



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

KAMILLA DE OLIVEIRA E SILVA SOLIS BARBOSA

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR
AO LEITE DE VACA: A DISTÂNCIA ENTRE A TEORIA E A PRÁTICA**

ARACAJU

2018

KAMILLA DE OLIVEIRA E SILVA SOLIS BARBOSA

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR
AO LEITE DE VACA: A DISTÂNCIA ENTRE A TEORIA E A PRÁTICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aracaju SE

2018

KAMILLA DE OLIVEIRA E SILVA SOLIS BARBOSA

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR
AO LEITE DE VACA: A DISTÂNCIA ENTRE A TEORIA E A PRÁTICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: Kamilla de Oliveira e Silva Solis Barbosa

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

KAMILLA DE OLIVEIRA E SILVA SOLIS BARBOSA

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR
AO LEITE DE VACA: A DISTÂNCIA ENTRE A TEORIA E A PRÁTICA**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de ____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

À minha família por me dar todas as condições necessárias para a realização dos meus objetivos. Em especial aos meus pais por ter me nutrido de todo amor e educação e por abdicarem de tantas coisas em prol da minha formação. Ao meu marido, por todo o suporte, parceria e companheirismo. Ao meu irmão, por seu companheirismo e apoio. Aos amigos que sempre estiveram presentes e, de algum modo, foram importantes nessa jornada.

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Gurgel, que depositou em mim toda confiança, ainda durante a iniciação científica, e me possibilitou ingressar no mundo científico de modo exemplar, possibilitando-me um aprendizado imensurável durante a graduação, o que certamente me possibilitará alçar voos ainda mais altos.

À Dr^a Jackeline Franco, que foi a grande idealizadora desse projeto e me deu todo suporte para realizá-lo.

Aos componentes do Núcleo de Alergia Alimentar (NAA-SE) que, ao permitir o acesso aos prontuários médicos, viabilizaram a realização desse projeto e contribuíram, pelo exercício de uma prática médica de excelência, com minha aprendizagem.

Enfim, a todos que, de algum modo, ajudaram-me a chegar até aqui.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO ORIGINAL

Anexo 1. Questionário padronizado utilizado para a coleta de dados (frente e verso)55

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: Sintomas da APLV segundo sistema acometido	4
--	---

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Frequência absoluta e percentual de TPO positivo e negativo de acordo com o tempo de realização de dieta de exclusão.....	53
---	----

Tabela 2. Frequência absoluta e percentual de sintomas reproduzidos em TPO vindos do relato e a concordância apresentada por estes através do índice Kappa	54
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alergia alimentar
APLV	Alergia à Proteína do Leite de Vaca
EoE	Esofagite Eosinofílica
FPIES	Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome
FPIPS	Food Protein Induced Proctocolitis Syndrome
LV	Leite de Vaca
NAA-SE	Núcleo de Alergia Alimentar de Sergipe
TPO	Teste de Provocação Oral
TPODCCP	Teste de Provocação Oral Duplo-cego Placebo Controlado

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1	ALERGIA ALIMENTAR: CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA	1
1.2	ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA, QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO	3
1.3	TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO): O MELHOR MÉTODO DIAGNÓSTICO DA APLV	5
1.3.1	TPO: indicações para sua realização.....	5
1.3.2	TPO: CLASSIFICAÇÃO E METODOLOGIA	6
1.3.3	A escolha do tipo de TPO	6
1.3.4	TPO: quando é contraindicado?.....	8
1.3.5	Condições necessárias para realização do TPO	8
1.3.5.1	Escolha do local apropriado para a realização do TPO	9
1.3.5.2	Preparo do paciente para realização do TPO	9
1.3.5.3	Profissionais necessários para realização do exame	10
1.3.5.4	Preparo do alimento utilizado durante o TPO	11
1.3.5.5	Preparo do ambiente para realização do TPO.....	12
1.3.5.6	Monitorização durante o TPO.....	12
1.3.6	INTERPRETAÇÃO E RESULTADOS DO TPO	13
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
2	NORMAS DE PUBLICAÇÃO	22
2.1	Scope.....	22
2.2	Ethical And Legal Considerations	22
2.3	Plagiarism Detection.....	23
2.4	Declaration Of Funding Source	23

2.5	Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements	23
2.6	Patient anonymity and informed consent.....	24
2.7	Conflicts of Interest	24
2.8	Copyright	25
2.9	Permissions	25
2.10	Drugs, Devices, and Other Products	25
2.11	JPGN Editor Submission Policy Disclaimer:	26
2.12	Article Types.....	26
2.12.1	Rapid Communication:	26
2.12.2	Original Articles:	27
2.12.3	Clinical Trials:	27
2.12.4	Reporting Clinical Trials Conducted by Pharmaceutical Companies:	28
2.12.5	Review Articles:	28
2.13	Manuscript Preparation.....	29
2.13.1	Cover Letter:	29
2.13.2	Title page:	29
2.13.3	Title length:.....	30
2.13.4	Structured abstract and key words:	30
2.13.5	What is Known/What is New:	30
2.13.6	Text:	31
2.13.7	Data Analysis:.....	31
2.13.8	Abbreviations:.....	32
2.13.9	References:.....	32
2.13.10	Sample References:.....	32
2.13.11	Figure legends:.....	33
2.13.12	Figures:	33

2.13.13	Tables:.....	34
2.13.14	Supplemental Digital Content (SDC):	35
2.13.15	Guidelines for Submitting Supplemental Digital Content (SDC):.....	35
2.13.16	Supplemental Digital Content Size & File Type Requirements:	36
2.13.17	Reviewers:	36
2. 14	Open Access	37
2.15	Pre-Submission Checklist	37
2.16	After Acceptance:	39
2.16.1	Publication Ahead-of-Print (PAP):.....	39
2.16.2	Press Release:	39
2.16.3	Electronic page proofs and corrections:	39
2.16.4	Reprints:	40
2.17	Editorial Office Contacts:.....	40
3	ARTIGO ORIGINAL	42

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 ALERGIA ALIMENTAR: CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Reação adversa aos alimentos é qualquer manifestação anormal que ocorre após a ingestão de um alimento ou componente alimentar (JOHANSSON et al, 2004). São classificadas em imunológicas ou não-imunológicas. As reações não-imunológicas podem ocorrer pela fermentação e efeito osmótico de carboidratos ingeridos e não absorvidos (como ocorre na intolerância por má absorção de lactose), pela toxicidade direta da substância ingerida (toxinas bacterianas em alimentos contaminados) ou ainda pelas propriedades farmacológicas de determinadas substâncias presentes em alimentos (a exemplo da cafeína no café e da tiramina nos queijos maturados) (JOHANSSON et al, 2004).

“Alergia alimentar” é o termo utilizado para descrever reações adversas ao alimento, em que há a participação de mecanismos imunológicos (JOHANSSON et al, 2004). Esses mecanismos dependem da susceptibilidade individual e geram reações que podem ser classificadas como:

- Mediadas por imunoglobulina da classe E (IgE)

Ocorrem devido à sensibilização a alérgenos alimentares com formação de anticorpos específicos da classe IgE, que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos. Contatos subsequentes com este mesmo alimento e sua ligação a duas moléculas de IgE determinam a liberação de mediadores vasoativos e citocinas Th2, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata, tais como: reações cutâneas (urticária e angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia), respiratórias (broncoespasmo, coriza) e reações sistêmicas (anafilaxia e choque anafilático) (SAMPSON et al, 2016; BOYCE, 2010)

- Reações mistas (mediadas por IgE e hipersensibilidade celular)

Neste grupo estão incluídas as manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE associados à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias. São exemplos clínicos: a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastroenterite eosinofílica, a dermatite atópica e a asma (SOLÉ et al, 2018)

- Reações não mediadas por IgE

As manifestações não mediadas por IgE não são de apresentação imediata e caracterizam-se basicamente pela hipersensibilidade mediada por células (linfócitos T). Apesar de existirem evidências do envolvimento dos linfócitos T nesse tipo de reação, ainda são necessários mais estudos para sua total compreensão. Proctite, enteropatia e enterocolite induzida por proteína alimentar constituem esse grupo (BOYCE et al, 2010).

A alergia alimentar (AA) tem aumentado e está entre os distúrbios alérgicos mais frequentes, afetando 6% a 8% das crianças em países com estilo de vida ocidental (NIGGEMANN & BEYER, 2007). Entretanto, segundo Solé et al (2018), os dados são conflitantes e variáveis na literatura, pois características como idade, particularidades da população avaliada (cultura, hábitos alimentares e clima), mecanismo imunológico envolvido, método de diagnóstico (autorreferência, questionário escrito, testes cutâneos, IgE sérica específica ou Teste de Provocação Oral), tipo de alimento e região geográfica estudada acabam por influenciar nos resultados. De maneira aproximada, a prevalência está em torno de 6% nas crianças menores de três anos e de 3,5% em adultos (SOLÉ et al, 2018a).

RONA et al (2007), em metanálise, afirmaram que muitos estudos superestimavam a prevalência de AA por não incluírem em suas análises ferramentas diagnósticas, os diagnósticos eram estabelecidos apenas pela percepção. Estudos que combinavam a percepção de sintomas com o Teste de Provocação Oral Duplo-cego controlado por Placebo (TPODCCP) apresentavam uma prevalência de AA bem mais baixa, 3% tanto em crianças como em adultos (HØST, 1990; SCHRANDER, 1993; JANSEN, 1994; OSTERBALLE, 2005; ROEHR et al, 2004).

Os dados encontrados por Rona em 2007, foram corroborados por um estudo europeu que associou revisão sistemática e metanálise de estudos (NWARU et al, 2014). A prevalência de AA entre as pesquisas que empregavam os sintomas autorreferidos como critério foi de 17,3% (KACZMARSKI et al 1999; KEIDING, 1997; FALCAO et al, 2004; WOODS et al, 2002; BIVAL'KEVICH, 1990; DALAL and BINSON, 2002; HØST, 1990; SCHRANDER, 1993; TARIQ and MATTHEWS, 2000; GISLASON et al 2000; ARSHAD, et al, 2001). Já naqueles que usavam o Teste de Provocação Oral (TPO) a prevalência estimada foi 0,9% (HØST, 1990; SCHRANDER, 1993; JANSEN, 1994; OSTERBALLE, 2005; ROEHR et al, 2004).

No Brasil, estudos sobre prevalência de AA são escassos e limitados a certos grupos populacionais (SOLÉ et al, 2018a). GONÇALVES et al (2016) relatam que 23,5% dos lactentes e 17,3% dos pré-escolares analisados tinham AA a partir do relato dos pais. Porém quando essas

crianças foram submetidas a testes diagnósticos essa prevalência cai para 1,9% em lactentes e 0,4% em pré-escolares. (GONÇALVES et al, 2016).

Embora qualquer alimento possa causar sintomas alérgicos, 90% das reações ocorrem por oito tipos de alimentos (leite de vaca {LV}, ovo, amendoim, castanhas, frutos do mar, peixe, trigo e soja (NIGGEMANN & BEYER, 2007 et al). Em crianças, reações ao leite e ao ovo são mais frequentes, enquanto em adultos, ocorrem por peixes e frutos do mar (SAMPSON, 1992; REIBEL S, 2000).

1.2 ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA, QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) é definida como uma reação adversa imunológica, reprodutível a uma ou mais proteínas do leite de vaca (LUYT et al, 2014). Sua prevalência na faixa etária pediátrica é variável, de 0,3% a 3,5% em menores de 5 anos e de 1% em crianças maiores (SAMPSON et al, 2003; VILLARES, 2006). A diversidade metodológica dos trabalhos não permite comparações entre diferentes países e serviços e nem o estabelecimento da evolução temporal (FIOCCHI et al, 2010; FERREIRA et al, 2007; HOST A, 2002; BENHAMOU AH et al 2009). A problemática da prevalência se torna ainda mais relevante pelos sintomas clínicos inespecíficos da APLV, que dificultam a atribuição causal, principalmente em crianças (LUYT et al, 2014).

De acordo com FIOCCHI et al (2010) estudos que utilizavam como critério a autorreferência tinham prevalências de APLV que variam entre 1% a 17,5% em pré-escolares, entre 1% a 13,5% em crianças de 5 a 16 anos e de 1% a 4% em adultos. Segundo NWARU et al (2014), 6,0% das reações verificadas em estudos eram relacionadas a leite de vaca, entretanto quando usado confirmação por Teste de Provocação Oral (TPO) eram estimadas em 0,6%. LUYT et al (2014) informaram que uma em cada três crianças que apresentavam sintomas vão confirmar sua APLV através de dieta de exclusão e TPO.

No Brasil, a prevalência de APLV detectada foi de 12,4% em lactentes e 7,5% em pré-escolares quando os sintomas eram referidos. Já quando se realizou TPO, os valores foram bem menores: 1,0% em lactentes e 0,09% em pré-escolares (GONÇALVES et al, 2016).

A APLV geralmente tem início antes do primeiro ano de vida (LUYT et al, 2014; FENTON et al, 2010), uma vez que as proteínas do leite de vaca são as primeiras proteínas estranhas a serem introduzidas na alimentação (LINS et al, 2010). Em sua composição existem aproximadamente 20 proteínas potencialmente sensibilizantes, porém as mais alergênicas são a alfa-lactoglobulina, a beta-lactoglobulina e a caseína (FIOCCHI et al., 2010) (SHARMA et al., 2001). Apresenta-se de forma transitória, com tolerância sendo desenvolvida a partir dos três anos de idade (BICUDO MENDONÇA et al, 2012), com índice de 80% de ocorrência entre os três e os quatro anos de idade (FIOCCHI et al, 2010).

Apresenta amplo espectro sintomatológico, variando de sintomas gastrointestinais à anafilaxia a depender do mecanismo imunológico envolvido (HOST, 1988). Nas alergias mediadas por IgE os sintomas são imediatos (dentro de duas horas) e nas não mediadas por IgE e mistas observam-se sintomas mais tardios (SOLÉ et al, 2018; HOST, 2002; BENHAMOU et al, 2009; AGIAR et al, 2013)

Os sintomas podem acometer diferentes sistemas. (Tabela 1) (SOLÉ et al, 2018; HOST A, 2002; BENHAMOU AH et al, 2009; AGIAR A L O et al, 2013)

Tabela 1: Sintomas da APLV segundo sistema acometido

Gastrointestinais	Respiratórios	Dermatológicos	Cardiovasculares
Distensão abdominal	Rinite	Hiperemia	Hipotensão
Gases, cólica	Rinossinusite	Exantema	Desmaios
Náusea, vômito	Tosse	Dermatite atópica	Choque circulatório
Refluxo gastro-esofágico	Rouquidão	Urticária	
Diarreia	Sibilância	Angioedema	
Constipação	Broncoespamo		
Fezes com muco			
Enterorragia			
Melena			
Déficit de peso			
Desnutrição			

O diagnóstico da APLV baseia-se numa história clínica bem elaborada, evidenciando os seguintes aspectos: início e caracterização dos sintomas, momento da exposição à proteína de leite de vaca, quantidade de proteína exposta, forma de apresentação, intervalo de tempo compreendido entre exposição e início dos sintomas e reprodutibilidade dos mesmos. Além destes aspectos, deve-se avaliar se há melhora dos sintomas após dieta de exclusão do leite de vaca e derivados e se há recorrência quando da sua reintrodução (SOLÉ et al, 2018; ZEPPONE, 2008; SAMPSON, 1999).

A história clínica é fundamental na elaboração diagnóstica da APLV, o seu valor dependente da capacidade recordatória do interlocutor e da sensibilidade do médico em diferenciar manifestações decorrentes do quadro de hipersensibilidade de manifestações decorrentes de outras causas (SOLÉ et al, 2018). Desta maneira, faz-se necessária a utilização de testes *in vivo* e *in vitro* para auxiliar na elaboração diagnóstica, sendo o Teste de provocação Oral, a despeito de todo o avanço científico, ainda considerado o método mais confiável no diagnóstico da alergias alimentares (BALLMER-WEBER, 2017).

1.3 TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO): O MELHOR MÉTODO DIAGNÓSTICO DA APLV

O teste de provocação oral (TPO) consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessário para resolução dos sintomas clínicos (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

Como não existem parâmetros laboratoriais para diagnóstico da maioria dos casos de alergia alimentar, o Teste de Provocação Oral é considerado o método “padrão-ouro” (SOLÉ, 2018; SAMPSON. 2003; BOCK, 1988).

1.3.1 TPO: indicações para sua realização

Segundo BALLMER-WEBER, 2017 e NOWAK-WEGRZYN et al, 2009 o TPO é indicado para:

- Confirmar o diagnóstico de alergia alimentar identificando o alimento alérgico, bem como para acompanhar a resolução da alergia alimentar após a indução da tolerância oral;
- Determinar se os alérgenos alimentares estão associados a condições crônicas como a dermatite atópica ou esofagite alérgica eosinofílica causando reações imediatas;
- Expandir a dieta em pessoas com múltiplas restrições alimentares, geralmente por causa de queixas subjetivas, como dores de cabeça ou comportamento hiperativo;

- Avaliar o *status* de tolerância a alimentos que causam reação cruzada;
- Avaliar o efeito do processamento de alimentos na tolerabilidade alimentar, por exemplo, frutas e vegetais que podem ser tolerados em forma cozida no alimento.

1.3.2 TPO: CLASSIFICAÇÃO E METODOLOGIA

Os testes de provocação oral podem ser realizados de três formas distintas, a depender do conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo) (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009):

O TPO aberto ocorre quando paciente e médico estão cientes quanto à natureza da substância ingerida. (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009). O TPO simples cego ocorre quando apenas o médico sabe se a substância ingerida é o alimento suspeito ou placebo. (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009);

O TPO duplo cego e controlado por placebo (TPODCPC) é aquele em que nenhuma das partes possui ciência sobre a natureza da substância que está sendo ofertada (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009). A preparação do alimento a ser ofertado será feita por uma terceira pessoa que não está envolvida na evolução do paciente (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009). Desse modo, o possível viés será quase nulo, fazendo com que esse teste seja considerado o de maior especificidade e sensibilidade no diagnóstico da alergia alimentar (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004; NIGGEMANN & BEYER, 2007, NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009, FIOCCHI et al, 2010, LUYT et al, 2014).

Entretanto, apresenta desvantagens relacionadas ao tempo necessário para execução, custos envolvidos, e necessidade de estrutura física e de equipe médica treinada para atendimento de possíveis reações graves, o que limita sua utilização na prática clínica, sendo geralmente utilizados para fins de pesquisa (NIGGEMANN & BEYER, 2007).

1.3.3 A escolha do tipo de TPO

A decisão da escolha do TPO e do momento de sua execução podem ser influenciadas pela história clínica, idade, tipo de sintoma, tempo da última reação, resultados dos testes

cutâneos e/ou dos níveis de IgE sérica específicas, bem como pelo valor nutricional do alimento e pela preferência do paciente e de seus familiares (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

Os TPO abertos podem ser utilizados para confirmar reações IgE e não IgE mediadas e são, em geral, adequados para fins clínicos (GREENHAWT M, 2011). Apesar de possuir vantagens em relação aos outros métodos, pode ter um alto grau de viés, por parte do observador e do paciente, a depender da idade, tipo de personalidade, estado psicológico, tipo de sintomas e número de alimentos ofensivos alegados (SAMI L. BAHNA, 2007). É primeira opção quando resultado negativo e sintomas objetivos são esperados (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). Em menores de três anos com sintomas objetivos, quando supervisionado por médico, é considerado suficiente para diagnóstico (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004), dispensando o TPODCPC (NIGGEMANN, BEYER, 2007). Sintomas subjetivos (coceira na garganta, recusa alimentar, náuseas, dores de cabeça, etc.) e também os de início tardio, como são mais difíceis de serem interpretados, exigem a realização do TPODCPC para esclarecimento diagnóstico (FIOCCHI et al, 2010), visto que, mesmo em crianças, até metade dos TPO abertos, considerados positivos, não são reproduzidos no TPODCPC (FIOCCHI et al, 2002)

O TPO simples cego seria apropriado para a maioria dos casos na prática clínica. Porém, como o observador conhece a natureza da substância desafiadora, existe um risco de viés pelo observador. O paciente também pode desenvolver um viés se o observador demonstrar mais preocupação durante uma determinada visita de teste do que durante outra ((SAMI L. BAHNA, 2007). Esse teste deve ser realizado em pacientes ansiosos ou que apresentam alto viés para o desenvolvimento de sintomas subjetivos (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). É considerado então uma possibilidade, porém como possui as mesmas dificuldades técnicas do TPODCPC, acaba não sendo utilizado pelo fato do duplo cego afastar a influência por parte do observador (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004).

Já o TPODCPC é ideal para pesquisa e em pacientes selecionados na prática clínica. São indicados quando se espera resultados positivos (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004; NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). No entanto, quando negativo, exposição ao alimento em sua forma natural deve ser realizada, aproximadamente duas horas após o procedimento, seguida de observação adicional por mais duas horas, ou em dia separado, antes de se concluir que há tolerância. Essas recomendações baseiam-se na possibilidade de em 3% das crianças (sem dados disponíveis para adultos) surgirem reações ao alimento testado, em sua forma natural, possivelmente em decorrência da maior quantidade ingerida do alimento durante provocação aberta, sem administração gradual e sem sofrer os efeitos da matriz do veículo,

sobre a acessibilidade dos alérgenos e sua absorção (SOLÉ et al, 2018; NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

1.3.4 TPO: quando é contraindicado?

TPOs positivos apresentam riscos inerentes, incluindo reações alérgicas potencialmente fatais, como a anafilaxia e a Síndrome da Enterocolite Induzida pela Proteína Alimentar (FPIES) (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). Resultados de testes laboratoriais nunca devem ser indicação ou contraindicação absoluta para realização de um TPO, devendo sempre ser interpretados no contexto clínico do paciente (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

Diferentes valores de IgE sérica específica e de diâmetros médios de pápulas do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI), a partir dos quais a chance de se ter sintomas seria maior do que 95%, foram estabelecidos, com o intuito de evitar os testes de provocação oral (TPO) (Solé et al 2018). Contudo, os valores encontrados não foram necessariamente reprodutíveis em populações distintas (VESTEGE et al, 2005; CALVANI et al, 2007; IMAI et al, 2014).

São consideradas contraindicações relativas para a execução do teste: doenças cardiovasculares, gravidez, e condições médicas que possam interferir na interpretação, tais como dermatite grave e asma não controlada, (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

Os pacientes não devem ser submetidos ao TPO se tiverem recebido corticoides sistêmicos recentemente (por exemplo, dentro de 7 a 14 dias) porque a recuperação da doença pode confundir a interpretação dos resultados (SOLÉ, 2018). Aspirina, drogas anti-inflamatórias não esteroideais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, álcool e antiácidos podem atuar como fatores indesejáveis aumentando a reatividade em pacientes suscetíveis. Os β -bloqueadores podem representar um problema de segurança, se adrenalina for necessária para tratamento (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

1.3.5 Condições necessárias para realização do TPO

Apesar de sua acurácia diagnóstica, o Teste de Provocação Oral é uma prova que demanda tempo, estrutura física adequada, participação de equipe multidisciplinar e que expõem o paciente a riscos (AGUIAR et al, 2013; LINS et al 2010).

Muitas dificuldades podem ser encontradas para sua realização, desde o planejamento, execução a sua interpretação (SAMI L. BAHNA, 2007). Desse modo, na prática clínica, o TPO muitas vezes não é realizado, mesmo havendo indicação.

Quando há a indicação clínica para realização do TPO, antes da sua execução é necessário explicar detalhadamente ao paciente e/ou familiares sobre o procedimento, seus riscos e benefícios e as implicações de um resultado positivo ou negativo. Após a conscientização, devem assinar termo de consentimento livre e esclarecido. (SOLÉ. 2018). Sendo assim, o paciente ou e/ou familiares podem não aceitar realizar o exame.

Além disso, existem algumas condições necessárias para realização do TPO e que, quando ausentes, podem impedir a realização desse teste na prática clínica.

1.3.5.1 Escolha do local apropriado para a realização do TPO

É necessário fazer a escolha do local ideal, de acordo com a necessidade de supervisão médica para realização do exame (SOLÉ, 2018).

A admissão no hospital, ou ocasionalmente na unidade de terapia intensiva, pode ser necessária em certos casos (SAMI L. BAHNA, 2007). No entanto, algumas questões devem ser previamente consideradas nesta decisão, incluindo a idade do paciente, mecanismo imunológico envolvido, presença de doenças concomitantes e de fatores de risco para doenças cardiovasculares, assim como o tempo de dieta de exclusão e quantidades necessárias para o desencadeamento da reação (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). É necessário fazer a escolha do local ideal, de acordo com a necessidade de supervisão médica para realização do exame (SOLÉ, 2018).

Em geral, sempre que houver um risco potencial para reação aguda e/ou grave, a supervisão médica é obrigatória (SOLÉ et al, 2018). A admissão no hospital, ou ocasionalmente na unidade de terapia intensiva, pode ser necessária em certos casos (SAMI L. BAHNA, 2007).

Pacientes com FPIES devem realizar os TPO sob supervisão médica, com acesso a fluidos intravenosos, antes mesmo do início do procedimento, como recomendado para anafiláticos (SOLÉ et al, 2018; NOWAK-WEGRZYN et al, 2009).

1.3.5.2 Preparo do paciente para realização do TPO

É essencial que o paciente esteja em boas condições de saúde antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados

inicialmente, como quadros infecciosos e uso de drogas. Quando necessário, o TPO poderá ser cancelado e reagendado. (SOLÉ, 2018)

Antes da realização do exame, o paciente ou seu responsável deve ser orientado sobre a importância da dieta com isenção do alérgeno, incluindo mães em aleitamento materno, por período mínimo de duas semanas (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004).

É necessário também que o paciente realize um preparo adequado antes do exame. Esse preparo inclui, além da dieta de exclusão do alimento a ser testado por no mínimo duas semanas, a realização de jejum de quatro horas, para facilitar a absorção do alimento testado, evitar que a ingestão prévia de alimentos interfira na interpretação dos resultados e reduzir o risco ao paciente, caso sejam necessárias manobras de ressuscitação durante o TPO (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009; CAFFARELLI, PETROCCIONE, 2001).

Para o TPO ser considerado diagnóstico, dieta de exclusão deve ser realizada e estando o paciente assintomático, o alimento deverá ser reintroduzido após 4 (FIOCCHI et al., 2010) ou 8 semanas (FENTON et al., 2010) sendo classificados com alérgicos ou não alérgicos. Quando submetidos ao TPO em período maior que 8 semanas serão classificados como ainda alérgicos ou tolerantes, sendo esse denominado de TPO tolerância.

O paciente deve descontinuar o uso de medicamentos que possam interferir com o resultado do teste. Como regra geral, os anti-histamínicos devem ser suspensos, mas não há consenso sobre por quanto tempo antes do TPO o paciente deve evitá-los (NOWAK-WEGRZYN et al, 2009). Corticoides inalatórios podem ser mantidos em doses mínimas suficientes para controlar a asma e os tópicos podem ser aplicados em pequenas áreas da pele (SOLÉ et al, 2018).

1.3.5.3 Profissionais necessários para realização do exame

O TPO deve ser executado por profissionais de saúde experientes para tratamento de possíveis reações potencialmente fatais (SAMI L. BAHNA, 2007). O médico deve permanecer ao lado do paciente durante a realização do TPO (SOLÉ, 2018). Na presença de reações clínicas, com o auxílio da equipe de enfermagem, devem administrar medicações e monitorizar

periodicamente os sinais vitais, até controle das manifestações clínicas (SOLÉ et al, 2018; BINDSLEV-JENSEN et al, 2004).

A presença da nutricionista, responsável pelo preparo das diluições e das porções administradas durante o TPO, principalmente nos TPODCPC, é fundamental (SOLÉ, 2018)

1.3.5.4 Preparo do alimento utilizado durante o TPO

Em testes abertos, o alimento-teste normalmente será trazido pelo paciente ou parentes, com a explicação que este alimento deve ser mantido na sua forma mais natural possível a fim de evitar contaminações cruzadas e processamentos, como o cozimento, que alteram o resultado do exame (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009). No caso do diagnóstico de APLV, o alimento em questão deve ser a fórmula infantil à base de leite de vaca, apropriada para a idade do paciente. (SOLÉ, 2018)

Nos testes cegos, é recomendado que a preparação seja realizada pela equipe médica a fim de garantir o desconhecimento de placebo/alimento suspeito. (NOWAK-WĘGRZYN et al, 2009).

O alimento deve ser preparado sem contaminação cruzada ou contato com outros alimentos, aos quais o paciente possa reagir. De preferência, como ingrediente único (NOWAK et al, 2009). Caso ocorra dificuldade de aceitação, principalmente nas crianças, deve ser recomendado misturar o alimento a outros alimentos consumidos habitualmente, como: sucos e papas de frutas, fórmulas hipoalergênicas previamente ingeridas e fórmulas de aminoácidos, eventualmente com adição de modificadores de sabor (SOLÉ et al, 2018).

O alimento não deve ser processado ou aquecido, uma vez que processamento térmico, aquecimento e cozimento podem alterar a conformação da proteína e resultar em alteração de sua alergenicidade. Além da susceptibilidade individual ao calor e à digestão, as proteínas sofrem interações com outras substâncias presentes em um alimento complexo, designadas coletivamente como o efeito da matriz alimentar, reduzindo sua alergenicidade (SOLÉ ET al, 2018).

Para diagnosticar reações mediadas por IgE, doses crescentes do alimento devem ser administradas para minimizar o risco de reações graves e permitir uma identificação precisa da menor dose de provocação de sintomas (SOLÉ, 2018).

Sabe-se que as quantidades máximas que devem ser administradas serão de 8 a 10 g para alimentos secos, 16 a 20 g para carnes ou peixes, e de 100 ml para alimentos líquidos” (SOLÉ et al, 2018b). O intervalo entre as doses pode ser de 15-30 minutos, pois a maioria das reações agudas acontecem nesse período (NOWAK-WEGRZYN et al., 2009).

1.3.5.5 Preparo do ambiente para realização do TPO

Quanto ao ambiente, condições locais de higiene, luminosidade e ventilação devem ser checadas, assim como os equipamentos, materiais e medicações necessários para prestar assistência em reações graves. (SOLÉ, 2018). As medicações e respectivas dosagens, assim como o fluxograma de atendimento, devem ser afixados no leito do paciente a fim de garantir a sistematização do atendimento multidisciplinar (BINDSLEV-JENSEN et al, 2004).

1.3.5.6 Monitorização durante o TPO

Como o TPO, é um exame que envolve riscos para o paciente, incluindo anafilaxia, durante a sua realização deve haver uma monitorização constante.

Segundo NOWAK et al (2009), primeiramente, antes de iniciar o TPO, os sinais vitais iniciais: frequência respiratória, frequência cardíaca e pressão arterial devem ser registrados e os achados físicos devem ser documentados para servir como referência. Além disso, medicamentos de emergência devem estar prontamente acessíveis, sendo que para testes de alto risco, pode ser prudente ter a adrenalina em um local imediatamente acessível e com acesso a equipamentos de emergência mais elaborados ou a um carrinho de emergência. Como alternativa, autoinjetores de adrenalina podem ser usados.

NOWAK et al (2009), ainda pontua que um acesso venoso pode ser necessário, de acordo com o julgamento clínico do médico, principalmente em pacientes com: história prévia de anafilaxia, na FPIES ou ainda na asma grave, pois os pacientes com asma são considerados de maior risco de anafilaxia induzida por alimentos, mesmo na ausência de reações anafiláticas. Além disso, em pacientes com asma, o registro de um pico de fluxo e espirometria pode ser considerado.

1.3.6 INTERPRETAÇÃO E RESULTADOS DO TPO

Podemos interpretar o teste de provocação oral, como sendo positivo ou negativo, a depender do aparecimento de sintomas durante ou após sua execução. É importante considerar que o TPO deve ser interrompido imediatamente, a qualquer momento do teste, caso sejam observados sinais objetivos e/ou severidade/reprodutibilidade/persistência dos sintomas durante a sua realização (NIGGEMANN, 2010).

São considerados sintomas objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, eritema, palidez, angioedema, tosse e/ou sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, diminuição da pressão arterial em 20%, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso e anafilaxia. O aparecimento e persistência destes sintomas classificam o TPO como positivo, portanto, justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos, quando necessário (SOLÉ et al, 2018; NOWAK et al, 2009; BALLMER-WEBER & BEYER, 2017).

Em casos de sintomas considerados subjetivos ou não observáveis, não se justifica a interrupção do procedimento. Entretanto, um período de observação maior, para permitir a resolução dos sintomas, deve ser disponibilizado antes da oferta da dose subsequente (SOLÉ, 2018; NOWAK et al, 2009; BALLMER-WEBER & BEYER, 2017).

Sintomas subjetivos são aqueles não observáveis pelo observador (relatos dos pacientes) como por exemplo: prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alterações do comportamento, prostração, cefaleia ou recusa em ingerir o leite. Em crianças não-verbais, as pistas para o início de uma reação podem ser sinais sutis, como: prurido em orelha, fricção na língua, arranhões no pescoço ou mudança no comportamento, ficando quieto, se retirando ou assumindo a posição fetal. (NOWAK et al, 2009). A ausência de qualquer sintoma durante todo o teste e até 12 horas após este, pode-se considerar o teste como negativo. (SOLÉ et al, 2018b; NOWAK-WĘGRZYN et al. 2009).

TPOs com sintomas subjetivos podem ser considerados positivos se as manifestações ocorrerem após três doses de alimento testado, mas não se reproduzirem com o placebo (NOWAK et al, 2009).

Quando o TPO é considerado positivo, traz benefícios relacionados à confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, à redução do risco de exposição acidental e da ansiedade sobre o desconhecido, além de validar o esforço do paciente e de seus familiares em evitar o alimento (SOLÉ et al, 2018b; NOWAK-WĘGRZYN et al. 2009).

Se negativo, permite a ingesta do alimento suspeito, reduzindo risco nutricional e melhorando a qualidade de vida do paciente (Nowak-Węgrzyn et al, 2009). No caso da APLV, o resultado negativo reduz, também, a dispensação desnecessária de fórmulas hipoalergênicas de alto custo, em substituição do leite de vaca, para não alérgicos, otimizando assim sua distribuição aos alérgicos.

Desse modo, o TPO deveria ser utilizado como instrumento diagnóstico nos serviços que atendem crianças com suspeita de APLV e que possuam estrutura necessária para sua realização. Porém, mesmo em serviços que o utilizam, a execução do TPO diagnóstico entre 4 a 8 semanas ainda é difícil. Limitações de ordem prática retardam sua execução, sendo pois uma necessidade, pela escassez de trabalhos nesta área, conhecê-las.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A.L.O. et al. Avaliação clínica e evolutiva de crianças em programa de atendimento ao uso de fórmulas para alergia à proteína do leite de vaca. Rev. paul. pediatr. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 152-158, Junte 2013

ARSHAD, S.H., Tariq, S.M., Matthews, S., and Hakim, E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. (E33) Pediatrics. 2001; 108

BALLMER-WEBER BK, Beyer K, Methods in Allergy/Immunology: Food Challenges, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2017), doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.038.

BENHAMOU AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overwie of cow's milk allergy in children. Swiss Med Wkly; 139; 300-7, 2009.

BICUDO MENDONÇA, R. et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. Allergologia et Immunopathologia, v. 40, n. 1, p. 25–30, jan. 2012.

BINDSLEV-JENSEN C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004; 59(7):690-7.

BIVAL'KEVICH, V.G. [Allergic diathesis in infants in the first year of life]. Vestn Dermatol Venerol. 1990; 49–52

BOCK SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:986-97.

BOYCE JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl.):S1e58.

CALVANI M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-8.

CAFFARELLI C, Petroccione. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet*. 2001;385:1871-72.

CIANFERONI, A.; SPERGEL, J. M. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergology International*, v. 58, n. 4, p. 457–466, 2009.

DALAL, I. and Binson, I. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy*. 2002; 57: 362–365

FALCAO, H., Lunet, N., Lopes, C., and Barros, H. Food hypersensitivity in Portuguese adults. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58: 1621–1625

FENTON, M. J. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126, n. 6, p. S1–S58, dez. 2010.

FERREIRA, C.T.; Seidman, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, v. 83, n. 1, p. 7-20, fev. 2007

FIOCCHI A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in bovine protein allergy (BPA). *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2002; 89: 26-32.

FIOCCHI, A. et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126, n. 6, p. 1119–1128.e12, dez. 2010.

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, nov. 2016.

GIBSON PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl 1):5-7.

GISLASON, D., Bjornsson, E., and Gislason, Þ. [Allergy and intolerance to food in an Icelandic urban population 20-44 years of age]. *Icelandic Med J*. 2000; 86: 851–857

GUPTA, R. S. et al. The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *PEDIATRICS*, v. 128, n. 1, p. e9–e17, 1 jul. 2011.

GUPTA, M. et al. Diagnosis of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 38, n. 1, p. 39–52, fev. 2018.

GREENHAWT M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:465-72.

HOST A. Frequency of cow's milk in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 89(6 Suppl1):33-7, 2002.

HØST, A. and Halken, S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy*. 1990; 45: 587–596

IMAI T, Yanagida N, Ogata M, Komata T, Tomikawa M, Ebisawa M. The Skin Prick Test is not useful in the diagnosis of the immediate type food allergy tolerance acquisition. *Allergology International* 2014;63:205-10.

JANSEN, J.J.N., Kardinaal, A.F.M., Huijbers, G., Vlieg-Boerstra, B.J., Martens, B., and Ockhuizen, T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 446–456

JOHANSSON SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-6.

KACZMARSKI, M., Cudowska, B., Bandzul, K., Witkowska, T., and Parfieniuk, W. [The prevalence of food allergy in infants in North-Eastern Poland]. *Nowa Pediatria.* 1999; 4: 26–28

KEIDING, L. [Asthma, allergy and other types of hypersensitivity in Denmark: and the development]. DIKE, Copenhagen; 1997

LINS, M. DAS G. M. et al. Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *Jornal de Pediatria*, v. 0, n. 0, 27 maio 2010.

LUYT, D. et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, v. 44, n. 5, p. 642–672, maio 2014.

MAY CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:500-15

NIGGEMANN, B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010;65:2-6.

NIGGEMANN B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children - when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-70.

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

NOWAK-WĘGRZYN, A. et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 123, n. 6, p. S365–S383, jun. 2009.

NWARU, B. I. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, v. 69, n. 8, p. 992–1007, ago. 2014.

OSTERBALLE, M., Hansen, T.K., Mortz, C.G., Host, A., and Bindslev-Jensen, C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 567–573

REIBEL S, Roehr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Which safety measures need to be undertaken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940–944

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.

ROEHR, C.C., Edenharter, G., Reimann, S., Ehlers, I., Worm, M., Zuberbier, T. et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1534–1541

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, nov. 2014.

Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int*. 2016;65(4):363-9.

SAMPSON HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92.

SAMPSON HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (6): 981-9.

SHARMA, S. et al. Struture and function of proteins involved in milk allergies. *J chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1-2):183-7

SAMI L. BAHNA, Food challenge procedure: Optimal choices for clinical practice *Allergy Asthma Proc* 28:640–646, 2007; doi: 10.2500/aap2007.28.3068

SCHRANDER, J.J. and Van Den Bogart, J.P. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 640–644

SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 2, n. 1, 2018a.

SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 2, n. 1, 2018b.

TARIQ, S.M. and Matthews, S.M. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11: 162–167

TORDESILLAS L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50.

VERSTEGE A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the out-come of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-6.

VILLARES, J. M. M.; Oliveiros L.L.; Torres P.R.; Luna P.C, Martínezgimeno A.; García H.Y.G. Como crescem os lactentes alérgicos às proteínas de leite de vaca. *Anales de Pediatría*, Barcelona, v. 1, n. 2, p. 97- 100, 2006.

ZEPPONE, S.C. Alergia à proteína do leite de vaca (APLV): uma perspectiva imunológica. 2008. 68 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2008.

WOODS, R.K., Thien, F., Raven, J., Walters, H., and Abramson, M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 183–189

2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

JOURNAL OF OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION

2.1 Scope

The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition publishes original articles, special reports, review articles, rapid communications, case reports, letters to the editor, short communications, and commentaries on all aspects of pediatric gastroenterology, hepatology, pancreatology, and nutrition.

The journal follows the International Committee of Medical Journal Editors' Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URM). Manuscripts must be prepared in accordance with the URM (N Engl J Med 1997; 336:309-15 and updated at <http://www.icmje.org/>). Manuscripts not prepared according to the Instructions to Authors will be returned to the author(s) without review.

2.2 Ethical And Legal Considerations

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, it must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Wolters Kluwer. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and reviewers make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues, and for all animal studies. For authors/investigators that do not have access to formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed. If the study is judged exempt from review, a statement from the committee should be provided. Informed consent by participants should always be sought and documented

in the Methods section. If not possible, an institutional review board must decide if this is ethically acceptable, and documentation of this decision must be included with the submission.

2.3 Plagiarism Detection

JPGN is a member of CrossCheck by CrossRef and iThenticate. iThenticate is a plagiarism screening service that verifies the originality of content submitted before publication. iThenticate checks submissions against millions of published research papers, and billions of web content. Authors, researchers and freelancers can also use iThenticate to screen their work before submission by visiting www.ithenticate.com.

2.4 Declaration Of Funding Source

ACKNOWLEDGMENT OF GRANTS OR FINANCIAL SUPPORT MUST BE DECLARED FOR ALL MANUSCRIPTS. In addition, authors of all articles in which the effect of a drug, appliance, or treatment is evaluated must also acknowledge all support from the manufacturer of such drug, appliance, or treatment or its competitor. Authors of all articles, including review articles, editorials, letters to the editor, and other commentaries, must disclose any financial interests that might have an impact on the views expressed in the submission. The Declaration of Funding Source statement will be included in the published article or commentary.

The conflict of interest disclosure and funding declaration must be included on the title page of the manuscript and in Editorial Manager. Authors with nothing to declare should provide a statement to that effect. Manuscripts submitted without the required disclosures will be returned to the authors.

2.5 Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, Wolters Kluwer will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the

National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

2.6 Patient anonymity and informed consent

It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all of the authors are affiliated.

Authors should remove patients' names and other identifying information from figures. If any identifying details appear in text, tables, and/or figures, the author must provide proof of informed consent obtained from the patient (i.e., a signed permission form). Photographs with bars placed over eyes of patients should NOT be used in publication. If they are used, permission from the patient is required.

The corresponding author of a Case Report, Letter to Editor or Image/Video of the Month must provide the editorial office at the time of submission of the manuscript a written guarantee indicating that the subject(s) of the case report or their parents (or guardians) are aware of the intent to publish and agree to it.

If the parents or guardian were unable to be located for their consent, a signed statement from the Chair of the Department or from the Institutional Review Board may be accepted. The statement must read: all attempts have been exhausted in trying to contact the parents or guardian for the purpose of attaining their consent to publish the Case Report, Letter to Editor or Image/Video of the Month.

2.7 Conflicts of Interest

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:" For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding - A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors, none is declared.

2.8 Copyright

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html).

A copy of the form is made available to the submitting author during the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an e-mail with instructions on completing the form upon submission.

2.9 Permissions

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permission fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Wolters Kluwer.

2.10 Drugs, Devices, and Other Products

Use nonproprietary names of drugs, devices, and other products, unless the specific trade name is essential to the discussion. The trade name may appear once in the Abstract and once in the Introduction or Methods section, followed by the nonproprietary name, manufacturer, and manufacturer location in parentheses; all other mention of the product must use the generic name. Trade names of drugs and other products must not appear in the article title.

2.11 JPGN Editor Submission Policy Disclaimer:

Manuscripts submitted by the Associate Editors are subject to peer review. Manuscripts that include an Associate Editor, one of the Editors-in-Chief, or one of the Consulting Editors will be handled by the Consulting Editor of the alternate editorial office (with the exception of societal papers, image/video of the month, and certain invited submissions).

2.12 Article Types

2.12.1 Rapid Communication:

This article type allows for rapid review (within 10 days) and publication of original studies. Manuscripts considered for rapid review will be limited to reports judged to be of general scientific or public health importance. Authors submitting Rapid Communications must provide a detailed cover letter outlining the rationale for fast tracking their work. Authors must state whether the findings could alter current standards of patient care (e.g., finding efficacy or lack of efficacy of treatment), and/or if the findings suggest a novel mechanism or understanding of disease process (e.g., new susceptibility gene identification in *H pylori* organism).

Rapid Communications should contain no more than 3000 words, structured abstract with no more than 250 words and no more than four figures and tables combined (for example, a submission may include 4 figures, 1 figure and 3 tables, 4 tables, etc., but not 2 figures and 3 tables) and no more than 50 references. Submissions exceeding these parameters without justification or without a detailed cover letter explaining the rationale for a Rapid Communication will be returned to the author for correction prior to review. Extra material such as very detailed methods, tables or figures that are not needed by most readers may be submitted as Supplemental Digital Content without limitation on length (see below). Articles submitted for Rapid Communication but deemed to be more appropriate for standard submission will be returned for resubmission as an Original Article (below).

2.12.2 Original Articles:

Original articles are full-length reports of original research. Original articles are accepted based on their scientific relevance, the originality of the work, and the priority of the work for *JPGN* and its readership. Authors should aim for accuracy, clarity, and brevity. Long introductions, repetition of data among tables, figures, and the text, and unfocused discussions should be avoided.

Original research articles should be approximately 18 double-spaced, numbered pages, including the title page, references, figures, and tables. Failure to comply with length restrictions may result in a delay in the processing of your paper. The following length targets (up to 3000 words for the text including Introduction, Methods, Results and Discussion) are recommended for Original Articles:

- Structured Abstract: maximum of 250 words
- Introduction: 1 page (about 250 words)
- Methods: 2-3 pages (up to 750-1000 words)
- Results: 2-3 pages (up to 750-1000 words)
- Discussion: 3-5 pages (up to 1000 words)
- References: limited to those critical and relevant to the manuscript (not more than 50)
- Tables and Figures: 4 total (legends limited no more than 100 words each)

Additional/supplemental content may be submitted as "Supplemental Digital Content (SDC)", which has no space limitation (see section on SDC below).

2.12.3 Clinical Trials:

Original Articles of studies that prospectively assign human subjects to specific intervention or comparison groups and determine the relationship between an intervention and outcome are to be submitted as "Clinical Trials". To ensure consistency with the guidelines of the Clinical Trial Registration Statement from the International Committee of Medical Journal Editors, all trials submitted to the Journal with patient enrollment commencing after January 1, 2009 must be registered in a public trials registry prior to enrollment of the first subject.

The registry must incorporate free public access, and must be searchable, open to prospective registrants, and have not-for-profit management. The following information must

be included in the registry: (1) unique identifying number, (2) statement of intervention(s), (3) hypothesis, definition of primary and secondary outcome measurements, eligibility criteria, target number of subjects, funding source, contact information for principal investigator, and dates of registration, start and completion. Authors should provide the URL (website address) and trial identification number on the title page of the manuscript. This information will be published with the article. The length of Clinical Trials should follow the same guidelines as the Original Articles above (Structured Abstract (no more than 250 words); text with no more than 3000 words; no more than 50 references permitted; no more than 4 Tables/Figures; SDC permitted). Clinical trial reports should comply with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and the checklist should be submitted at the end of the manuscript.

2.12.4 Reporting Clinical Trials Conducted by Pharmaceutical Companies:

Please ensure that clinical trials sponsored by pharmaceutical companies follow the guidelines on Good Publication Practice. These guidelines aim to ensure that such trials are published in a responsible and ethical manner. The guidelines cover companies' responsibility to endeavor to publish results of all studies, companies' relations with investigators, measures to prevent redundant or premature publication, methods to improve trial identification, and the role of professional medical writers.

2.12.5 Review Articles:

Review articles are usually solicited by the Editorial Board. However, unsolicited reviews of exceptional interest will also be considered. Authors should contact the Editors before submitting a review to determine whether the topic and contents are appropriate for JPGN. All proposed reviews will be approved based on a submitted list of author(s) and a brief outline for the proposed review.

Reviews should be balanced and unbiased. Review articles undergo peer review. While we allow some flexibility for Review Articles, authors should aim to follow the same guidelines as the Original Articles above (exception being an Unstructured Abstract of no more than 250 words): text with no more than 3000 words; no more than 50 references permitted; no more than 4 Tables/Figures; SDC permitted). Authors submitting longer Review Articles must justify the length in the cover letter.

For Systematic reviews/Meta-analyses, please follow the guidelines listed above, but please include a structured abstract of no more than 250 words. A Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist should be included at the end of the manuscript. Alternatively, the MOOSE checklist should be applied for meta-analyses of observational studies.

A full list and index of reporting guidelines can be found at www.equator-network.org/library/. All can be downloaded as Word documents that can then be included at the end of the manuscript.

2.13 Manuscript Preparation

Manuscripts that do not adhere to the preceding guidelines and following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review. Concise, clearly written articles are more likely to be accepted for publication in the *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Authors whose first language is not English are STRONGLY encouraged to ask a native English-speaking colleague or a professional author's editor, preferably with knowledge in the subject matter contained in the manuscript, to edit their manuscript before submission. A list of editing services is available at <http://journals.lww.com/jpgn/layouts/1033/oaks.journals/editservices.aspx>.

2.13.1 Cover Letter:

In the cover letter provide a statement as to whether the paper was previously published in any language, including the abstract and whether the paper is currently under consideration elsewhere for publication.

2.13.2 Title page:

Include on the title page (a) complete manuscript title; (b) authors' full names, in order from first to last authors; state first name (given name) then last name (family name), highest academic degrees, and affiliations; (c) name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and email address; (d) address for reprints if different from that of corresponding author; (e) all sources of support, including pharmaceutical and industry support, that require acknowledgment; (f) the URL (website address) and trial identification number; (g) disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National

Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s); and (h) the word count of the manuscript body (excluding abstract except in Case Reports, keywords, references and figure legends), number of figures and number of tables.

All relevant conflicts of interest and sources of funding must also be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding." If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared.

On a separate page, list each author and his/her respective roles in the submitted work, documenting appropriate input for authorship (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#two>).

2.13.3 Title length:

The manuscript title should have no more than 120 characters including spaces. Keywords for referencing should be included in the title. Please no abbreviations. Fancy or comical titles are inappropriate and will be asked to be revised. Trade names of drugs and other products must not appear in the article title.

2.13.4 Structured abstract and key words:

Please refer to the table above for abstract requirements for various article types. Do not cite references in the abstract. Limit the use of abbreviations and acronyms. At first mention, please write out the full term for abbreviations (e.g. Celiac Disease (CD)). Use the following subheads in your structured abstract: Objectives, Methods, Results, and Conclusions.

For Keywords, list three to five key words that are not included in the title.

2.13.5 What is Known/What is New:

Immediately following the abstract (in the manuscript WORD file) for all article types except where indicated in chart above, authors should include text for a summary box that will be published on the first page of all accepted articles. This text should highlight the significance

of the article with the following guidelines in mind: What is known about this subject? What are the new findings and/or what is the impact on clinical practice? Use the format:

- What is known (2-4 bullet points listed beneath this heading)
- What is new (2-4 bullet points listed beneath this heading)

The total text should not exceed 100 words. As this section should be able to stand alone, at first mention of an abbreviation, please write out the full term.

Immediately following the abstract (in the manuscript WORD file) for all article types except where indicated in chart above, authors should include text for a summary box that will be published on the first page of all accepted articles. This text should highlight the significance of the article with the following guidelines in mind: What is known about this subject? What are the new findings and/or what is the impact on clinical practice? Use the format:

- What is known (2-4 bullet points listed beneath this heading)
- What is new (2-4 bullet points listed beneath this heading)

The total text should not exceed 100 words. As this section should be able to stand alone, at first mention of an abbreviation, please write out the full term.

2.13.6 Text:

Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Methods, Results, and Discussion. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country). Under Methods, include ethical approval information, if applicable.

2.13.7 Data Analysis:

Description of data analyses should provide the specific methods used, their rationale, their assumptions, whether data met those assumptions, and how any missing data were handled. Try to include confidence intervals rather than or with p-values as appropriate.

2.13.8 Abbreviations:

For a list of standard abbreviations, consult the Council of Biology Editors Style Guide (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use in abstract, what is known, manuscript body and in each table and figure unless it is a standard unit of measure.

2.13.9 References:

Please adhere to the reference limits noted for each article type above. The authors are responsible for the accuracy of the references. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript. Cite the references in text in the order of appearance. Cite unpublished data—such as papers submitted but not yet accepted for publication and personal communications, including email communications—in parentheses in the text. If there are more than three authors, name only the first three authors and then use et al. Refer to the List of Journals Indexed in Index Medicus for abbreviations of journal names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>.

2.13.10 Sample References:

Journal article

I. Rautava S, Lu L, Nanthakumar NN, et al. TGF- β 2 induces maturation of immature human intestinal epithelial cells and inhibits inflammatory cytokine responses induced via the NF- κ B pathway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:630-8.

Book chapter

2. Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:205–56.

Entire Book

3. Ming S-C, Goldman H. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

Software

4. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

Online journals

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online] January 1988;71: 22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

Database

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

World Wide Web

7. Sullivan D. Major search engines and directories. SearchEngineWatch Web site. <http://www.searchenginewatch.com/links/article.php/2156221>. Published May 8, 2011. Accessed July 13, 2012.

2.13.11 Figure legends:

Each figure must have a legend. Legends should be brief (no more than 100 words) and should be typed on a separate manuscript page, directly following the reference list. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used. Please let the editors and reviewers know if any of the figures (e.g., figures of study design) are appropriate for the on-line supplemental digital content (SDC) rather than needing to be in-print version.

2.13.12 Figures:

A) Creating Digital Artwork

- Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>

- Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
- Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

- Artwork should be saved in TIFF, Word Doc, PPT or EPS format (PDF is not recommended).
- Artwork is created as the actual size (or slightly larger) it will appear in the journal. (To get an idea of the size images should be when they print, study a copy of the journal to which you wish to submit. Measure the artwork typically shown and scale your image to match.)
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

C) Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and number figures consecutively in the Description box during upload.

2.13.13 Tables:

Cite tables consecutively in the text and number them in that order. Each table should be submitted as a separate Word document in text format. Each table must have a title. Use footnotes to define abbreviations and for other explanatory detail in a legend below the Tables.

Tables should be self-explanatory and must supplement, rather than duplicate, the material in the text. Please let the editors and reviewers know if any of the tables (e.g., large data tables, large demographic tables, etc.) are appropriate for the on-line supplemental digital content (SDC) rather than needing to be in-print version.

2.13.14 Supplemental Digital Content (SDC):

Authors may submit supplemental digital content with a submission to enhance their article's text or include text, tables, and figures outside of the specified limits. All supplemental digital content is posted online only. One advantage of including material as SDC is that SDC has no limitation of space or length. SDC may include the following types of content: text documents including very detailed methods, graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video.

Authors are encouraged to submit related but not essential tables (e.g., large tables of articles cited in a meta-analysis, or a large demographic table of a study population) as SDC.

Notes: All online-only materials will be subject to peer review and published at the Editor-in-Chief's discretion. SDC text will not be copyedited. Submit content exactly as intended to be displayed (including legends). No errata will be written for SDC content. No patient-identifying information should be used in SDC unless written consent from the patient, the patient's parents or the patient's guardian has been obtained. Documentation regarding this consent must be submitted with the manuscript. Copyright and Permission forms for article content including SDC must be provided at the time of submission.

2.13.15 Guidelines for Submitting Supplemental Digital Content (SDC):

- Each piece of supplemental content should be uploaded in a separate file
- Cite all supplementary content consecutively in the text and independently from any figures or tables.
- All Online-only Materials, no matter the type, should be listed and labeled consecutively "Supplemental Digital Content"
 - Example of separate numbering for all SD Content:

- Video, Supplemental Digital Content 1
- Table, Supplemental Digital Content 2
- Figure, Supplemental Digital Content 3
- Meanwhile, you will still have Figure 1, Figure 2, Table 1, Table 2, etc.
- Citations should include the type of material submitted, be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include a sequential number, and provide a brief description of the supplementary content.
- Example of a citation within text: (See Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates the degrees of flexibility in the elbow)
- Provide a separate legend of online supplementary materials at the end of the text. List each item in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text.

2.13.16 Supplemental Digital Content Size & File Type Requirements:

To ensure a quality experience for those viewing supplemental digital content, it is suggested that authors submit supplemental digital files no larger than 10 MB each. Documents, graphs, and tables may be presented in any format. Figures, graphics, and illustrations should be submitted with the following file extensions: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .pdf, .gif. Audio files should be submitted with the following file extensions: .mp3, .wma. Video files should be submitted with the following file extensions: .wmv, .mov, .qt, .mpg, .mpeg, .mp4. Video files should also be formatted with a 320 X 240 pixel minimum screen size. For more information, please review Wolters Kluwer's requirements for submitting supplemental digital content: <http://links.lww.com/A142>.

2.13.17 Reviewers:

The JPGN editors encourage authors to submit names, departments, institutions, and e-mail addresses of 3-7 potential reviewers with appropriate expertise to evaluate the manuscript. These potential reviewers should be outside all authors' institution(s) and have no known potential conflicts of interest. Please also submit names of persons who should not be asked to review the manuscript due to potential conflicts of interest. Final choice of reviewers, however, remains with the editors.

2.14 Open Access

Wolters Kluwer's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. The article processing charge for Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition is \$3,000. The article processing charge for authors funded by the Research Councils UK (RCUK) is \$3,800. The publication fee is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by credit card by the author, funding agency or institution. Payment must be received in full for the article to be published open access.

2.15 Pre-Submission Checklist

Please use the following checklist to decrease the likelihood that your manuscript will be returned:

1. Title Page: Check for appropriate length and wording of the title. Title page should be on separate page from the abstract and manuscript.
2. Author and co-author information: Provide details for all of the authors/co-authors and corresponding author on the title page. The authors should be listed as: first name first, middle name second if applicable and family name last (bold surname/family name). Verify that co-author names, titles, affiliations and degrees are accurate and current.
3. On a separate page, list each author and his/her respective roles in the submitted work, documenting appropriate input for authorship (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#two>).
4. Manuscript length and formatting: Check that the length of the manuscript and abstract do not exceed the maximum word count and are formatted as per instructions to authors

for each. Abstract should be on a separate page from the title page and manuscript. See Article Type Chart for length and abstract guidelines.

5. Figures: Do not embed figures in manuscript. Cite the figures in the text of the manuscript. Provide figure legends on a separate page. Check that the figures and supplementary figures are formatted as indicated in instructions to authors. Each figure should be in a separate file (uploaded individually).
6. Tables: Do not embed tables in manuscript. Cite the tables in the text of the manuscript. Provide table legends. Check that the tables and supplementary tables are formatted as indicated in instructions to authors. Each table should be in a separate file (uploaded individually).
7. References: Make sure each reference is cited in the text, references are formatted per instructions to authors and the quantity does not exceed maximum for the article type. Double check the accuracy of each reference (spelling of names, page numbers, proper journal abbreviation, etc.) as any errors are the authors' responsibility.
8. Supplementary files and appendices: Make sure files are formatted per instructions to authors and cited in main text. Add legends to figure(s) and/or table legend(s) in the manuscript or as supplementary digital content as needed.
9. JPGN requires that authors of Original Articles including Clinical Trials comply with one of the appropriate reporting guidelines endorsed by the EQUATOR Network (i.e., CONSORT, PRISMA, STARD, SQUIRE, and MOOSE). More information may be found at <http://www.equator-network.org> and <http://www.equator-network.org/library/>.

For studies falling into the categories covered by these checklists, authors need to submit a formal checklist at the end of the manuscript at the time of submission. This ensures faster review turnaround since many of the points on the checklist ensure improved ease of review.

10. Ethics: Make sure to include the necessary ethical approval/clearance, clinical trial and/or parental or guardian approval information where applicable. If the submission is a clinical trial, include documentation that the project was registered in a public trials registry prior to enrollment of the first subject.
11. Permissions: If using previously published materials, include permission to re-use the material obtained from the copyright holder as Supplemental Data and acknowledge the source in your legend.

12. Reviewers: Provide names, email addresses and other pertinent information for suggested reviewers and/or non-preferred reviewers, if applicable.
13. Revised manuscripts: include a point-by-point response to the comments of each reviewer in one separate file from the marked revision. The marked revised manuscript should show the revisions with hi-lighting in yellow or red text.
14. Copyright Transfer Agreement: All co-authors must respond to the e-mail regarding authorship and answer the questionnaire. If they are unable to respond to the e-mail, they must include a completed and signed copyright transfer agreement. Submissions cannot be published without them.

2.16 After Acceptance:

2.16.1 Publication Ahead-of-Print (PAP):

PAP provides rapid access to important new data, and enables authors to cite their work promptly. All accepted submissions with completed copyright and disclosure forms will be published in manuscript form online within approximately 5 business days with a watermark denoting "accepted draft". To avoid errors and delays, submitted manuscripts must be carefully proofed by authors prior to final submission. Typos and other textual errors may delay final acceptance, or may be published online with errors that were not detected by the reviewers and will not be corrected until the final print version.

2.16.2 Press Release:

Occasionally an accepted article is selected for a press release. PAP posting of the manuscript will be held until the press release is completed by the Publisher and approved by the corresponding author. PAP will occur simultaneously with distribution of the press release.

2.16.3 Electronic page proofs and corrections:

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (e.g., reprint order form) will be sent to the corresponding author via e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and marking the

electronic page proofs. Corresponding author must provide an email address. The proof/correction process is done electronically.

It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Authors who are not native English speakers are strongly encouraged to have their manuscript carefully edited by a native English-speaking colleague. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Electronic proofs must be checked carefully and corrections returned within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

2.16.4 Reprints:

Authors will receive an email notification with a link to the order form soon after their article publishes in the journal (<https://shop.lww.com/author-reprint>). Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.558.6234; E-mail: authorreprints@wolterskluwer.com with any questions.

2.17 Editorial Office Contacts:

NASPGHAN Editor:

Melvin B. Heyman, MD, MPH

Pediatric Gastroenterology and Nutrition Endowed Chair

Professor of Pediatrics

Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

University of California, San Francisco

San Francisco, CA

NASPGHAN Managing Editor:

Marianna Hagan

Email: marianna.hagan@wolterskluwer.com

Phone: 215-521-8816

Fax: 215-827-5586

ESPGHAN Editor:

Prof. Hania Szajewska, M.D.

The Medical University of Warsaw

Department of Paediatrics

Zwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland

ESPGHAN Managing Editor:

Phyllis Barr

Phone: 610-205-9318, 972-52-578-3708

Email: jpgneueditor@gmail.com

3 ARTIGO ORIGINAL

TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTAR AO LEITE DE VACA: A DISTÂNCIA ENTRE A TEORIA E A PRÁTICA

**Kamilla de Oliveira e Silva Solis Barbosa^{1*}, Jackeline Motta Franco^{2*}, Ikaro Daniel de
Carvalho Barreto ³, Carlos Tourinho, Lapa Filho ⁴, Ricardo Queiroz Gurgel⁵**

¹ Acadêmica, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

² Doutora, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

³ Doutor, Estatística, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

⁴ Acadêmico, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

⁵ Doutor, Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Correspondência para:

Kamilla de Oliveira e Silva Solis Barbosa

Rua Jordão de Oliveira, 211

49037330 – Aracaju, SE, Brasil

Kamilla_deoliveira@hotmail.com

(79) 991440633

Número de reimpressões: Não houve reimpressões

Palavras-chave: Alérgeno; Reação adversa; Lactente

Financiamento e conflito de interesse: Não houve financiamento e não há conflito de interesses

Numero de palavras: 2141

Numero de tabelas: 2

Número de figuras: Não possui figuras

RESUMO

Objetivos: Descrever a frequência de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), através do Teste de Provocação Oral (TPO), e identificar os fatores que impediram sua realização em centro de referência.

Metodologia: Estudo transversal, retrospectivo, baseado na avaliação dos registros de prontuários de 517 crianças admitidas, em centro de referência em alergia alimentar, entre 2014 e 2016. O TPO aberto foi utilizado para confirmação do diagnóstico de APLV, após período de restrição dietética para controle dos sintomas clínicos de até 8 semanas ou para avaliar tolerância após mais de 8 semanas de dieta de exclusão. O nível de significância adotado foi de 5 %.

Resultados: Das 517 crianças, a frequência de APLV confirmada pelo TPO foi de 12%. Porém, das 369 (69,4%), que realizaram algum TPO, foi de 17,8% (92). Não realizaram TPO 158 (30,6%) crianças. Foram identificadas 10 grupos de causas que impediram ou atrasaram a realização do TPO na prática clínica, onde destacam-se: abandono do serviço (71 casos); presença de processo infeccioso (70 casos) e persistência dos sintomas (50 casos).

Conclusão: Verificou-se que frequência de APLV é baixa em relação às suspeitas clínicas, confirmando a importância da realização do TPO. Entretanto, a execução do TPO diagnóstico, em tempo preconizado pela literatura, ainda demonstra uma distância considerável entre a teoria e a prática.

Palavras-chave: Alérgeno; Reação adversa; Lactente

INTRODUÇÃO

Alergia alimentar é o termo utilizado para descrever reações adversas a proteínas alimentares, mediadas por mecanismos imunológicos¹. O tipo de mecanismo norteia o espectro clínico, que pode variar de sintomas gastrointestinais à anafilaxia^{2,3}.

A história clínica, apesar de ser importante na identificação desses sintomas, apresenta limitações, tornando necessária a utilização de testes *in vivo* e *in vitro* na elaboração diagnóstica da alergia às proteínas do leite de vaca (APLV)².

O Teste de Provocação Oral duplo cego controlado por placebo (TPO) é considerado “padrão ouro” no diagnóstico da alergia alimentar^{2,4,5,6}. Pode ser realizado para estabelecer diagnóstico ou tolerância^{6,7,8,9}. No entanto, apesar de sua acurácia diagnóstica, demanda tempo, estrutura física adequada, participação de equipe multidisciplinar além de expor o paciente a riscos^{10,11}. O TPO aberto, que ocorre quando paciente e médico estão cientes quanto à natureza da substância ingerida, pode ser utilizado para confirmar reações IgE e não IgE mediadas^{6,12}. Em menores de três anos, com sintomas objetivos, quando supervisionado por médico, é considerado suficiente para diagnóstico, dispensando o TPO duplo cego controlado por placebo^{13,14}.

O Núcleo de Alergia a Alimentar do estado de Sergipe (NAA-SE) é um centro de referência público para onde são encaminhados os pacientes com suspeita de APLV do estado de Sergipe a fim de se estabelecer diagnóstico, baseado no TPO aberto, e seguimento clínico de crianças menores de 3 anos. Porém, mesmo dispondo de condições técnicas ideais, não consegue realizar os TPO diagnósticos em tempo preconizado (4 a 8 semanas), em parte dos pacientes atendidos. Desse modo, esse trabalho tem como objetivos: conhecer a frequência de APLV, através da realização do TPO, em um centro de referência, e identificar os motivos que impediram a sua realização em tempo hábil, demonstrando a distância que pode haver entre a teoria e a prática.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, que avaliou uma amostra não aleatória de crianças entre uma semana e 34 meses (mediana: quatro meses) que apresentavam suspeita de APLV e foram encaminhadas ao Núcleo de Alergia Alimentar de Sergipe (NAA-SE), centro de referência em alergia alimentar do Estado.

A coleta dos dados foi realizada entre março de 2016 a fevereiro de 2018, através da busca de prontuários dos pacientes, que por ocasião do início da coleta, já haviam realizado sua primeira consulta no NAA-SE. Todos os pacientes elegíveis durante o período foram avaliados. Preencheu-se assim questionário (Anexo 1) a partir da base de informações descritas nos prontuários, contendo dados da anamnese e exame físico, com ênfase em sinais e sintomas relacionados aos sistemas digestivos, respiratório, cutâneo, cardiovascular, além de exames complementares incluindo a realização e o resultado do TPO. No caso da não realização do TPO, procurou-se identificar a causa que impediu sua execução.

É importante ressaltar que o TPO aberto foi utilizado para confirmação do diagnóstico de APLV, após período de restrição dietética para controle dos sintomas clínicos de até 8 semanas, de acordo com o protocolo da instituição. O protocolo para realização do TPO do NAA-SE inclui a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido e segue todos os parâmetros necessários para sua realização, baseados na literatura científica vigente.

Critérios de inclusão:

Foram incluídas todas as crianças menores de 3 anos de idade que ingressaram no Núcleo de Alergia Alimentar de Sergipe, no período de maio de 2014 a janeiro de 2016 e que na consulta inicial tinham apresentado como queixa principal inicial reação ao leite de vaca.

Critérios de exclusão:

Foram excluídas da amostra as crianças que ao final da primeira consulta foi excluída a possibilidade diagnóstica de uma reação adversa ao alimento. Além disso, também foram excluídas as crianças que por algum motivo os prontuários não foram encontrados ou estavam incompletos.

Análise estatística:

Os dados coletados foram descritos por meio de frequência simples e percentual quando categórica ou média e desvio padrão quando contínuas. O coeficiente de concordância Kappa foi utilizado para avaliar a concordância dos sintomas autorreferidos e do TPO. O nível de significância adotado foi de 5 % e o software utilizado foi o R Cores Team.

Primeiramente, analisou-se a frequência de APLV nas crianças com suspeita clínica em Sergipe, através da realização do TPO ^{1,2,6,7,8}. Em seguida verificou-se a taxa de realização

do Teste de provocação Oral (TPO) diagnóstico e/ou tolerância, de acordo com o tempo de dieta de exclusão de leite de vaca: até 4 semanas, entre 4 e 8 semanas e com mais de 8 semanas. Foi considerado TPO diagnóstico aquele executado até 8 semanas e os demais como TPO tolerância. Por último, foram identificados os fatores associados ao atraso ou não realização do TPO para o diagnóstico de APLV, na prática clínica do NAA-SE.

O presente artigo foi avaliado pelo CEP de sua instituição e apresenta CAAE de número 59606216.5.0000.5546. A confidencialidade dos pacientes foi mantida e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado já que não haveria coleta de dados direto com os pacientes.

RESULTADOS

Dentre as 517 crianças avaliadas nessa pesquisa, 274 (53 %) eram do sexo masculino e 359 (69,4 %) realizaram algum tipo de TPO. 33 (6,4 %) realizaram o TPO até 4 semanas de dieta de exclusão ao leite de vaca e 59 (11,4%) num período entre 4 e 8 semanas, totalizando então 92 (17,2 %) TPOs diagnósticos. 267 (51,6%) crianças realizaram TPO considerado “tolerância”, ou seja, após um período maior que 8 semanas de dieta de exclusão ao leite de vaca.

Do total de 517 crianças com suspeita de APLV, 62 (12%) tiveram diagnóstico confirmado pelo TPO positivo, ou seja, aproximadamente 1 em cada 10 crianças encaminhadas tem sua alergia confirmada. Se consideramos a exclusão do grupo não submetido ao exame, composto por 158 crianças, a população estudada seria de 359 crianças, com diagnóstico confirmado em 17,3% delas.

Dentre as 92 crianças que realizaram o TPO considerado diagnóstico, 16 (17,39 %) tiveram resultado positivo, confirmando o diagnóstico de APLV. Já em relação as 267 crianças que realizaram TPO independentemente se diagnóstico, ou tolerância, 46 (17,2 %) tiveram o diagnóstico confirmado.

Levando-se em conta a separação de testes positivos entre os tipos de TPO, o mais realizado foi o TPO tolerância (74,4%). Desses, 46 (17,2%) apresentaram TPO positivo. Em relação ao TPO diagnóstico, nove (27,3%) e sete (11,9%) das crianças apresentaram esse teste positivo quando a dieta de exclusão era realizada até as quatro semanas e oito semanas, respectivamente. (Tabela 1)

Foi encontrado também que 5 pacientes tiveram TPO diagnóstico agendado após 4 semanas de dieta de exclusão, porém tiveram problemas para sua realização que culminou com seu adiamento. 128 pacientes deveriam ter realizado o TPO diagnóstico, ou seja, em um período de até 8 semanas de dieta de exclusão, porém não conseguiram efetivar sua realização, o que também culminou com o adiamento. Outros 115 pacientes tiveram TPO marcado, mas não realizaram nenhum tipo de TPO, sendo chamados de casos Inconsistentes.

Foram encontradas 10 causas diferentes para adiamento ou não realização do TPO e o Teste Qui-Quadrado de Pearson revelou que 3 são estatisticamente significantes: abandono do serviço, processo infeccioso e persistência dos sintomas. Dentre essas causas, destacou-se também: dificuldade técnica, presença de febre, baixo ganho ponderal, conforme descrito na Tabela 2.

Em relação as causas de não realização de TPO diagnóstico, destaca-se: persistência do sintomas relacionados a alergia alimentar, mesmo com a dieta de exclusão, em 42 crianças, e em 44 os motivos não foram especificados no prontuário.

Em relação as causas para a não realização de nenhum tipo de TPO (casos inconsistentes), prevalece o abandono do serviço em 65 casos. (Tabela 2)

DISCUSSÃO

A frequência de APLV no nosso estudo, em relação aos pacientes que realizaram algum tipo de TPO, foi 17,3%. Quando consideramos todos os pacientes que apresentaram a suspeita de APLV, incluindo os que não realizaram o TPO, a frequência de APLV foi 12%. Esses dados não podem ser comparados com outros estudos que analisaram a prevalência de APLV, pois foram incluídos apenas os pacientes com suspeita clínica de APLV que procuraram por atendimento médico em centro de referência, o que difere dos outros estudos que analisaram a prevalência na população geral. Mesmo que a prevalência fosse estabelecida, a diversidade metodológica dos trabalhos dificulta as comparações, pois diferentes variáveis como idade, particularidade da população avaliada, mecanismo imunológico analisado, método de diagnóstico e região geográfica estudada devem ser analisadas^{2,11, 15,16, 17}.

Quando consideramos a frequência observada em relação à realização do TPO após a dieta de exclusão, era esperado conforme outros estudos, que em torno de 1 a cada 3

pacientes com suspeita de APLV submetidos ao TPO, tivessem o diagnóstico de APLV confirmado com TPO positivo, em detrimento ao nosso resultado de 17,3 % (aproximadamente 1 a cada 5 pacientes)¹⁵. No entanto, ainda devemos considerar que no nosso estudo, quando o TPO diagnóstico foi realizado após um período de apenas 4 semanas de dieta de exclusão, a positividade foi de 27, 7% (aproximadamente 1 a cada 3 pacientes)¹⁵. Observa-se com esse resultado, que o menor tempo de dieta de exclusão, aumentou a sensibilidade do TPO no diagnóstico de APLV.

Devemos considerar também que a maior parte (74,4 %) dos TPOs realizados no estudo foram considerados tolerância, ou seja, após um período maior que 8 semanas de dieta de exclusão, quando já não é possível excluir o diagnóstico de alergia alimentar, pois pode ser que o paciente tenha desenvolvido o mecanismo de tolerância.^{2, 4, 5, 6}. Assim sendo, se a maior parte dos TPOs tivessem sido realizados após um menor período de dieta de exclusão, a prevalência de APLV na população estudada poderia ter sido maior. Entretanto, apesar de existir o mecanismo de tolerância reconhecidamente envolvido na APLV, quando consideramos apenas os 92 pacientes que realizaram o TPO diagnóstico, com até 8 semanas de dieta de exclusão, a positividade no nosso estudo foi de 17, 39 % que é semelhante à positividade encontrada com relação ao total de pacientes que realizaram algum tipo de TPO, mesmo sendo a maior parte TPO tolerância.

Nesse estudo, observa-se que a frequência de suspeita de APLV, em detrimento à sua confirmação diagnóstica, é alta, corroborando a importância da realização do TPO para exclusão diagnóstica na prática clínica. Talvez, isso possa ser explicado pelo fato de que crianças de baixa idade, principalmente até os 6 meses de vida, tem uma alimentação baseada na ingesta láctea, o que faz com que seus pais acabem por associar o surgimento de alguma sintomatologia à ingesta desse alimento¹⁰. Além disso, a imaturidade funcional dessas crianças também mimetizam sintomas compatíveis com APLV, sem que essa doença esteja presente¹⁰.

Das 359 crianças que realizaram o TPO, 297 (82,7%) tiveram resultado negativo. Isso também é importante porque destaca as vantagens de realização do TPO na exclusão do diagnóstico de APLV, possibilitando assim uma melhora na qualidade de vida⁶, além de diminuir os custos para os sistemas de saúde e para as famílias relacionados à compra de fórmulas especiais.

A análise das causas para adiamento ou não realização do TPO aponta para a necessidade de melhor conscientização dos pais quanto às vantagens da realização TPO e de

como preparar seus filhos para tal procedimento, uma vez que, abandono do serviço e preparo inadequado para o teste, foram consideradas causas importantes ^{2,6}.

Por fim, ainda em relação à análise das causas para o adiamento ou não da realização do TPO, verificou-se que, mesmo excluindo as causas evitáveis com medidas sócio-educativas ainda existem diversos fatores que impedem ou dificultam a realização do TPO para diagnóstico de APLV, causando seu adiamento. Dentre eles destacam-se: a persistência de sintomas após a dieta de exclusão, a presença de doenças infecciosas e/ ou febre no dia programado para realização do TPO (que são prevalentes na faixa etária pediátrica) e o baixo ganho ponderal ^{2, 6, 9, 16}.

O presente estudo não avaliou a causa de abandono do serviço, o que aponta a necessidade de adicionalmente e de modo complementar a esse estudo, se investigar as causas de abandono e adiamento não especificado para a realização do TPO, para que, desse modo, haja a possibilidade de elaborar melhores estratégias e políticas de saúde que visem a ampliação do diagnóstico.

O estudo apresentou limitações quanto ao conteúdo dos prontuários, uma vez que nessa instituição ainda não foi adotado o modelo de prontuário eletrônico, portanto, as informações dos prontuários são manuscritas e sujeitas as interpretações dos leitores. Essa limitação foi minimizada pela análise criteriosa e pelo acesso dos pesquisadores aos profissionais que realizaram a consulta analisada no prontuário, em caso de dúvidas.

Mesmo em um serviço de referência que possui a estrutura necessária para a realização do TPO, existe ainda uma distância considerável em relação ao que prevê a teoria e o que se pode realizar na prática clínica para o diagnóstico de APLV. Todavia, viu-se também que muitas dessas causas são evitáveis, o que poderia mudar o cenário aqui apresentado.

REFERÊNCIAS

1. Johansson Sg, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
2. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg E Imunol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 24];2(1). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20180004>
3. Bicudo Mendonça R, Motta Franco J, Rodrigues Cocco R, Suano de Souza FI, Lopes de Oliveira LC, Saccardo Sarni RO, et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Jan;40(1):25–30.
4. Fenton MJ, Cooper SF, Plaut M, Wood RA, Sampson HA, Jones SM, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):S1–58.
5. Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (6): 981-9.
6. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6):S365–83.
7. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016–1025.e43.
8. Benhamou AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*;139;300-7, 2009

9. Branum A.M, Lucacks S.L. Food allergy among U. S. children: Trends in prevalence and hospitalizations. NCHS data brief, no 10. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics;
10. Liins M das GM, Horowitz MR, Silva GAP da, Motta MEFA. Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 May 27 [cited 2018 Aug 24];0(0). Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=2091&cod=&idSecao=1
11. Host A. Frequency of cow's milk in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 89(6 Suppl1):33-7, 2002.
12. Greenhawt M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:465-72.
13. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59(7):690-7.
14. Niggemann, B; Beyer, K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:399-404.
15. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014 May;44(5):642–72.
16. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1119–1128.e12.
17. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638–46.

TABELAS

Tabela 1. Frequência absoluta e percentual de TPO positivo e negativo

	Positivo	Negativo	Ignorado	Total	%TPO
TPO				359 (69,4)	
<4s	9 (27,3)	24 (72,7)		33 (6,4)	9,2
4s-8s	7 (11,9)	52 (88,1)		59 (11,4)	16,4
>8s	46 (17,2)	221 (82,8)		267 (51,6)	74,4
NA			158 (100)	158 (30,6)	
Total	62 (12)	297 (57,4)	158 (30,6)	517 (100)	
%TPO	17,3	82,7			

Legenda: N – Frequência absoluta; % - Frequência percentual; 4s – 4 Semanas; 8s – 8 Semanas; TPO – Teste de Provocação Oral; NA – Não avaliado;

Tabela 2. Frequência absoluta e percentual das causas de adiamento ou não realização do TPO.

	4s<TPO<8s N (%)	TPO>8s N (%)	Inconsistentes N (%)	P-valor
TPO adiado sem dados no prontuário				
Sim	0 (0)	44 (34,4)	35 (30,4)	0,247
Não	5 (100)	84 (65,6)	80 (69,6)	
Abandono (não retornou mais)				
Sim	2 (40)	4 (3,1)	65 (56,5)	<0,001
Não	3 (60)	124 (96,9)	50 (43,5)	
Dificuldade Técnica				
Sim	1 (20)	18 (14,1)	11 (9,6)	0,474
Não	4 (80)	110 (85,9)	104 (90,4)	
Processo Infeccioso				
Sim	3 (60)	52 (40,6)	15 (13)	<0,001
Não	2 (40)	76 (59,4)	100 (87)	
Causa Paterna				
Sim	0 (0)	3 (2,3)	3 (2,6)	1,000
Não	5 (100)	125 (97,7)	112 (97,4)	
Preparo Inadequado				
Sim	1 (20)	11 (8,6)	10 (8,7)	0,770
Não	4 (80)	117 (91,4)	105 (91,3)	
Uso de Corticoide ou Anti-histamínicos				
Sim	0 (0)	2 (1,6)	2 (1,7)	1,000
Não	5 (100)	126 (98,4)	113 (98,3)	
Presença de Febre no dia do TPO				
Sim	0 (0)	11 (8,6)	5 (4,3)	0,293
Não	5 (100)	117 (91,4)	110 (95,7)	
Baixo Ganho Ponderal				
Sim	1 (20)	14 (10,9)	3 (2,6)	0,061
Não	4 (80)	114 (89,1)	112 (97,4)	
Persistência dos Sintomas				
Sim	0 (0)	42 (32,8)	8 (7)	<0,001
Não	5 (100)	86 (67,2)	107 (93)	

Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Legenda: N – Frequência absoluta; % - Frequência percentual; 4s – 4 Semanas; 8s – 8 Semanas; TPO – Teste de Provocação Oral;

ANEXOS

FICHA DE DADOS – NÚCLEO DE ALERGIA ALIMENTAR

1 - IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Registro na pesquisa: _____
 Gênero: (1) M (2) F
 Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____
 Data da Consulta: ____/____/____
 Registro HJ: _____ Procedência: _____ Capital () Interior ()

2 - ANTECEDENTES PESSOAIS:

Pré Natal: (1) Sim ____ consultas (2) Não ____ Idade gestacional: (1) Pré-termo (2) Termo (3) Pós-termo (9) Ignorado IG: ____ semanas
 (9) Ignorado ____
 Intercorrências durante pré-natal: ____
 (1) Sim Qual? ____ (2) Não ____
 (9) Ignorado ____
 Tabagismo materno: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado ____
 Tabagismo materno na gravidez: (1) Sim (2) Não ____
 (9) Ignorado ____
 Tipo de parto: (1) Normal (2) Cesáreo ____
 (9) Ignorado ____
 Intercorrências durante parto: ____
 (1) Sim ____ (2) Não ____ (9) Ignorado ____
 Intercorrências no berçário: (1) Sim ____
 (2) Não ____ (9) Ignorado ____
 Uso da fórmula infantil no berçário: ____
 (1) Sim ____ (2) Não ____ (9) Ignorado ____
 Reação ao leite?: (1) Sim ____ (2) Não ____
 (9) Ignorado ____

Tempo de aleitamento materno exclusivo (em meses):

(1) Nunca amamentado (2) 0-2 meses (3) 2-4 meses (4) 4-6 meses

Idade de introdução de alimentos sólidos (em meses):

(1) Ainda não recebeu alimentos sólidos (2) 4-6 meses (3) > 6 meses

Tipo de leite usado no desmame:

- | | |
|--|---|
| 1) Fórmula infantil à base de leite de vaca | 5) Fórmula à base de aminoácidos |
| 2) Fórmula infantil à base de soja | 6) Bebida láctea à base de proteína da soja |
| 3) Fórmula de hidrolisado proteico parcial | 7) Leite de vaca integral |
| 4) Fórmula proteica extensamente hidrolisada | |

3 - HISTÓRIA FAMILIAR

Pai: (1) Sem doença alérgica (2) Rinite (3) Asma (4) Dermatite atópica (5) Alergia alimentar
 Mãe: (1) Sem doença alérgica (2) Rinite (3) Asma (4) Dermatite atópica (5) Alergia alimentar
 Irmãos: (1) Sem doença alérgica (2) Rinite (3) Asma (4) Dermatite atópica (5) Alergia alimentar

4 - HISTÓRIA CLÍNICA

Início dos sintomas: (1) 0-1 mês (2) 2-4 meses (3) 4-6 meses (4) 6-12 meses (5) > 12 meses

Sintomas relatados na anamnese:

Gastrointestinais: (1) Subjetivos (2) Objetivos

Subjetivos

Prurido oral: (1) Sim (2) Não

Choro: (1) Sim (2) Não

Irritabilidade: (1) Sim (2) Não

Cólicas: (1) Sim (2) Não

Gasos: (1) Sim (2) Não

Objetivos

Reação perioral:

(1) Sim (2) Não

Vômitos/Regurgitação:

(1) Sim (2) Não

Muco nas fezes:

(1) Sim (2) Não

Hematemese:

(1) Sim (2) Não

Constipação:

Distensão abdominal:

(1) Sim (2) Não

Diarreia: (1) Sim (2) Não

Muco nas fezes:

(1) Sim (2) Não

Raios de sangue nas fezes:

Melena: (1) Sim (2) Não

Enterorragia:

(1) Sim (2) Não

Assadura perianal:

(1) Sim (2) Não

Baixo ganho ponderal:

Respiratórios:

Rinorreia/conjuntivite:

(1) Sim (2) Não

IVAS de exspiração:

(1) Sim (2) Não

Sintomas laringeos (rouquidão,

disfonia): (1) Sim (2) Não

Tosse: (1) Sim (2) Não

Falta de ar/BCE/Instabilidade:

(1) Sim (2) Não

Dermatológicos: (1) Subjetivos (2) Objetivos

Subjetivos: Prurido corporal: (1) Sim (2) Não

Objetivos

Hipermia: (1) Sim (2) Não

Urticária/angioedema: (1) Sim (2) Não

Cardiovasculares

Hipotensão: (1) Sim (2) Não

Eczema: (1) Sim (2) Não

Dermatite atópica: (1) Sim (2) Não

Desmaios: (1) Sim (2) Não

Tipo de leite utilizado no momento da admissão:

(1) Leite materno

(2) Fórmula infantil à base de LV

(3) Fórmula infantil à base de soja

(4) Fórmula parcialmente hidrolisada

(5) Fórmula extensamente hidrolisada

(6) Fórmula à base de aminoácidos

(7) Outro: _____

Fórmula prescrita pós consulta:

(1) Leite materno com dieta de exclusão:

() leite de vaca () ampliado

(2) Fórmula infantil à base de LV

(3) Fórmula infantil à base de soja

(4) Fórmula parcialmente hidrolisada

(5) Fórmula extensamente hidrolisada

(6) Fórmula à base de aminoácidos

Data do TPO diagnóstico: ____/____/____

Resultado: (1) Negativo (2) Positivo

Se positivo, quais os sintomas:

(1) Gastrintestinais (2) Respiratórios:

(3) Cutâneos (4) Cardio-vasculares

Fórmula instituída para tratamento:

(1) Leite materno com dieta de exclusão:

() leite de vaca () ampliado

(2) Fórmula infantil à base de LV

(3) Fórmula infantil à base de soja

Data de realização do TPO tolerância: ____/____/____

Resultado: (1) Negativo (2) Positivo

Se positivo, quais os sintomas:

(1) Gastrointestinais (2) Respiratórios

(3) Cutâneos (4) Cardio-vasculares

Resultados dos exames: Data: ____/____/____

IgE total:

IgE para LV

IgE para α -lactoglobulina:

IgE para β -lactoglobulina:

IgE para caseína:

Prick test: Controle negativo:

Controle positivo:

Leite de vaca:

Alfa-lactoglobulina:

Beta-lactoglobulina:

Caseína:

Exames das fezes

(0) Sem alterações

(1) pH ácido

(2) Leucócitos positivos

(3) Sangue oculto presente

(4) Substâncias reductoras

(5) $\alpha 1$ antitripsina fecal

(6) Parasitas

Endoscopia digestiva alta: (1) Sim (2) Não

Biópsia: (1) Sim (2) Não

Laudos:

Colonoscopia: (1) Sim (2) Não

Biópsia: (1) Sim (2) Não

Laudos:

Anexo 1. Questionário padronizado utilizado para a coleta de dados (frente e verso)