FLÁVIA VALENÇA DE OLIVEIRA NEVES

**Valores do teste cutâneo de hipersensibilidade
imediate associados ao desenvolvimento de
tolerância em pacientes com alergia ao leite de vaca
mediada pela imunoglobulina E**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos
Pastorino

São Paulo

2016

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Flávia Valença de Oliveira

Valores do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata associados ao desenvolvimento de tolerância em pacientes com alergia ao leite de vaca mediada pela imunoglobulina E / Flávia Valença de Oliveira Neves. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Antonio Carlos Pastorino.

Descritores: 1.Hipersensibilidade alimentar 2.Hipersensibilidade a leite
3.Hipersensibilidade a leite/diagnóstico 4.Hipersensibilidade
imediata/diagnóstico 5.Tolerância imunológica 6. Criança 7. Lactente

USP/FM/DBD-038/16

*Dissertação dedicada à Professora Dra Cristina
Miuki Abe Jacob, que me proporcionou a oportunidade
do conhecimento científico, marcando a minha vida com a
seguinte frase de Gilberto Freyre: "Se depender de mim,
nunca ficarei plenamente maduro nem nas ideias nem no
estilo, mas sempre verde, incompleto, experimental".*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me possibilita ir além das minhas forças.

A Gabriel, que faz de mim uma eterna aprendiz.

A Manilthon, pelo companheirismo, cumplicidade, paciência, apoio incondicional, dedicação e amor, que foram imprescindíveis durante esse período.

Aos meus pais, Neide e Eduardo, pela herança de honestidade, generosidade, perseverança e fé.

Aos meus irmãos Jorge Neto, Luana, Eduardo Júnior e Larissa, aos meus sobrinhos e cunhados, que me fizeram descobrir a alegria de viver em família.

Aos meus avós, Veonice e Jorge, por me proporcionarem educação e carinho.

Ao Dr Antonio Carlos Pastorino, exemplo de dedicação a ciência, por toda contribuição e apoio durante incontáveis horas, sem os quais teria sido impossível concluir essa dissertação.

À Dra Ana Paula Moschione Castro, que tem o dom de compartilhar seus conhecimentos com maestria, minha extrema admiração.

À Andrea Gushken e Cleonir Lui, médicas do ambulatório de Alergia Alimentar do Instituto da Criança, por toda colaboração, incentivo e carinho.

Ao Dr Ulysses pela análise estatística.

À Mariza pela gentileza e disponibilidade na bibliografia, à Mônica pela colaboração durante a minha pós-graduação, ao Nivaldo pelo auxílio reprográfico desta dissertação.

A equipe do Setor de Regulação e Avaliação em Saúde do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Maceió - AL, pelo apoio diário.

A Comunidade Católica Face de Cristo, onde alimento minha alma.

*“Só existe saber na invenção, na reinvenção,
na busca inquieta, impaciente, permanente,
que os homens fazem no mundo, com o mundo
e com os outros”.*

Paulo Freire

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. Introdução.....	2
1.1. Justificativa	8
2. Objetivos.....	10
2.1 – Geral	10
2.2 – Específicos.....	10
3. Métodos	12
3.1. Critérios de Inclusão	12
3.2. Critérios de Exclusão	14
3.3. Aspectos Éticos	14
3.4. Análise Estatística.....	14
4. Resultados.....	17
4.1. Características epidemiológicas, clínicas e dosagem de IgE específica para leite de vaca pelo ImmunoCap.	17
4.2. Características epidemiológicas e clínicas segundo a idade da aquisição da tolerância à proteína do leite de vaca	189
4.3. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) em relação à tolerância e persistência à proteína do leite de vaca	21
5. Discussão	29
6. Conclusão.....	35
Referências Bibliográficas.....	37
Anexos	44

Anexo A – Parecer Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq	44
Anexo B – Ficha de Primeira Consulta do Ambulatório de Alergia Alimentar (ICr-HCFMUSP).....	45
Anexo C – Ficha de Retorno do Ambulatório de Alergia Alimentar (ICr- HCFMUSP).....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Alergia Alimentar
APLV	Alergia à Proteína Leite de Vaca
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DA	Dermatite Atópica
ICr	Instituto da Criança
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
IgE	Imunoglobulina E
KU/L	Kilo Unidade por Litro
LV	Leite de Vaca
LVPAT	Leite de Vaca processado a altas temperaturas
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
OFC	<i>Oral Food Challenge</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
TCHI	Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata
TO	Tolerância Oral
TPODCPC	Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado
TPO	Teste de Provocação Oral
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
α	Alfa
β	Beta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas segundo a presença de tolerância ou persistência à proteína do leite de vaca..... 18

Tabela 2 - Características epidemiológicas e clínicas segundo a idade da aquisição da tolerância à proteína do leite de vaca..... 20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Idade da aquisição da tolerância.	19
Figura 2 - Mediana das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm), nos pacientes tolerantes, realizados em três tempos: diagnóstico, tempo médio e na época da tolerância.	21
Figura 3 - Mediana das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm), nos pacientes persistentes, realizados em três tempos: diagnóstico, tempo médio e último TCHI.	22
Figura 4 - Comparação das medianas das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) na época do diagnóstico nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.	23
Figura 5 - Comparação das medianas dos valores do TCHI para leite de vaca (em mm), no tempo médio, nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.	24
Figura 6 - Comparação das medianas dos valores no último TCHI para leite de vaca (em mm), nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.	25
Figura 7 - Decaimento das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) no grupo de pacientes tolerantes (n= 29).	26
Figura 8 - Decaimento das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) no grupo de pacientes persistentes (n=15).	27

RESUMO

Neves FVO. *Valores do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata associados ao desenvolvimento de tolerância em pacientes com alergia ao leite de vaca mediada pela imunoglobulina E* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

INTRODUÇÃO: A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar (AA) mais comum na infância e o desenvolvimento de tolerância a este alimento vem ocorrendo cada vez mais tardiamente. **OBJETIVOS:** 1. Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes tolerantes e daqueles com alergia persistente à APLV. 2. Estabelecer o diâmetro da pápula do Teste cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TCHI) com extrato do leite de vaca (LV) associado ao desenvolvimento de tolerância oral (TO). 3. Comparar o diâmetro da pápula do TCHI, realizado com extrato de LV, entre os pacientes dos grupos tolerante e persistente, em três tempos distintos, no diagnóstico de APLV, no tempo médio da evolução da doença e no momento da aquisição de tolerância ou na data do último TCHI no grupo que persistiu alérgico. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de análise de banco de dados dos prontuários de todas as crianças com diagnóstico de APLV mediada pela imunoglobulina E (IgE), em seguimento na Unidade de Alergia e Imunologia no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr HCFMUSP), que realizaram TCHI de forma evolutiva, sendo alocados em dois grupos: APLV tolerantes e APLV persistentes, no período entre janeiro de 2000 a julho de 2015. O TCHI foi realizado por equipe treinada e com extrato padronizado de LV total, sendo considerado positivo quando o diâmetro médio da pápula foi ≥ 3 mm em relação ao controle negativo. As variáveis nominais: gênero, história familiar de atopia, uso de LV no berçário, amamentação por menos de 6 meses, presença de outras doenças alérgicas foram descritas através de frequências e comparadas entre tolerantes e persistentes. No grupo tolerante as mesmas variáveis foram comparadas entre aqueles com idade ≤ 5 anos e > 5 anos pelo Teste de Fisher. As variáveis contínuas (idade do início sintomas e idade na coleta dos dados, bem como a dosagem de IgE específica para LV pelo ImmunoCap) nos mesmos grupos foram descritas através de medianas e comparadas através teste de Mann-Whitney e Wilcoxon. Os resultados do TCHI (em mm) foram descritos através de medianas, valores mínimos e máximos ao diagnóstico, no tempo médio e ao final, no grupo de tolerantes e de persistentes e comparados em cada tempo pelo teste de Mann-Whitney. A comparação das medianas nos 3 tempos em cada grupo foram realizadas através teste de Friedman. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra de 44 pacientes, 29 no grupo que

desenvolveu tolerância, e 15 no grupo que persistiu com APLV na época da conclusão deste estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes achados epidemiológicos e clínicos entre os grupos tolerantes e persistentes. No grupo tolerante ao LV foram encontradas as seguintes medidas de TCHI: ao diagnóstico a mediana foi de 6 mm (3 mm - 15 mm), no tempo médio de seguimento de 3 mm (0 mm - 15 mm) e no desenvolvimento de tolerância de 2 mm (0 mm - 5 mm), valores que mostraram diferença estatisticamente significativa nos três períodos avaliados ($p < 0,0001$; teste de Friedman). No grupo de pacientes persistentes ao LV foram encontradas as seguintes medidas de TCHI: ao diagnóstico mediana de 7 mm (3 mm - 13 mm); no tempo médio de 4 mm (2 mm - 20 mm) e no momento do último TCHI realizado até o término deste estudo a mediana foi de 5 mm (0 mm - 19 mm), não havendo diferença estatisticamente significativa nos três períodos em que os pacientes foram avaliados ($p = 0,256$; teste de Friedman). Avaliando o decaimento dos valores do TCHI no grupo de pacientes tolerantes, a mediana do TCHI ao diagnóstico foi de 6 mm (3 - 15 mm) e no momento da tolerância de 2 mm (0 mm - 5 mm), com diferença estatisticamente significativa entre os valores ($p < 0,0001$; Teste de Wilcoxon). No grupo persistente não houve diferença estatisticamente significativa entre o primeiro e o último TCHI, com $p = 0,173$ (Teste de Wilcoxon). **CONCLUSÃO:** O estudo mostrou que a utilização do TCHI para o diagnóstico e detecção de tolerância na APLV é uma ferramenta útil, devendo ser realizado de maneira seriada ao longo da evolução na APLV e seu decaimento poderia indicar o momento para realização de testes de provocação oral (TPO).

Descritores: hipersensibilidade alimentar; hipersensibilidade a leite; hipersensibilidade a leite/diagnóstico; hipersensibilidade imediata/diagnóstico; tolerância imunológica; criança; lactente.

ABSTRACT

Neves FVO. *Values of skin prick test associated with the development of tolerance in patients with immunoglobulin E mediated cow's milk allergy*. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, in 2016.

BACKGROUND: Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy in childhood and the development of tolerance to this food has been occurring increasingly later. **OBJECTIVES:** 1. To assess the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of tolerant patients and those with persistent allergy to CMA. 2. To establish the wheal diameter of the Skin Prick Test (SPT) with cow's milk (CM) extract associated with the development of oral tolerance (OT). 3. To Compare the wheal diameter of the SPT, carried out with CM extract, among the patients of the tolerant and persistent groups in three distinct periods: during the diagnosis of CMA, during the average time of disease progression, and at the moment of tolerance acquisition or on the date of the last SPT in the group that persisted allergic. **METHODS:** This was a retrospective cohort study of database analysis of medical records of all children diagnosed with CMA mediated by immunoglobulin E (IgE), following the Allergy and Immunology Unit at the Children's Institute of the HCFMUSP (between jan/2000 to jul/2015) who underwent SPT in an evolutionary way. They were classified into two groups: CMA tolerant and CMA persistent. The SPT was carried out by trained personnel and with a standardized extract of whole CM, being considered positive when the average wheal diameter was ≥ 3 mm compared to the negative control. The nominal variables of gender, family history of atopy, CM use in the nursery, breastfeeding for less than six months, and the presence of other allergic diseases were described by frequencies and compared between tolerant and persistent groups. In the tolerant group, the same variables were compared among those aged ≤ 5 years and > 5 years by the Fisher Test. Continuous variables (age of onset symptoms and age in the data collection as well as specific IgE levels to CM by ImmunoCap) in the same groups were described by medians and compared using the Mann-Whitney and Wilcoxon test. The results of the SPT (in mm) were described by median, minimum and maximum values for the diagnosis, at the middle and at the end point in the tolerant and persistent groups, and at each time point were compared by way of the Mann-Whitney test. Comparison of the medians in the 3 periods in each group were made using the Friedman test. In all analyses, a significance level of 5% was adopted. **RESULTS:** After applying inclusion and exclusion criteria, we obtained a sample of 44 patients, 29 in the group that developed tolerance, and 15 in the group that persisted with CMA at the time of completion of this study. There was no statistically significant difference between the different epidemiological and clinical findings between the tolerant and persistent groups. In the CM tolerant group the following SPT measures were found: during diagnosis the median average was 6 mm (3 mm - 15 mm), during the average follow-up time it was 3 mm (0 mm - 15 mm), and for the development of tolerance it was 2 mm (0 mm - 5 mm); values that showed statistically significant differences in the three evaluation periods ($p < 0.0001$; Friedman test).

In the group of patients with persistent allergy to CM, a SPT found the following measures: during diagnosis the median average was 7 mm (3 mm - 13 mm); during the average follow-up time it was 4 mm (2 mm - 20 mm), and at the time of the last SPT performed until the end of the study the median was 5 mm (0 mm - 19 mm), with no statistically significant difference in the three periods ($p = 0.256$, Friedman test). Evaluating the decay of SPT values in the group of tolerant patients, the median SPT at diagnosis was 6 mm (3-15 mm) and, at the time of tolerance, 2 mm (0 mm - 5 mm), with a statistically significant difference between the values ($p < 0.0001$; Wilcoxon test). In the persistent group there was no statistically significant difference between the first and the last SPT, $p = 0.173$ (Wilcoxon test). **CONCLUSION:** The study showed that the use of the SPT for the diagnosis and detection of tolerance to the CMA is a useful tool and should be performed sequentially throughout the evolution of the CMA and that its decay could indicate the time for performing oral food challenge (OFC).

Descriptors: food hypersensitivity; milk hypersensitivity; milk hypersensitivity/diagnosis; hypersensitivity immediate / diagnosis; immune tolerance; child; infant.

1 Introdução

1. Introdução

O aumento da prevalência de alergia alimentar (AA) é uma realidade em todo mundo, inclusive com reações mais graves e com resolução em idade mais tardia (Skripak et al, 2007; Jacob et al, 2010).

A estimativa da prevalência da AA varia devido às diferenças nos critérios de inclusão, metodologia e população do estudo (Burney et al, 2010; Rona et al, 2007). A idade, localização geográfica, e possivelmente raça e etnia, também afetam a prevalência da AA (Sicherer, 2011). Um estudo epidemiológico realizado em 2004 já acenava para o fato de que quase 4% dos americanos em qualquer faixa etária apresentavam AA, percentual muito maior do que o verificado anteriormente (Sampson, 2004). Uma ampla revisão da literatura atribui a AA uma prevalência que pode variar entre 1-2% até o máximo de 10% da população (Chafen et al, 2010).

Um estudo realizado em 2011 nos Estados Unidos detectou 8% de prevalência de AA na infância. Alergias alimentares múltiplas foram relatadas em 2,4% de todas as crianças, correspondendo a 30,4 % das crianças com AA. A prevalência de reações graves foi de 3,1%, correspondendo a 38,7% do grupo de crianças com AA (Gupta et al, 2011).

Em relação a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) a prevalência varia entre 2% a 3% no primeiro ano de vida (Luyt et al, 2014), entretanto a prevalência autorrelatada é muito mais alta quando comparada com a objetivamente medida, variando a APLV entre 1,2% a 17% (Rona et al, 2007). Um recente estudo realizado em 2014 por Nwaru et al demonstrou que a percepção dos pais em relação à APLV é muito superior ao confirmado no teste de provocação oral, 6% vs 0.6% (Nwaru et al, 2014).

A AA é definida como um efeito adverso à saúde, decorrente de uma resposta imune específica e reprodutível diante da exposição a um dado alimento. É um importante problema de saúde pública que afeta adultos e crianças. Existe o risco de reações alérgicas graves e mesmo de morte, e até o momento não há tratamento para AA. O manejo da doença deve ser evitar o alérgeno e tratamento dos sintomas em caso de ingestão inadvertida do alimento. O diagnóstico de AA

pode ser difícil e muitas vezes confundido com as reações alimentares não alérgicas, como as intolerâncias, (NIAID et al, 2010).

Fatores ambientais e genéticos podem influenciar o desenvolvimento da tolerância oral, conduzindo ou não à AA. A evolução das doenças é influenciada pelas características da resposta imune e do alérgeno desencadeador, como epítopos lineares específicos na sensibilização ao LV (Skripak et al, 2007; Sicherer e Sampson, 2010; Nowak- Wegrzyn et al, 2008).

Alguns fatores de risco são associados ao desenvolvimento de AA, além dos fatores genéticos já citados acima, como: associação com atopia (por exemplo, a dermatite atópica), o início de introdução dos alimentos, via da exposição (oral, tópica ou respiratória), redução do consumo de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 e a hipótese da higiene (Lack, 2008). Outros fatores de risco descritos são: as medicações antiácidas, que alteram a digestão e podem permitir um aumento da exposição imune das proteínas ingeridas (Untersmayr e Jesen, 2008), a deficiência de vitamina D na gestante (Nwaru et al, 2010) e a obesidade por apresentar um estado inflamatório crônico (Visness et al, 2009). Também tem sido descrito que pacientes com AA apresentam risco para asma de difícil controle, e por outro lado apresentar asma pode ser fator de risco para AA grave e/ou fatal (Liu et al, 2010; Bock et al, 2001; Berns et al, 2007).

A história natural da APLV descrita até o começo dos anos 2000, mostrava que a alergia se desenvolvia cedo, com resolução antes de um ano de idade (Høst, 2002). Høst et al. em 1994, constatou aquisição de tolerância para LV, entre 40-50% das crianças com 1 ano de idade, 60-75% aos 2 anos e 85 a 90% aos 3 anos (Høst, 1994). Em 1999, baseado em estudos realizados em hospitais universitários americanos de referência, Sampson demonstrou que, praticamente toda criança que foi diagnosticada com APLV, desenvolveu esta condição no primeiro ano de vida, e 80% dessas crianças, evoluíram para tolerância clínica no decorrer dos primeiros cinco anos (Sampson, 1999), porém, tem-se observado que a aquisição de tolerância ocorre cada vez mais tardiamente. Em 2007 Skripak et al. realizaram um estudo retrospectivo em 2 clínicas de alergia pediátrica, e encontraram que 21% das crianças com APLV persistiam alérgicas aos 16 anos de idade (Skripak et al, 2007).

De acordo com a fisiopatologia existem quatro tipos de reações adversas a alimentos: IgE mediadas, não IgE mediadas, mistas e mediadas por células. O diagnóstico da APLV IgE mediada é baseado na combinação da história clínica e pesquisa de IgE específica para o alérgeno em questão, seja pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) *in vivo* e/ou a pesquisa sérica de IgE (ImmunoCAPs) para leite de vaca e suas frações que são realizados *in vitro*. Quando indicado, deve ser realizado o teste provocação oral (TPO) com o alimento suspeito (Luyt et al, 2014).

Na história clínica, é importante verificar o tempo entre a ingestão do alimento e o aparecimento de sintomas, a quantidade mínima capaz de desencadear reações, a frequência e a reprodutibilidade das mesmas, como também a data do último episódio (Fiocchi et al., 2010; Solé et al., 2012). Nas alergias IgE mediadas, as reações geralmente são imediatas, aparecem até duas horas após a ingestão do alimento, e o espectro clínico é variável, desde reações cutâneas até anafilaxias.

APLV não IgE mediada deve ser suspeitada diante de sintomas gastrointestinais (GI) ou cutâneos que melhoram ou cessam após exclusão do alimento e reaparecem quando são reintroduzidos em tempo superior às 2 horas das alergias IgE mediadas (Luyt et al, 2014). Ao contrário das alergias IgE mediadas, as não IgE mediadas evoluem para tolerância mais rapidamente (Saarinen et al, 2005).

O TCHI e níveis de IgE servem para detectar a presença de anticorpos IgE, mas isoladamente não permitem diferenciar uma sensibilização de uma alergia clínica. Watanabe e colaboradores (2010), em estudo de pacientes em ambulatório terciário de alergia alimentar em São Paulo, mostraram não haver diferenças entre esses métodos (Watanabe et al, 2010).

O teste ImmunoCAP é considerado uma evolução do RAST (*radioallergosorbent test*) e apresenta, em geral, os mesmos níveis de sensibilidade e especificidade conferidos pelo TCHI, pois ambos detectam a formação de IgE específica ao alérgeno. Uma outra maneira de realizar teste com alimentos que sofrem degradação quando padronizados em extratos comerciais é

realizar o teste com alimentos *in natura*, denominado prick to prick (Chinthrajah et al, 2015).

Com os avanços dos meios diagnósticos, hoje já é possível fazer pesquisa quantitativa molecular para alérgeno específicos, através da identificação de componentes específicos de alérgenos (*component-resolved diagnosis* - CRD) que podem auxiliar no prognóstico das alergias alimentares, e fornecem subsídios para o entendimento de reatividade cruzada entre alérgeno (Chinthrajah et al, 2015).

O TPO deve ser realizado quando é necessária a confirmação diagnóstica através da reprodutibilidade dos sintomas. O TPO duplo cego placebo controlado (DCPC) é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AA, mas pela dificuldade metodológica, raramente é realizado na prática, especialmente em pacientes pediátricos (Gushken et al, 2013). É importante ressaltar que este procedimento deve ocorrer em ambiente hospitalar, pelo risco de anafilaxia. Doses crescentes do alimento suspeito são administradas, para observar o aparecimento de reações objetivas consideradas como manifestações de AA (Nowak-Wegrzyn et al, 2009).

Entre os fatores que poderiam prever a resolução da alergia ao LV, foi descrito por Shek et al (2004) que uma diminuição de 99% nos níveis de IgE sérica específica para leite de vaca corresponde a 94% de chance de desenvolvimento de tolerância oral (TO) confirmados com TPO, diminuição de 70% equivale a 45% de probabilidade de TO e redução de 50% a chance de TPO negativo é de 30% (Shek et al, 2004; Vanto et al, 2004).

Na unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP, centro de referência para alergia alimentar (Jacob et al, 2009) em estudo que definiu características clínicas e laboratoriais de pacientes com persistência da APLV IgE-mediada aos 5 anos de idade, foram determinados fatores prognósticos associados à persistência da APLV, a saber: anafilaxia, sensibilização a outros alimentos, concentração de IgE total e IgE sérica específica para leite de vaca e caseína. Foi demonstrado que pacientes que apresentavam valores de IgE específica para caseína e leite de vaca superiores aos pontos de corte estabelecidos (4,88 kU/L para LV e 3,5 kU/L para caseína) apresentaram maior chance de persistência da alergia. Havia diferença estatisticamente significativa

entre os dois grupos, tolerantes e persistentes, com concentrações mais elevadas neste último. E também foi identificado que apenas 45% dos pacientes, estavam tolerantes aos 5 anos de idade (Jacob et al, 2009).

Sporik et al (2000) demonstraram que o tamanho da pápula no prick teste para leite de vaca apresenta 100% de concordância com a positividade do TPO, quando apresentava resultado ≥ 8 mm em crianças acima de 2 anos e ≥ 6 mm em crianças abaixo de 2 anos (Sporik et al, 2000).

Em publicação recente de Payot et al., 2014 os autores identificaram que a probabilidade de TPO negativo é de 80% quando a medida da pápula do TCHI apresentou valor igual a zero, valores de IgE específica para LV de 0,85 kU/L e IgE para caseína de 0,73 kU/L. Os autores não determinaram a medida da pápula do TCHI ou o valor de IgE para LV ou caseína, capaz de prever uma probabilidade de 90-95% de TPO positivo (Payot et al, 2014).

Se por um lado os TPO com o alimento envolvido continuam sendo o padrão ouro para o diagnóstico de alergia alimentar bem como para determinação de aquisição de tolerância, por outro, critérios clínicos e/ou laboratoriais confiáveis para determinar quando conduzir a provocação oral para definir tolerância ou adiá-la em virtude da alta probabilidade de persistência da alergia alimentar, continuam indefinidos (Luyt et al, 2014). A redução dos valores de IgE específica tanto *in vivo* como *in vitro* poderiam estar associados ao desenvolvimento de tolerância, entretanto existem poucos relatos sobre os valores elevados desses testes para prever a persistência de alergia. A limitação para avaliação da IgE sérica na resolução de alergia alimentar é o fato que até hoje estudos sistemáticos têm avaliado se o valor preditivo positivo de 95% para o diagnóstico de alergia alimentar, também é apropriado para avaliação de tolerância. Desta forma, a única maneira para avaliar a tolerância, seria provocação oral regular nas crianças, independentemente do TCHI ou IgE sérica específica. Atualmente as provocações orais geralmente só são realizadas quando TCHI e IgE sérica específica diminuem ou tornam-se negativas, e, portanto, poderiam retardar a detecção de tolerância da alergia alimentar. Petters et al destacam as limitações de pesquisas prévias, limitando a capacidade de recomendações clínicas (Petters et al, 2012; Petters et al, 2013).

Imai et al em 2014 realizaram estudo com objetivo de avaliar a acurácia do TCHI positivo para aquisição de tolerância oral em pacientes com alergia alimentar IgE mediada, sendo incluídas 236 crianças alérgicas a ovo, 127 ao LV e 96 ao trigo. Detectaram TPO positivo em 25,8% das crianças alérgicas à ovo quando o ponto de corte para a pápula de clara de ovo foi de 9,5mm, 26,8% ao LV com pápula de 9,5mm e 34,4% ao trigo com pápula de 6,5mm, concluindo que o TCHI não apresenta boa acurácia para avaliação de tolerância oral em crianças alérgicas a esses alimentos (Imai et al, 2014).

Em 1997, Sampson avaliou uma população de 196 crianças e adolescentes com AA, com história clínica, TCHI, Teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) e níveis de IgE específica para ovo, LV, amendoim, soja e trigo. A população era altamente atópica, todos tinham dermatite atópica (DA), e aproximadamente 50% tinham asma e rinite alérgica desde a evolução inicial. A dosagem da concentração da IgE específica sérica possibilitou o estabelecimento de valores de corte acima dos quais há 95% de chance de o paciente ser alérgico a determinado alimento, porém os valores encontrados foram altos, 6 kU/L para ovo, 32 kU/L para LV, 15 Ku/L para amendoim e 20 Ku/L para peixe (Sampson e Ho, 1997).

De acordo com Skripak et al (2007), pacientes com APLV persistente, têm altos níveis de IgE nos dois primeiros anos de vida, quando comparados com aqueles que desenvolveram tolerância (mediana 19.0 kUa/L vs 1.8 Uk/L ;($p < 0.001$).

Estas concentrações de corte para diagnóstico de AA não são parâmetros bem estabelecidos, pois parecem variar de acordo com as características da população avaliada.

O diagnóstico de APLV requer muitas vezes o TPODCPC, que apresenta alta acurácia, mas envolve riscos, especificamente em crianças e pacientes com anafilaxia. A identificação de valores de pontos de corte de IgE específica para leite ou seus componentes, contribuiria para o diagnóstico de APLV. Castro e colaboradores em 2015, considerando 98% de especificidade, demonstraram os seguintes pontos de corte: 3,06 kU/L para LV, 2,06 kU/L para α -lactoalbumina, 1,85 kU/L para β -lactoglobulina e 1,47 para caseína. Concluíram que o ponto de corte para o LV total revelou melhor capacidade para determinar o

diagnóstico de ALV, sem a necessidade de testar frações do LV (Castro et al, 2015).

Em resumo, até o momento não existe um único ponto de corte para o TCHI e IgE sérica que possa ser amplamente adotado para avaliação do diagnóstico e tolerância oral na APLV, pelo fato de os estudos ocorrerem em populações com características diferentes.

1.1. Justificativa

Embora existam muitos estudos avaliando o valor de ponto de corte do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) para o diagnóstico de alergia alimentar, há poucos estudos sobre valores de TCHI relacionados ao desenvolvimento de tolerância para leite de vaca. Este valor, à semelhança dos resultados de ImmunoCAP associado à tolerância ao leite de vaca, deve variar de acordo com a população avaliada. Até o momento, não existem estudos brasileiros avaliando valores do TCHI para a definição de tolerância oral. A Unidade de Alergia e Imunologia do ICr-HCFMUSP apresenta casuística significativa de pacientes com APLV, com tempo prolongado de seguimento, e o valor de TCHI associado à tolerância ao LV pode ser um parâmetro para indicação do teste de provocação oral (TPO) com leite de vaca, poupando tempo à equipe e risco para os pacientes com APLV.

2 Objetivos

2. Objetivos

2.1 – Geral:

- Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes tolerantes e daqueles com alergia persistente à proteína do leite de vaca (APLV).

2.2 – Específicos:

- Avaliar o diâmetro da pápula do TCHI com extrato de leite de vaca associado ao desenvolvimento de tolerância oral a este alimento.
- Comparar o diâmetro da pápula do TCHI, realizado com extrato de leite de vaca, entre os pacientes dos grupos tolerante e persistente, em três tempos distintos, no diagnóstico de APLV, no tempo médio da evolução da doença e no momento da aquisição de tolerância ou na data do último TCHI no grupo que persistiu alérgico.
- Descrever o decaimento do diâmetro da pápula do TCHI (com extrato de leite de vaca) entre o diagnóstico e o desenvolvimento da tolerância.
- Descrever o decaimento do diâmetro da pápula do TCHI (com extrato de leite de vaca) entre o diagnóstico e o último TCHI no grupo persistente.

3 Métodos

3. Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de análise de banco de dados dos prontuários de todas as crianças com diagnóstico de Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E (APLV-IgE), em seguimento na Unidade de Alergia e Imunologia no Instituto da Criança do HCFMUSP, que realizaram TCHI e TPO de forma evolutiva, sendo alocados em dois grupos: APLV tolerantes e APLV persistentes. Foram considerados tolerantes os pacientes com TPO negativo no seguimento clínico.

Todos os prontuários de pacientes entre jan/2000 e jul/2015 foram avaliados quanto à história clínica, antecedentes familiares ou pessoais de atopia, manifestações clínicas associadas à APLV e dosagem de IgE específica para leite de vaca pelo ImmunoCap.

3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos apenas pacientes que preenchiam todos os critérios diagnósticos de APLV-IgE mediadas, abaixo descritos:

- Anamnese sugestiva, mostrando a relação entre sintomas e ingestão do leite de vaca.
- História familiar de atopia em pelo menos um dos pais ou irmãos.
- Presença de IgE específica positiva, constatada pelo achado de diâmetro médio da pápula de TCHI $\geq 3\text{mm}$ e/ou ImmunoCap para leite de vaca com resultados $> 0,10\text{ kU/L}$.
- Teste de provocação oral (TPO) mostrando reatividade ao leite de vaca (exceto em pacientes com história de anafilaxia), realizado dentro da própria Unidade de Alergia e Imunologia do ICr-HCFMUSP.

Somente foram considerados para análise, os TCHI realizados com o extrato de mesma procedência em todo o período de estudo e apenas aqueles na unidade, já que o treinamento e supervisão da técnica são realizados sempre da mesma forma e pelas mesmas pessoas. As respectivas gotas de cada extrato e controle foram colocadas na superfície volar do antebraço, com o cuidado de respeitar uma distância mínima de 3 cm entre cada gota. Utilizando-se puntores descartáveis de ponta única (Alko do Brasil, Rio de Janeiro, Brasil), as gotas foram transpassadas no sentido vertical de maneira a atingir apenas região epicutânea e sem o aparecimento de sangue. A leitura foi realizada após 15 minutos com a medida dos maiores diâmetros perpendiculares e calculando-se o diâmetro médio. Em todos os TCHI foram utilizadas soluções do laboratório FDA Allergenic® (Rio de Janeiro Brasil®), a saber: solução salina (controle negativo), solução de histamina (controle positivo) e extrato de leite de vaca. O TCHI foi considerado positivo quando o diâmetro médio da pápula foi ≥ 3 mm em relação ao controle negativo (Bock et al, 2001). Nos pacientes que realizaram pelo menos três TCHI durante o seguimento até o desenvolvimento de tolerância, foi avaliado o decaimento do tamanho do diâmetro da pápula observada no TCHI do diagnóstico e ao desenvolvimento de tolerância. Foi também incluído um grupo de pacientes que não desenvolveram tolerância ao LV, que apresentaram respectivamente três TCHI até a conclusão deste estudo. Ao término do levantamento dos dados, os valores do TCHI utilizados, como tempo médio, foram obtidos pela média do tempo entre o diagnóstico e a tolerância no grupo que se tornou tolerante e entre o diagnóstico e o último TCHI realizado no grupo persistente.

3.2. Critérios de Exclusão

- Pacientes que perderam espontaneamente o seguimento do ambulatório, durante o período de estudo.
- Pacientes com anafilaxia à proteína do leite de vaca, que não realizaram TCHI para este referido alérgeno.
- Paciente com APLV não mediada pela IgE.

3.3. Aspectos Éticos

Este estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq) sob número 9449, parecer nº 121.067, na data de 15 de outubro de 2012. Dispensado termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), por se tratar de estudo retrospectivo de análise de prontuários (Anexo 1).

3.4. Análise Estatística

Os dados foram tabulados e processados pelo software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 e MedCalc Statistical Software 15.8 .

As variáveis nominais: gênero, história familiar de atopia, uso de leite de vaca no berçário, amamentação por menos de 6 meses, presença de outras doenças alérgicas foram descritas através de frequências e comparadas entre tolerantes e persistentes. No grupo tolerante as mesmas variáveis foram comparadas entre aqueles com idade ≤ 5 anos e > 5 anos pelo Teste de Fisher. As variáveis contínuas (idade do início sintomas e na coleta dos dados e dosagem de IgE específica para leite de vaca pelo ImmunoCap) nos mesmos grupos foram descritas através medianas e comparadas através teste de Mann-Whitney e Wilcoxon, após análise da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk.

Os resultados do TCHI (em mm) foram descritos através medianas, valores mínimos e máximos ao diagnóstico, no tempo médio e ao final, no grupo de

tolerantes e de persistentes e comparados em cada tempo pelo teste de Mann-Whitney. A comparação das medianas nos 3 tempos em cada grupo foram realizadas através teste de Friedman.

Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 5%.

4 Resultados

4. Resultados

4.1. Características epidemiológicas, clínicas e dosagem de IgE específica para leite de vaca pelo ImmunoCap.

Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra de 44 pacientes, 29 no grupo que desenvolveu tolerância, e 15 no grupo que persistiu com APLV na época da conclusão deste estudo.

A Tabela 1 resume as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes incluídos. Houve predomínio do gênero masculino no grupo tolerante (19 casos – 65,5%) e no grupo persistente (10 casos – 66,7%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=1,00$).

A idade de início dos sintomas de APLV variou de 1 dia a 10 meses de vida com mediana de 4 meses em ambos os grupos: tolerante e persistente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,736$). A idade do desenvolvimento de tolerância variou de 1,9 anos a 17,9 meses, com mediana de 5,4 anos. No momento da coleta de dados a mediana da idade dos pacientes persistentes foi de 8 anos (3,7-13,9 anos), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,08$).

No grupo tolerante 20 pacientes (68,9%) apresentaram história familiar de atopia, 23 (79,3%) antecedentes pessoais de atopia, 15 (51,7%) não relataram uso de leite de vaca no berçário, 24 (82,7%) foram amamentados por tempo inferior a seis meses, 4 (13,8%) apresentavam dermatite atópica associada e 6 (20,7%) já haviam apresentado anafilaxia entre suas manifestações clínicas. Os valores de ImmunoCap para leite de vaca no grupo tolerante ao diagnóstico apresentaram mediana de 4,39kU/L com valores mínimos e máximos de 0,53 e 100kU/L.

O grupo persistente apresentou 12 pacientes (80%) com história familiar de atopia, 10 (66,7%) antecedentes pessoais de atopia, 10 (66,7%) não relataram uso de leite de vaca no berçário, 15 (100%) foram amamentados por tempo inferior a seis meses, além de 2 (13,3%) apresentarem dermatite atópica associada e 7(47,7%) anafilaxia dentre as manifestações clínicas. A mediana dos

valores de ImmunoCap nesse grupo ao diagnóstico foi de 24,1 kU /L com valores mínimos e máximos de 8,78 e 100 kU /L.

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas segundo a presença de tolerância ou persistência à proteína do leite de vaca.

Variável	Tolerantes n= 29 (%)	Persistente n=15 (%)	p
Gênero			
Masc	19	10	1,00*
Idade (anos) mediana (min-máx)	5,4 (1,9-17,9)	8,0 (3,7-13,9)	0,08**
História familiar de atopia	20 (68,9)	12 (80)	0,500*
Antecedentes pessoais de atopia	23 (79,3)	10 (66,7)	0,468*
Não usaram LV no berçário	15 (51,7)	10 (66,7)	0,522*
Amamentação por < 6 meses	24 (82,7)	15 (100)	0,149*
Id início sintom (dias) mediana (min-máx)	120 (1-300)	120 (7-300)	0,736**
Dermatite atópica	4 (13,8)	2 (13,3)	1,000*
Anafilaxia	6 (20,7)	7 (44,7)	0,092*

*Teste de Fisher ** Mann-Whitney

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os achados epidemiológicos e clínicos nos dois grupos, como pode ser observado na Tabela 1. Em relação ao ImmunoCap inicial houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo tolerante em relação ao persistente com $p=0,0003$ (Teste de Wilcoxon).

4.2. Características epidemiológicas e clínicas segundo a idade da aquisição da tolerância à proteína do leite de vaca

No grupo de tolerantes, 11 pacientes (37,9%) desenvolveram tolerância com idade igual ou inferior a 5 anos e 18 pacientes (62,1%) desenvolveram tolerância após os 5 anos de idade (Figura 1).

Figura 1 - Idade da aquisição da tolerância (n=29).

A Tabela 2 mostra a comparação das características epidemiológicas e clínicas do grupo Tolerante separado pela idade de aquisição da tolerância.

Entre os que desenvolveram tolerância mais precocemente (≤ 5 anos) (n=11), houve discreto predomínio do sexo masculino 6 (54,5%), com mediana de idade ao diagnóstico de 3,9 anos (1,9 a 4,8 anos), sendo que 8 (72,7%) apresentaram antecedente familiar de atopia, 8 (72,7%) antecedentes pessoais de outras doenças atópicas, 6 (54,5%) não receberam leite de vaca no berçário, 9 (81,8%) foram amamentados por tempo inferior a 6 meses, 2 (18,2%) apresentaram dermatite atópica associada e 2 (18,2%) haviam apresentado anafilaxia. A mediana de início dos sintomas foi de 120 dias (4 meses) com mínimo de 2 dias e máximo de 300 dias. A mediana dos valores de ImmunoCap nesse subgrupo de tolerantes ao diagnóstico foi de 3,5 kU /L com mínimo e máximo de 0,76 e 10,6 kU /L.

Nos pacientes que desenvolveram tolerância após os 5 anos de idade (n=18) houve predomínio do sexo masculino (n=12; 66,7%), com mediana da idade ao diagnóstico de 7,1anos (5,0 a 17,9 anos), sendo que 12 (66,7%) pacientes apresentaram antecedentes familiar de atopia, 15 (83,3%) com antecedentes pessoais de outras doenças atópicas, 9 (50,0%) não receberam leite de vaca no berçário, 15 (83,3%) foram amamentados por menos de 6 meses e com dermatite atópica associada em 2 (11,1%) deles e anafilaxia em 4 (22,2%). A mediana de início dos sintomas foi de 90 dias (3meses) com mínimo de 1 dia e máximo de 180 dias. A mediana dos valores de ImmunoCap nesse subgrupo de tolerantes mais velhos ao diagnóstico foi de 6,4 kU /L com mínimo e máximo de 0,53 e 100,0 kU /L.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes achados epidemiológicos e clínicos nos dois subgrupos de tolerantes, como pode ser observado na Tabela 2. Em relação ao ImmunoCap inicial não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos tolerante $\leq$ 5anos e $>$ 5anos com $p=0,083$ (Teste de Wilcoxon).

Tabela 2 - Características epidemiológicas e clínicas segundo a idade da aquisição da tolerância à proteína do leite de vaca.

Variável	Tolerantes $\leq$ 5anos n= 11 (%)	Tolerantes $>$ 5anos n=18 (%)	P
Gênero			
Masc	6	12	0,696*
História familiar de atopia	8 (72,7)	12 (66,7)	1,000*
Antecedentes pessoais de atopia	8 (72,7)	15 (83,3)	0,646*
Não usaram LV no berçário	6 (54,5)	9 (50,0)	1,000*
Amamentação por $<$ 6 meses	9 (81,8)	15 (83,3)	1,000*
Idade iníc sintom (dias) mediana (min-máx)	120 (2-300)	90 (1-180)	0,307**
Dermatite atópica	2 (18,2)	2 (11,1)	0,622*
Anafilaxia	2 (18,2)	4 (22,2)	1,000*

*Teste de Fisher ** Mann-Whitney

4.3. Testes cutâneos de Hipersensibilidade Imediata – TCHI em relação à tolerância e persistência da APLV.

No grupo tolerante (Figura 2) foram encontradas as seguintes medidas de TCHI ao diagnóstico: mediana de 6 mm, com valores mínimo e máximo de 3 mm e 15 mm. Na metade do período a mediana foi de 3 mm (mínimo e máximo de 0 mm e 15 mm). No desenvolvimento de tolerância as medidas encontradas foram: mediana de 2 mm (mínimo e máximo de 0 mm e 5 mm).

No grupo de pacientes que desenvolveram tolerância foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos três períodos avaliados, com valores de $p < 0,0001$ (teste de Friedman).

Figura 2 - Mediana das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm), nos pacientes tolerantes, realizados em três tempos: diagnóstico, tempo médio e na época da tolerância.

No grupo de pacientes persistentes à APLV (**Figura 3**) foram encontradas as seguintes medidas de TCHI, respectivamente: ao diagnóstico mediana de 7 mm (mínimo e máximo de 3 mm e 13 mm); no tempo médio a mediana foi de 4 mm (mínimo e máximo de 2 mm e 20 mm) e no momento do último TCHI realizado até o término deste estudo a mediana foi de 5mm mínimo e máximo de 0 mm e 19 mm). No grupo de pacientes com persistência não houve diferença estatisticamente significativa nos três períodos em que os pacientes foram avaliados, com valores de $p= 0,256$ (teste de Friedman).

Figura 3 - Mediana das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm), nos pacientes persistentes, realizados em três tempos: diagnóstico, tempo médio e último TCHI.

A comparação das medianas dos valores do TCHI entre os grupos de pacientes tolerantes e persistentes (**Figura 4**) na época do diagnóstico, não revelou diferença estatística significativa, com valor de $p = 0,342$ (teste de Mann-Whitney).

Figura 4 - Comparação das medianas das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) na época do diagnóstico nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.

A comparação das medianas dos valores de TCHI entre os grupos de pacientes tolerantes e persistentes no tempo médio (**Figura 5**) não mostrou diferença estatística significativa, com valor de $p=0,118$ (teste de Mann-Whitney).

Figura 5 - Comparação das medianas dos valores do TCHI para leite de vaca (em mm), no tempo médio, nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.

A comparação das medianas dos valores do último TCHI realizado em ambos os grupos (**Figura 6**), detectou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p= 0,001$ (teste de Mann-Whitney).

Figura 6 - Comparação das medianas dos valores no último TCHI para leite de vaca (em mm), nos grupos de pacientes tolerantes e persistentes.

No grupo de pacientes tolerantes, a mediana do TCHI ao diagnóstico foi de 6mm, valores mínimo e máximo de 3 e 15 mm. No momento da tolerância a mediana dos valores do TCHI foi de 2 mm com mínimo e máximo de 0 mm e 5 mm (Figura 7). Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores com $p < 0,0001$ (Teste de Wilcoxon).

Figura 7 - Decaimento das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) no grupo de pacientes tolerantes (n= 29).

Nos pacientes que persistiram alérgicos, a mediana dos TCHI ao diagnóstico foi de 7 mm, valores mínimo e máximo de 3 e 13mm (Figura 8). No último TCHI realizado nos pacientes persistentes a mediana do TCHI foi de 5mm, com variação de 0 mm a 19mm, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas medidas, com $p = 0,173$ (Teste de Wilcoxon).

Figura 8 - Decaimento das medidas do TCHI para leite de vaca (em mm) no grupo de pacientes persistentes (n=15).

5 Discussão

5. Discussão

A maior relevância desse estudo foi demonstrar que entre os pacientes com APLV de um ambulatório especializado em alergia alimentar do ICr HCFMUSP – São Paulo existe uma heterogeneidade clínica, epidemiológica e laboratorial que foi incapaz de diferenciar os pacientes tolerantes dos persistentes. A utilização de testes cutâneos para leite de vaca é de fácil, rápida e segura execução sendo uma importante ferramenta para o diagnóstico da APLV. Quando realizado de maneira seriada pode auxiliar na definição do melhor momento para indicação de testes de provocação oral e assim, pode definir a situação dos pacientes como tolerantes ou persistentes.

O grupo de AA do ICr HCFMUSP vem analisando a evolução de pacientes com AA ao longo de muitos anos, não só para aprimorar o diagnóstico da APLV, como também tentar definir de forma mais precoce e segura o momento do desenvolvimento de TO, melhorando a qualidade de vida das crianças e adolescentes, do ponto de vista emocional e nutricional.

Por se tratar de estudo retrospectivo de análise de prontuários, apenas 44 crianças preencheram os critérios de inclusão e exclusão, principalmente pelo fato de não terem sido realizados 3 ou mais TCHI.

A clínica e a epidemiologia não diferenciaram pacientes que desenvolveram tolerância ao LV dos que permaneceram alérgicos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a sexo, idade, história familiar e antecedentes pessoais de atopia, uso de LV no berçário, tempo de amamentação, idade de início dos sintomas, presença de DA e anafilaxia.

Santos et al 2010, compararam os mesmos fatores descritos acima entre pacientes tolerantes e com APLV persistente, encontrando diferença significativa apenas em relação a presença de história familiar de atopia e DA. Semelhante aos resultados desse estudo, o uso de LV no berçário e o tempo de amamentação, não foram fatores para diferenciar significativamente os grupos tolerantes dos persistentes. Somente asma, sintomas de alergias imediatas e outras AA, em uma análise multivariada, foram identificados como fatores preditivos para persistência da APLV além dos 2 anos de idade (Santos et al,

2010). Se levarmos em conta que a aquisição de tolerância está ocorrendo cada vez mais tardiamente, parece precoce a avaliação de TO nessa idade.

Como descrito por Payot (2014), também constatamos que a presença de DA não teve influência significativa no tempo do desenvolvimento de TO. (Payot et al, 2014).

Imai et al em 2014, compararam as características clínicas e laboratoriais em crianças com APLV, alergia ao ovo e trigo, através de TCHI, IgE específica e TPO. Em relação ao LV não houve diferença significativa entre pacientes tolerantes e persistentes quando avaliados a idade e sexo, porém em relação ao tamanho da pápula do TCHI para LV houve diferença significativa, mas os resultados mostraram baixa sensibilidade (32,3%) e especificidade (33,3%) com elevados valores falso positivos e falso negativos (66,7% e 67,6% respectivamente), não podendo ser usado de maneira eficaz como ponto decisivo na predição da aquisição de TO (Imai et al, 2014).

A idade da tolerância vem ocorrendo mais tardiamente. Jacob et al (2010) identificaram que apenas 45% dos pacientes, estavam tolerantes aos 5 anos de idade. Na amostra analisada nesse trabalho atual, encontramos que a taxa de resolução no mesmo serviço, e na mesma faixa etária diminuiu para 37,9%. Em 2010, Santos et al, constataram tolerância em apenas 22% das crianças com idade até 5 anos (Santos et al, 2010). Skripak et al 2007, encontraram que 21% das crianças com APLV, persistiam alérgicas aos 16 anos de idade (Skripak et al, 2007).

O TCHI é um teste de grande relevância nas alergias IgE mediadas e deve ser interpretado sempre à luz da história clínica (Eignmann et al, 2011). O TCHI é de fácil execução, apresenta melhor custo-benefício, é confiável, minimamente invasivo, seguro, fornece resultado imediato e reprodutível. Deve ser executado por médico especialista, pois apesar de raro, reações sistêmicas podem ocorrer. Pode ser realizado em qualquer idade, porém pacientes menores de dois anos e maiores de 65 anos, podem apresentar menores diâmetros de pápulas, pois a reatividade cutânea adquirida durante a infância atinge pico máximo entre 15 e 25 anos e declina progressivamente. (Heinzerling et al, 2013).

Os extratos alergênicos devem ter composição e potência conhecidas (Bernstein et al, 2008) e os extratos de laboratórios diferentes levam a discrepâncias de interpretação dos resultados.

Devido ao fato de algumas proteínas alimentares serem instáveis, os extratos comerciais podem ser ineficazes, e o TCHI pode ser realizado com alimentos frescos, havendo concordância muito superior com o TPO quando comparados com extratos comerciais (91,7% vs 58,8%). No mesmo estudo os autores demonstraram que para o LV fresco, o TCHI não resultou em diâmetro de pápula significativamente maior do que o realizado com extrato comercial. (Rancé et al, 1997).

Em nosso estudo apenas avaliamos o TCHI com extrato comercial para LV total, pois no mesmo serviço estavam sendo avaliados os valores de corte para IgE específico para LV e frações (Castro et al, 2015), que já demonstravam que o LV total apresentava melhor capacidade diagnóstica para APLV, sem a necessidade de avaliação das frações do LV. O estudo anterior de Watanabe et al em 2010 no mesmo ambulatório de AA também já havia demonstrado não haver diferenças entre os métodos cutâneos de TCHI e a dosagem sérica de IgE específico.

Os valores de corte para TCHI apresentados na diretriz para diagnóstico da APLV, 2014 mostram vários autores descrevendo medidas de pápulas iguais a 3mm para LV fresco com valor preditivo positivo (VPP) e especificidade variando entre 50% e 100%, já demonstrando a grande variabilidade dos resultados nesses estudos (Sampson ,1997; Eingenmann et al, 1998; Garcia-Ara et al, 2001; Roehr et al, 2001; Osterballe et al, 2004; Calvani et al, 2007). Outros autores mostraram valores de pápulas para LV fresco variando entre 6mm a 15mm, variando com a idade (Sporik et al, 2000; Saarinen et al, 2001; Verstege et al, 2005; Mehl et al, 2006).

No grupo tolerante e no grupo persistente a mediana do TCHI para LV ao diagnóstico foi 6mm vs 7mm e na época em que comparamos TCHI dos pacientes que desenvolveram tolerância com os que se mantinham persistentes, encontramos as medianas no TCHI 2 mm vs 5 mm, com diferença estatisticamente significativa nesta última comparação ($p=0,001$). Valores estatisticamente significantes de TCHI relacionado com a tolerância, realizado em

178 crianças e confirmados por TPO, foram encontrados por Payot (2014), correspondendo a 2,2 vs 5,1mm, resultados que muito se aproximam de nossos valores.

O TCHI tem sido usado há décadas para provar ou excluir sensibilização para alérgenos. Resultados negativo no TCHI, são utilizados para confirmar a ausência de reação IgE mediada, com VPN (valor preditivo negativo) excedendo a 95% (Bock AS e Atkins FM, 1990; Sampson HA e Albergo R 1984; Bock et al, 1978; Sampson HA, 1988). Usando o TPO como referência padrão, um grande número de estudos tem demonstrado diâmetro médio da pápula do TCHI a partir do qual uma reação positiva ocorreu ao diagnóstico. Os valores encontrados nos estudos divergem amplamente, em virtude das diferenças nos extratos, critérios de inclusão, população, etnia e idade. Portanto, ainda não é possível definir valores de TCHI para serem usados amplamente para diagnóstico de APLV e na constatação da tolerância.

A inclusão de pacientes com pelo menos três TCHI foi baseada na ausência de resultados na literatura que mostrassem qual o momento no seguimento dos pacientes com APLV que poderiam ser submetidos ao TPO, não se retardando a reintrodução do LV, mantendo esses pacientes e seus familiares com toda a ansiedade e dificuldades de uma dieta restritiva de alimento tão importante na dieta de crianças e adolescentes. Esse fato reduziu o número da amostra total e não foi capaz de mostrar diferenças significantes nos valores do tempo médio de seguimento.

Quando analisamos os valores da mediana do TCHI ao diagnóstico e no momento da aquisição da tolerância houve um decaimento acima de 50% (6mm vs 2mm) além de uma evolução clínica favorável, que podem ser indicativos de TPO para a confirmação da tolerância à APLV. Não há na literatura valores comparáveis a esses resultados. Por outro lado, no grupo persistente esse decaimento foi inferior a 50% (7mm vs 5mm) sugerindo que não seria o momento ideal para realização do TPO.

Em relação ao tipo de alimento utilizado para a realização do TPO, a maioria dos autores sugerem a realização com LV *in natura*, mas recentemente Nowak-Wegrzyn et al (2008) vêm recomendando o uso de LV processado a altas temperaturas (LVPAT ou “baked”), que foi tolerado por mais de 75% das crianças

com APLV. Pacientes que toleram o LVPAT fazem parte de um subgrupo de pacientes com APLV que podem se beneficiar com a introdução de produtos preparados dessa forma, ressaltando-se a importância de que o TPO mesmo com LVPAT seja feito sob supervisão médica e ambiente seguro.

A maior limitação do estudo é seu tamanho amostral que não permitiu a elaboração de uma curva ROC como realizado por Payot. Estudos regionais com maior número de pacientes incluídos permitirão resultados mais precisos para uma análise mais adequada do momento mais propício para a realização do TPO, evitando restrições alimentares por tempo prolongado.

6 Conclusão

6. Conclusões

1. As características epidemiológicas e clínicas neste estudo não foram capazes de diferenciar os grupos tolerantes dos persistentes na APLV
2. A utilização do TCHI para o diagnóstico e a presença de tolerância na APLV é uma ferramenta útil, devendo ser realizado de maneira seriada ao longo da evolução na APLV.
3. Neste estudo, houve uma redução na mediana do tamanho pápula do TCHI para os tolerantes ao longo da evolução clínica, fato não observado no grupo de pacientes persistentes na APLV.
4. A comparação dos valores do TCHI entre os grupos tolerantes e persistentes à época do diagnóstico e no tempo médio não mostrou diferenças estatisticamente significante.
5. Quando foram analisados, em ambos os grupos, tolerantes e persistentes, encontramos diferença estatisticamente significante na avaliação do último TCHI, com redução mais acentuada no grupo tolerante.
6. As diferenças entre os valores do TCHI ao diagnóstico e no momento da tolerância ou no último TCHI do grupo persistente mostraram um decaimento estatisticamente significante apenas no grupo tolerante.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

Berns SH, Halm EA, Sampson HA, Sicherer SH, Busse PJ, Wisnivesky JP. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma*. 2007;44(5):377-81.

Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Sheldon L, Tan R, et al. Allergy Diagnostic Testing: An updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3):S1-148.

Bock SA, Atkins FM. Patterns off food hypersensitivity during sixteen year of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561-7.

Bock SA, Lee WY, Remigio L, Hoslt A, May CD. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy*. 1978;8:559-64.

Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-3.

Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a Euro-Prevall analysis. *Allergy*. 2010;65:1182-8.

Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli Sopo S, Panetta V, Zappalã D, Zicari AM. 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.

Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: Results from a specific population. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(1):67-72.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, Sundaram V, Paige NM, Towfigh A, Hulley BJ, Shekelle PG. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1848-56.

Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, Block WM, Rosa JS, Singh AM, Nadeau K. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2015; 62:1393-1408.

Eigenmann PA, Oh JW, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58:351-62.

Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:186-91.

Fiocchi A, Schunemann H, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1119-28.

Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:185-90.

Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128:8-17.

Gushken AK, Castro AP, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CM. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: Adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol*. 2013;41(2):94-101.

Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhr S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test- European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:1-10.

Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:33-7.

Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5 Suppl):1-36.

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. *Allergol Int.* 2014;63(2):205-10.

Jacob CMA, Pastorino AC, Fomin ÂBF, Watanabe LA, Fucci VZ, Gushken AKF, Brandão A, Doria U, Silva CA. Prognostic factors associated to persistent IgE-mediated cow's milk allergy (CMA). *J Allergy Clin Immunol.* 2009;23:S179.

Jacob CMA, Oliveira CL, Pastorino AC, Goldberg AC, Okay TS, Fomin ABF, Watanabe LA, Fucci VCZ, Gushken AKF, Doria U, Castro APBM. Is there a specific profile of patients with persistent ige-mediated cow's milk allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:AB24.

Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1331-6.

Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:798-806.

Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:642.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected foodrelated symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:923-9.

NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, 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:S1.

Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:342-7.

Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Reactions to food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:S365-S383.

Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 years of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:29-37.

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar, SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:992-1007.

Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:556-62.

Payot F, Berthiller J, Kassai B, Brunet A-S, Villard-Truc V, Lachaux A. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(5):395-401.

Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:347-52.

Peters RL, Gurrin LC, Dharmage SC, Koplin JJ, Allen KJ. The Natural History of IgE Mediated Food Allergy: Can Skin Prick Tests and Serum-Specific IgE Predict the Resolution of Food Allergy? *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(10):5039-61.

Rancé F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52:1031-5.

Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:548-53.

Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.

Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869-75.

Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:423-9.

Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:718-26.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):805-19.

Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74:26-33.

Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:444-51.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 Pt 1):717-28.

Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1127-34.

Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:594-602.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S116-S125.

Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:387-91.

Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE- mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.

Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni RO, Suano F, *et al*. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35(6):203-33.

Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1540-46.

Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1301-8.

Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004;144:218-22.

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 outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1220-6.

Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, *et al*. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1163-9.

Watanabe LA, Beck CM, Higa M, Gushken AK, Yonamine GH, Fomin AB, Castro AP, Pastorino AC, Jacob CM. Comparação entre Immunocap e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata na avaliação da alergia às proteínas do leite de vaca IgE mediada em crianças. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2010;6:224-8.

Williams LW, Bock AS. Skin testing and food challenges in allergy and immunology practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:323-38.

Anexos

Anexo A – Parecer Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

1065

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: VALORES DE PRICK TESTE ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA EM PACIENTES COM ALERGIA AO LEITE DE VACA
Pesquisador Responsável: Cristina Miuki Abe Jacob **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Flávia Valença de Oliveira Neves **CAAE:** 07402612.8.0000.0068
Co-autores: Andrea K Gushken, Ana Paula B M Castro, Cleonir Lui Beck, Antonio Carlos Pastorino
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: PEDIATRIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9449

Número do Parecer: 121.067

Data da Relatoria: 03/10/2012

Apresentação do Projeto: VALORES DE PRICK TESTE ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA EM PACIENTES COM ALERGIA AO LEITE DE VACA .

Objetivo da Pesquisa: Avaliar o diâmetro médio da pápula do prick teste com extrato de leite de vaca associado ao desenvolvimento de tolerância oral a este alimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Trata-se de estudo retrospectivo de avaliação de dados de prontuário, portanto não apresenta riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: trata-se de estudo prospectivo que vai verificar o valor do diâmetro médio da pápula deste teste na época da tolerância, pode auxiliar na predição do desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca nas crianças brasileiras com ALV IgE mediada, indicando a época para realização do teste de provocação para confirmação da tolerância ao leite de vaca.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Nenhuma

Recomendações: Sem pendências éticas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sugerimos aprovação do estudo

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado

São Paulo, 15 de Outubro de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador

Comissão de Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B – Ficha de Primeira Consulta do Ambulatório de Alergia Alimentar (ICr-HCFMUSP).

Unidade de Alergia e Imunologia

AMBULATÓRIO DE ALERGIA ALIMENTAR

Prontuário Básico de Admissão

Atendimento Interdisciplinar

NOME:	
<hr/>	
REGISTRO:	
<hr/>	
Encaminhado por:	Pediatria ☐ Alergista ☐
outros:	<hr/>
SEXO: F ☐ M ☐	DATA: __/__/__
DATA:	IDADE:

<p style="text-align: center;">HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL</p> <p>Queixa e Duração:</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

	primeiro episódio idade: Quant. de Alimento Imediatos (<2horas) ()	episódio 2 idade: Quant. de Alimento Imediatos (<2horas) ()	episódio 3 idade: Quant. de Alimento Imediatos (<2horas) ()	episódio 4 idade: Quant. de Alimento Imediatos (<2horas) ()
DERMATOLÓGICAS	Eritema (local):			
	Plurido (local):			
	Urticária			
	Angioedema (local):			
	Dermatite			
	Pápula Perioriais			
	Urticária de Contato			
GASTROINTESTINAIS	Prurido de Orofaringe			
	Náusea			
	Vômitos			
	Diarréia			
	Dor abdominal			
RESPIRATÓRIAS	Chiado			
	Rouquidão			
	Tosse			
	Sintomas Nasais (quais):			
	Sintomas Oculares (quais):			
	Dispneia			
CARDIOVASCULARES	Cianose			
	Hipotensão			
	Choque			
	Desmaio			
	Palidez			
	Incontinência			
Outros Sintomas				

INTERROGATÓRIO SOBRE OS DIFERENTES APARELHOS
PATOLOGIAS ASSOCIADAS (anotar idade de início dos sintomas/resolução):

PESO DE NASCIMENTO: _____ IDADE _____

GESTACIONAL: _____

INTERCORRÊNCIAS _____

PERINATAIS: _____

ANTECEDENTE FAMILIAR DE ATOPIA

1 – ASMA	MÃE: _____
2 – RINITE	PAI: _____
3 – DERMATITE	IRMÃO 1: _____
4 - ALERGIA ALIMENTAR	IRMÃO 2: _____
5 - REAÇÃO ADVERSA A DROGA	IRMÃO 3: _____
6 – URTICÁRIA	IRMÃO 4: _____

HISTÓRICO ALIMENTAR

Aleitamento materno até: _____ (EXCLUSIVO até: _____)

Recebeu LV no berçário? Sim ☐ qual dia: _____ Não ☐ Desconhecido ☐

Dieta materna durante a amamentação: LV ☐ (vol.): _____ Outros _____

Dieta materna durante o pré-natal(2º e 3º trimestre): LV ☐ (vol.): _____ Outros _____

Introdução de alimentos sólidos/Idade: _____

PRIMEIRO CONTATO COM LEITE DE VACA : _____

Reações associadas a outros alimentos: _____

EXAMES LABORATORIAIS ANTERIORES

HEMOGRAMA: Hb: _____ Ht: _____ Eosinófilos (Nº absoluto) _____ (data: _____)

IgE total : _____ (referência = _____)

RAST (data: _____) _____ : _____ kU/L _____ : _____ kU/L

_____ : _____ kU/L _____ : _____ kU/L _____ : _____ kU/L

_____ : _____ kU/L _____ : _____ kU/L _____ : _____ kU/L

PRICK TEST: HISTAMINA _____ CONTROLE NEGATIVO _____

(data: _____) _____

TESTE DE PROVOCAÇÃO LABIAL COM LV Negativo ☐ Positivo ☐ (data: _____)

COPROLOGIA FUNCIONAL Esteatorréia ☐ p H ácido ☐ Sangue ☐ Proteína ☐

(data: _____) Cristais de Charcot Leyden ☐

EED Negativo ☐ Positivo ☐ (data: _____)

CINTILOGRAFIA Negativo ☐ Positivo ☐ (data: _____)

PHMETRIA PH Negativo ☐ Positivo ☐ (data: _____)

OUTROS EXAMES : _____

CONHECIMENTO E TRATAMENTO ANTERIORES

SUBSTITUTO: Hidrolizado Parcial (Caseína/Soro) ☐ Extensamente Hidrolizado ☐
mamadeira de Frango ☐ Fórmula Elementar ☐ Soja(marca) ☐ volume/dia: _____
ESCAPES (QUANDO /SINTOMAS /voluntário ou não) _____
REPOSIÇÃO DE CÁLCIO Sim ☐ Não ☐ Tempo de Reposição _____
Dose/apresentação do cálcio: _____

CONDIÇÕES HABITUAIS DE VIDA**FILIAÇÃO E RESPONSABILIDADE**

MÃE: _____

PAI: _____

TELEFONES PARA CONTATO: _____

ACESSO A SERVIÇO DE EMERGÊNCIA (em minutos, de carro)

CASA/PS: _____

ESCOLA/PS: _____

CASA DE PARENTES/PS: _____

EXAME FÍSICO

PESO: _____ ESTATURA: _____

EUTRÓFICO: ☐

DISTRÓFICO: ☐

PELE E ANEXOS: Eczema ☐ Urticária ☐ Angioedema ☐ Xerose ☐ Liquenificação ☐

OLHOS/NARIZ: Hiperemia Conjuntival ☐ Hipertrofia Cornetos ☐ Palidez Mucosa ☐

BOCA: Hiperemia/Edema Lábios ☐

TÓRAX: Sibilos ☐ Estertores ☐

ABDOME: Dor abdominal ☐ Distensão Abdominal ☐

MEMBROS: Artrite ☐ Artralgia ☐

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE ADMISSÃOCrescimento: pE= normal ☐ baixa estatura ☐ alta estatura ☐Estado nutricional: pP= eutrofia ☐ distrofia ☐DNPM: adequado ☐ inadequado ☐ALIMENTAÇÃO: dieta adequada ☐ dieta inadequada ☐Vacinação: correta ☐ incorreta ☐ sem informação ☐ALERGIA ALIMENTAR (alimento: _____) provável ☐RINITE ☐ classificação: _____ASMA ☐ classificação: _____DERMATITE ATÓPICA ☐ classificação: _____

Outros Diagnósticos: _____

EXAMES SOLICITADOSHemograma ☐IgE ☐PRICK TEST alimentos ☐ImmunoCAP p/ ☐Dosagem de CÁLCIO, FÓSFORO E FOSFATASE ALCALINA ☐COPROLOGIA FUNCIONAL (pesquisa de cristais de Charcot Leyden) ☐Parasitológico de fezes ☐ _____Densitometria óssea ☐ _____PATCH TEST ☐ _____Teste de Provocação Oral: ☐ Aberto
☐ Simples cego
☐ Duplo Cego Placebo Controlado**CONDUTA**Exclusão total do alimento responsável pela reação ☐

No caso de alergia ao LV:

-Leite substituto (volume p/ atingir necessidade de cálcio-DRI):

-Opções de leite:

-Reposição de cálcio ☐ Dose: _____-Orientações sobre necessidade de atividade física/ exposição ao sol: ☐Orientações sobre reações graves/ risco de reação fatal ☐Orientação sobre: Leitura de rótulos ☐ Palavras sinônimas ☐Ingredientes ocultos ☐ Leitura de rótulos de cosméticos/medicações ☐Plano de Emergência ☐Orientações sobre Adrenalina auto-injetável: ☐Orientações para a escola/ creche: ☐Higiene do ambiente físico ☐

Obs: _____

Carimbo/ assinatura

Discutido com: _____

Anexo C – Ficha de Retorno do Ambulatório de Alergia Alimentar (ICr-HCFMUSP).

AMBULATÓRIO DE ALERGIA ALIMENTAR Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do HCFMUSP
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> IDADE: _____ DATA: __/__/____ </div>		
DIAGNÓSTICO: _____ Ano do Diagnóstico: _____		
IgE mediada ☐ Não IgE mediada ☐ Misto ☐		
Anafilaxia ☐ (data do último episódio _____) Tolerante ☐ (desde: _____ anos de idade)		
Patologias associadas: _____		
Medicamentos em uso: _____		
Último PRICK (data) _____		
Último CAP (data:) _____		
Cálcio: ☐ Não ☐ Sim Dose: _____ (% da RDA/DRI:)		
Dieta: No caso de APLV: Substituto do leite de vaca (marca/volume/dia): _____		
Escapes (quando/volume/sintomas/tratamento): _____ _____ _____		
Intercorrências: _____ _____ _____		
Exames recentes: _____ _____ _____		
EXAME FÍSICO: Peso: _____ (Escore z OMS 2006/07: _____) Estatura: _____ (Escore z OMS 2006/07= _____)		
CONDUTAS: 1. ☐ Mantida dieta de exclusão total de: _____ 2. ☐ Suplementação de cálcio: _____ comprimidos de _____ mg/dia 3. ☐ PRICK 4. ☐ ImmunoCAP 5. ☐ Teste de provocação oral: _____ 6. ☐ Reintrodução de _____ _____ _____		