

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

**ALERGIA ALIMENTAR NÃO IgE MEDIADA EM
LACTENTES: INCIDÊNCIA E PERFIL CLÍNICO E
EPIDEMIOLÓGICO EM UMA COORTE DE LACTENTES**

LUCIANA CARNEIRO PEREIRA GONÇALVES

UBERLÂNDIA

2024

LUCIANA CARNEIRO PEREIRA GONÇALVES

**ALERGIA ALIMENTAR NÃO IgE MEDIADA EM
LACTENTES: INCIDÊNCIA E PERFIL CLÍNICO E
EPIDEMIOLÓGICO EM UMA COORTE DE LACTENTES**

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

2024

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

G635a
2024
Gonçalves, Luciana Carneiro Pereira, 1980-
Alergia alimentar não IgE mediada em lactentes [recurso eletrônico] : incidência e perfil clínico e epidemiológico em uma coorte de lactentes / Luciana Carneiro Pereira Gonçalves. - 2024.

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

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.5034>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

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

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário Documentalista - CRB-6/3408



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 10/PPGCSAUDE				
Data:	19.06.2024	Hora de início:	17:00h	Hora de encerramento:	20:00h
Matrícula do Discente:	11913CSD010				
Nome do Discente:	Luciana Carneiro Pereira Gonçalves				
Título do Trabalho:	Alergia alimentar não IgE mediada em lactentes: incidência e características em uma coorte				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	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 sala virtual em web conferência pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Roseli Oselka Saccardo Sarni (UNIFESP), Jackeline Motta Franco (UNIFESP), Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende (UFU), Cristina Palmer Barros (UFU) e Gesmar Rodrigues Silva Segundo (UFU), orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Profa. 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 **Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/06/2024, às 21:37, 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 **Érica Rodrigues Mariano De Almeida Rezende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/06/2024, às 21:58, 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 **Cristina Palmer Barros, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/06/2024, às 12:21, 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 **Jackeline Motta Franco, Usuário Externo**, em 20/06/2024, às 19:03, 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 **Roseli Oselka Saccardo Sarni, Usuário Externo**, em 28/06/2024, às 13:46, 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 **5467052** e o código CRC **0FBE5B46**.

DEDICATÓRIA

Ao amor da minha vida, meu exemplo de ser humano, minha inspiração diária e meu maior incentivador, Paulo Gonçalves Veloso, por ser minhas asas e me permitir alçar voos mais altos e arrojados...

Aos meus 3 filhos, Maria Fernanda, João Pedro e João Lucas, o projeto mais arrojado da minha vida e, sem dúvida, o mais lindo e desafiador deles. Eles me fazem compreender diariamente a infinitude do amor e me impulsionam a ser minha melhor versão.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão ao meu orientador, Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, pela paciência, amizade, oportunidade e confiança em meu trabalho, além de me permitir realizar esse sonho.

À melhor amiga e companheira de trabalho que pode existir, Flavia Araújo Alves. Aquela que sabe o que estou pensando antes mesmo que eu diga. Compartilhamos juntas responsabilidade, ansiedade, medos, conquistas e muitas risadas.

Aos meus pais, Angelo Schiavinatto Pereira e Ana Lucia Carneiro Pereira, por todo esforço para me dar estudo e vibrarem com minhas conquistas.

A Carolina Pirtouscheg e Tássia Cecília Pereira Guimarães, companheiras neste projeto, pela amizade e por compartilharem essa imensa responsabilidade sempre com alegria.

A Christiane Pereira e Silva Afonso, que mesmo ocupada, abraçou o projeto e foi nosso braço direito durante todo o tempo.

Ao grupo de Alergia Alimentar, em especial à Dra. Marina Fernandes Almeida Cheik, Dra. Ana Carolina Ramos de Nápolis, Dra. Karla Pereira Fernandes e às residentes, pela dedicação e amor ao realizarem os testes alérgicos e discutirem os casos.

À Dra. Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende e à Dra. Cristina Palmer Barros, por serem meu espelho e inspiração na vida pessoal e profissional. Vocês foram imprescindíveis em minha jornada. Com certeza, vocês são meu anjo da guarda nesta vida!

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 durante a coleta de dados, nos auxiliando em tudo que precisávamos.

A todos os alunos que tanto nos ajudaram na coleta de dados.

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

Às secretarias da pós-graduação, Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Garcia Pires, pelo carinho e dedicação em atender a todos os alunos.

À toda equipe de Nutrição do HC – UFU, que acreditaram em mim e permitiram que eu me afastasse para conseguir concretizar este trabalho.

À toda equipe da UPDR do HC – UFU, em especial a Renata Paniago de Andrade, Thatty Christina Moraes Santos, Aryane Marques Gonçalves e Mariana Ogawa Naves Pimenta, por todo apoio e amizade nesta reta final. Vocês foram brilhantes!

A Stefania da Silva e Vanessa Montes da Silva por me socorrerem com meus três filhos, permitindo que eu pudesse concretizar este sonho.

Às minhas amigas-irmãs Fabiana Ferreira Machaim Franco, Camila Siqueira Silva e Ana Silvia Franco Pinheiro Moreira, por estarem presentes em todos os momentos, desde as risadas até a elaboração científica desta tese e artigos.

As minhas amigas do Beach Tennis, que me proporcionaram saúde mental e emocional neste período desafiador, convidando-me para os jogos.

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

**“O maior inimigo do conhecimento não é a
ignorância, é a ilusão do conhecimento.”**

Stephen Hawking

RESUMO

Introdução: Alergia alimentar (AA) é um problema de saúde pública que impacta a qualidade de vida de crianças e familiares. Não é conhecida a real incidência/prevalência pois os estudos são escassos especialmente para as formas não IgE mediadas e as metodologias usadas são distintas. **Objetivo:** Determinar a incidência da AA não IgE mediada em lactentes e descrever suas características clínicas. **Métodos:** Estudo de coorte com crianças nascidas em hospitais públicos entre 2019 e 2020, acompanhadas longitudinalmente até 24 meses. Critérios de inclusão: crianças nascidas em hospitais públicos, com idade gestacional superior a 34 semanas, APGAR maior do que 7 aos cinco minutos do nascimento, e mães com idade superior a 19 anos. A coleta de dados ocorreu em três etapas. A primeira ocorreu presencialmente no hospital após o nascimento, a segunda por meio de contatos anuais por ligação telefônica e a terceira consistiu em consultas e exames para os casos suspeitos de AA. O diagnóstico seguiu as diretrizes internacionais. Análise estatística: teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e Mann Whitney para as variáveis numéricas não paramétricas com nível de significância de 5%. **Resultados:** Dos 3373 lactentes incluídos, 2099 foram acompanhados por telefone aos 12 meses. Destes, 15 (0,7%) apresentaram AA não IgE mediada. Incidências: FPIES aguda 6 (0,28%), FPIES crônica 3 (0,14%), e FPIAP 7 (0,33%). Nenhum caso de FPE foi observado. História familiar de atopia relatada pelos pais: 54,6%; parto cesárea: 55,5% dos lactentes. O nascimento por cesariana representou um fator de risco em relação ao parto normal para o desenvolvimento de APLV (OR: 3,0706, 95% IC: 1,089 – 12,63, P = 0,0423). História de atopia (OR: 9,191, 95% IC: 1,412 – 99,39, P = 0,0088), asma (OR: 3,620, 95% IC: 1,277 – 10,09, P 0,0456) e rinite familiar (OR: 3,830, 95% IC: 10117 – 11,48, P 0,0291) foram consideradas fatores de risco no desenvolvimento da APLV. Alimentos mais frequentes na FPIES aguda: fruta 4 (66,6%), especialmente banana 3 (50%), e leite 2 (33,4%); na FPIES crônica e

FPIAP: apenas leite. Na FPIES aguda, a idade de início dos sintomas e da tolerância oscilou com o alimento desencadeante, ocorrendo precocemente com o LV e tardiamente com alimentos sólidos. Não foram observados casos de AA a múltiplos alimentos. Principais manifestações clínicas: vômito, letargia e desidratação na FPIES aguda, vômito, diarreia e baixo ganho ponderal na FPIES crônica, e diarreia com sangue e muco na FPIAP. **Conclusão:** Neste estudo a incidência de AA foi inferior que a relatada na literatura. O parto cesariano, história de atopia, asma e rinite familiar foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de APLV não IgE mediada. A alta associação com frutas dificultou o diagnóstico e resultou em um número elevado de reações prévias. É fundamental aumentar a conscientização sobre AA, a necessidade de confirmação diagnóstica e a realização de teste de provocação oral, evitando a superestimação dos casos, exclusões desnecessárias e prolongadas que aumentam os riscos nutricionais e de transição para alergia IgE mediada.

Palavras-chave: estudo de coorte; alergia alimentar; incidência; síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar; proctocolite induzida por proteína alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Food allergy (FA) is a public health issue that impacts the quality of life of children and their families. The actual incidence/prevalence is unknown because studies are scarce, especially for non-IgE mediated forms, and the methodologies used are distinct. **Objective:** To determine the incidence of non-IgE mediated FA in infants and describe its clinical characteristics. **Methods:** A cohort study with children born in public hospitals between 2019 and 2020, followed longitudinally until 24 months. Inclusion criteria: children born in public hospitals, with a gestational age greater than 34 weeks, APGAR score greater than 7 at five minutes after birth, and mothers older than 19 years. Data collection occurred in three stages. The first occurred in person at the hospital after birth, the second through annual phone calls, and the third consisted of consultations and tests for suspected FA cases. The diagnosis followed international guidelines. Statistical analysis: Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney for non-parametric numerical variables with a significance level of 5%. **Results:** Of the 3,373 infants included, 2,099 were followed up by phone at 12 months. Of these, 15 (0.7%) had non-IgE mediated FA. Incidences: Acute FPIES 6 (0.28%), Chronic FPIES 3 (0.14%), and FPIAP 7 (0.33%). No cases of FPE were observed. Family history of atopy reported by parents: 54.6%; cesarean delivery: 55.5% of infants. Cesarean birth was a risk factor compared to vaginal delivery for the development of CMPA (OR: 3.0706, 95% CI: 1.089 – 12.63, P = 0.0423). History of atopy (OR: 9.191, 95% CI: 1.412 – 99.39, P = 0.0088), asthma (OR: 3.620, 95% CI: 1.277 – 10.09, P 0.0456), and family rhinitis (OR: 3.830, 95% CI: 1.0117 – 11.48, P 0.0291) were considered risk factors for the development of non-IgE mediated CMPA. Most frequent foods in acute FPIES: fruit 4 (66.6%), especially banana 3 (50%), and milk 2 (33.4%); in chronic FPIES and FPIAP: only milk. In acute FPIES, the age of onset of symptoms and tolerance varied with the triggering food, occurring early with cow's milk and later with

solid foods. No cases of FA to multiple foods were observed. Main clinical manifestations: vomiting, lethargy, and dehydration in acute FPIES; vomiting, diarrhea, and poor weight gain in chronic FPIES; and bloody mucus-filled diarrhea in FPIAP. **Conclusion:** In this study, the incidence of FA was lower than reported in the literature. Cesarean delivery, history of atopy, asthma, and family rhinitis were identified as risk factors for the development of non-IgE mediated CMPA. The high association with fruits complicated the diagnosis and resulted in a high number of prior reactions. It is essential to increase awareness about FA, the need for diagnostic confirmation, and the performance of oral food challenges to avoid overestimation of cases, unnecessary and prolonged exclusions that increase nutritional risks, and the transition to IgE-mediated allergy.

Keywords: cohort study; food allergy; incidence; food protein-induced enterocolitis syndrome; food protein-induced allergic proctocolitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do estudo de coorte de nascimento dos hospitais públicos de Uberlândia – Brasil, mostrando as etapas da triagem até o diagnóstico final de alergia alimentar não IgE mediada e sua incidência.....	47
Gráfico 1. Distribuição dos participantes segundo história de atopia familiar relatada	48
Gráfico 2. Distribuição dos participantes quanto ao tipo de aleitamento na maternidade.....	49
Gráfico 3. Distribuição dos participantes quanto à idade da introdução do leite de vaca	50
Gráfico 4. Distribuição dos participantes segundo a idade de introdução alimentar	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição dos alimentos mais citados na alergia alimentar relatada pelos responsáveis dos lactentes em entrevista telefônica.....	52
Tabela 2.	Características clínicas dos pacientes com alergia alimentar não IgE mediada da coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	54
Tabela 3.	Características clínicas dos pacientes com alergia alimentar não IgE mediada da coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	55
Tabela 4.	Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a leite na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	57
Tabela 5.	Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a leite na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	58
Tabela 6.	Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a alimentos sólidos na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	59
Tabela 7.	Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a alimentos sólidos na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	60

Tabela 8.	Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar crônica na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	61
Tabela 9.	Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar crônica na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	63
Tabela 10.	Características relacionadas a alimentação em pacientes com proctocolite induzida por proteína alimentar na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	64
Tabela 11.	Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas dos pacientes com proctocolite induzida por proteína alimentar na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	65
Tabela 12.	Comparação das características das crianças segundo a presença de APLV não IgE mediada na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alergia alimentar
AME	Aleitamento materno exclusivo
AMP	Aleitamento materno predominante
APLV	Alergia a proteína do leite de vaca
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FPE	Food protein induced enteropathy ou Enteropatia induzida por proteína alimentar
FPIAP	Food induced-protein proctcolitis ou Proctocolite induzida por proteína alimentar
FPIES	Food protein-induced enterocolitis syndrome ou síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HMMDOLC	Hospital e Maternidade Municipal Dr Odelmo Leão Carneiro
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
LV	Leite de vaca
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TCP	Teste cutâneo de puntura ou <i>skin prick test</i>
TPO	Teste de provocação oral
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1	Alergia alimentar	18
2.2	Classificação	18
2.3	Manifestações clínicas das AA não IgE mediadas	19
2.3.1	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar.....	19
2.3.2	Proctocolite induzida por proteína alimentar.....	22
2.3.3	Enteropatia induzida por proteína alimentar.....	23
2.4	Diagnósticos das alergias alimentares não IgE mediadas.....	23
2.4.1	Investigação da história clínica.....	24
2.4.2	Exames nas alergias alimentares não IgE mediadas.....	25
2.4.3	Teste de provocação oral.....	27
2.5	Critérios diagnósticos das alergias alimentares não IgE mediadas.....	29
2.5.1	Critérios diagnósticos na síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar.....	29
2.5.2	Critérios diagnósticos na proctocolite induzida por proteína alimentar.....	35
2.5.3	Critérios diagnósticos na enteropatia induzida por proteína alimentar.....	35
2.6	Incidência da alergia alimentar.....	36
2.7	Município de Uberlândia.....	38
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo geral.....	40
3.2	Objetivos específicos.....	40
4	MÉTODOS	41

4.1	Participantes	41
4.1.1	Considerações éticas	41
4.1.2	Casuística	41
4.1.3	Critérios de Inclusão	41
4.1.4	Critérios de Exclusão	42
4.1.5	Desenho do estudo	42
4.1.6	Teste de provocação oral.....	43
4.1.7	Diagnóstico da alergia alimentar não IgE mediada.....	44
4.1.8	Análise estatística.....	46
5	RESULTADOS	47
5.1	Caracterização dos participantes	47
5.1.1	Distribuição dos participantes quanto ao tipo de aleitamento na maternidade.....	49
5.1.2	Distribuição dos participantes quanto a idade de introdução do leite de vaca.....	49
5.1.3	Distribuição dos participantes quanto a idade de introdução alimentar.....	50
5.2	Alergia alimentar relatada pelos pais.....	51
5.3	Incidência de alergia alimentar não IgE mediada.....	53
5.3.1	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar.....	56
5.3.1.1	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar: fenótipo agudo.....	56
5.3.1.1.1	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda ao leite.....	56
5.3.1.1.2	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a alimentos sólidos.....	58
5.3.1.2	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar: fenótipo crônico.....	61

5.3.2	Proctocolite induzida por proteína alimentar.....	63
5.4	Alergia alimentar não IgE mediada a proteína do leite de vaca	66
6	DISCUSSÃO.....	69
6.1	Incidência de alergia alimentar.....	69
6.2	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar.....	71
6.3	Proctocolite induzida por proteína alimentar.....	75
6.4	Fatores de risco para alergia alimentar não IgE mediada a leite de vaca.....	78
7	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA AS MÃES	93
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS LACTENTES.....	96
	APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA MATERNIDADE	100
	APÊNDICE D – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA LIGAÇÃO DE ACOMPANHAMENTO	101
	APÊNDICE E – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA CONSULTA ON LINE	103
	APÊNDICE F – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA TESTE ALÉRGICO E PARA TPO	107
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).....	109

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Alergia alimentar

As alergias alimentares (AA) são reações adversas a alimentos, que envolvem mecanismos imunológicos e ocorrem de forma reprodutível a exposição de um determinado alimento. (BURKS et al., 2011, 2012; CIANFERONI, 2021; GARGANO et al., 2021; SICHERER et al., 2020).

2.2 Classificação

A AA pode ser classificada, segundo sua fisiopatologia, em IgE mediada, não IgE mediada e mista (CIANFERONI, 2021).

As reações IgE mediadas decorrem da liberação de anticorpos IgE, apresentam início imediato (até 2 horas) após a exposição à proteína alergênica, manifestações cutâneas, gastrointestinais e respiratórias. Elas representam a maioria das reações alérgicas alimentares (BURKS et al., 2012; GARGANO et al., 2021; MEYER et al., 2020).

Os quadros de AA não IgE mediada são caracterizados por um grupo heterogêneo de reações alérgicas nas quais a patogênese primária não envolve a ativação de anticorpos IgE, mas sim de células. Essas reações apresentam sintomas que se manifestam tardiamente e acometem especialmente o trato gastrointestinal. São representadas pelas três principais entidades deste grupo: síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIAP) e enteropatia induzida por proteína alimentar (FPE) (CAUBET et al., 2017; CIANFERONI, 2021; LABROSSE; GRAHAM; CAUBET, 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2015; ZHANG et al., 2021; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021).

As manifestações mistas decorrem da ação de mecanismos IgE mediados e celulares. Seus principais representantes são: dermatite atópica, asma, esofagite, gastrite e colite eosinofílica (CIANFERONI, 2021; ZHANG et al., 2021).

2.3 Manifestações clínicas das alergias alimentares não IgE mediadas

As manifestações clínicas da AA não IgE mediada são caracterizadas pelo aparecimento tardio de sintomas subagudo e crônicos após o contato com o alimento e acometem prioritariamente o trato gastrointestinal e em menor frequência apresentam manifestações cutânea e respiratória (CIANFERONI, 2021; MEYER et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

2.3.1 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES)

Historicamente foi descrita inicialmente entre 1960 e 1970 por Gryboski e Powell, a FPIES ganhou destaque nas últimas décadas e foi reconhecida como doença pela Classificação Internacional de Doenças (CID – 10) com o código K52.2 apenas em 2015 (BAKER; SAMPSON, 2023; CIANFERONI, 2021; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; NOWAK-WĘGRZYN; SPERGEL, 2017).

FPIES é uma alergia alimentar não IgE mediada com sintomas tardios, predominantemente gastrointestinais, caracterizada pela presença de vômitos profusos que surgem de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento. Pode estar associada a diarreia, palidez, letargia, desidratação e déficit pondero-estatural (BAKER; SAMPSON, 2023; LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2011; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; MEYER et al., 2020;

NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020; NOWAK-WĘGRZYN; SPERGEL, 2017; SU et al., 2020; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021; VANDENPLAS ET AL., 2024).

Anteriormente considerada uma síndrome que afetava principalmente lactentes e associada predominantemente ao leite e à soja, hoje é reconhecido que a FPIES pode ocorrer em qualquer faixa etária e estar relacionada a uma variedade de alimentos, o que torna seu diagnóstico desafiador e muitas vezes prolongado (MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022). Estudos indicam que lactentes em AME geralmente são assintomáticos e apresentam uma proteção da expressão fenotípica completa. Apenas 5% destes lactentes apresentam FPIES durante o período de AME (MEHR et al., 2017; MEYER et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020).

A FPIES é classificada em dois fenótipos distintos: agudo e crônico, com base em características temporais e duração de sintomas (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; BAKER; SAMPSON, 2023; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021; ZHANG et al., 2021).

A FPIES aguda ocorre após exposições esporádicas ou após um período de exclusão do alérgeno, mantendo o crescimento da criança dentro da normalidade. Caracteriza-se por vômitos incoercíveis iniciados de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento desencadeante, podendo ser acompanhados de letargia, palidez e diarreia (líquida, ocasionalmente com sangue e muco) em um período de 24 horas, sendo mais comum entre 5 e 10 horas após a exposição. Casos mais graves podem evoluir para desidratação, hipotensão, choque e acidose metabólica. (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; BAKER; SAMPSON, 2023; BLACKMAN et al., 2019; MEYER et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN., et al., 2017; NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021; VANDENPLAS et al., 2024).

Por outro lado, a forma crônica da FPIES ocorre em lactentes com idade inferior a 4 meses expostos continuamente à proteína do leite de vaca ou soja,

especialmente por meio de fórmulas infantis. Os sintomas se apresentam de forma crônica, não permitindo estabelecer uma correlação temporal entre o consumo do alérgeno e o início dos sintomas. As principais manifestações clínicas incluem: vômitos intermitentes, diarreia aquosa (ocasionalmente com sangue e muco), letargia, irritabilidade e déficit pondero-estatural. Casos mais graves podem apresentar desidratação e choque. (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; MEYER et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017; NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020; ZHANG et al., 2021; VANDENPLAS et al., 2024).

Historicamente, a FPIES tem sido reconhecida na faixa etária pediátrica; no entanto, estudos recentes relatam sua ocorrência também em adultos. Ao contrário das crianças, onde a presença de vômitos em jato após 1 a 4 horas do contato com o alérgeno é considerado um critério diagnóstico maior, nos adultos, as principais manifestações clínicas são: diarreia, dor abdominal e vômitos (ANVARI; RUFFNER, 2022; GRAHAM; CAUBET, 2022; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021).

Apesar de sua apresentação muitas vezes dramática, a FPIES é transitória e apresenta um excelente prognóstico. A tolerância ao alérgeno parece ser fortemente influenciada pelo tipo de alimento e pela época de sua introdução na alimentação. No entanto, é difícil comparar os resultados encontrados na literatura devido às diferentes metodologias utilizadas para avaliar a tolerância, seja pela idade em que a criança volta a consumir o alimento sem reação ou mediante testes de provocação oral sequenciados (LEE et al., 2021; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; MEHR et al., 2017; RUFFNER et al., 2013, 2020; SOPO et al., 2012).

Geralmente, a maioria das crianças adquire tolerância entre 12 e 18 meses. Segundo Katz et al., cerca de 50% das crianças toleram o leite aos 12 meses, 75% aos 18 meses e 88,9% aos 2 anos. Em uma coorte italiana, Sopo et al. relataram que a tolerância ao leite ocorreu significativamente mais precocemente ao leite do

que os alimentos sólidos, sendo que 63% dos participantes desenvolveram tolerância aos 18 meses (KATZ et al., 2011; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WEGRZYN, 2022; SOPO et al., 2012).

2.3.2 Proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIAP)

A proctocolite é a AA não IgE mediada mais comum, cujos sintomas surgem nos primeiros 6 meses de vida, geralmente nas primeiras 2 a 8 semanas de vida após contato contínuo com a proteína do leite em bebês em aleitamento materno e/ou uso de fórmula infantil (CETINKAYA et al., 2020; MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022; VANDENPLAS et al., 2024). Apesar da maioria dos casos estar associada ao leite de vaca, soja, ovo e trigo também são potenciais alérgenos (CETINKAYA et al., 2020). A FPIAP manifesta-se de forma autolimitada no colón e reto, expressando-se com sangue e/ou muco nas fezes em lactentes saudáveis. Portanto, o comprometimento nutricional não é comum e casos de anemia secundária à hematoquezia são raros (CAUBET et al., 2017; CIANFERONI, 2021; MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020; ZHANG et al., 2021 VANDENPLAS et al., 2024).

A FPIAP é uma condição benigna e transitória, a maioria dos casos desenvolve tolerância à proteína alergênica até 1 ano, embora em um pequeno grupo de indivíduos essa tolerância possa se estender até 3 anos (BENSHOSHAN, 2020; BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; LAKE, 2000; MEYER et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022). Entre os fatores de risco para aquisição de tolerância tardia estão a introdução alimentar tardia (maior que 5,5 meses), a realização de exclusão dietética por um período prolongado e a cólica (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022).

2.3.3 Enteropatia induzida por proteína alimentar (FPE)

Trata-se de uma enteropatia perdedora de proteína, que ocorre geralmente nos primeiros 9 meses de vida do lactente após a introdução da proteína, geralmente do leite de vaca e, menos frequentemente, de soja, ovo e trigo. Manifesta-se de forma autolimitada ao intestino delgado e acarreta diarreia persistente, má absorção, distensão, dor abdominal, vômitos, anemia, hipoalbuminemia e comprometimento pondero - estatural em lactentes. A realização de biópsia pode ser útil no diagnóstico, verificando a presença de hiperplasia de cripta moderada e aumento leve a moderado de linfócitos intraepiteliais (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CAUBET et al., 2017; CIANFERONI, 2021; MEYER et al., 2020; RIOS et al., 2022; ZHANG et al., 2021).

A ocorrência de FPE em lactentes amamentados permanece controversa, com bom prognóstico, sendo uma manifestação transitória, com resolução dos sintomas com 1 a 3 anos (MEYER et al., 2020; RIOS et al., 2022).

2.4 Diagnósticos das alergias alimentares não IgE mediadas

Nos casos suspeitos de AA não IgE mediada, o diagnóstico é predominantemente clínico e é inferido por meio de uma história clínica compatível, resolução de sintomas após a exclusão alimentar (usualmente 2 a 4 semanas), e, se necessário, teste de provocação oral (TPO), devido à característica dos sintomas tardios e a ausência de marcadores conhecidos. Pode ser necessária a exclusão de outras doenças (BEN-SHOSHAN, 2020; LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2011; MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2015; NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021).

Na FPIAP as diretrizes europeias recomendam que seja realizada exclusão dietética materna/lactente por 4 semanas, seguido por reintrodução do alérgeno (BEN-SHOSHAN, 2020; UNCUOĞLU et al., 2022). A melhora dos sintomas ocorre entre 72-96 horas após a restrição dietética. Cerca de 10% das crianças com FPIAP podem persistir no sangramento nas fezes mesmo após a exclusão dietética e ser necessária a interrupção do aleitamento materno e o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas ou a base de aminoácido. É essencial excluir outras causas de sangue nas fezes na infância, como: fissura anal ou gastroenterite infecciosa (CETINKAYA et al., 2020; LAKE, 2000; MENNINI et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022).

Na FPIES o diagnóstico é inferido por história clínica compatível e teste de provocação oral quando recomendável (NOWAK-WEGRZYN et al., 2017).

Na FPE o diagnóstico é inferido por meio de história clínica compatível, achados anato patológicos e desaparecimento dos sintomas durante a exclusão do alérgeno alimentar após 4 a 8 semanas (CAUBET et al., 2017; RIOS et al., 2022).

2.4.1 Investigação da história clínica

A investigação minuciosa da história clínica é a peça-chave para realização do diagnóstico na AA não IgE mediada (MEYER et al., 2020; NOWAK-WEGRZYN et al., 2015; RIOS et al., 2022).

É indispensável avaliar na anamnese a presença de história familiar de doença atópica (dermatite atópica, asma, rinite), qual é o alimento suspeito, fontes de proteína (se suspeita de leite: aleitamento materno exclusivo, uso de fórmula), quais são os sintomas e quanto tempo após o consumo alimentar eles apareceram, se existe melhora dos sintomas com a retirada do alimento e se os sintomas se reproduzem mediante nova exposição. Também é importante avaliar preocupações com dificuldade alimentar, alterações no ganho pondero-estatural e uso de medicações. Venter, 2017 Nos casos em que o paciente está em contato

contínuo com o alimento e apresenta manifestações tardias, as questões temporais tornam-se irrelevantes (MUNBLIT et al., 2020).

Como qualquer alimento pode induzir uma reação de FPIES aguda, inclusive alimentos com quantidades muito baixas de proteína e distintos dos tradicionalmente associados a AA IgE mediada, o reconhecimento do alimento e o diagnóstico são um desafio para o profissional enfatizando ainda mais a importância da história clínica (COSTA et al., 2019).

2.4.2 Exames nas alergias alimentares não IgE mediadas

Até o momento, não existem marcadores para diagnóstico da AA não IgE mediada (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; MENNINI et al., 2020).

O Teste Cutâneo de Puntura (TCP) e a dosagem sérica de IgE avaliam a presença da IgE específica e, por isso, são utilizados apenas em casos com suspeita de AA IgE mediada. No entanto, vale lembrar que são testes com elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo (90%). Ou seja, metade dos indivíduos poderá apresentar valores positivos de IgE, sendo classificados como sensibilização IgE sem, contudo, apresentar sintomas de AA (SAMPSON et al., 2014).

A EAACI tem se posicionado com relação ao uso de teste cutâneo de puntura (TCP) e a dosagem sérica de IgE, recomendando-os nos casos de lactentes amamentados com sintomas IgE mediado, na presença de comorbidades associadas, como a dermatite atópica, e antes da reintrodução do alérgeno após o uso de dietas de exclusão prolongadas (MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020; NOWAK-WEGRZYN et al., 2017; RIOS et al., 2022).

Na FPIES os pacientes apresentam níveis variados de anemia, hipoalbuminemia e aumento da contagem de glóbulos brancos com desvio a esquerda, neutrofilia e eosinofilia, trombocitose, acidose metabólica e

metahemoglobinemia (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2011; MEYER et al., 2020).

Apesar da FPIES ser uma AA não IgE mediada, cerca de 3-30% dos casos apresentam a forma atípica com valores positivos de IgE, geralmente a alimentos tradicionalmente associados a AA IgE mediada como leite, soja, ovo, peixe e apresentam aquisição de tolerância mais tardia (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2011; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2015; NOWAK-WĘGRZYN; BERIN; MEHR, 2020).

Na FPIAP os níveis de calprotectina fecal estão geralmente elevados, indicando processo inflamatório intestinal. No entanto, vale ressaltar que não existem valores de referência padronizados para interpretação do resultado em lactentes com idade inferior a 1 ano (MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020; RIOS et al., 2022).

Exames laboratoriais com análise de fezes, incluindo presença de sangue oculto nas fezes, exame parasitológico e alfa-1-anti-tripsina fecal não deve ser utilizada rotineiramente para confirmação de proctocolite por apresentarem baixa especificidade, aumentando o risco de casos falsos positivos. Vários estudos observaram a presença de sangue oculto nas fezes de indivíduos saudáveis, tornando imprescindível a realização do TPO nos casos com suspeita diagnóstica de FPIAP (MENNINI et al., 2020; MEYER et al., 2020).

A retossigmoidoscopia com biópsia retal pode confirmar o diagnóstico de FPIAP, demonstrando em lâmina a presença de infiltrado e inflamação eosinofílica, oscilando de 5-50 eosinófilos por campo de grande aumento. No entanto, este exame é invasivo e não é utilizado na prática clínica (BENSHOSHAN, 2020; CAUBET et al., 2017; MEYER et al., 2020).

Na FPE a biópsia pode ser útil na confirmação diagnóstica, uma vez que é comum a presença de lesões intestinais, atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e infiltração eosinofílica. O principal diagnóstico diferencial é a doença celíaca, que possui características

clínicas e patológicas indistinguíveis, porém apenas a doença celíaca apresenta os anticorpos alterados (CAUBET et al., 2017; MEYER et al., 2020; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021).

2.4.3 Teste de provocação oral

O teste de provocação oral (TPO) é um instrumento utilizado para realização de diagnóstico e para verificar aquisição de tolerância em indivíduos com AA, sendo considerado um teste padrão ouro. O TPO consiste na oferta do alimento suspeito em doses crescentes e em intervalos regulares (BIRD et al., 2020; CAMARGO-LOPES-DE-OLIVEIRA et al., 2023; SOLÉ et al., 2008).

Os testes são classificados em aberto quando o alimento oferecido é conhecido pelos pais e profissionais, e o teste fechado em que o alimento ofertado é conhecido apenas pelo médico (simples cego) ou ainda por outro membro da equipe como o nutricionista e neste caso, médico, família e paciente não tem conhecimento se está recebendo o alimento ou o placebo (duplo cego placebo controlado) (CAMARGO-LOPES-DE-OLIVEIRA et al., 2023; SOLÉ et al., 2008).

Nas AA IgE mediadas ou naquelas com risco de reações graves o TPO deverá ser supervisionado e, portanto, ocorrer em ambiente hospitalar, após 1 a 2 semanas de exclusão dietética, enquanto nas reações não IgE mediadas, em que manifestações tardias são esperadas, se não houver evidências de sintomas típicos de reação IgE mediada e nem história de reações imediatas e graves como na FPIES, poderá ser realizada a reintrodução do alimento no domicílio após exclusão dietética de 2 a 4 semanas (BIRD et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017; RIOS et al., 2022; VANDENPLAS et al., 2024).

Na FPIES todos os TPO deverão ocorrer de forma supervisionada em ambiente hospitalar com acesso intravenoso periférico anterior ao início do teste (BIRD et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017).

No entanto, a realização do TPO é contraindicada pelo risco inerente ao teste nos casos em que a história clínica é compatível com FPIES aguda e o paciente já apresentou mais de um episódio de reação ao mesmo alimento, seguido de melhora com a exclusão alimentar, ou quando já foi realizado um TPO recentemente. Em relação à FPIES crônica, o TPO é contraindicado nos casos em que a história clínica é compatível e a criança já manifestou uma resposta aguda na reintrodução do alérgeno. (BIRD et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017; SU et al., 2020).

O TPO é reservado apenas para casos que a história clínica não está clara, eventos únicos, o alimento suspeito não está definido, na FPIES crônica sem TPO prévio ou reação aguda na reintrodução, ou quando ocorrem sintomas atípicos ou persistentes mesmo após a exclusão do alimento (BIRD et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017; SU et al., 2020; VANDENPLAS et al., 2024).

O TPO também é recomendado para realizar com segurança a introdução de alimentos considerados de alto risco na FPIES ou para avaliar aquisição de tolerância após 12 a 18 meses do último episódio (BAKER; CECILIA BERIN; SICHERER, 2022; BIRD et al., 2020; MEYER et al., 2020, VANDENPLAS et al., 2024).

Existem vários protocolos de TPO, no entanto, é consensual que a dose inicialmente ofertada varia segundo a história clínica do paciente (BIRD et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017).

Deve-se ofertar a dose correspondente a 0,06 a 0,6g de proteína, usualmente 0,3g da proteína alergênica por quilo de peso. Deve-se dividir em 3 doses, de igual quantidade, durante um prazo de 30 minutos. Recomenda-se não exceder o total de 3g de proteína ou 10g de alimento, ou 100 ml de líquido. Após oferta, observar o paciente por 4 a 6 horas (BIRD et al., 2020; MEYER et al., 2020; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017).

Independentemente do resultado do TPO, sua realização evita falsos diagnósticos, exclusões desnecessárias acarretando menor risco nutricional além

de ter sido associada a melhora da qualidade de vida (BIRD et al., 2020; CAMARGO-LOPES-DE-OLIVEIRA et al., 2023; GARGANO et al., 2021; WRIGHT et al., 2022).

As diretrizes do iMAP (International Milk Allergy in Primary Care) recomendam testar a tolerância ao leite de vaca por meio do TPO após 6 meses de exclusão alimentar ou por volta de 1 ano de idade, introduzindo primeiro o alérgeno na dieta materna por 1 semana antes de oferecê-lo à criança. Essa conduta é importante, pois não existe até o momento uma padronização de volume de ingestão do alérgeno na dieta materna, além de haver uma ampla variação no tempo de trânsito colônico e na permeabilidade intestinal entre as mães. Esses fatores podem contribuir para que bebês amamentados reajam, em média, após 21 horas (com variação de 2 a 80 horas) após a reintrodução do leite na dieta materna. Vale ressaltar que, após uma exclusão dietética, especialmente se prolongada, é recomendável dosar a imunoglobulina E antes da reintrodução domiciliar. (MEYER et al., 2020).

2.5 Critérios diagnósticos das alergias alimentares não IgE mediadas

2.5.1 Critérios diagnósticos na Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar

O primeiro a estabelecer critérios diagnósticos para FPIES foi Powell em 1978, que publicou um estudo realizado com 9 lactentes com idade inferior a 3 meses que apresentavam diarreia crônica com sangue, vômitos após o teste de provocação oral com leite e soja, sugerindo o que hoje é classificado como FPIES crônica (BAKER; SAMPSON, 2023; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022).

Em 1998, Sicherer et al. publicam um artigo expandindo os critérios diagnósticos de Powell incluindo crianças até 9 meses que apresentavam vômitos intensos e diarreia após o consumo de leite, soja, e pela primeira vez cita alimentos sólidos como: arroz e ervilha, relata a presença de FPIES múltipla a leite e soja, presença de reações agudas, reconhece que alguns pacientes podem apresentar anticorpos IgE positivo e recomenda que este diagnóstico seja realizado também em crianças mais velhas e a outros alimentos, sugerindo o que hoje é classificado como FPIES aguda (MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; SICHERER SCOTT H; EIGENMANN PHILIPPE A; SAMPSON HUGH A, 1998).

Leonard e Nowak-Węgrzyn em 2012 publicam um artigo de revisão confirmando a associação da FPIES a mais de um alimento (FPIES múltipla), cita 2 casos de FPIES associado ao leite materno e que a tolerância pode ocorrer mais cedo que se imaginava e propõe mais um critério diagnóstico: ocorrência de pelo menos 2 episódios (LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2012; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022).

Subsequentemente, Miceli Sopo et al., em 2013 citam em seu artigo de revisão que a FPIES pode apresentar gravidade diferente, relata a presença de letargia e palidez, confirma que leite e arroz são os alimentos mais associados a FPIES e expande a sua ocorrência até os 2 anos (MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; MICELI SOPO et al., 2013).

Logo após, em 2015, Leonard e Nowak-Węgrzyn sugerem que se retire o limite de idade e citam a FPIES como uma síndrome rara que acomete especialmente crianças, porém relata sua presença em adultos também. Relatam como principais alimentos: leite, soja, arroz, aveia, peixe e ovo e propõem que o diagnóstico seja realizado por critérios maiores e menores (LEONARD; NOWAK-WĘGRZYN, 2015; MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022).

Apesar dos sintomas da FPIES crônica terem sido primeiramente descritos na literatura em 1978, e os sintomas da FPIES aguda serem identificados apenas em 1986, somente a partir de 2017, com a publicação do consenso internacional e a recomendação de distinguir os dois tipos de fenótipos, é que as publicações começam a fazer essa diferenciação. Isso marca uma mudança significativa, deixando de tratar a FPIES de forma genérica, o que anteriormente dificultava muito a comparação de desfechos e a compreensão da história natural desta síndrome, conforme publicado até então. A publicação do primeiro Consenso Internacional para o diagnóstico e manejo da FPIES trouxe também a classificação da gravidade, padronizando as manifestações clínicas em um critério maior e nove critérios menores. Este consenso define que, para estabelecer o diagnóstico de FPIES, é necessária a presença de 1 critério maior e pelo menos 3 critérios menores (GRAHAM; CAUBET, 2022; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017).

Os critérios diagnósticos propostos pelo Consenso Internacional de FPIES foram:

- FPIES agudo:

Apresentar 1 critério maior e 3 ou mais critérios menores:

Critério maior:

- 1) Vômitos ocorrendo em um período de 1 a 4 horas após a ingestão de um alimento suspeito, com ausência de reação IgE mediada clássica, caracterizada por sintomas cutâneos ou respiratórios.

Critério menor:

- 1) Dois ou mais episódios de vômito repetitivo após ingestão do alimento suspeito.

- 2) Dois ou mais episódios de vômito repetitivo após ingestão de um alimento diferente.
- 3) Letargia extrema sem outra reação suspeita.
- 4) Palidez sem outra reação suspeita.
- 5) Precisar de atendimento em serviço de emergência.
- 6) Precisar de suporte endovenoso.
- 7) Diarreia em 24 horas (geralmente 5 a 10 horas).
- 8) Hipotensão.
- 9) Hipotermia.

NOTA: Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al. 2017

- FPIES crônico:

O critério diagnóstico é:

Resolução dos sintomas dias após a eliminação do alimento suspeito E recorrência dos sintomas quando o alimento é reintroduzido, acarretando vômitos (1 a 4 horas), diarreia em 24 horas (geralmente 5 a 10 horas).

NOTA: Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al. 2017

Após a publicação deste consenso, diversos estudos têm sugerido a existência de uma variedade de fenótipos na FPIES associados a diferentes hábitos alimentares, épocas de introdução alimentar, fatores socioeconômicos, geográficos e genéticos, os quais influenciam na gravidade das reações, no período de aquisição de tolerância e podem dificultar o reconhecimento e diagnóstico desta síndrome (LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017; VAZQUEZ-ORTIZ et al., 2017). Estes fatores, juntamente com a publicação de casos de FPIES em adultos e a identificação de novos sintomas associados a um padrão de manifestações clínicas diferente dos relatados anteriormente, têm suscitado

discussões sobre a eficácia dos critérios diagnósticos propostos no consenso para estabelecer o diagnóstico em todas as faixas etárias (MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021).

A maior limitação deste consenso é que os critérios maiores e menores são engessados e não conseguem identificar variações fenotípicas da FPIES como: a presença de febre na FPIES aguda em um estudo japonês (sintoma confirmado e reprodutível em TPO) e o fato de vômitos não serem um sintoma característico na FPIES do adulto e sim diarreia, dor abdominal e cólica (MATHEW; LEEDS; NOWAK-WĘGRZYN, 2022; VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021).

Diante do exposto, Vasquez Ortiz publicou um artigo em 2021 propondo alterações nos critérios diagnósticos visando aprimorar a precisão diagnóstica. Essas alterações incluíram a adição de três critérios menores e ajuste na pontuação de alguns sintomas. No entanto, a premissa fundamental de exigir pelo menos um critério maior e três pontos provenientes de critérios menores para o estabelecimento do diagnóstico foi mantida. O autor ressalta a importância de estudos futuros para avaliar se essa nova proposta proporciona uma maior acurácia no reconhecimento e diagnóstico desta síndrome (VAZQUEZ-ORTIZ; INFANTE, 2021).

CrITÉRIOS diagnÓsticos modificados propostos por Vázquez- Ortiz para FPIES Agudo*.

CrITÉrio Maior:	
VÔmito** ocorrendo em um perÍodo de 1 a 4 horas apÓs a ingestÃO do alimento suspeito, com ausÊncia de reaÇÃO IgE mediada clÁssica, caracterizada por sintomas cutÂneos e respiratÓrios.	
CrITÉrio Menor:	PontuaÇÃO
Dois ou mais episÓdios de vÔmitos** apÓs ingestÃO do mesmo alimento.	3
VÔmitos** repetitivos ocorrendo 1-4 horas apÓs consumir um alimento diferente.	1
Letargia extrema sem outra reaÇÃO suspeita.	1
Palidez acentuada sem outra reaÇÃO suspeita.	1
Necessidade de atendimento em serviÇo de emergÊncia sem outra reaÇÃO suspeita.	1
Necessidade de suporte endovenoso.	1
Diarreia dentro de 24 horas (geralmente 5-10 horas).	1
HipotensÃO.	2
Hipotermia.	2
Dor abdominal, incluindo cÓlica.	1
NÁusea (se nÃO houver vÔmito)	1
Aumento de neutrÓfilos >1500/ mm ³ com normalizaÇÃO em 24 horas.	1

FPIES, sÍndrome de enterocolite induzida por proteÍna alimentar.

*O critÉrio principal e 3 pontos provenientes dos critÉrios menores sÃO necessÁrios para fazer um diagnÓstico clÍnico de FPIES aguda.

** O vÔmito pode estar ausente em adultos. Entre os adultos, os sintomas intestinais, predominantemente cÓlicas abdominais, devem substituir o vÔmito nos critÉrios acima.

NOTA: Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al. 2017

2.5.2 Critérios diagnósticos na Proctocolite induzida por proteína alimentar

Em relação a FPIAP, até o momento não existem critérios específicos para estabelecer seu diagnóstico, sendo realizado a partir das informações da história clínica. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica – EAACI sugere que exista a presença:

- 1) Sangramento discreto nas fezes em lactentes saudáveis
- 2) Desaparecimento dos sintomas após a exclusão do alérgeno alimentar (bebê – caso receba fórmula e/ou materna, caso necessário, quando em aleitamento materno).
- 3) Recorrência dos sintomas após reintrodução do alérgeno na dieta
- 4) Exclusão de outras causas de sangramento nas fezes

NOTA: Adaptado de Caubet, 2017

2.5.3 Critérios diagnósticos na Enteropatia induzida por proteína alimentar

Presença de sintomas clínicos sugestivos (diarreia persistente, má absorção, distensão, dor abdominal, vômitos, anemia, hipoalbuminemia e comprometimento pondero - estatural em lactentes), associados a realização de biópsia, verificando a presença de hiperplasia de cripta moderada e aumento leve a moderado de linfócitos intraepiteliais e realização de TPO para confirmação diagnóstica. (CAUBET et al., 2017; MEYER et al., 2020; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021).

2.6 Incidência da alergia alimentar

Uma série de estudos de prevalência de alergia alimentar relatada pelos pais têm sido publicados mundialmente, citando valores que variam de 5,7% a 46,9% (GARGANO et al., 2021; GRABENHENRICH et al., 2020; GRIMSHAW et al., 2016; KAVALIŪNAS et al., 2012; LYONS et al., 2020; ONTIVEROS et al., 2016; SPOLIDORO et al., 2023a, 2023b). No Brasil, Gonçalves et al. observaram 23,5% em lactentes e 17,6% em pré-escolares, enquanto Correia et al. relataram uma prevalência de 11,41% em pré-escolares (GONÇALVES et al., 2016; GUIMARÃES et al., 2015; JOSÉ et al., 2022). Essa variação na prevalência não apenas reflete diferenças metodológicas e de critérios diagnósticos, mas também fatores genéticos, ambientais, culturais e dietéticos que podem influenciar a suscetibilidade e a expressão da alergia alimentar em diferentes contextos (GARGANO et al., 2021; JOSÉ et al., 2022). Poucos estudos relatam a incidência de alergia alimentar, o que dificulta o estabelecimento de comparações. Grimshaw et al. cita a incidência de AA relatada de 25,5% (GRIMSHAW et al., 2016)

Outro fator que contribui significativamente para as elevadas taxas de AA relatadas em comparação a AA diagnosticada é o fato de outras reações adversas a alimentos, como intolerâncias alimentares, serem frequentemente confundidas com sinais e sintomas de AA, resultando em um percentual elevado de AA percebida (MCBRIDE et al., 2012).

Spolidoro et al. compararam a prevalência e a frequência dos oito grandes grupos de alimentos na AA relatada na última década e observaram que ela não mudou consideravelmente, o que contrasta a hipótese de aumento dos casos de AA. No entanto, os autores enfatizam a importância de estar atento aos “novos alérgenos” ou “alérgenos emergentes”, como frutas (banana, maçã, morango, kiwi, pêssego, tomate), além de chocolate, carne vermelha e gergelim (SPOLIDORO et al., 2023b).

Poucos estudos no mundo avaliam a incidência de AA diagnosticada. Segundo GRIMSHAW et al., a incidência desta alergia foi de 5,0%, sendo 2,6% de AA IgE mediada e 2,4% a de AA não IgE mediada. A maioria dos estudos relatam a prevalência de AA, citando valores de 6 a 8% em crianças menores de 3 anos. No entanto, é importante ressaltar que muitos desses estudos excluem a AA não IgE mediada, sugerindo que sejam um evento raro (GRABENHENRICH et al., 2020; GRIMSHAW et al., 2016; LYONS et al., 2020; PETERS et al., 2021; RÖHRL et al., 2022; SPOLIDORO et al., 2023a, 2023b; WARREN; JIANG; GUPTA, 2020).

Um estudo transversal realizado em 2016 na cidade de Uberlândia detectou uma prevalência de AA de 1,9%, sendo 1,2% de AA IgE mediada e 0,7% de AA não IgE mediada em lactentes matriculados em escolas municipais (GONÇALVES et al., 2016; GUIMARÃES et al., 2015).

Em relação às principais síndromes da AA não IgE mediada, há escassez de estudos, sugerindo que essas condições possam estar sub diagnosticadas (BENSHOSHAN, 2020). Um estudo conduzido por Martin et al. avaliou a incidência de FPIAP e identificou os fatores associados ao seu desenvolvimento, encontrando uma incidência de 17%. (MARTIN et al., 2020) Por outro lado, Elizur et al. relataram uma incidência de 0,16% de FPIAP relacionada ao leite em crianças saudáveis, enquanto Xanthakos et al. observaram uma prevalência de 64% em pacientes com hematoquezia (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; ELIZUR et al., 2012; MENNINI et al., 2020; XANTHAKOS et al., 2005; VANDENPLAS et al., 2024).

Embora o estudo de Elizur tenha se concentrado especificamente na FPIAP induzida pelo leite, é improvável que esta seja a única responsável pela disparidade nas estimativas, uma vez que o leite representa a maioria dos casos de FPIAP (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; ELIZUR et al., 2012; MENNINI et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021).

Estudos em diversos países tem determinado a incidência e os padrões de manifestação da FPIES. Mehr et al. Conduziram um estudo na Austrália, observando uma incidência de 0,0154% de FPIES aguda em lactentes, destacando a significativa participação de alimentos como arroz, leite e ovo como desencadeantes. Eles também relacionaram a FPIES a múltiplos alimentos e seu início precoce, incluindo a FPIES a frutas e vegetais (MEHR et al., 2017; VANDENPLAS et al., 2024).

Nowak-Wegrzyn et al., em pesquisa realizada nos Estados Unidos, relataram a presença de FPIES em 0,5% das crianças (0 a 18 anos), 0,76% de lactentes e 0,22% dos adultos, sem, no entanto, esclarecer quais fenótipos estiveram presentes (NOWAK-WEGRZYN et al., 2019). Por sua vez. Alonso et al., na Espanha, observaram uma incidência de 0,7% de FPIES em lactentes e de 0,35% de FPIES relacionada ao leite de vaca, sendo predominantemente composta pelo fenótipo agudo associado a leite, peixe e ovo (ALONSO et al., 2019; VANDENPLAS et al., 2024).

Em outra perspectiva, Katz et al., em uma coorte israelense, relataram uma incidência de 0,35% de FPIES agudo associado exclusivamente ao leite de vaca em lactentes (KATZ et al., 2011). Enquanto isso, Sopo et al., na Itália, observaram uma prevalência de 19% de FPIES aguda, principalmente associada ao leite, peixe e arroz (SOPO et al., 2012).

Na coorte de crianças nascidas na Filadélfia, Ruffner et al. identificaram uma incidência de 0,17% de FPIES, em geral, abrangendo os fenótipos agudo e crônico, associados a leite, frutas e soja (RUFFNER et al., 2020).

2.7 Município de Uberlândia

Uberlândia é um município localizado no interior do estado de Minas Gerais, na região Sudeste do Brasil, em uma área conhecida como Triângulo

Mineiro. Com uma população de 713.224 habitantes, conforme o último censo de 2022 do IBGE, é considerado o segundo município mais populoso de Minas Gerais (BRASIL., 2020a)

A rede de saúde em Uberlândia é composta por unidades de atendimento primário, hospitais e clínicas especializadas, tanto públicas quanto privadas. O Sistema Único de Saúde (SUS) na cidade conta com diversas Unidades Básicas de Saúde (UBS) distribuídas pelos bairros, garantindo atendimento primário à população.

A cidade possui dois hospitais públicos que oferecem atendimentos de alta complexidade e serviços obstétricos: o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e o Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro (HMMDOLC).

Além disso, Uberlândia conta com uma rede de oito hospitais privados, dos quais cinco oferecem atendimento obstétrico. Em 2019, de acordo com os dados do DATASUS, a cidade registrou 9.676 nascidos vivos (BRASIL., 2020b).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar a incidência das AA não IgE mediadas em lactentes nascidos em hospitais públicos de Uberlândia, MG.

3.2 Objetivos específicos

Descrever o perfil clínico e epidemiológico das AA não IgE mediadas em lactentes.

MÉTODOS

3.3 Participantes

3.3.1 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (CEP/UFU número: 93364318.3.0000.5152). Os responsáveis legais pelos participantes assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 1, 2 e 3).

3.3.2 Casuística

Foram convidadas a participar deste estudo todas as crianças nascidas em dois hospitais públicos da cidade de Uberlândia: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC – UFU) e o Hospital e Maternidade Municipal Dr. Odelmo Leão Carneiro, durante o período de fevereiro de 2019 a março de 2020.

3.3.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão compreenderam crianças nascidas nos hospitais da rede pública de saúde, vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), com idade gestacional superior a 34 semanas, e APGAR maior do que 7 aos cinco minutos do nascimento, cujas mães tinham idade superior a 19 anos e estavam presentes no leito no momento da entrevista.

3.3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os recém-nascidos que, após o parto, necessitaram de acompanhamento em berçário ou unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal.

3.3.5 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte de crianças nascidas em dois hospitais públicos de Uberlândia, que correspondem à totalidade dos hospitais públicos da cidade, acompanhadas longitudinalmente por 3 anos por meio de ligações telefônicas. Este estudo apresenta os dados de um dos braços dessa coorte, focando em lactentes (com idade até 24 meses). A coleta de dados foi planejada em três etapas. A primeira etapa ocorreu presencialmente no hospital após o nascimento, enquanto a segunda etapa consistiu em contatos anuais subsequentes por meio de ligação telefônica. Caso os pais relatassem sintomas sugestivos de AA durante a entrevista telefônica, eram convidados a participar da terceira etapa, que incluía consulta e realização de exames, se necessário.

Na primeira fase, foram coletados dados como tipo de parto, aleitamento materno (AM), uso de fórmula infantil e presença de atopia familiar (asma, rinite, dermatite atópica e AA nos pais e irmãos dos mesmos pais) (Apêndice D). A segunda etapa consistiu em entrevistas telefônicas com aplicação de um questionário semiestruturado para coletar informações sobre duração do AM, uso de fórmulas infantis, descontinuidade do seu uso no primeiro mês de vida, época de introdução alimentar e sintomas de AA (Apêndice E).

A terceira fase ocorreu durante o período de lockdown da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, e por isso foi realizada uma teleconsulta com aplicação de um questionário desenvolvido para triagem de reações adversas a alimentos e alergia alimentar (LYRA et al., 2013). Esse questionário avaliou o

alimento suspeito, o tempo decorrido após o consumo até as reações, os sintomas, a reciprocidade das reações, a idade da criança no primeiro episódio e na última reação, o número de episódios, o tempo decorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico, a realização de exames, o período de exclusão alimentar materna e infantil, a necessidade de atendimento em serviço de urgência e emergência e a realização de teste de provocação oral (TPO) (Apêndice F).

3.3.6 Teste de Provocação Oral e reintrodução alimentar domiciliar

Os critérios para realização do TPO no estudo incluem: participantes com suspeita de FPIES aguda e crônica que apresentaram história clínica compatível, melhora dos sintomas mediante a exclusão alimentar e reciprocidade de reação com sintomas agudos na reintrodução do alérgeno, sendo dispensados de realizar o TPO se a última reação for recente (período menor que 12 meses) devido ao risco inerente ao teste.

Em virtude do lockdown decorrente da pandemia ocasionada pelo vírus SARS-COV-2, não foi possível convidar os lactentes com suspeita de proctocolite para consulta presencial e realização de prick test para realização de reintrodução alimentar domiciliar. Portanto, crianças com acompanhamento médico externo ao HC-UFU, que já haviam realizado este teste em domicílio registrado em prontuário, tiveram seu diagnóstico confirmado. Por outro lado, lactentes com história clínica compatível, seguida de melhora dos sintomas com a exclusão do alérgeno e recorrência dos sintomas relatados pelos pais, tiveram o diagnóstico de FPIAP presumível.

Pacientes com sintomas sugestivos de alergia alimentar (AA), mas sem correlação com a ingestão de alimentos, e aqueles com sintomas funcionais que não realizaram exclusão dietética e apresentaram melhora espontânea, não foram considerados suspeitos de AA.

3.3.7 Diagnóstico da alergia alimentar não IgE mediada

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

Critérios para diagnóstico de FPIES

Apresentar 1 critério maior e 3 ou mais critérios menores:

FPIES agudo:

Critério maior:

Presença de vômitos que ocorrem de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito, com ausência de reação IgE mediada clássica, apresentando sintomas cutâneos ou respiratórios.

Critério menor:

- 1) Dois ou mais episódios de vômito repetitivo após a ingestão do alimento suspeito.
- 2) Dois ou mais episódios de vômito repetitivo após a ingestão de alimentos diferentes.
- 3) Letargia extrema.
- 4) Palidez.
- 5) Necessidade de comparecer a um serviço de emergência.
- 6) Necessidade de suporte endovenoso.
- 7) Diarreia em 24 horas (geralmente 5 a 10 horas).
- 8) Hipotensão.
- 9) Hipotermia.

NOTA: Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al. 2017

FPIES crônico:

Não existem critérios estabelecidos para o diagnóstico da FPIES crônica. O critério mais importante é:

Resolução dos sintomas dias após a eliminação do alimento suspeito e recorrência dos sintomas quando o alimento é reintroduzido, resultando em vômitos (1 a 4 horas) e diarreia em 24 horas (geralmente 5 a 10 horas).

NOTA: Adaptado de Nowak-Wegrzyn et al. 2017

Crterios diagnsticos na proctocolite:

Até o momento, não existem critérios específicos para estabelecer o diagnóstico de FPIAP. O diagnóstico é realizado com base nas informações da história clínica. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica – EAACI sugere que os seguintes critérios estejam presentes:

- 1) Presença de sangramento discreto nas fezes em lactentes saudáveis.
- 2) Desaparecimento dos sintomas após a exclusão do alérgeno alimentar (bebê, no caso de receber fórmula e/ou materna, caso necessário, durante o aleitamento materno).
- 3) Recorrência dos sintomas após a reintrodução do alérgeno na dieta.
- 4) Exclusão de outras causas de sangramento nas fezes.

NOTA: Adaptado de Caubet et al., 2017

3.3.8 Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva e analítica dos dados, aplicando o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Witney para as variáveis numéricas não paramétricas, com um nível de significância de 5 por cento. As análises foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism 9.0.1 (La Jolla, California, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos participantes

No período de fevereiro de 2019 a março de 2020, nasceram 11.210 bebês na cidade de Uberlândia. Desses, 4.852 (43,2%) nasceram em hospitais particulares e 6.358 (56,7%) em hospitais públicos. Dos 6.358 bebês nascidos pelo SUS, 3.373 preencheram os critérios de inclusão. Entre eles, 2099 famílias mantiveram contato telefônico após 12 meses, e 153 (7,2%) dos responsáveis relataram sintomas sugestivos de AA em seus filhos, sendo então convidados a passar por consulta para confirmação diagnóstica. (Figurra 1).

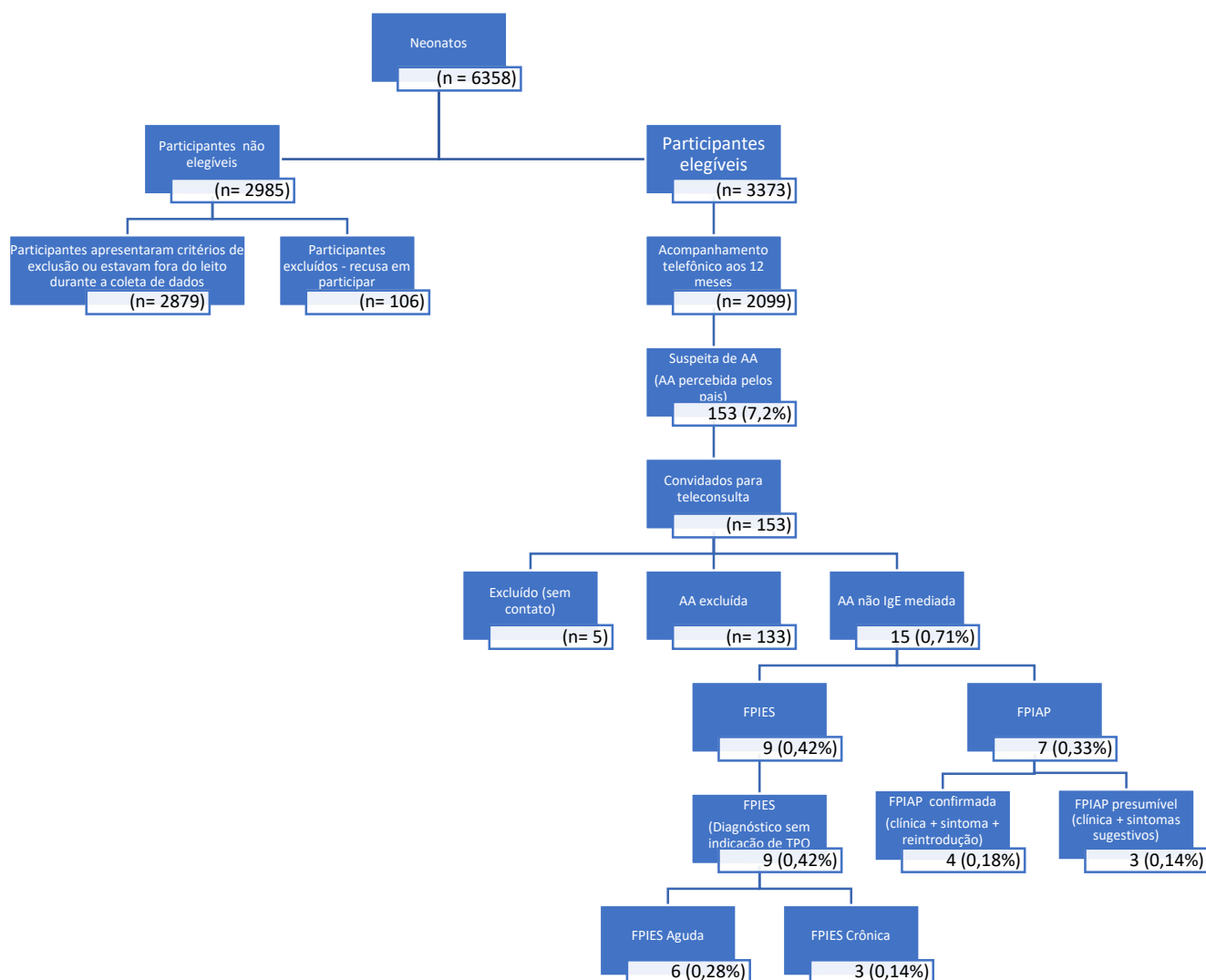


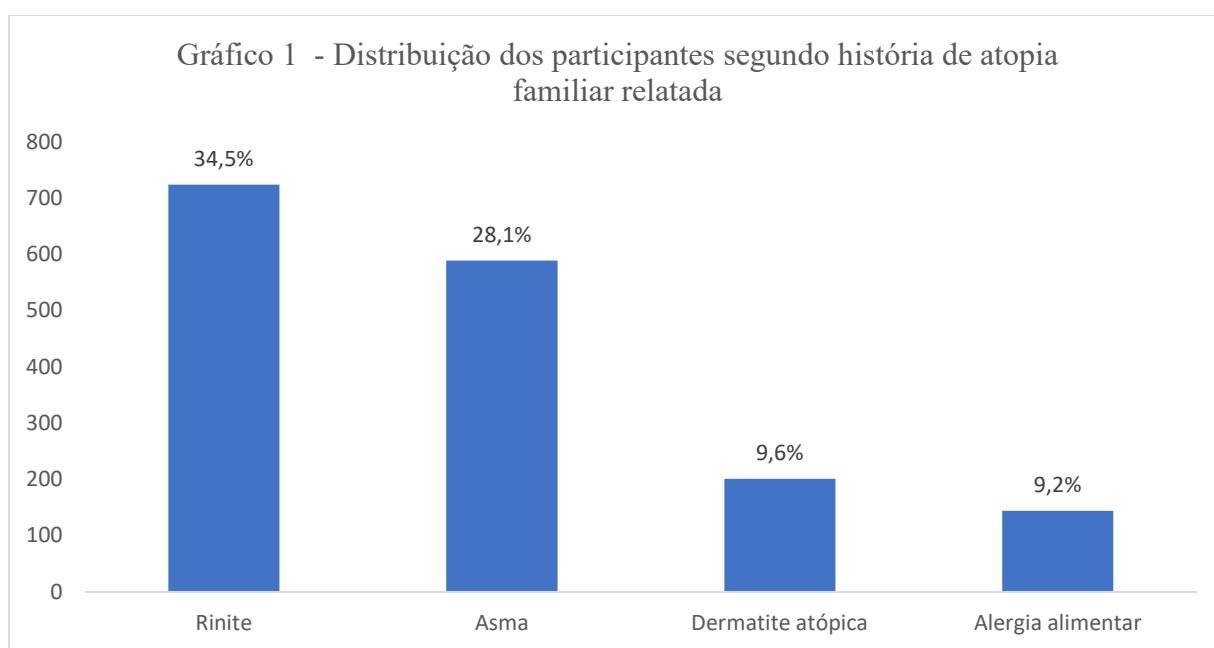
Figura 1 – Fluxograma do estudo de coorte de nascimento dos hospitais públicos de Uberlândia – Brasil, mostrando as etapas da triagem até o diagnóstico final de AA não IgE mediada e sua incidência.

AA, alergia alimentar; IgE, imunoglobulina E; FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; FPIAP, proctocolite induzida por proteína alimentar; n, número.

Fonte: GONCALVES, 2024

Entre os participantes do estudo, 50,2% eram do sexo feminino e 55,5% nasceram por parto cesárea.

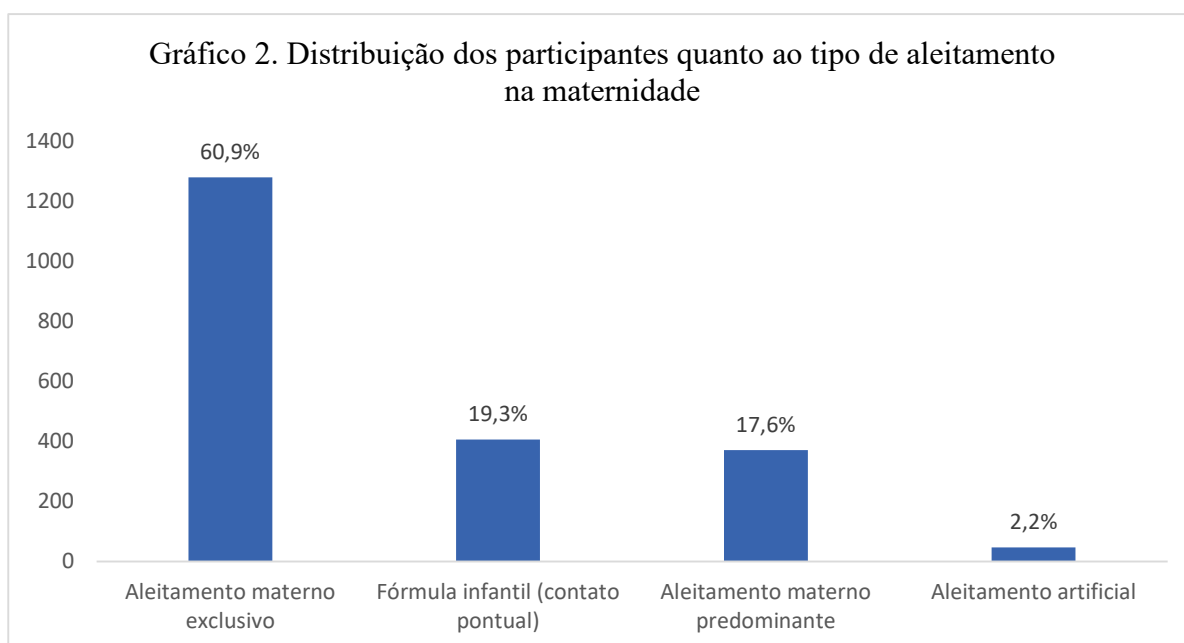
A história familiar de atopia foi relatada predominantemente pelas mães em 1148 (54,7%) das famílias. A principal doença alérgica citada foi a rinite em 724 (34,5%), seguida pela asma em 589 (28,1%), dermatite atópica em 201 (9,6%) e alergia alimentar em 194 (9,2%), conforme demonstrado no Gráfico 1.



Fonte: GONCALVES, 2024

5.1.1 Distribuição dos participantes quanto ao tipo de aleitamento na maternidade

Após o parto, dos 2099 participantes, 1278 (60,9%) tiveram aleitamento materno exclusivo, 405 (19,3%) receberam fórmula infantil de forma pontual até a descida do leite materno, 370 (17,6%) tiveram aleitamento materno predominante e 46 (2,2%) receberam aleitamento artificial exclusivo apenas, conforme demonstrado no Gráfico 2.

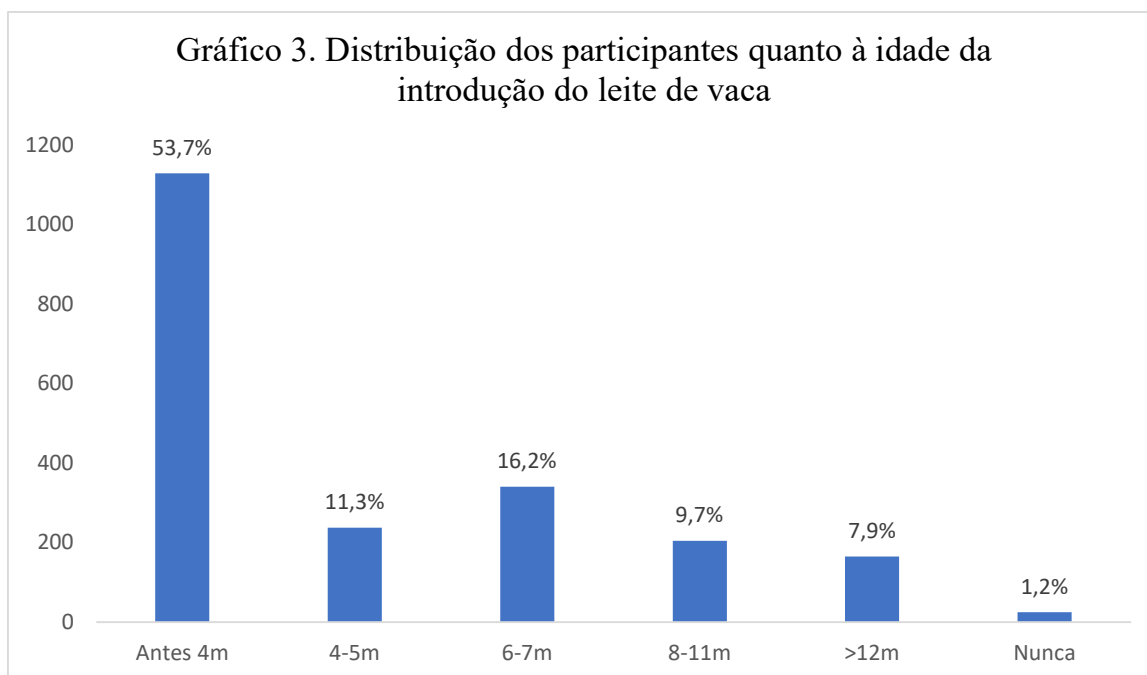


Fonte: GONÇALVES, 2024

5.1.2 Distribuição dos participantes quanto à idade de introdução do leite de vaca

Do total de 2099 neonatos que mantiveram acompanhamento aos 12 meses, 1128 (53,7%) introduziram leite de vaca antes dos 4 meses, 237 (11,3%) entre 4 e 5 meses, 340 (16,2%) entre 6 e 7 meses, 204 (9,7%) entre 8 e 11 meses, 165

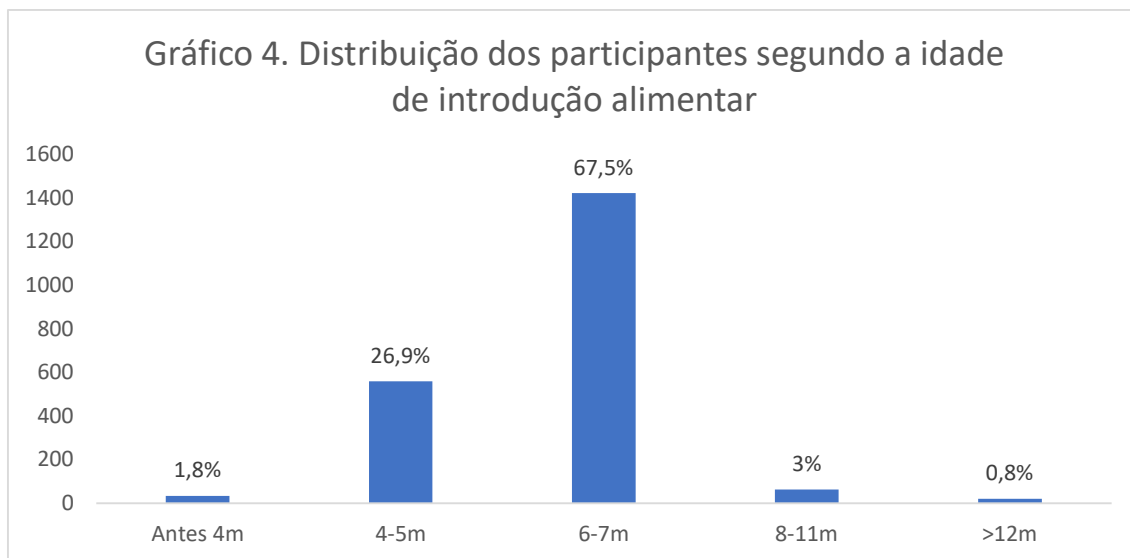
(7,9%) acima de 12 meses, e 25 (1,2%) nunca haviam introduzido leite de vaca, conforme Gráfico 3.



Fonte: GONÇALVES, 2024

5.1.3 Distribuição dos participantes quanto à idade de introdução alimentar

A mediana da idade de introdução alimentar foi de 6 meses (3,0-24,0). Dos 2099 participantes, 37 (1,8%) introduziram a alimentação complementar antes dos 4 meses, 564 (26,9%) entre 4 e 5 meses, 1418 (67,5%) entre 6 e 7 meses, 63 (3%) entre 8 e 11 meses, e 17 (0,8%) após 12 meses, conforme demonstrado no Gráfico 4.



Fonte: GONÇALVES, 2024

5.2 Alergia alimentar relatada pelos pais

Dos 2099 lactentes acompanhados por meio de entrevistas telefônicas aos 12 meses, 153 (7,2%) apresentaram sintomas sugestivos de alergia alimentar segundo relato dos pais.

Com relação aos alimentos associados a esses sintomas, houve predominância do leite de vaca com 47 (30,9%), seguido por frutas com 31 (20,4%), sendo a banana a mais frequentemente associada com 12 (7,9%), ovo com 17 (11,2%), peixe com 8 (5,3%), amendoim com 5 (3,3%), enquanto alimentos tradicionalmente considerados alergênicos, como soja com 2 (1,3%), milho com 2 (1,3%) e camarão com 1 (0,6%), foram raramente associados.

Tabela 1. Distribuição dos alimentos mais citados na alergia alimentar relatada pelos responsáveis dos lactentes em entrevista telefônica.

(Continua)

Alimento	Percentual de lactentes com reação suspeita de AA relatada pelos responsáveis	
	N	(%)
Leite de vaca	47	30,9
Fruta	31	20,4
Ovo	17	11,2
Banana	12	7,9
Peixe	8	5,3
Carne suína	6	3,9
Corante	6	3,9
Tomate	6	3,9
Amendoim	5	3,3
Laranja	4	2,6
Abacaxi	4	2,6
Uva	3	2,0
Soja	2	1,3
Mamão	2	1,3
Mexerica	2	1,3
Maçã	2	1,3
Milho	2	1,3
Camarão	1	0,6
Abacate	1	0,6
Acerola	1	0,6
Damasco	1	0,6
Kiwi	1	0,6

Tabela 1. Distribuição dos alimentos mais citados na alergia alimentar relatada pelos responsáveis dos lactentes em entrevista telefônica.

(Conclusão)

Alimento	Percentual de lactentes com reação suspeita de AA relatada pelos responsáveis	
	N	(%)
Manga	1	0,6
Melancia	1	0,6
Morango	1	0,6
Pera	1	0,6
Cará	1	0,6
Beterraba	1	0,6
Repolho	1	0,6
Chocolate	1	0,6

Fonte: GONÇALVES, 2024

5.3 Incidência de alergia alimentar não IgE mediada

Dos 2099 lactentes acompanhados por entrevista telefônica aos 12 meses, 153 apresentaram sintomas sugestivos de alergia alimentar segundo relato dos pais. Destes, 15 (0,71%) tiveram o diagnóstico de AA não IgE mediada, dentre eles 9 (0,42%) foram identificados com FPIES, sendo 6 (0,28%) com FPIES agudo, 3 (0,14%) com FPIES crônico e 7 (0,33%) com FPIAP. Nenhum caso de FPE foi observado. As características clínicas por tipo de reação alérgica são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com alergia alimentar não IgE mediada da coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia – Brasil.

	FPIES		FPIAP	
	n = 9 (56,2%)		n = 7 (43,7%)	
	FPIES Aguda	FPIES Crônico	FPIAP	
	n = 6 (37,5%)	n = 3 (18,7%)	n = 7 (43,7%)	
	Frutas	Leite	Leite	Leite
	n = 4 (66,6%)	n = 2 (33,3%)	n = 3 (100%)	n = 7 (100%)
Sexo, n (%)				
Masculino	3 (75)	1 (50)	0 (0)	3 (42,8)
Feminino	1 (25)	1 (50)	3 (100)	4 (57,1)
Tipo de parto				
Cesárea	2 (50)	0 (0)	3 (100)	6 (85,7)
Normal	2 (50)	2 (100)	0 (0)	1 (14,2)
História familiar de atopia	2 (50)	2 (100)	3 (100)	6 (85,7)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; FPIAP, proctocolite induzida por proteína alimentar; n, número
 Fonte: GONCALVES, 2014

As características individuais das 15 crianças são demonstradas na Tabela 3. Apenas uma criança apresentou dois tipos de reações alérgicas (FPIES e FPIAP) a alimentos diferentes, totalizando 16 reações.

Tabela 3. Características clínicas individuais dos pacientes com alergia alimentar não mediada por IgE da coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia – Brasil.

Paciente	Sexo	Tipo de parto	Uso de fórmula no hospital	Interrupção da fórmula no primeiro mês	Tipo de reação não mediada por IgE	Alimento	Introdução do LV (m)	Introdução alimentar (m)	Primeira reação (m)	Diagnóstico (m)	Atraso no diagnóstico (m)	Última reação (m)	Número de reações antes do diagnóstico	Exclusão dietética materna (m)	Exclusão dietética da criança (m)	Tolerância (m)	Aleitamento materno (m)	Sintomas	Curso clínico
1	M	Cesárea	Sim	Sim	FPIES Agudo + FPIAP	FPIES: banana FPIAP: LV	0	6	FPIES: 6 FPIAP: 0,5	FPIES: 15 FPIAP: 3	FPIES: 9 FPIAP: 2,5	FPIES: 15 FPIAP: 6	FPIES: 4	FPIES: 0 FPIAP: 7	FPIES: 12 FPIAP: 7	FPIES: 18 FPIAP: 8	8	FPIES: L, V, DI FPIAP: DI,SF,MF,DA	FPIES aguda resolvida - FPIAP resolvida
2	M	Normal	Não	Não	FPIES Agudo	Melancia	4	4	12	15	3	24	4	0	NC	NC	23	L,V,DE,H	FPIES Persistente
3	M	Normal	Sim	Sim	FPIES Agudo	Banana	0	6	6	8	2	16	4	0	NC	NC	11	L,V,P	FPIES Persistente
4	F	Cesárea	Sim	Não	FPIES Agudo	Banana	0	6	6	7	1	22	3	0	NC	NC	18	L,V,DE,H	FPIES Persistente
5	F	Normal	Não	Não	FPIES Agudo	LV	1	1	1	2,5	1,5	13	3	0	13,5	16	16	L,V,DE,H,DA	FPIES aguda resolvida
6	M	Normal	Não	Não	FPIES Agudo	LV	3	3	3	7	4	10	3	0	18	22	19	L,V,DI	FPIES aguda resolvida
7	F	Cesárea	Sim	Sim	FPIES Crônico	LV	0	6	0,23	4	3,76	9	-	0	11	12	0,23	V,DI,BP	FPIES crônico resolvido
8	F	Cesárea	Sim	Sim	FPIES Crônico	LV	0	6	1,33	3	1,67	20	-	19	20	22	24	V,DI,BP, A	FPIES crônico resolvido
9	F	Cesárea	Sim	Sim	FPIES Crônico	LV	0	6	1,5	3	1,5	18	-	9	22	24	11	V,DI,BP,SF	FPIES crônico resolvido
10	M	Cesárea	Não	Não	FPIAP	LV	4	6	4	6	2	12*	-	11	11	16	16	DI,SF,MF,C,A	FPIAP resolvida
11	F	Cesárea	Sim	Sim	FPIAP	LV	0	6	2	2,5	0,5	6	-	7,5	7,5	10	24	DI,SF,MF	FPIAP resolvida
12	M	Cesárea	Sim	Sim	FPIAP	LV	0	4	1	2	1	8	-	10	10,5	12	12	DI,SF,MF	FPIAP resolvida
13	F	Cesárea	Não	Não	FPIAP	LV	4	6	4	5	1	24*	-	2	NC	NC	7	DI,SF,MF,DA,C,A	FPIAP Persistente
14	F	Cesárea	Sim	Sim	FPIAP	LV	0	6	2	3	1	15*	-	15	15,5	18	18	DI,SF,MF,DA,C,A	FPIAP resolvida
15	F	Normal	Não	Não	FPIAP	LV	18	6	0,23	1	0,77	8	-	16	17	18	24	DI,SF,MF,DA,C,A	FPIAP resolvida

M, masculino; F, feminino; FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; FPIAP, proctocolite induzida por proteína alimentar; NC, não consome; L, letargia; V, vômito; DI, diarreia; SF, sangue nas fezes; MF, muco nas fezes; DA, dor abdominal; C, cólica; DE, desidratação; H, hospitalização; BP, baixo peso; A, assadura; m meses.
Fonte: GONCALVES, 2014

5.3.1 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar

A FPIES esteve presente em 9 (56,25%) das crianças sendo considerada a principal reação da AA não IgE mediada. Observou-se em 2 fenótipos: agudo, com 6 (37,5%) casos, e crônico, com 3 (18,75%).

A FPIES foi exclusivamente associada ao consumo de leite e frutas, e nenhuma criança apresentou FPIES a múltiplos alimentos.

5.3.1.1 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar: fenótipo agudo

Neste estudo, em todos os casos (6), a FPIES aguda esteve associada a exposições de consumo esporádico, e sua gravidade foi relatada pelos pais como sendo pior quanto maior a oferta do alérgeno.

A FPIES esteve associada exclusivamente ao consumo de leite e frutas, e nenhuma criança manifestou essa reação a múltiplos alimentos. Todos os lactentes apresentaram sua forma típica, com valores de IgE/prick test negativos.

5.3.1.1.1 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda ao leite

Um terço dos casos (2) de FPIES aguda foi associado ao leite. Os lactentes estavam em aleitamento materno e mantiveram até os 17,5 meses. Nenhuma criança recebeu fórmula infantil no hospital, e a introdução do leite de vaca na dieta ocorreu de forma esporádica, em média aos 2 meses. Desde o primeiro contato, a proteína do leite desencadeou a reação, como descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda à leite na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

FPIES Agudo à leite (n=2)	
Alimentação	
Recebeu fórmula infantil no hospital	0 (0)
Interrompeu o uso da fórmula em 30 dias	0 (0)
Duração do AM	17,5 (16-19)
Introdução do LV (m)	2 (1-3)
Introdução alimentar (m)	5,75 (5,5-6)
Alérgeno alimentar	
Leite de vaca	2 (100)
Acompanhamento nutricional	0 (0)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número
 Fonte: GONCALVES, 2014

O tempo decorrido entre a primeira reação e o diagnóstico foi de 2,75 meses, e os lactentes experimentaram 3 episódios de reação antes do diagnóstico, conforme apresentado na Tabela 5.

Na tabela 5 também estão registrados os aspectos relacionados às manifestações clínicas. Os principais sintomas observados foram vômito e letargia 2 (100%), seguido por desidratação, palidez, diarreia e dor abdominal, ocorrendo em metade das crianças. Uma criança (50%) apresentou reações graves que necessitaram de atendimento em serviço de urgência e emergência.

A exclusão dietética foi realizada exclusivamente pelos lactentes, e aos 22 meses todos eles já toleravam e voltaram a consumir leite habitualmente. Nenhuma criança recebeu acompanhamento nutricional durante todo o período.

Tabela 5. Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda à leite na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

FPIES Agudo à leite (n=2)	
Diagnóstico	
Idade no primeiro episódio (m)	2 (1-3)
Diagnóstico (m)	4,75 (2,5-7)
Atraso no diagnóstico (m)	2,75 (1,5-4)
Último episódio (m)	11,5 (10-13)
Sintomas	
Vômitos	2 (100)
Diarreia	1 (50)
Palidez	1 (50)
Letargia	2 (100)
Desidratação	1 (50)
Atendimento em serviço de emergência	1 (50)
Baixo ganho ponderal	0 (0)
Dor abdominal	1 (50)
Sangue nas fezes	0 (0)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

Fonte: GONCALVES, 2014

5.3.1.1.2 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a alimentos sólidos

A FPIES associada a alimentos sólidos foi identificada em 4 crianças (66,6%). Ainda na maternidade, 3 delas (75%) receberam fórmula infantil, e até os 4 meses de idade, todas as crianças já haviam sido expostas a proteína do leite. O aleitamento materno teve duração média 15 meses. A introdução alimentar

ocorreu, em média, aos 5,5 meses de idade, sendo a banana o primeiro alimento oferecido a todas as crianças.

A FPIES a sólidos esteve associada exclusivamente a frutas, sendo a banana o principal alimento em 3 casos (75%), seguida pela melancia em 1 caso (25%). A primeira reação ocorreu nos 2 primeiros contatos com o alimento, em média aos 7,5 meses de idade, conforme descrito na Tabela 6.

Tabela 6. Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda à alimentos sólidos na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

FPIES Agudo a alimentos sólidos (n=4)	
Alimentação	
Recebeu fórmula infantil no hospital	3 (75)
Interrompeu o uso da fórmula em 30 dias	2 (50)
Duração do AM	15 (8-23)
Introdução do LV (m)	1 (0-4)
Introdução alimentar (m)	5,5 (4-6)
Alérgeno alimentar	
Banana	3 (75)
Melancia	1 (25)
Acompanhamento nutricional	1 (25)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

Fonte: GONCALVES, 2014

O intervalo entre a primeira reação e o diagnóstico foi de 3,75 meses, e 75% das crianças apresentaram 4 episódios de reação antes do diagnóstico.

Os principais sintomas observados foram vômito e letargia, ambos presentes em 2 (100%) dos casos, seguidos por desidratação, palidez e diarreia, que ocorreram em 25% das crianças, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7. Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar aguda a alimentos sólidos na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

FPIES Agudo a alimentos sólidos (n=4)	
Diagnóstico	
Idade no primeiro episódio (m)	7,5 (6-12)
Diagnóstico (m)	11,25 (7-15)
Atraso no diagnóstico (m)	3,75 (1-9)
Último episódio (m)	19,25 (15-24)
Sintomas	
Vômitos	4 (100)
Diarreia	1 (25)
Palidez	1 (25)
Letargia	4 (100)
Desidratação	1 (25)
Atendimento em serviço de emergência	2 (50)
Baixo ganho ponderal	0 (0)
Dor abdominal	0 (0)
Sangue nas fezes	0 (0)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

Fonte: GONCALVES, 2014

Reações graves que requereram atendimento em serviço de urgência e emergência foram observadas em 2 crianças (50%).

A exclusão dietética foi realizada apenas pelas crianças, e aos 24 meses, apenas 1 delas (25%) voltou a consumir o alérgeno. Somente 1 criança recebeu orientação nutricional durante todo o período.

5.3.1.2 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar: Fenótipo crônico

A FPIES crônica esteve presente em 3 (20%) dos lactentes, associada exclusivamente à exposição diária à proteína do leite de vaca por meio do consumo de fórmula infantil.

Todas as crianças receberam fórmula infantil ainda na maternidade e interromperam seu uso no primeiro mês de vida. A duração do aleitamento materno foi de 17,5 meses em média. A introdução alimentar ocorreu aos 6 meses, conforme descrito na Tabela 8.

Tabela 8. Características relacionadas à alimentação em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar crônica na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

	FPIES Crônica (n=3)
Alimentação	
Recebeu fórmula infantil no hospital	3 (100)
Interrompeu o uso da fórmula em 30 dias	3 (100)
Duração do AM	17,5 (0,23-24)
Introdução do LV (m)	0
Introdução alimentar (m)	6
Alérgeno alimentar	
Leite de vaca	3 (100)
Acompanhamento nutricional	0 (0)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

Fonte: GONCALVES, 2014

A primeira reação ocorreu com 1 mês de vida em média, e o tempo entre a primeira reação e o diagnóstico foi de 2,64 meses. Os principais sintomas observados foram vômito, diarreia e baixo ganho de peso, presentes em 3 crianças (100%), sendo que apenas 1 criança apresentou sangue nas fezes. Nenhuma criança teve reações graves, conforme demonstrado na Tabela 9.

A exclusão dietética foi realizada pelo binômio mãe-filho em 2 casos (66,6%), com duração média da exclusão materna de 9,3 meses e da criança de 17,6 meses. Todas as crianças voltaram a consumir o leite habitualmente sem reação até os 24 meses. Nenhuma criança recebeu orientação nutricional durante todo o período.

Curiosamente, todas as crianças tinham história familiar de atopia, nasceram do sexo feminino por parto cesárea, receberam fórmula infantil na maternidade e interromperam seu uso no primeiro mês de vida.

Tabela 9. Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas em pacientes com síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar crônica na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

FPIES Crônica (n=3)	
Diagnóstico	
Idade no primeiro episódio (m)	1,02 (0,23-1,5)
Diagnóstico (m)	3,33 (3-4)
Atraso no diagnóstico (m)	2,64 (1,5-3,76)
Último episódio (m)	15,6 (9-20)
Sintomas	
Vômitos	3 (100)
Diarreia	3 (100)
Palidez	0 (0)
Letargia	0 (0)
Desidratação	0 (0)
Atendimento em serviço de emergência	0 (0)
Sangue nas fezes	1(33,3)
Baixo ganho ponderal	3 (100)
Dor abdominal	0 (0)

FPIES, síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

*sangue nas fezes relatado, não diagnosticado por médico.

Fonte: GONCALVES, 2014

5.3.2 Proctocolite induzida por proteína alimentar

Responsável por 7 (43,7%) das reações não IgE mediadas neste estudo, a FPIAP foi associada exclusivamente ao consumo contínuo da proteína do leite de vaca. No momento do diagnóstico, 14,2% dos lactentes estavam em aleitamento materno exclusivo (AME) e 85,7% estavam em aleitamento materno

predominante (AMP). O aleitamento materno perdurou em média por 15,5 meses, conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10. Características relacionadas à alimentação em pacientes com proctocolite induzida por proteína alimentar na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

	FPIAP (n=7)
Alimentação	
Recebeu fórmula infantil no hospital	4 (57,1)
Interrompeu o uso da fórmula em 30 dias	4 (57,1)
Duração do AM	15,5 (7-24)
Introdução do LV (m)	3,71 (0-18)
Introdução alimentar (m)	5,71 (4-6)
Alérgeno alimentar	
Leite de vaca	7 (100)
Acompanhamento nutricional	
	1 (14,2)

FPIAP, proctocolite induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

Fonte: GONCALVES, 2014

O consumo de fórmula infantil na maternidade, bem como sua interrupção nos primeiros 30 dias de vida, ocorreu em 57,1% das crianças. A introdução do leite de vaca e dos alimentos sólidos ocorreu aos 3,7 e 5,7 meses, respectivamente.

A idade média de início de sintomas foi de 1,9 meses, e após 1,2 meses da primeira reação, o diagnóstico foi estabelecido. Todas as crianças apresentaram valores negativos nos testes de IgE/prick.

Os principais sintomas observados foram: diarreia com a presença de sangue e muco nas fezes em 7 (100%) das crianças, seguidos por dor abdominal, cólica e assadura persistente em 4 (57,1%), conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11. Aspectos do diagnóstico e manifestações clínicas dos pacientes com proctocolite induzida por proteína alimentar na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

	FPIAP (n=7)
Diagnóstico	
Idade no primeiro episódio (m)	1,96 (0,23-4)
Diagnóstico (m)	3,21 (1-6)
Atraso no diagnóstico (m)	1,25 (0,5-2,5)
Último episódio (m)	11,8 (6-24)*
Sintomas	
Diarreia	7 (100)
Sangue nas fezes	7 (100)
Muco nas fezes	7 (100)
Dor abdominal	4 (57,1)
Cólica	4 (57,1)
Assadura persistente	4 (57,1)
Baixo ganho ponderal	0 (0)

FPIAP, proctocolite induzida por proteína alimentar; m, meses; n, número

*sangue nas fezes relatado, não diagnosticado por médico.

Fonte: GONCALVES, 2014

Todas as mães e crianças realizaram a exclusão dietética de leite de vaca, com uma duração média de exclusão de 9,8 e 11,4 meses, respectivamente. O leite voltou a ser consumido habitualmente por 42,8% das crianças até os 12 meses e por 85,7% das crianças até os 18 meses. Uma criança ainda não consumia leite aos 24 meses. Apenas 1 criança recebeu orientação nutricional durante todo o período.

5.4 Alergia alimentar não IgE mediada à proteína do leite de vaca

Dos 2099 lactentes acompanhados aos 12 meses, 15 foram diagnosticados com AA. Destes, 12 (80%) apresentaram APLV. A incidência de alergia alimentar a proteína do leite de vaca não IgE mediada foi de 0,57%.

Dois terços das crianças eram do sexo feminino, e 9 (75%) nasceram por parto cesárea. O nascimento por cesariana representou um fator de risco em relação ao parto normal para o desenvolvimento de APLV (OR: 3,0706, 95% IC: 1,089 – 12,63, P = 0,0423), conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12. Comparação das características das crianças segundo a presença de APLV não IgE mediada na coorte de nascimento de hospitais públicos de Uberlândia, Brasil.

	APLV n=12 (0,6%)	Controle n=2087 (99,4%)	OR	IC	p
Gênero, n (%)^a			1,994	0,5822 – 5,981	0,3863
Masculino	4 (33,3)	1042 (49,9)			
Feminino	8 (66,6)	1045 (50,1)			
Tipo de parto^a			3,706	1,089 - 12,63	0,0423*
Cesárea	9 (75)	1157 (55,4)			
Normal	3 (25)	930 (44,6)			
História familiar de atopia^a	11 (91,7)	1137 (54,5)	9,191	1,412 - 99,39	0,0088*
Asma ^a	7 (58,3)	582 (27,9)	3,620	1,277 - 10,09	0,0456*
Rinite ^a	8 (66,7)	716 (34,3)	3,830	1,117 - 11,48	0,0291*
Dermatite atópica ^a	3 (25)	198 (9,5)	3,180	0,9187 - 11,53	0,0997
Alergia Alimentar ^a	2 (16,7)	192 (9,2)	1,974	0,4293 - 8,460	0,3060
História de atopia na criança^a					
Dermatite atópica ^a	3 (25)	155 (7,4)	4,155	1,198 - 15,13	0,0556
Alimentação					
Recebeu fórmula infantil no hospital ^a	7 (58,3)	814 (39)	2,189	0,7731 - 6,103	0,2350
Interrompeu o uso da fórmula em 30 dias ^a	8 (63,7)	485 (23,2)			0,7731
(n=12 / n=964)			1,383	0,4852 - 3,865	
Duração do AM ^b	16,0	12,72			0,0823
(n=12 / n=2085)	(0,23-24)	(0-32,75)			
Idade de introdução do LV (m) ^b	0	2,00			0,1288
(n=12 / n=2043)	(0-18)	(0-24)			
Idade de introdução alimentar (m) ^b	6 (1-6)	6 (1-24)			0,5762
(n=12 / n=2081)					

APLV = alergia a proteína do leite de vaca / a- Teste Exato de Fisher / b- Mann Whitney; n, número

Fonte: GONCALVES,2024

Quanto à história familiar de atopia, 11 (91,7%) dos pais/responsáveis relataram ter: rinite 8 (66,7%), asma 7 (58,3%), dermatite atópica 3 (25%) e alergia alimentar 2 (16,7%). A dermatite atópica nas crianças foi relatada pelos pais em 3 (25%) dos participantes. A história de atopia (OR: 9,191, 95% IC: 1,412 – 99,39, P = 0,0088), asma (OR: 3,620, 95% IC: 1,277 – 10,09, P 0,0456) e rinite familiar (OR: 3,830, 95% IC: 1,0117 – 11,48, P 0,0291) foram consideradas fatores de risco no desenvolvimento da APLV.

Não houve associação entre oferta de fórmula infantil na maternidade, bem como sua descontinuidade nos primeiros 30 dias de vida, o tempo de introdução alimentar e do leite de vaca, a duração do aleitamento materno e a APLV.

6 DISCUSSÃO

6.1 Incidência de alergia alimentar

A incidência de alergia alimentar relatada pelos responsáveis (7,24%) encontra-se dentro da documentada na literatura (5,0% a 25,5%) (GRIMSHAW et al., 2016; LYONS et al., 2020; MCBRIDE et al., 2012). Um estudo transversal realizado na mesma localidade há 7 anos observou uma prevalência de 23,5% de AA relatada em lactentes. (GONCALVES et al., 2016). Apesar da incidência (7,24%) estar dentro do esperado segundo outros estudos, consideramos este valor baixo e acreditamos que ele possa estar correlacionado ao fato de que este estudo foi conduzido durante a pandemia do vírus SARS-CoV-2, quando creches e escolas estavam fechadas, resultando na supervisão das crianças por suas famílias. Esse contexto limitou o consumo de alimentos às práticas alimentares familiares, reduzindo, assim, a introdução de alimentos diferentes dos habitualmente consumidos pela família e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de reações adversas aos alimentos. Tais reações, frequentemente confundidas com alergias alimentares pelos pais, foram mitigadas devido às circunstâncias peculiares desse período.

Nesse sentido, é relevante considerar que os estudos de prevalência de AA no mundo são escassos, e a maioria é realizada apenas com dados de percepção dos pais e responsáveis, ou autorrelato, sem a realização de teste de provocação oral, considerado padrão ouro no diagnóstico. Os poucos estudos realizados com estimativas de AA com diagnóstico médico, inferido por testes alérgicos, retratam os casos IgE mediados, tornando ainda mais escassas e, conseqüentemente, desconhecidas as estimativas de incidência de AA não IgE mediada (SICHERER et al., 2020).

A incidência de AA não IgE mediada encontrada neste estudo (0,7%) foi similar à observada por Shoemaker em 2015 no estudo EuroPrevall no Reino

Unido (0,72%). Esta taxa foi superior àquela relatada na Itália (0,13%) e inferior àquela relatada por Grimshaw et al. (2,4%) (GRIMSHAW et al., 2016; SCHOEMAKER et al., 2015).

Quando consideramos especificamente a incidência de AA não IgE mediada relacionada ao leite de vaca (0,54%), observamos que esses valores foram superiores aos relatados por Miyazawa et al., que mencionou uma incidência de 0,21% de alergia não IgE mediada ao leite de vaca. Por outro lado, esses valores foram inferiores aos encontrados por Grimshaw no estudo EuroPrevall, que relatou uma incidência de 1,7% (GRIMSHAW et al., 2016; MIYAZAWA; ITAHASHI; IMAI, 2009).

Ao analisar as principais síndromes observadas nesta coorte, a incidência total de FPIES foi 0,42%, em concordância com a observada nos EUA, de 0,59% aos 12 meses e 0,76% aos 24 meses (NOWAK-WEGRZYN et al., 2019). Ao lançar um olhar para a incidência de FPIES, porém segmentada em seus fenótipos, as incidências foram: FPIES agudo 0,28% e FPIES crônico 0,14%.

Com relação à incidência de FPIES aguda (0,28%), os dados desta coorte foram superiores aos descritos por Mehr et al. em lactentes na Austrália (0,0154%), e inferiores aos citados por Alonso et al. na Espanha (0,7%). Sopo et al., na Itália, relataram uma prevalência de 19%. Essa discrepância dos dados de incidência pode estar associada a fatores genéticos, alimentares e culturais de cada região (ALONSO et al., 2019; MEHR et al., 2017; SOPO et al., 2012).

Sendo a FPIES uma síndrome até poucos anos relatada apenas na infância e o leite de vaca sendo o principal alérgeno alimentar no mundo todo nesta faixa etária, torna-se relevante descrever a incidência de FPIES aguda associada ao leite de vaca exclusivamente, sendo de 0,09% neste estudo. Este valor difere do observado na coorte israelense que cita 0,34%. Essa discrepância entre os valores ocorreu possivelmente porque, de forma surpreendente, em nossa coorte, os alimentos mais citados foram as frutas e não o leite de vaca (KATZ et al., 2011).

Já em relação à incidência de FPIES crônica (0,14%), poucos estudos relatam a frequência de seu fenótipo nos artigos e sua incidência não tem sido publicada.

Outra síndrome também observada nesta coorte foi a FPIAP, que apresentou incidência de 0,33%. Apesar da proctocolite ser a manifestação não IgE mediada mais conhecida em lactentes, existem poucos estudos de incidência no mundo. Elizur et al. citam uma prevalência de 0,16%, enquanto Martin et al., observaram uma incidência de 17%; ambos os estudos foram realizados com lactentes saudáveis (ELIZUR et al., 2012; MARTIN et al., 2020). Outro estudo aponta uma prevalência de até 64% em pacientes com hematoquezia (XANTHAKOS et al., 2005). A incidência observada neste estudo foi muito inferior à relatada por Martin, contrariando a hipótese de que a FPIAP possa ser mais comum em países com baixa prevalência de AA, como Brasil e Grécia (ELIZUR et al., 2012; NOWAK-WĘGRZYN et al., 2015).

6.2 Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar

Dividida em 2 fenótipos: agudo e crônico desde a publicação da diretriz internacional que padronizou o diagnóstico e manejo da FPIES em 2017 (NOWAK-WĘGRZYN et al., 2017). A FPIES aguda neste estudo esteve associada ao leite de vaca (33,3%) e às frutas (66,6%), especialmente a banana (50%) e melancia (16,6%), o que contraria as expectativas, uma vez que o leite de vaca é o primeiro alérgeno alimentar apresentado à dieta dos lactentes, além de ser o alimento mais associado à FPIES no mundo (BLACKMAN et al., 2019; LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017; RUFFNER et al., 2013; SOPO et al., 2012; VAZQUEZ-ORTIZ et al., 2017).

A associação de FPIES aguda ao leite em 33,3% dos lactentes foi similar às encontradas na Austrália (33%) e Espanha (25,9%), ficando inferior às observadas no Texas (49%), Filadélfia (67%) e Itália (67%). Em relação às frutas,

essa elevada frequência de FPIES (66,6%) foi a maior relatada na literatura até o momento, que cita 10% na Austrália, 7,8% na Filadélfia e 40% no Texas. O mesmo se repete em relação à banana, a principal fruta associada à FPIES neste estudo com 50% dos casos, e se encontra muito superior aos achados na literatura que citam 3,5% na Filadélfia, a variação de 4 a 8% em artigos australianos e 24% no Texas (BLACKMAN et al., 2019; MEHR et al., 2017; RUFFNER et al., 2013).

Outro dado interessante neste estudo é o fato de nenhum lactente ter apresentado FPIES agudo a múltiplos alimentos, enquanto vários autores demonstram essa associação entre 15% e 36% (LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017; SOPO et al., 2012).

Entre as principais justificativas para tais discrepâncias estão o fato da FPIES sofrer possível influência genética, geográfica, de hábitos alimentares e de fatores culturais, e o fato do Brasil ser um país tropical em que a banana é a principal fruta consumida, seja pelo baixo custo quanto pela disponibilidade durante todo o ano, pela excelente aceitação tanto pela sua consistência quanto pelo seu paladar, sendo o primeiro alimento sólido ofertado durante a introdução alimentar (LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017; SOPO et al., 2012; VAZQUEZ-ORTIZ et al., 2017).

Na FPIES aguda, observamos um comportamento distinto em relação à idade de início de sintomas e aquisição de tolerância segundo o tipo de alimento associado (leite de vaca ou sólido, aqui referindo-se às frutas). Esse comportamento diferente pode ser parcialmente explicado pelo momento de exposição à proteína alergênica, que no caso do leite tem sua introdução precoce e, no caso de alimentos sólidos, ocorre a partir do momento da introdução alimentar, ou seja, mais tardiamente. Interessantemente, essa diferença no comportamento não foi observada em relação às manifestações clínicas, que foram similares independentemente do tipo de alérgeno na FPIES aguda.

Na FPIES aguda a leite de vaca, todos os (2) lactentes nasceram de parto normal, o primeiro contato com essa proteína ocorreu aos 2 meses, assim como o

primeiro episódio desta reação, que se iniciou precocemente, ainda nos primeiros contatos com a fórmula. Esses achados são muito similares aos citados na coorte israelense, que menciona 72% de crianças nascidas por parto normal, com idade de introdução do leite aos 57,6 dias e primeira reação com 57,8 dias em média (KATZ et al., 2011). Um aspecto interessante é que todos os artigos de FPIES publicados anteriormente citam uma frequência de parto normal acima de 71%, com idade de início de sintomas oscilando de 3 a 6 meses e associam o leite de vaca com uma reação precoce ao primeiro alimento oferecido ao lactente (CAUBET et al., 2014; KATZ et al., 2011; LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017).

Ao avaliar o número de episódios prévios ao diagnóstico, os lactentes desta coorte apresentaram 3 episódios de reação até a realização do diagnóstico, concordando com o observado por Sopo et al., na Itália, que relata firmar o diagnóstico após 2,7 episódios (SOPO et al., 2012).

A tolerância neste estudo reflete o período em que a criança voltou a consumir o alimento sem reação, contudo vale ressaltar que em virtude do lockdown não foi possível realizar teste de provocação oral, por isso, nosso estudo relata em 100% dos lactentes esse retorno ao consumo do alérgeno até 22 meses. Segundo Sopo et al., 63% das crianças toleravam o alérgeno com idade entre 18 e 24 meses, e Katz et al., relata 90% de tolerância aos 3 anos, embora o período de tolerância em nosso estudo seja similar à literatura, acredito que esta tolerância pode ter sido adquirida mais precocemente, visto que as últimas reações ocorreram em média aos 11,5 meses (KATZ et al., 2011; SOPO et al., 2012).

Já na FPIES aguda associada a alimentos sólidos, a idade de introdução alimentar ocorreu em média aos 5,5 meses. A banana foi o primeiro alimento oferecido a todas as crianças, que apresentaram reação aos 6 meses após 3,7 contatos em média com a fruta, enquanto a melancia, por ser oferecida mais tardiamente, apresentou reação apenas aos 12 meses, com média de idade de reação a frutas de 7,5 meses. Este dado se assemelha ao observado por Mehr et al., na Austrália, que também cita as primeiras reações às frutas aos 6 meses,

porém com apenas 12% das crianças diagnosticadas após 3 ou mais episódios (MEHR et al., 2017).

Ao associarmos a idade de introdução precoce do leite (2 meses) e sua tolerância aos 24 meses à idade de introdução alimentar (5,5 meses) com apenas 25% de tolerância aos mesmos 24 meses concordamos com a hipótese de que, na FPIES, o leite por ser o primeiro alimento ofertado desencadeie reações e tolerância mais precoces do que alimentos sólidos geralmente introduzidos aos 6 meses, resultando em reações mais tardias (GARGANO et al., 2021; LEE et al., 2021; RUFFNER et al., 2013; SOPO et al., 2012).

Em relação às principais manifestações clínicas observadas na FPIES aguda estão: vômitos, letargia, palidez e diarreia. Este mesmo padrão de sintomas é observado em outros estudos (KATZ et al., 2011; LEE et al., 2021; MEHR et al., 2017; SOPO et al., 2012; VAZQUEZ-ORTIZ et al., 2017).

Ao lançarmos olhar para a FPIES crônica, a frequência de ocorrência deste fenótipo foi de 20% dentre as reações de FPIES. Este valor é similar ao relatado por Ruffner et al., na Filadélfia, que cita 22%, e inferior ao citado por Diaz et al., que observou este fenótipo em apenas 7,5% das crianças (DÍAZ et al., 2019; RUFFNER et al., 2020).

Na presente coorte ela esteve associada exclusivamente ao leite de vaca, estando de acordo com Diaz et al., que cita o leite como o único alérgeno e diferindo de Ruffner et al., que cita a frequência de FPIES associada exclusivamente a leite por 59,2%, apenas soja 8,2%, 32,6% leite e soja e de Caubet et al., que cita a associação da FPIES crônica a leite e/ou soja sem, contudo, esclarecer qual a frequência de participação de cada alérgeno nesta síndrome (CAUBET et al., 2014; DÍAZ et al., 2019; RUFFNER et al., 2020).

Com relação à idade de início de sintomas, nossos dados apontam um início precoce (1 mês) em relação a Ludman et al., no Reino Unido, que relata início com 5 meses. Esses dados, associados ao fato de todas as crianças em nosso estudo terem tido contato com a proteína do leite ainda na maternidade levantam

a hipótese de que essa introdução do leite de forma precoce possa influenciar antecipando a idade de início de sintomas (LUDMAN et al., 2014).

Apesar de todas as crianças deste estudo apresentarem vômitos, diarreia e baixo ganho ponderal, nenhuma delas apresentou desidratação, o que diverge do observado por Díaz et al., que cita reações mais graves com vômitos, palidez, letargia e, em 44% dos casos, desidratação. Uma possível explicação seria a presença de fenótipos específicos em cada região, acarretando gravidades distintas, uma vez que nos dois estudos o leite foi o único responsável pelas reações de FPIES crônica (DÍAZ et al., 2019).

O baixo índice de acompanhamento nutricional na FPIES aguda e crônica (11,1%) e a elevada incidência de associação com banana e leite (88,9%) neste estudo chamam nossa atenção para o risco de déficit de ganho ponderal. Na FPIES crônica, esse relato esteve presente em todas as crianças. Este mesmo fato foi descrito por Su et al., que observaram que a FPIES relacionada à banana e ao leite apresenta um risco significativamente maior de ganho ponderal insuficiente em comparação com outros alimentos. Embora a banana aparentemente não demande tanto acompanhamento nutricional como um grande grupo alimentar como o leite, ela demonstrou ser um alimento com maior risco de estar envolvido em alergia a múltiplos alimentos e associado a déficit nutricional, devendo, portanto, receber acompanhamento nutricional contínuo (MEHR et al., 2017; SU et al., 2020).

6.3 Proctocolite induzida por proteína alimentar

Embora a proctocolite seja reconhecida como uma das síndromes não IgE mediadas mais comuns em lactentes, a incidência encontrada neste estudo foi de 0,33%. Este valor é superior ao observado por Elizur et al., cujo estudo relatou uma incidência de 0,16% (ELIZUR et al., 2012). No entanto, mesmo com essa discrepância, a incidência ainda é considerada baixa. Este resultado contradiz a hipótese de que a FPIAP possa ser mais comum em países com baixa incidência

de alergias alimentares, como Brasil e Grécia, e se destaca ainda mais como um resultado interessante ao observarmos incidência de 17% em lactentes saudáveis nos Estados Unidos (NOWAK-WEGRZYN et al., 2015).

Essa coorte, portanto, questiona se o número suspeito elevado de FPIAP é devido à presença de sangue nas fezes sem confirmação diagnóstica. O TPO é fundamental para excluir fatores de confusão como a hematoquezia por colite eosinofílica transitória neonatal ou por efeito colateral da vacina rotavírus.

Alves et al. observaram que apenas 19,3% dos lactentes com hematoquezia confirmaram APLV após 4 semanas de dieta de exclusão, e sugerem colite eosinofílica transitória neonatal (ALVES et al., 2015). A vacina contra o rotavírus foi associada a hematoquezia em 0,6% dos lactentes devido à hiperplasia nodular linfoide e colite crônica inespecífica. Essa vacina faz parte do calendário vacinal de países em desenvolvimento, como o Brasil, sendo administrada aos 2, 4 e 6 meses, coincidindo com o início de sintomas da FPIAP e da introdução da fórmula infantil para retorno da mulher ao mercado de trabalho (KFOURI et al., 2017).

Vale ressaltar o Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIm) e Pediatria (SBP) de que a vacina do rotavírus é segura, e não possui nexos causal com APLV (KFOURI et al., 2017).

Em relação ao tipo de aleitamento materno praticado pelas mães, este estudo observou que o AMP ocorreu em 85,7% dos casos, enquanto o AME esteve presente em apenas 1 criança (14,2%). Esse resultado é discrepante da literatura que descreve AME em até 97% dos lactentes e contradiz a hipótese de que o aleitamento materno predominante (AMP) esteja associado a menor frequência de FPIAP em relação ao AME (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; ELIZUR et al., 2012).

Nesta coorte, os sintomas da proctocolite iniciaram com 1,9 meses em média, concordando com os achados da literatura que citam início nos primeiros 6 meses de vida (CETINKAYA et al., 2020; MENNINI et al., 2020; NACAROGLU et al., 2018).

As manifestações clínicas na proctocolite nesta coorte, diarreia com sangue e muco nas fezes (100%), dor abdominal, cólica e assadura persistente (57,1%), vômitos (28,6%) apresentaram concordância com os achados de Uncuoglu et al., que relataram os mesmos 100% de sangue e muco nas fezes, 57% de dor abdominal, 45,1% de cólica, 31,9% de assadura perianal persistente e 27,5% de vômitos (UNCUOĞLU et al., 2022).

Em relação aos alimentos associados à FPIAP, neste estudo, o leite foi o único alimento relatado, o que está em consonância com a literatura que cita o leite como o alimento mais comumente associado à FPIAP, com frequência variando de 65% a 99,5% (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; MENNINI et al., 2020; UNCUOĞLU et al., 2022; ZUBELDIA-VARELA et al., 2021). Apesar da importância do leite na dieta do lactente, apenas uma criança recebeu acompanhamento nutricional.

Nossos dados apontam que 42,8% dos lactentes com 12 meses e 85,7% com 2 anos voltaram a consumir o alérgeno sem reação. Esses achados foram similares aos citados por Yilmaz et al., que encontrou 91,3% de tolerância aos 2 anos, Kaya et al., que relatou 53,3% aos 12 meses e 78,3% aos 2 anos, e aos de Nacaroglu et al., que citaram 40% com 1 ano e 67% aos 2 anos (KAYA et al., 2015; NACAROGLU et al., 2018; YILMAZ et al., 2017). No entanto, esses dados discordam dos estudos que relatam que a aquisição de tolerância ocorre predominantemente até 1 ano (BUYUKTIRYAKI et al., 2020; CETINKAYA et al., 2020; MEYER et al., 2020). Apesar de nenhum artigo abordar o tempo de exclusão alimentar, consideramos o período prolongado, o que está associado negativamente ao acesso reduzido aos serviços de saúde durante a pandemia e ao baixo índice de acompanhamento nutricional, impedindo a realização sistemática de TPO para verificar a tolerância. Alguns estudos indicam que a exclusão dietética do alérgeno no primeiro ano de vida aumenta o risco de desenvolvimento de alergia IgE mediada (GARGANO et al., 2021; UNCUOĞLU et al., 2022).

Está bem documentada na literatura a importância do acompanhamento nutricional realizado por nutricionistas especialistas em AA, cujo pilar do tratamento é a exclusão alimentar geralmente de grandes grupos alimentares, expondo o binômio mãe e filho a um elevado risco nutricional. Esse risco é ainda mais evidente quando consideramos a exclusão de um grupo alimentar crucial como o leite, responsável por fornecer nutrientes essenciais como energia, proteína, cálcio, vitamina D, fósforo, entre outros, em uma fase crítica como os primeiros anos de vida para o crescimento e desenvolvimento do lactente (BENSHOSHAN, 2020; GARGANO et al., 2021; WRIGHT et al., 2022).

Neste contexto, a cidade de Uberlândia apresenta uma lacuna significativa no que tange à disponibilidade de nutricionistas especializados em alergia alimentar (AA), os quais estão presentes exclusivamente no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Como resultado, todas as crianças acompanhadas fora deste centro de referência contam apenas com a supervisão médica, o que pode representar uma limitação na abordagem multidisciplinar necessária para um manejo abrangente e eficaz da alergia alimentar.

6.4 Fatores de risco para alergia alimentar não IgE mediada a leite de vaca

O presente estudo revela uma taxa de nascimentos por parto cesárea de 55,5% na população, em consonância com os achados de Betran et al., que posicionam o Brasil como o segundo país com a maior incidência de partos cesárea (55,7%) no mundo (BETRAN et al., 2021). A alta frequência de partos cesárea (75%) entre crianças com APLV está positivamente associada, aumentando o risco de desenvolvimento de alergia alimentar não IgE mediada. Este achado se assemelha ao observado por Eggesbo et al. e Mitselou et al., que também identificaram o parto cesáreo como um fator de risco para o

desenvolvimento de alergia alimentar, possivelmente devido à alteração no processo de colonização e maturação do sistema imunológico intestinal (EGGESBØ et al., 2003; GU et al., 2019; MITSELOU et al., 2018).

Ao investigar a oferta de fórmula infantil na maternidade e sua interrupção nos primeiros 30 dias de vida, bem como a influência da idade de introdução do leite de vaca e a duração do aleitamento materno no risco de desenvolver APLV, não encontramos nenhuma associação positiva. Isso discorda da hipótese que atribui um maior risco de APLV em crianças nascidas por parto cesárea devido a um possível atraso na descida do leite materno, o que poderia levar à necessidade de oferecer fórmula infantil antes que o leite materno esteja disponível em quantidade suficiente, desencadeando respostas alérgicas nesses lactentes. Em vez disso, nossos resultados apoiam a hipótese de que o parto cesáreo altera o processo de colonização intestinal e maturação do sistema imunológico, aumentando o risco de desenvolver APLV (EGGESBØ et al., 2003; MITSELOU et al., 2018).

Quanto à presença de história familiar de atopia, observamos sua ocorrência em 54,5% dos participantes e em 91,7% dos pais de crianças com APLV. Esses achados corroboram com os de Koplin et al., que constataram um aumento de 40% no risco de AA na presença de atopia em um membro da família e de 80% na presença de dois ou mais membros. Embora a frequência de atopia nesta coorte (54,5%) seja inferior à encontrada por Koplin et al., que relata 70%, descobrimos que a simples presença de atopia familiar, independentemente do número de membros na família, foi um forte preditor de APLV, aumentando o risco em 9,19 vezes (KOPLIN et al., 2013).

Ao avaliar o impacto das diferentes atopias na AA, identificamos que a história familiar de asma e rinite também estiveram associadas a um aumento do risco de APLV. Notavelmente, a história familiar de asma e rinite predisse a alergia alimentar na criança independentemente da história familiar de alergia alimentar, em linha com o estudo de Koplin, sugerindo que a simples presença do

relato de história de atopia familiar seja um melhor preditor de AA em crianças do que o próprio relato de AA, embora a última continue sendo uma informação relevante na prática clínica (KOPLIN et al., 2013).

É importante ressaltar que este estudo avaliou apenas a história familiar de doenças alérgicas com base principalmente no relato materno, o que pode influenciar a história alérgica paterna. Por essa razão, não foi realizada a classificação do risco de AA com base no número de membros da família com história de atopia. No entanto, o uso de informações sobre a história familiar de atopia, conforme relatado pela mãe, mostrou-se valioso e deve ser amplamente empregado em pesquisas e na prática clínica.

Entre as limitações desse estudo estão o fato deste ser um estudo longitudinal, do tipo coorte, e contar com o viés de memória dos responsáveis ao responder o questionário nas ligações telefônicas e ter ocorrido durante a pandemia acarretada pelo vírus SARS-CoV-2 impossibilitando o atendimento presencial dos pacientes com suspeita de AA e conseqüentemente a realização de TPO nos pacientes com suspeita de proctocolite para confirmação diagnóstica e avaliação de aquisição de tolerância.

É possível que a pandemia tenha influenciado o perfil dos pacientes diagnosticados com AA não IgE mediada. Pacientes com manifestações leves e moderadas, que são frequentemente acompanhadas em ambulatórios de puericultura, podem não ter sido relatados pelos pais por não associarem esses à ingestão de alimentos. Isso pode ter resultado em uma maior prevalência de casos graves, e as formas graves que se sobressaíram devido à falta de condução diagnóstica adequada durante esse período.

7 CONCLUSÃO

Os resultados observados neste estudo indicam a incidência de alergia alimentar não IgE mediada e suas síndromes neste estudo, foram inferiores as relatadas na literatura.

O parto cesárea, atopia, asma e rinite familiar foram fatores de risco para o desenvolvimento da alergia à proteína do leite de vaca não IgE mediada. Este achado torna ainda mais urgente a campanha da Organização Mundial de Saúde para redução da prática de partos cesarianos sem indicação no Brasil.

A possibilidade de qualquer alimento desencadear uma reação FPIES, independentemente da quantidade de proteína presente no alimento, e a inclusão de alimentos considerados emergentes, como as frutas, tornaram o reconhecimento desta síndrome mais difícil. Isso resultou em todas as crianças apresentando pelo menos 3 episódios de reação antes do diagnóstico, considerado o valor mais alto documentado na literatura.

É fundamental incentivar o atendimento multiprofissional na alergia alimentar, bem como aumentar a conscientização das alergias alimentares, da necessidade de confirmação diagnóstica e verificação de aquisição de tolerância com teste de provocação oral de forma sistemática. Esta prática evita a superestimação dos casos, exclusões desnecessárias e prolongadas, expondo mãe e filho a riscos de deficiência nutricional e de transição do padrão de resposta alérgica para IgE mediada, tornando uma condição transitória com excelente prognóstico em uma reação alérgica grave.

REFERÊNCIAS

ALONSO, S. B. et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown—results of the PREVALE study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 1, p. 430–433, 1 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.045>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ALVES, F. A. et al. Poor utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 115, n. 2, p. 161–162, 1 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.06.005>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ANVARI, S.; RUFFNER, M. A. Adult Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. **Frontiers in Allergy**, v. 3, 26 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.889879>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BAKER, M. G.; CECILIA BERIN, M.; SICHERER, S. Update on Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 22, n. 10, p. 113–122, 6 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01037-y>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BAKER, M. G.; SAMPSON, H. A. Recent trends in food protein–induced enterocolitis syndrome (FPIES). **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 151, n. 1, p. 43–46, jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.002>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BEN-SHOSHAN, M. **Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: Over- or Underdiagnosed?** **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, , 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.031>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BETRAN, A. P. et al. Trends and projections of caesarean section rates: Global and regional estimates. **BMJ Global Health**, v. 6, n. 6, 15 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.031>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BIRD, J. A. et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 75–90.e17, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BLACKMAN, A. C. et al. Emerging triggers of food protein-induced enterocolitis syndrome. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 122, n. 4, p. 407–411, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.01.022>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BURKS, A. W. et al. **NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: Applications in the pediatric population**. **Pediatrics**, nov. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0539>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BURKS, A. W. et al. ICON: Food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 4, p. 906–920, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.001>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BUYUKTIRYAKI, B. et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 70, n. 5, p. 574–579, 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002629>. Acesso em: 30 maio. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS** (Departamento de Informática do SUS). 2020a. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/uberlandia/panorama>. Acesso em 14 de agosto de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS** (Departamento de Informática do SUS). 2020b. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvMG.def> Acesso em 14 de agosto de 2024.

CAMARGO-LOPES-DE-OLIVEIRA, L. et al. Teste de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 7, n. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20230023>. Acesso em: 30 maio.2024.

CAUBET, J. C. et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 2, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.008>. Acesso em: 30 maio.2024.

CAUBET, J.-C. et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 28, n. 1, p. 6–17, fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pai.12659>. Acesso em: 30 maio. 2024.

CETINKAYA, P. G. et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 41, n. 1, p. E11–E18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190017>. Acesso em: 30 maio. 2024.

CIANFERONI, A. **Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology**. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**American College of Allergy, Asthma and Immunology, , 1 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.006>. Acesso em: 30 maio. 2024.

COSTA, Y. H. M. et al. Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES): um novo diagnóstico diferencial para alergia alimentar. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 3, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20190036>. Acesso em: 30 maio. 2024.

DÍAZ, J. J. et al. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data From a Multicenter Retrospective Study in Spain. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 68, n. 2, p. 232–236, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002169>. Acesso em: 30 maio. 2024.

EGGESBØ, M. et al. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 112, n. 2, p. 420–426, 1 ago. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1610>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ELIZUR, A. et al. Cow's milk associated rectal bleeding: A population based prospective study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 23, n. 8, p. 765–769, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pai.12009>. Acesso em: 30 maio. 2024.

FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. **Alergia alimentar: Atualização prática do ponto de vista gastroenterológico**. **Jornal de Pediatria**, jan. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000100004>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GARGANO, D. et al. **Food allergy and intolerance: a narrative review on nutritional concerns.** *Nutrients*. MDPI AG, , 1 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13051638>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GONÇALVES, L. C. P. et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergologia et Immunopathologia*, v. 44, n. 6, p. 497–503, 1 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.009>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GRABENHENRICH, L. et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries—The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 75, n. 9, p. 2294–2308, 1 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.14290>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GRAHAM, F.; CAUBET, J. C. **The Natural History of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) in Adults.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, , 1 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.038>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GRIMSHAW, K. E. C. et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: Results from a birth cohort study. *Clinical and Translational Allergy*, v. 6, n. 1, 26 jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0089-8>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GU, L. et al. **Systematic review and meta-analysis of whether cesarean section contributes to the incidence of allergic diseases in children: A protocol for systematic review and meta analysis.** *Medicine (United States)* Lippincott Williams and Wilkins, , 1 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018394>. Acesso em: 30 maio. 2024.

GUIMARÃES, T. C. et al. Prevalence of parent-reported food allergy in infants and preschoolers in Brazil. *Allergologia et Immunopathologia*, v. 43, n. 4, p. 424–425, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.009>. Acesso em: 30 maio. 2024.

JOSÉ, J. A. et al. Prevalence of reported food allergies in Brazilian preschoolers living in a small Brazilian city. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, v. 18, n. 1, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00710-1>. Acesso em: 30 maio. 2024.

KATZ, Y. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 647-653.e3, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1105>. Acesso em: 30 maio. 2024.

KAVALIŪNAS, A. et al. **Europrevall survey on prevalence and pattern of self-reported adverse reactions to Food and Food allergies among primary school children in Vilnius, Lithuania. Medicina (Kaunas)**. V.48, n.5, p.265-71.2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina48050038>. Acesso em: 30 maio. 2024.

KAYA, A. et al. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 61, n. 1, p. 69–73, 23 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000767>. Acesso em: 30 maio. 2024.

KFOURI, R. A. et al. Vacina rotavírus: segurança e alergia alimentar – Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIm) e Pediatria (SBP). **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170006>. Acesso em: 30 maio. 2024.

KOPLIN, J. 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**, v. 10, n. 11, p. 5364–5377, 25 out. 2013. Disponível em <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LABROSSE, R.; GRAHAM, F.; CAUBET, J. C. **Non-ige-mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. Nutrients**MDPI AG, , 1 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12072086>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LAKE, A. M. Food-Induced Eosinophilic Proctocolitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 30, n. Supplement, p. S58–S60, jan. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005176-200001001-00009>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LEE, E. et al. An exploration of factors associated with food protein-induced enterocolitis syndrome: Birth, infant feeding and food triggers. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 4, p. 742–749, 1 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pai.13448>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LEONARD, S. A.; NOWAK-WĘGRZYN, A. Food protein–induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 107, n. 2, p. 95–101, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.06.004>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LEONARD, S. A.; NOWAK-WĘGRZYN, A. **Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Current Opinion in Pediatrics**, dez. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283599ca1>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LEONARD, S. A.; NOWAK-WĘGRZYN, A. Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 6, p. 1463–1477, dez. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.011>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LUDMAN, S. et al. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 113, n. 3, p. 290–294, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.020>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LYONS, S. A. et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 8, p. 2736- 2746.e9, 1 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>. Acesso em: 30 maio. 2024.

LYRA, N. R. S. et al. Adverse Reactions to Foods and Food Allergy: Development and Reproducibility of a Questionnaire for Clinical Diagnosis. **Journal of Allergy**, v. 2013, p. 1–7, 1 out. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/920679>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MARTIN, V. M. et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein–Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 5, p. 1692- 1699.e1, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.029>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MATHEW, M.; LEEDS, S.; NOWAK-WĘGRZYN, A. Recent Update in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 14, n. 6, p. 587, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4168/air.2022.14.6.587>. Acesso em: 30 maio. 2024.

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**, v. 23, n. 3, p. 230–239, maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MEHR, S. et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012–2014. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 5, p. 1323–1330, 1 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.027>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MENNINI, M. et al. **Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol.** **World Allergy Organization Journal** Elsevier Inc., , 1 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100471>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MEYER, R. et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 1, p. 14–32, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.13947>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MICELI SOPO, S. et al. **Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory.** **Expert Review of Clinical Immunology**, ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/1744666x.2013.814418>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MITSELOU, N. et al. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 5, p. 1510–1514.e2, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.044>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MIYAZAWA, T.; ITAHASHI, K.; IMAI, T. Management of neonatal cow’s milk allergy in high-risk neonates. **Pediatrics International**, v. 51, n. 4, p. 544–547, ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2009.02811.x>. Acesso em: 30 maio. 2024.

MUNBLIT, D. et al. **Assessment of Evidence about Common Infant Symptoms and Cow’s Milk Allergy.** **JAMA Pediatrics** American Medical Association, , 1 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0153>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NACAROGLU, H. T. et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 116, n. 1, p. e1–e7, 1 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e1>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NOWAK-WĘGRZYN, A. et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 5, p. 1114–1124, 1 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.025>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NOWAK-WĘGRZYN, A. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 4, p. 1111–1126.e4, 1 abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NOWAK-WĘGRZYN, A. et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome in the US population–based study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 4, p. 1128–1130, 1 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.032>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NOWAK-WĘGRZYN, A.; BERIN, M. C.; MEHR, S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 24–35, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.020>. Acesso em: 30 maio. 2024.

NOWAK-WĘGRZYN, A.; SPERGEL, J. M. **Food protein–induced enterocolitis syndrome: Not so rare after all!** **Journal of Allergy and Clinical Immunology** Mosby Inc., , 1 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.020>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ONTIVEROS, N. et al. Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 44, n. 6, p. 563–570, 1 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.03.003>. Acesso em: 30 maio. 2024.

PETERS, R. L. et al. Update on food allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 4, p. 647–657, 21 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pai.13443>. Acesso em: 30 maio. 2024.

PRESCOTT, S.; ALLEN, K. J. **Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic.** *Pediatric Allergy and Immunology*, mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x>. Acesso em: 30 maio. 2024.

RIOS, J. L. M. et al. Non-IgE mediated food allergy: food protein-induced allergic proctocolitis - An update. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, v. 6, n. 2, p. 225–238, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20220023>. Acesso em: 30 maio. 2024.

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*, v. 33, n. 1, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pai.13689>. Acesso em: 30 maio. 2024.

RONA, R. J. et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 120, n. 3, p. 638–646, set. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>. Acesso em: 30 maio. 2024.

RUFFNER, M. A. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 1, n. 4, p. 343–349, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.05.011>. Acesso em: 30 maio. 2024.

RUFFNER, M. A. et al. Elevated Atopic Comorbidity in Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 8, n. 3, p. 1039–1046, 1 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.047>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SAMPSON, H. A. et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 134, n. 5, p. 1016- 1025.e43, 1 nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SCHOEMAKER, A. A. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 70, n. 8, p. 963–972, 1 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.12630>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SICHERER, S. H. et al. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 8, n. 6, p. 1854–1864, 1

jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.010>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SICHERER SCOTT H; EIGENMANN PHILIPPE A; SAMPSON HUGH A. Clinical features of food protein–induced enterocolitis syndrome. **J Pediatr**, v. 133, p. 214–219, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70222-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70222-7). Acesso em: 30 maio. 2024.

SOLÉ, D. et al. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007**. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** V. 31, n.2, 2008.

SOPO, S. M. et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 42, n. 8, p. 1257–1265, ago. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SPOLIDORO, G. C. I. et al. **Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis**. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology** John Wiley and Sons Inc, , 1 fev. 2023a. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.15560>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SPOLIDORO, G. C. I. et al. **Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis**. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology** John Wiley and Sons Inc, , 1 set. 2023b. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.15801>. Acesso em: 30 maio. 2024.

SU, K. W. et al. Food aversion and poor weight gain in food protein–induced enterocolitis syndrome: A retrospective study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 5, p. 1430- 1437.e11, 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.001>. Acesso em: 30 maio. 2024.

UNCUOĞLU, A. et al. A Prospective Assessment of Clinical Characteristics and Responses to Dietary Elimination in Food Protein–Induced Allergic Proctocolitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 10, n. 1, p. 206- 214.e1, jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.048>. Acesso em: 30 maio. 2024.

VANDENPLAS, Y. et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow’s Milk Allergy. **JPGN**. v. 78, n. 2, p. 386-413. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003897> . Acesso em: 15 agosto. 2024.

VAZQUEZ-ORTIZ, M. et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome to fish and egg usually resolves by age 5 years in Spanish children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, p. 512- 515.e1, 1 abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.029>. Acesso em: 30 maio. 2024.

VAZQUEZ-ORTIZ, M.; INFANTE, S. Diagnostic criteria for food protein–induced enterocolitis syndrome: Can we do better? **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 126, n. 5, p. 458–459, 1 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.031>. Acesso em: 30 maio. 2024.

WARREN, C. M.; JIANG, J.; GUPTA, R. S. **Epidemiology and Burden of Food Allergy. Current Allergy and Asthma Reports** Springer, , 1 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0898-7>. Acesso em: 30 maio. 2024.

WRIGHT, K. et al. **Nutritional Management of Children with Food Allergies. Current Treatment Options in Allergy** Springer Nature, , 1 dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40521-022-00320-7>. Acesso em: 30 maio. 2024.

XANTHAKOS, S. A. et al. Prevalence and Outcome of Allergic Colitis in Healthy Infants with Rectal Bleeding: A Prospective Cohort Study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 41, n. 1, p. 16–22, jul. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000161039.96200.f1>. Acesso em: 30 maio. 2024.

YILMAZ, E. A. et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 38, n. 1, p. 54–62, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4023>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ZHANG, S. et al. **Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. ImmunoTargets and Therapy** Dove Medical Press Ltd, , 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/itt.s284821>. Acesso em: 30 maio. 2024.

ZUBELDIA-VARELA, E. et al. **Non-ige-mediated gastrointestinal food protein-induced allergic disorders. Clinical perspectives and analytical approaches.** **Foods** MDPI, , 1 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods10112662>. Acesso em: 30 maio. 2024.

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 micros punturas, 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.: (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, n.º 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.....

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) quando 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 micros punturas, 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(a) menor sob sua responsabilidade. Até o momento da divulgação dos resultados,

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

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 / Desidratação / Sintomas respiratórios / Anafilaxia / Diarreia / Sangue nas fezes / Muco nas fezes / Cólica / Assadura persistente / Letargia / Palidez / Dor abdominal

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: _____

Dados do Paciente:

Data de nascimento: ____/____/____ Gênero: Feminino / Masculino

Idade atual da criança: _____ anos

Histórico de parto:

Tipo de parto: _____

Histórico de atopia:

A criança apresenta atopia? Sim () Não () Se sim, qual? _____

Há atopia na família? Sim () Não () Se sim, qual? _____

Histórico de aleitamento:

Recebeu fórmula infantil na maternidade: Sim () Não ()

Uso pontual de fórmula até a descida do leite? Sim () Não ()

Tipo de aleitamento na alta hospitalar: _____

Interrupção do uso de fórmula nos primeiros 30 dias de vida? Sim ()
Não ()

Duração de aleitamento materno: _____

Tipo de aleitamento: _____

Introdução alimentar:

Época de introdução do leite de vaca: _____

Época de introdução alimentar: _____

Primeiros alimentos oferecidos a criança? _____

Alimento (s): _____

Reações Alimentares:

Sintomas: _____

Tempo de reação: _____

Número de vezes que consumiu o alimento: _____

Apresentou reação em todos os contatos? Sim () Não ()

Reações são esporádicas ou contínuas? _____

Se esporádica, quantos episódios? _____

Idade na primeira reação: _____

Idade na última reação: _____

Investigação e Tratamento

Já consultou um profissional para investigar a suspeita de alergia? Sim ()

Não ()

Especialidade _____

Recebeu orientação nutricional? Sim () Não ()

Realizou exames? Sim () Não ()

Quais? _____

Data e resultados? _____

Reações e Atendimento:

Foi necessário uso de medicação nas reações? Sim () Não ()

Quais? _____

Foi necessário atendimento de urgência e emergência? Sim () Não ()

Quantas vezes () Quais medicações usadas? _____

A criança desidratou e precisou de soroterapia? Sim () Não ()

Quantas vezes? _____

Diagnóstico e Exclusão Alimentar:

Tempo entre a primeira reação e o diagnóstico final? _____

Já realizou TPO? Sim () Não ()

Quando? _____ Para quais alimentos: _____

Resultado do TPO: _____

Realizou exclusão dietética: Sim () Não ()

Quem? Mãe () Criança () Ambos ()

Duração da exclusão materna: _____

Duração da exclusão da criança: _____

Voltou a consumir o alimento? Sim () Não ()

Quando? _____

Apresentou reação? Sim () Não ()

Quais reações?

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 **Uso adrenalina:** Sim / Não

Outra: _____

IgE (___/___/___): Não / _____

TCP (___/___/___) Horário (___:___)

Controle negativo: _____

Controle positivo: _____

Prick-to-Prick: _____

Alimento para TPO: _____

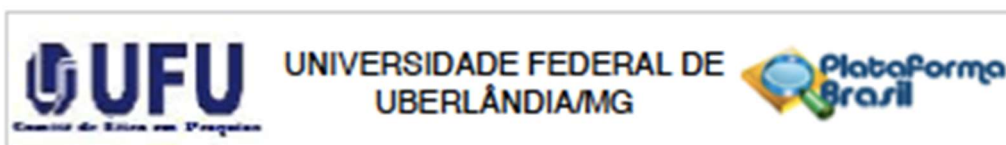
Quantidade inicial: _____ **Horário inicial:** (__ : __)

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: Gesmar Rodrigues Silva Segundo

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 93364318.3.0000.5152

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 Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.024.055

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 (sibiância) 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 de 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 respostas 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 Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 4.024.055

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 Neves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3232-4131 Fax: (34)3232-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.024.055

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: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3232-4131 Fax: (34)3232-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.024.055

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1392769_E1.pdf	07/05/2020 16:08:28		Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_Consubstanciado.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_jattes_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_executiva.pdf	01/12/2019 21:17:37	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVADEEMENDAREALIZADAOPROJETODEPESQUISA.pdf	14/10/2019 16:59:16	Carolina Pirtouscheg	Aceito
Outros	RESPOSTA_CEP_2905838.pdf	20/09/2018 15:52:37	Flávia Araujo Alves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HC_UFU.pdf	21/08/2018 15:50:45	Flávia Araujo Alves	Aceito
Outros	RESPOSTA_CEP_2795531.pdf	21/08/2018 15:49:25	Flávia Araujo Alves	Aceito
Outros	Questionarios.pdf	21/08/2018 15:48:52	Flávia Araujo Alves	Aceito
Declaração de	Declaracao_HMU.pdf	21/08/2018	Flávia Araujo Alves	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3232-4131 Fax: (34)3232-4131 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 4.024.025

Instituição e Infraestrutura	Declaracao_HMU.pdf	15:48:16	Flavia Araujo Alves	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	27/06/2018 15:13:49	Gesmar 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 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.405-144
 UF: MG Município: UBERLANDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4131 E-mail: oep@propp.ufu.br