>

EDMOND, K. M. Delayed Breastfeeding Initiation Increases Risk of Neonatal Mortality. **Pediatrics**, Springfield, v. 117, n. 3, p. e380–e386, Mar. 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1496>

ELLER, E. et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. **Allergy**, Copenhagen, v. 64, n. 7, p. 1023–1029, Jul. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x>

ESTEVEZ, T. M. B. et al. Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 697–708, Aug. 2014. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005278>

FANG, H. et al. Trends in the contributions of atopic family history to pediatric food sensitization and allergy. **Frontiers in Pediatrics**, Lausanne, v.10, p. 967930, 2022. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.967930>

FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA). **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 21, n. Suppl 21, p. 1-125, Jul. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>

FLOHR, C. et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. **The Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 134, n. 2, p. 345-350, Feb. 2014.

<https://doi.org/10.1038/jid.2013.298>

GIL, F. et al. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. **International Archives of Allergy and Immunology**, Basel, v. 173, n. 3, p. 147–152, 2017.

<https://doi.org/10.1159/000477725>

GONÇALVES, L.C.P. et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. **Allergologia Et Immunopathologia**, Madrid, v. 44, n. 6, p. 497-503, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.009>

GREENHAWT, M. Oral Food Challenges in Children: Review and Future Perspectives. **Current Allergy and Asthma Reports**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 465–472, Sep. 2011. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0219-2>

GRIMSHAW, K. E. C. et al. Risk Factors for Hen's Egg Allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, v. 8, n. 4, p. 1341-1348.e5, Apr.

2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.040>

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.

GUSHKEN, A. K. F. **Adaptação do teste de provocação oral duplo cego placebo controlado para o diagnóstico de alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E, na faixa etária pediátrica**. 2009. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

HALKEN, S. et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 32, n. 5, p. 843–858, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>

- HILL, D.J. et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. **Clinical & Experimental Allergy**, Oxford, v. 38, n. 1, p. 161-168, Nov. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02861.x>
- HØST, A.; HUSBY, S.; ØSTERBALLE, O. A Prospective Study of Cow's Milk Allergy in Exclusively Breast-Fed Infants. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 77, n. 5, p. 663–670, Sep. 1988. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1988.tb10727.x>
- 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.
- JANZI, M. et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. **Clinical Immunology**, Orlando, v. 133, n. 1, p. 78–85, Oct. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.014>
- KALACH, N. et al. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. **Acta Paediatrica**, Oslo, v. 90, n. 5, p. 499–504, May 2001. <https://doi.org/10.1080/080352501750197610>
- KATZ, Y. et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 126, n. 1, p. 77-82, Jul. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.020>
- KELLY, E. et al. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 30, n. 8, p. 810–816, Aug. 2019. <https://doi.org/10.1111/pai.13108>
- KIM, J. et al. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 22, n. 7, p. 715-719, May 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01163.x>
- KOLETZKO, S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**,

New York, v. 55, n. 2, p. 221-229, Aug. 2012.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>

KOPLIN, J. et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 10, n. 11, p. 5364–5377, Oct.

2013. <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>

KRISHNA, M. T. et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Adult and Pediatric Allergy & Immunology Services in the UK National Health Service. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, New York, v. 9, n. 2, p. 709-722.e2, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.038>

LACK, G. et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 11, p.977-985, Mar. 2003.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa013536>

LIN, L.; ZHANG, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. **BMC Immunology**, London, v. 18, n. 1, Jan.

2017. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>

LUCCIOLI, S. et al. Infant Feeding Practices and Reported Food Allergies at 6 Years of Age. **Pediatrics**, Springfield, v. 134, n. Supplement 1, p. S21–S28, Sep.

2014. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0646E>

MANTIS, N. J.; ROL, N.; CORTHÉSY, B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. **Mucosal Immunology**, New York, v. 4, n. 6, p. 603–611, Oct. 2011. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.41>

MCBRIDE, D. et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 23, n. 3, p. 230-239, Dec. 2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x>

MCGOWAN, E. C. et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. **Journal of Allergy and Clinical**

Immunology, St. Louis, v. 135, n. 1, p. 171-178.e4, Jan. 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.033>

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

<https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300017>

MOORE, E.R.; ANDERSON, G.C. Randomized controlled trial very early mother-infant skin-to-skin contact and breastfeeding status. **J Midwifery Womens Health**, New York, v. 52, n. 2, p.116-125, Mar. 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2006.12.002>

MOORE, L. E.; STEWART, P. H.; DESHAZO, R. D. Food Allergy: What We Know Now. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 353, n. 4, p. 353-366, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.11.014>

MUNBLIT, D. et al. Allergic diseases and immunodeficiencies in children, lessons learnt from COVID -19 pandemic by 2022: A statement from the EAACI -section on pediatrics. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 33, n. 10, p, 30, Sep. 2022. <https://doi.org/10.1111/pai.13851>

MUNBLIT, D. et al. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. **JAMA Pediatrics**, Chicago, v. 174, n. 6, p. 599-608, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0153>

MURARO, A. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. **Allergy**, Copenhagen, v. 69, n. 5, p. 590–601, Apr. 2014. <https://doi.org/10.1111/all.12398>

MURRAY, E. K, RICKETTS S.; DELLAPORT, J. Hospital practices that increase breastfeeding duration results from population-based study. **Birth**, Berkeley, v.34, n. 3, p. 202-211, Sep. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2007.00172.x>

NOWAK-WEGRZYN, A. et al. Work Group report: Oral food challenge testing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 123, n. 6, p. S365-S383, Jun. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042>

- NWARRU, B.I. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. **Allergy**, Copenhagen, v. 69, n. 8, p. 992–1007, May 2014. <https://doi.org/10.1111/all.12423>
- ODIJK, J. et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. **Allergy**, Copenhagen, v. 58, n. 9, p. 833–843, Sep. 2003. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00264.x>
- OWNBY, D. R. Allergy Testing: In Vivo Versus In Vitro. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 35, n. 5, p. 995-1009, Oct. 1988. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)36544-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36544-0)
- PAPAPOSTOLOU, N. et al. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Complex Interplay What We Know and What We Would Like to Learn. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 11, n. 14, p. 4232, Jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11144232>
- PÉREZ-ESCAMILLA, R. Evidence Based Breast-Feeding Promotion: The Baby-Friendly Hospital Initiative. **The Journal of Nutrition**, Springfield v. 137, n. 2, p. 484–487, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.484>
- PERKIN, M. R. Early introduction of allergenic food for all infants. **The Lancet**, London, v. 399, n. 10344, p. 2329–2331, Jun. 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00788-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00788-7)
- PERRY, T. T.; PESEK, R. D. Clinical Manifestations of Food Allergy. **Pediatric Annals**, New York, v. 42, n. 6, Jun. 2013. <https://doi.org/10.3928/00904481-20130522-09>
- PETERS, R. L. et al. Early Exposure to Cow’s Milk Protein Is Associated with a Reduced Risk of Cow’s Milk Allergic Outcomes. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, v. 7, n. 2, p. 462-470.e1, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.038>
- QI, Y. et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. **Journal of the American Medical Directors Association**, Hagerstown, v. 18, n. 9, p. 810.e1–810.e4, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.018>

RÖHRL, D. V. et al. Food allergy in infants assessed in two German birth cohorts 10 years after the EuroPrevall Study. **Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 33, n. 1, p. e13689, Jan. 2022.

<https://doi.org/10.1111/pai.13689>

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

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>

ROUND, J.L.; MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature Reviews Immunology**. London, v. 9, p. 213-223, May 2009. <https://doi.org/10.1038/nri2515>

RUSTAD, A. M. et al. The Role of Diet Modification in Atopic Dermatitis: Navigating the Complexity. **American Journal of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 23, n. 1, p. 27–36, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00647-y>

SAKIHARA, T. et al. Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, New York, v. 10, n. 1, p. 172–179, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.053>

SAKIHARA, T.; SUGIURA, S.; ITO, K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. **Asia Pacific Allergy**, Seoul, v. 6, n. 4, p. 207, 2016. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.4.207>

SALZMAN, N. H. The role of the microbiome in immune cell development. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 113, n. 6, p. 593–598, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.08.020>

SAMPSON, H. A. Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, p. 19-24, May 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00853.x>

SAMPSON, H. A. et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 134, n. 5, p. 1016-1025.e43, Nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>

SAMPSON, H.A. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 103, n. 5 Pt 1, p. 717-728, May 1999. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70411-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70411-2)

SAMPSON, H. A. Food allergy: past, present and future. **Allergology International**, Carlton, v. 65, n. 4, p. 363-369, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.08.006>

SAVAGE, J.; JOHNS, C. B. Food Allergy: Epidemiology and natural history. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 45–59, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>

SCALDAFERRI, F. et al. The Gut Barrier: the new acquisitions and therapeutic approaches. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 46, p. S12–S17, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826ae849>

SCHMIED, V. et al. Ten steps or climbing a mountain: A study of Australian health professionals' perceptions of implementing the baby friendly health initiative to protect, promote and support breastfeeding. **BMC Health Services Research**, London, v. 11, n. 1, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-208>

SCHOEMAKER, A. A. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. **Allergy**, Copenhagen, v. 70, n. 8, p. 963-072, May 2015. <https://doi.org/10.1111/all.12630>

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **The Journal of allergy and clinical immunology**, St. Louis, v. 141, n. 1, p. 41-58, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 133, n. 2, p. 291-307.e5, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>

SICHERER, S.H., et al. Impact of Allergic Reactions on Food-Specific IgE Concentrations and Skin Test Results. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**. New York, v. 4, n. 2, p. 239-245, Mar. 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.015>

SICHERER, S. H. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v. 10, n. 4, p. 226-234, Nov. 1999. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.1999.00040.x>

SMITH, H. A.; BECKER, G. E. Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006462.pub4>

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

<https://doi.org/10.1067/mai.2002.121458>

TORDESILLAS, L.; BERIN, M. C.; SAMPSON, H. A. Immunology of Food Allergy. **Immunity**, Cambridge, v. 47, n. 1, p. 32–50,

2017. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.004>

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

<https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.88>

TSAKOK, T. et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, St. Louis, v. 137, n. 4, p. 1071-1078, Apr.

2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.049>

ULFMAN, L. et al. Relevance of Early Introduction of Cow's Milk Proteins for Prevention of Cow's Milk Allergy. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 13, p. 2659, Jun. 2022.

<https://doi.org/10.3390/nu14132659>

UNICEF. **From the first hour of life: Making the case**

for improved infant and young child feeding everywhere. 2016. Disponible

em: <https://www.unicef.org/media/49801/file/From-the-first-hour-of-life-ENG.pdf>.

Acesso em 21 de dezembro de 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **Aleitamento materno:**

Prevalência e práticas de aleitamento materno em crianças brasileiras menores de 2 anos 4: ENANI 2019. 2021. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>.

Acesso em 21 de dezembro de 2022.

VASSALLO, M. F. et al. Season of birth and food allergy in children. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 104, n. 4, p. 307-313, Apr. 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.019>

VENKATARAMAN, D. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 134, n. 4, p. 876-882.e4, Oct. 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.033>

WANG, Y.; ALLEN, K. J.; KOPLIN, J. J. Dietary intervention for preventing food allergy in children. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 29, n. 6, p. 704–710, Dec. 2017. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000552>

WEST, C. E.; VIDEKY, D. J.; PRESCOTT, S. L. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 22, n. 5, p. 635-641, Oct. 2010.

<https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833d96ef>

WORLD ALLIANCE FOR BREASTFEEDING ACTION. **World food day**. 2007.

Disponível em: http://waba.org.my/v3/wp-content/uploads/2018/08/WFD_2007.pdf.

Acesso em 21 de dezembro de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Evidence for the Ten Steps to Successful Breastfeeding**. 1998. Disponível em:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64877/WHO_CHD_98.9.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 21 de dezembro de 2022.

XEPAPADAKI, P. et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. **Allergy**, Copenhagen, v. 71, n. 3, p. 350-357, Dec. 2015. <https://doi.org/10.1111/all.12801>

YAMAMOTO-HANADA, K. et al. Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. **The World Allergy Organization Journal**, Philadelphia, v. 13, n. 11, p. 100479, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100479>

YUM, H. Y. et al. Oral food challenges in children. **Korean Journal of Pediatrics**, Söul, v. 54, n. 1, p. 6-10, Jan. 2011. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.1.6>

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as mães

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “**Fatores relacionados no desenvolvimento de Alergia Alimentar em lactentes e pré escolares em Uberlândia, MG**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Departamento de Pediatria – UFU; Flavia Araujo Alves, doutoranda em Ciências da Saúde – UFU; Luciana Pereira Carneiro Gonçalves, doutoranda em Ciências da Saúde – UFU.

Nesta pesquisa nós estamos buscando conhecer os fatores que influenciam na prevalência de alergia alimentar em crianças na cidade de Uberlândia, MG.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Flavia Araujo Alves ou Luciana Carneiro Pereira Gonçalves nos hospitais (Hospital de Clínicas – UFU e Hospital Municipal de Uberlândia) no momento em que as gestantes estiverem internadas para o parto. Você pode refletir consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-lo na tomada de decisão em participar da pesquisa.

Na sua participação, você responderá a um questionário com informações a respeito da gestação, do parto, condições de saúde dos familiares da criança e fatores ambientais.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

O risco consiste em identificação do participante e, até mesmo, o de o participante se sentir constrangido. Durante a pesquisa o paciente será identificado por um código evitando que dados de identificação sejam coletados. No teste cutâneo de puntura: irritação no local das micro-puncturas, por reação ao alérgeno (alimento) testado. No teste de provocação oral os riscos: vômitos, diarreia, urticária, angioedema, no entanto, como apenas os participantes com baixo risco de reação serão convidados a participar do exame e a quantidade de alérgeno administrada é gradual e em pequenas doses com a possibilidade de ocorrência com sintomas graves é mínima e, normalmente, a reação ao alérgeno é controlada facilmente com o uso de medicamentos. Todo o exame é acompanhado do alergista em tempo integral e será somente realizado quando extremamente necessário. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa.

Entre os benefícios estão: contribuição para identificação dos fatores que influenciam na prevalência de alergia alimentar em crianças na cidade de Uberlândia, MG e, através dessa informação, possibilitando que no futuro as gestantes tenham orientações específicas para prevenir ou reduzir os riscos para desenvolvimento de alergia alimentar, a possibilidade de realização de um diagnóstico correto e tratamento eficaz com melhora da qualidade de vida do participante.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você 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.: (34) 3218-2136 / Tel. fax: (034) 3218-2333. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os lactentes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL POR MENOR DE 18 ANOS

Considerando a sua condição de responsável legal pelo(a) menor, apresentamos este convite e solicitamos o seu consentimento para que ele(a) participe da pesquisa intitulada “**Fatores relacionados no desenvolvimento de Alergia Alimentar em lactentes e pré-escolares em Uberlândia, MG**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Departamento de Pediatria – UFU; Flavia Araujo Alves, doutoranda em Ciências da Saúde – UFU; Luciana Pereira Carneiro Gonçalves, doutoranda em Ciências da Saúde – UFU.

Nesta pesquisa nós estamos buscando conhecer os fatores que influenciam na prevalência de alergia alimentar em crianças na cidade de Uberlândia, MG.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Flavia Araujo Alves ou Luciana Carneiro Pereira Gonçalves nos hospitais (Hospital de Clínicas – UFU e Hospital Municipal de Uberlândia) no momento em que as gestantes estiverem internadas para o parto. Você pode refletir consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-lo na tomada de decisão em participar da pesquisa.

Na participação do(a) menor sob sua responsabilidade, você responderá a um questionário com informações a respeito do nascimento (na internação para o parto), informações sobre a saúde e alimentação da criança aos 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos e 6 anos (por meio de ligações telefônicas ou por e-mail). As crianças classificadas como sintomáticas serão convidadas para uma consulta para avaliação clínica e aplicação de mais dois questionários, relativo a sinais e sintomas associados a alergia alimentar e para que as crianças realizem os testes alérgicos, dosagem de IgE específica para os alimentos suspeitos e teste de provocação oral para a confirmação do diagnóstico médico conforme recomendado pelas entidades de alergia e imunologia.

Em nenhum momento, nem o(a) menor, nem você, serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade dele(a) e a sua serão preservadas.

Nem ele(a), nem você, terão gastos, nem ganhos financeiros por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em identificação do participante e, até mesmo, o de o participante se sentir constrangido. Durante a pesquisa o paciente será identificado por um código evitando que dados de identificação sejam coletados. No Teste Cutâneo de Puntura poderá haver irritação no local das micro-puncturas, por reação ao alérgeno (alimento) testado e no Teste de Provocação Oral os riscos poderão acontecer vômitos, diarreia, urticária, angioedema. No entanto, como apenas os participantes com baixo risco de reação serão convidados a realizá-lo e a quantidade de alérgeno administrada gradual e em pequenas doses, a possibilidade de ocorrência com sintomas graves é mínima e, normalmente, a reação é controlada facilmente com o uso de medicamentos. Todo o exame é acompanhado do alergista em tempo integral. Os benefícios serão contribuir para identificação dos fatores que influenciam na prevalência de alergia alimentar em crianças na cidade de Uberlândia, MG e, através dessa informação, possibilitando que, no futuro, tenham orientações específicas para prevenir ou reduzir os riscos para desenvolvimento de alergia alimentar, ter um possível diagnóstico correto de Alergia Alimentar e tratamento eficaz com melhora da qualidade de vida do participante.

A qualquer momento, você poderá retirar o seu consentimento para que o(a) menor sob sua responsabilidade participe da pesquisa. Garantimos que não haverá coação para que o consentimento seja mantido nem que haverá prejuízo ao(à) menor sob sua responsabilidade. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos dados do(a) menor sob sua responsabilidade da pesquisa.

O(A) menor sob sua responsabilidade pode se recusar a continuar participando da pesquisa, se manifestando verbalmente ou por meio de gestos, que indiquem esse desejo. Ele(a) não sofrerá qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, ele(a) também é livre para solicitar a retirada dos seus dados, devendo o pesquisador responsável devolver-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por você.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida a respeito desta pesquisa, você 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.: (34) 3218-2136 / Tel. fax: (034) 3218-2333. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu, responsável legal pelo(a) menor _____ consinto na sua participação na pesquisa citada acima, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do responsável pelo(a) participante da pesquisa

APÊNDICE C – Ficha de coleta de dados para maternidade

Data de hoje: ____/____/____**Código do Paciente:** _____**Data de nascimento:** ____/____/____**Gênero:** Feminino / Masculino**Idade materna:** _____ anos**Amamentação 1ª hora:** Sim / Não**Parto:** Cesárea / Normal**IG:** _____ semanas**História atopias (mãe):** Asma / Rinite / Dermatite Atópica / Alergia Alimentar**História atopias (pai):** Asma / Rinite / Dermatite Atópica / Alergia Alimentar**História atopias (irmãos):** Asma / Rinite / Dermatite Atópica / Alergia Alimentar

APÊNDICE D – Ficha de coleta de dados para ligação de acompanhamento

Data de hoje: ____/____/____**Código do Paciente:** _____**Data de nascimento:** ____/____/____**Gênero:** Feminino / Masculino**Idade atual da criança:** _____ anos**Restrição alimentar na gestação:** Sim / Não**Restrição alimentar na lactação:** Sim / Não**Fórmula infantil na maternidade:** Sim / Não**Fórmula infantil no 1º mês:** Sim / Não**Descontinuou uso de fórmula infantil:** Sim / Não**Duração do aleitamento materno:** _____ meses**Idade da Introdução Alimentar:** _____ meses**Quando introduziu:** Leite de vaca _____ meses**Quando introduziu:** Ovo _____ meses**Quando introduziu:** Soja _____ meses**Quando introduziu:** Trigo _____ meses**Quando introduziu:** Milho _____ meses**Quando introduziu:** Peixe _____ meses**História pessoal:** Sibilância recorrente / Dermatite Atópica / Alergia Alimentar**Sintoma sugestivo de AA:** Urticária / Angioedema / Vômitos / Sintomas respiratórios / Anafilaxia**Tempo da reação:** até 2 horas / mais que 2 horas**Alimento:** _____

APÊNDICE E – Ficha de coleta de dados para consulta online

Data de hoje: ____/____/____

Código do Paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Gênero: Feminino / Masculino

Idade atual da criança: _____ anos

Alimento: _____

Reação: Tosse / Espirro / Nariz entupido / Falta de ar / Coceira na garganta / Inchaço na boca / Inchaço nos olhos / Manchas na pele / Coceira na pele / Placas na pele / Vômito / Náuseas / _____

Quanto tempo após o consumo a reação começou: Até 2 horas / Depois de 2 horas

Precisou de atendimento médico: Urgência / No outro dia / Não

Usou medicação: Não / _____

Idade no primeiro episódio: _____ meses

Comeu o alimento novamente: Sim / Não

Reação se repetiu: Sim / Não

Quanto tempo tem da última reação: _____

Exclusão dietética: Total / Consome traços / Consome assados / Não

Melhora dos sintomas após exclusão: Sim / Não

Procurou serviço de saúde para diagnóstico: Sim / Não

Exames: Não / _____

Realizou TPO para diagnóstico: Sim / Não

Mantém exclusão dietética: Sim / Não **Há quanto tempo:** _____

Tipo de exclusão dietética atual: Total / Consome traços / Consome assados / Não

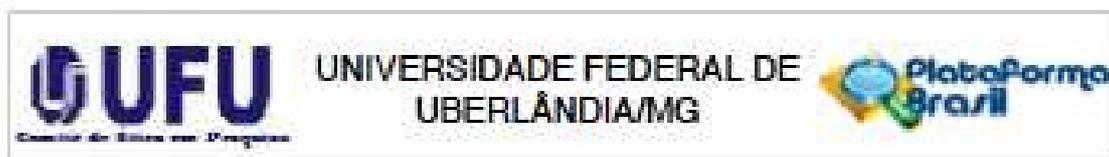
Alimento para TPO: _____

APÊNDICE F – Ficha de coleta de dados para testes alérgico e TPO

Data de hoje: ___/___/___**Código do Paciente:** _____**Data de nascimento:** ___/___/___**Gênero:** Feminino / Masculino**Idade atual da criança:** _____ anos**Alimento:** _____**Idade no primeiro episódio:** _____ meses**Reação cutânea:** Urticária / Prurido / Angioedema**Reação gastrintestinal:** Vômito / Diarreia / Dor abdominal**Reação respiratória:** Coriza / Tosse / Espirro / Falta de ar**Reação anafilática:** Sim / Não**Usou adrenalina:** Sim / Não**Outra:** _____**IgE (___/___/___):** Não / _____**TCP (___/___/___) Horário (__:__)****Controle negativo:** _____**Controle positivo:** _____**Prick-to-Prick:** _____**Alimento para TPO:** _____**Quantidade inicial:** _____ **Horário inicial:** (__:__)**Quantidade final:** _____ **Horário final:** (__:__)**Reação (__:__):** _____

ANEXOS

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: FATORES RELACIONADOS NO DESENVOLVIMENTO DE ALERGIA ALIMENTAR EM LACTENTES E PRÉ ESCOLARES EM UBERLÂNDIA, MG

Pesquisador: Geimar Rodrigues Silva Segundo

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 93364318.9.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.024.055

Apresentação do Projeto:

Trata-se de atendimento a pendência do parecer nº 3.682.257 de 04 de novembro de 2020 de emenda. O protocolo foi aprovado em Outubro de 2018, parecer nº 2.952.748.

Objetivo da Pesquisa:

Não houve mudança nos objetivos propostos em relação aqueles descritos no parecer nº 3.682.257 de novembro de 2020.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houve mudança nos riscos e benefícios propostos em relação aqueles descritos no parecer nº 3.682.257 de novembro de 2020.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadores encaminharam a resposta à pendência da emenda enviada em outubro de 2019. Entretanto, a resposta a pendência não foi encaminhada em acordo com as orientações do CEP/UFU. Após a devolução do documento, os pesquisadores encaminharam somente em Maio de 2020 o documento com o atendimento às pendência adequado.

Segundo a equipe executora:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121 - Bloco "1A", sala 204 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.400-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3232-4131 **Fax:** (34)3232-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.004.000

Em resposta ao Parecer Consubstanciado do CEP de número 3.682.257, onde foram citadas as seguintes pendências:

"A emenda apresenta as seguintes pendências:

- 1- Os pesquisadores encaminharam carta justificando a emenda, entretanto, foi detectada a inserção de novo membro na equipe executora: Carolina Pirtouscheg. Não foi apresentada o link do currículo lattes e a a folha datada e assinada pelo novo membro da equipe.
- 2- Informar nos TCLEs que haverá observação da nova variável (sibilância) e como será realizada essa avaliação. Descrever de forma simples para que os participantes entendam."

informo que constam abaixo e também anexos, cópias dos seguintes documentos, com alterações feitas em cor vermelha:

- 1) Documento com informações da equipe da executora contendo a pesquisadora Carolina Pirtouscheg e link para o currículo lattes da mesma.
- 2) Folha datada e assinada pelos membros participantes da pesquisa, incluindo a pesquisadora Carolina Pirtouscheg.
- 3) TCLEs com informações sobre a nova variável a ser avaliada.

Informamos ainda, que no corpo do projeto digitado nos campos a serem preenchidos na Plataforma Brasil as alterações realizadas por ocasião da emenda constam em letra maiúscula, já que não foi possível colocá-las em cor diferente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentada a carta resposta de acordo com as orientações do CEP UFU.

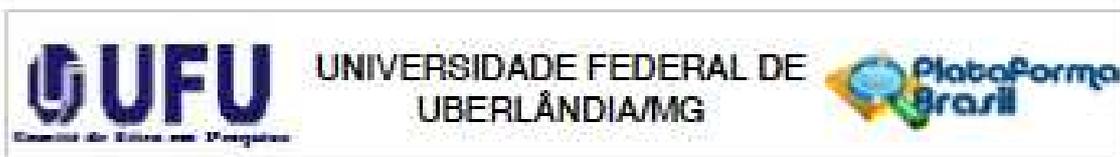
Recomendações:

O CEP/UFU informa que segundo a norma operacional 03/2011 da Conep o pesquisador deverá encaminhar no prazo de até 30 dias o documento com as repostas às pendências em acordo com orientações do comitê. O CEP/UFU esclarece que realizou a avaliação das repostas das pendências de forma excepcional, os pesquisadores devem se atentar para a resolução das pendências em tempo hábil, cabendo no caso de ocorrer atrasos novamente, o parecer de Não Aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação da emenda.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- (Boxo "1A", sala 024 - Campus Sta. Mônica)
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: cep@prop.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.004.002

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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 466/12, 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 CNS 466/12, 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 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), 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 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 466/12). 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

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)3239-4131 E-mail: cep@procpuu.br



Continuação do Parecer: 4.004.002

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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 466/12, 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 CNS 466/12, 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 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), 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 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 466/12). 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

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)3239-4131 E-mail: cep@procpuu.br



Continuação do Parecer: 4.694.000

projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-los também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.a).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_139279_9_E1.pdf	07/05/2020 16:08:28		Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_Consubstanciad o.docx	07/05/2020 16:07:31	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	01/12/2019 21:33:14	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	Resposta_CEP_3682257.pdf	01/12/2019 21:31:08	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	curriculo_lattes_pesquisadores.pdf	01/12/2019 21:25:46	Carolina Pirtouscheg	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	01/12/2019 21:24:35	Carolina Pirtouscheg	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_3.pdf	01/12/2019 21:22:56	Carolina Pirtouscheg	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_1.pdf	01/12/2019 21:22:39	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_equipe_execu tiva.pdf	01/12/2019 21:17:37	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVADEEMENDAREALIZAD AOPROJETOPEPESQUISA.pdf	14/10/2019 16:59:16	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	RESPOSTA_CEP_2905838.pdf	20/09/2018 15:52:37	Flavia Araujo Alves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração_HC_UFU.pdf	21/08/2018 15:50:45	Flavia Araujo Alves	Aceito
Outros	RESPOSTA_CEP_2795531.pdf	21/08/2018 15:49:25	Flavia Araujo Alves	Aceito
Outros	Questionarios.pdf	21/08/2018 15:48:52	Flavia Araujo Alves	Aceito
Declaração de	Declaração_HMU.pdf	21/08/2018	Flavia Araujo Alves	Aceito

Endereço: Av. João Neves de Ávila 2121 - Bloco "1A", sala 204 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: cep@proq.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.824.002

Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HMUI.pdf	15:48:16	Flavia Araujo Alves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	27/06/2018 15:13:49	Gasmar Rodrigues Silva Segundo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 12 de Maio de 2020

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 204 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3232-4131 Fax: (34)3232-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br