







Fatores preditores do desfecho do Teste de Provocação Oral na Alergia à Proteína do Leite de Vaca: *in natura* vs. alimentos processados

Lia Maria Bastos Peixoto Leitão¹, Janáira Fernandes Severo Ferreira², Paula Vitória Pereira Motoyama³, Manuel Sampaio Teixeira Filho³, Hildênia Baltasar Ribeiro Nogueira², Olivia Andrea Alencar Costa Bessa¹

RESUMO

Objetivos: Descrever uma população de crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) IgE mediada, submetidas ao teste de provocação oral (TPO) com alimentos processados vs. *in natura*, e comparar características clínico-epidemiológicas e laboratoriais, avaliando preditores de desfecho ao uso dessas diferentes apresentações de proteína. **Métodos:** Estudo transversal realizado em ambulatório de alergia de um hospital terciário em Fortaleza, Ceará. A coleta dos dados foi realizada entre outubro de 2018 a setembro de 2019. O questionário foi preenchido com os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais encontrados no prontuário; amostra total de 49 crianças, com APLV IgE mediada tolerantes ao TPO com alimentos processados ou *in natura*. **Resultados:** Na comparação das características clínico-epidemiológicas das populações tolerantes a alimentos *in natura* vs. processados (respectivamente), a maioria apresentou dados semelhantes, como sexo masculino (60% vs. 57,9%), etnia parda (73,3% vs. 68,4%), idade gestacional a termo (80% vs. 77,8%), sem intercorrências durante a gestação (58,3% vs. 80,0%) ou parto (70% vs. 78,9), média de idade materna (32 anos vs. 35 anos), escolaridade materna (ensino médio completo - 43,3% vs. 47,4%), idade de início dos sintomas de APLV entre 1 e 6 meses (76,7% vs. 68,4%), aleitamento materno exclusivo entre 4 e 6 meses (60% vs. 68,45%), histórico de alergia familiar alimentar (73% vs. 68,4%), sendo as principais comorbidades alérgicas as respiratórias (38,9% vs. 35,7%) e alimentares (38,9% vs. 35,7%). Em relação aos dados laboratoriais, a maioria das frações de proteína no grupo tolerante a alimentos *in natura* e a alimentos processados apresentou valores ≤ 10 kU/L. Foi constatado que a idade materna ($p = 0,006$) e a idade de introdução de fórmula complementar ($p = 0,020$) se correlacionam de forma estatisticamente significativa no grupo de pacientes tolerantes a alimentos processados. **Conclusões:** Foi observado que a idade materna ($p = 0,006$) e a idade de introdução de fórmula complementar ($p=0,020$) se correlacionam de forma estatisticamente significativa no grupo de pacientes tolerantes alimentos processados. Os dados laboratoriais seguiram distribuição proporcionais entre os dois grupos, com maior frequência de valores ≤ 10 kU/L para todas as frações de proteína do leite de vaca, sem significância estatística. Estudos populacionais semelhantes em populações APLV IgE mediada são importantes para caracterizar melhor esse fenótipo e otimizar ferramentas diagnósticas e protocolos de tratamento. Destaca-se também o papel da terapia *baked*, que auxilia na aquisição de tolerância a diferentes apresentações da PLV de forma mais breve, melhorando, portanto, a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Alergia, Hipersensibilidade a leite, Criança.

1. Universidade de Fortaleza. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, (CE), Brasil
2. Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, (CE), Brasil
3. Universidade de Fortaleza. Faculdade de Medicina. Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, (CE), Brasil.



INTRODUÇÃO

A prevalência e incidência da alergia alimentar vem aumentando nos últimos anos, sendo a alergia a proteína do leite de vaca (APLV) a mais frequente na população pediátrica, podendo afetar de 2 a 5% das crianças menores de dois anos¹⁻³. A epidemiologia da APLV sofre influência das características da população que está sendo estudada, como fatores genéticos, ambientais, nutricionais e sociais^{4,5}, sendo observada diferentes taxas de prevalência: segundo o ESPGHAN, 2-3% para lactentes com um ano e 1% para crianças até seis anos; e segundo o *Guideline DRACMA*, a prevalência fica entre 1-17,5% para crianças na fase pré-escolar^{4,5}.

Essa condição possui várias formas clínicas, podendo culminar em quadros graves, como anafilaxia^{1,6}. A aquisição de tolerância às alergias alimentares se dá geralmente na infância, apenas 10% dos pacientes persistindo até a vida adulta⁶. O curso natural da APLV tem mudado, sendo documentado períodos maiores para a aquisição de tolerância e menores taxas de resolução. Cerca de 50% das crianças com APLV vão adquirir tolerância por volta dos 5 anos e 75% na adolescência⁷.

O leite de vaca é composto por várias classes de cadeias polipeptídicas, como o da caseína, que representam 75 - 85% das proteínas lácteas, e o das proteínas solúveis do soro do leite, sendo a beta-lactoglobulina e a alfa-lactoalbumina as principais famílias, representando cerca de 15-22% das proteínas totais do leite, todas sendo alérgenos em potencial^{8,9}. Após a exposição ao leite de vaca, crianças geneticamente predispostas desenvolvem anticorpos da classe Imunoglobulina E (IgE) específicos contra os seus componentes, se tornando sensibilizadas. Em um segundo encontro com essas proteínas, esses anticorpos se ligam a epítomos e podem desencadear reações alérgicas^{6,10}.

Os epítomos podem ser lineares ou conformacionais. A capacidade de aquisição de tolerância está relacionada tanto à diminuição da quantidade de IgE quanto à capacidade de ligação de IgE a epítomos específicos. O grupo da caseína tem conformação primordial linear, tendo maior tendência à persistência da alergia. Já o grupo das proteínas do soro do leite possui epítomos conformacionais, permitindo que o indivíduo possa tolerar o consumo de pequenas quantidades com estrutura terciária modificada (leite cozido ou hidrólise parcial)^{8,9}.

As proteínas que compõem o leite de vaca podem ter suas propriedades alteradas por técnicas de processamento de alimentos^{8,11}. Epítomos lineares são termoestáveis e mais resistentes às alterações de temperatura, conferindo um maior potencial de alergenicidade. Já a perda da estrutura tridimensional de uma proteína ao ser desnaturada pelo calor, faz com que epítomos sejam destruídos, limitando a ligação de IgE específica. Portanto, o processamento térmico é uma forma de reduzir o potencial alergênico dos alimentos^{4,8,11}. Além disso, a alergenicidade das proteínas do leite também pode ser reduzida pela interação com outras matrizes alimentares, como trigo em um bolo¹².

É descrito na literatura que crianças com APLV IgE mediada de duração transitória possuem uma maior quantidade de anticorpos IgE específicos para os epítomos conformacionais (alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e lactoferrina), enquanto as crianças com APLV IgE mediada persistente têm uma proporção maior dos anticorpos IgE dirigidos para epítomos lineares (como a caseína e albumina), porém sem pontos de corte definidos^{6,11}.

O teste de provocação oral (TPO) é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de alergia alimentar e para avaliar a aquisição de tolerância aos alimentos⁹. Ele tem a propriedade de devolver a qualidade de vida dos pacientes sob dietas restritivas e com experiências desagradáveis devidos às reações adversas da APLV^{13,14}. A tolerância a alimentos processados na APLV pode ser adquirida no curso natural da doença, sendo uma importante fonte de proteína do leite de vaca (PLV) para essas crianças após TPO favorável^{6,11}.

A tolerância ao TPO com leite *in natura* e processado parece descrever dois tipos de fenótipos de pacientes na APLV: os que toleram alimentos processados e os que não toleram^{1,12,15}. Além disso, crianças com APLV que toleram produtos lácteos processados parecem superar sua alergia ao leite mais rapidamente do que as que não toleram¹³. Inclusive, na terapia *baked*, após TPO negativo para a PLV processada, é estimulado o consumo dessa modalidade de proteína de forma regular na alimentação, sendo observada uma aceleração da aquisição de tolerância por esse perfil de pacientes¹⁶⁻¹⁸.

Até o momento não há pontos de corte definidos ou dados clínicos estabelecidos para diferenciar o perfil de pacientes APLV IgE mediada que são tolerantes a alimentos processado ou *in natura*^{1,13,14,19}.

O objetivo deste estudo é descrever a população de crianças APLV IgE mediada tolerantes ao TPO com PLV processada e *in natura* para comparar suas características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais e avaliar os possíveis preditores de desfecho clínico ao uso dessas diferentes apresentações de PLV.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, no ambulatório de alergia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), localizado no Município de Fortaleza-Ceará. A coleta dos dados foi realizada no período de outubro de 2018 a setembro de 2019.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), sob o número do parecer: 2.717.112. Os responsáveis pelas crianças foram entrevistados antes do TPO, tendo sido explanado o escopo do trabalho e feito o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para crianças entre 0 e 9 anos, ou do termo de assentimento (TA) para crianças entre 10-18 anos.

O questionário foi preenchido com os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais encontrados no prontuário médico de cada paciente. Os critérios de inclusão foram: crianças com diagnóstico de APLV IgE mediada, até 18 anos, sem escapes ou sem reações aos escapes nos últimos 6 meses, com orientação para seguir dieta de exclusão da PLV e que seriam submetidas ao TPO. Os critérios de exclusão foram: lactentes e crianças sem diagnóstico definitivo clínico e laboratorial de APLV e pacientes que não realizaram o TPO (faltosos, uso de anti-histamínicos recente, em vigência de infecção) ou não terminaram o teste (não aceitação do alimento pela criança, sintomas subjetivos).

Dosagem de IgEs específicas

Foram analisadas as IgEs específicas para leite de vaca, alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina e caseína (Immunocap, Phadia, MA, EUA), coletados pelo laboratório de apoio do HIAS de forma padronizada. Foi adotado o ponto de corte maior ou igual a 10 e menor do que 10 para fins de análise estatística, baseado nas frequências observadas no serviço do HIAS. Os exames realizados até três meses antes da coleta dos dados foram considerados.

Teste de Provocação Oral (TPO)

Os TPO avaliaram a tolerância de crianças já diagnosticadas com APLV IgE mediada a diferentes apresentações da PLV de acordo com a história clínica prévia de tolerância em escapes domiciliares ou pela evolução favorável dos exames laboratoriais (IgEs específicas para leite de vaca, caseína, alfa-lactoalbumina e betalactoglobulina em queda em relação aos valores evidenciados em consultas anteriores). Foram realizados em ambiente hospitalar, de forma aberta, segundo protocolo do HIAS, adaptado às diretrizes da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAI) e da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI)^{20,21}. Os pais foram orientados previamente sobre os passos para a realização do teste e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A PLV foi administrada na forma *in natura* ou processada (assada, do inglês "*baked*", na forma de biscoito ou bolo, com as quantidades mínimas de PLV estabelecidas pelo consenso de alergia alimentar^{3,22}), em quantidades crescentes, de acordo com a aceitação do paciente. Os pacientes foram observados por até duas horas em ambiente hospitalar após a ingestão do alimento, sendo recomendado retorno precoce no caso de reações tardias. Na vigência de sintomas sugestivos de reação alérgica, o teste era considerado positivo e interrompido para ser dado suporte ao paciente. O TPO não foi interrompido durante sintomas subjetivos (dor abdominal, recusa alimentar, espirros pontuais, urticária de contato perioral isolada, dentre outros).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados a partir da obtenção das suas frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis do tipo qualitativas. As diferenças entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fischer. A análise de regressão logística multinominal foi realizada para obtenção dos valores de *odds ratio* (OR) e 95% do intervalo de confiança (IC) para as variáveis com resultados estatísticos significantes obtidos pelo teste S de inferência de Qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fischer dentre as variáveis que obtiveram valores de $p < 0,05$. Os resultados foram apresentados em tabelas descritivas e de associação.

Para as variáveis quantitativas, foi analisada a normalidade da distribuição dos dados pelo Teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis com distribuição paramétrica, foi utilizado o teste t de *Student*. Para variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para todos os procedimentos inferenciais utilizados foi adotado um nível de probabilidade de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas a partir do *software* SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Durante o período, foram avaliadas 82 crianças que se submeteram ao TPO para avaliação de tolerância a proteína do leite de vaca via questionário (QE1). Destes, 21 pacientes foram excluídos com diagnóstico final de APLV não IgE mediada ou mista.

Em um segundo momento, após revisão dos dados (questionário 2 – QE2), excluímos dois pacientes com resultados de TPO inconclusivo e/ou não realizado, resultando em 59 crianças. Finalmente, excluímos dez crianças classificadas como TPO não tolerantes, ficando com o N final de 49 crianças, com

APLV IgE mediada tolerantes ao TPO com alimentos processados ou *in natura*, como mostra a Figura 1.

IgE mediadas TPO tolerante à APLV *in natura*

As Tabelas 1,2 e 3 resumem os dados clínicos e laboratoriais. Temos um total de 30 crianças neste grupo, com média de idade de 33 meses (min.:19-max.:84), sendo 18 (60%) do sexo masculino e 22 (73,3%) de etnia considerada parda. Dos dados quantitativos, as crianças possuem média de peso ao nascer 3,5 kg (min.:2,19-max.:5,25) e estatura ao nascer de 50 cm (min.:39-max.:57).

Em sua maioria, possuem histórico de ter nascido a termo (80%), sem intercorrências durante a gestação (58,3%) ou o parto (70%). Em relação aos dados maternos, a média de idade foi de 32 anos (min.:18 e max.:43), a maioria com ensino médio completo (43,3%). A principal idade de início dos sintomas de APLV foi 1 e 6 meses (76,7%). A idade do uso de antibiótico apresentou dois picos de frequência, sendo 30% entre 1 mês e 6 meses e 30% entre 12 e 18 meses.

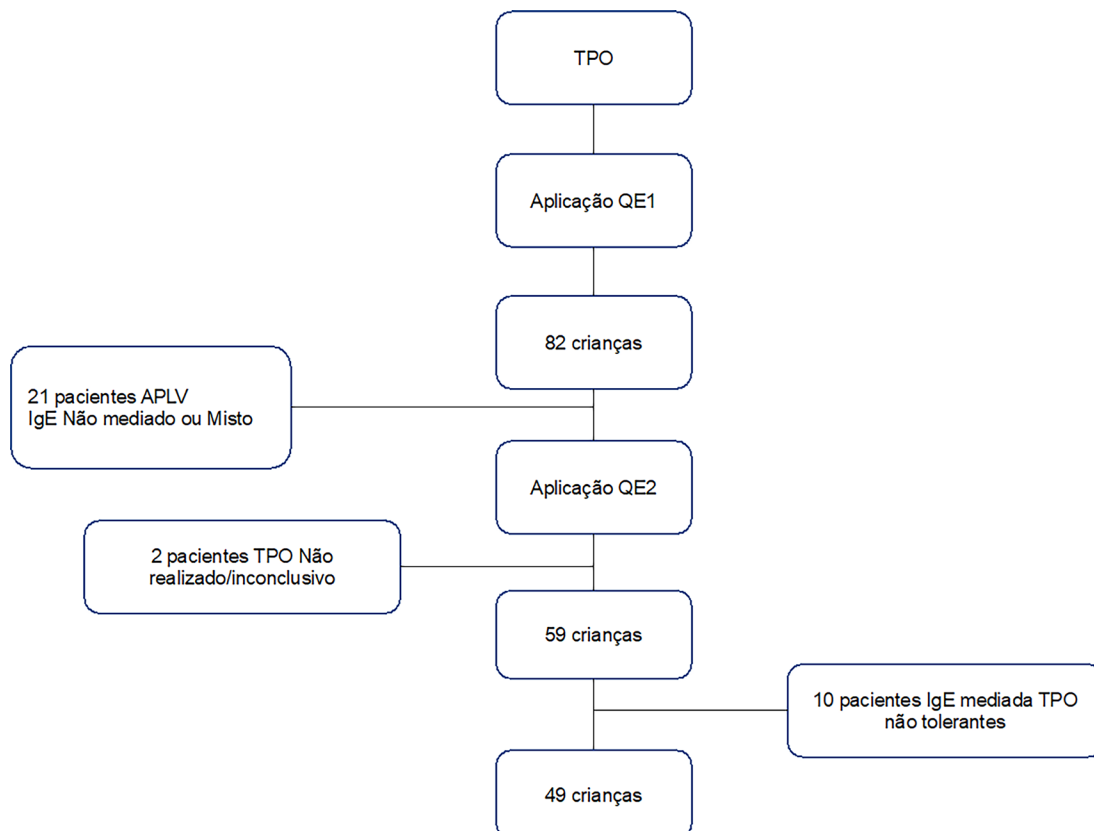


Figura 1. Fluxograma de coleta da amostra.

Tabela 1. Estratificação das variáveis clínicas pelo tipo de tolerância do paciente IgE mediado a alimentos processados ou *in natura*.

Variáveis	IgE mediadas TPO tolerante a alimentos <i>in natura</i> (n=30)		IgE mediadas TPO tolerantes a processados (n=19)		p
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	18	60,0	11	57,9	1,000
Feminino	12	40,0	8	42,1	
Etnia					
Branca	8	26,7	6	31,6	0,754
Parda	22	73,3	13	68,4	
Negra	0	0,0	0	0,0	
Escolaridade da Mãe					
Ensino Fundamental Incompleto	1	3,3	3	10,5	0,841
Ensino Médio Incompleto	3	10,0	1	5,3	
Ensino Médio Completo	13	43,3	9	47,4	
Ensino Superior Incompleto	5	16,7	3	15,8	
Ensino Superior Completo	8	26,7	4	21,1	
Tipo de Parto					
Normal	5	16,7	3	15,8	1,000
Cesáreo	25	83,3	16	84,2	
Intercorrências do Parto					
Sim	9	30,0	4	21,1	0,530
Não	21	70,0	15	78,9	
Idade Gestacional					
Menos de 37 semanas	3	10,0	1	5,6	0,754
Entre 37 semanas e 41 semanas	24	80,0	14	77,8	
Acima de 41 semanas	3	10,0	3	16,7	
Intercorrências Gestacionais					
Sim	10	41,7	3	20,0	0,295
Não	14	58,3	12	80,0	
Tipos de Intercorrências Gestacionais					
Febre sem foco	1	10,0	0	0,0	0,152
Infecção de Trato Urinário	7	70,0	0	0,0	
Infecção de Trato Respiratório	1	10,0	1	50,0	
Infecção de Trato Anogenital	1	10,0	0	0,0	
Infecção de Pele	0	0,0	1	50,0	
Tempo de Aleitamento Exclusivo					
< 1 Mês	2	6,7	0	0,0	0,180
Entre 1 mês e 4 meses	8	26,7	4	21,1	
Acima de 4 meses a 6 meses	18	60,0	13	68,4	
Acima de 6 meses	0	0,0	2	10,5	
Nunca amamentou	2	6,7	0	0,0	
Idade de Uso de Fórmula Alimentar					
< 1 Mês	9	30,0	2	10,5	0,020
Entre 1 mês e 4 meses	9	30,0	4	21,1	
Acima de 4 meses a 6 meses	10	33,3	5	26,3	
Acima de 6 meses	2	6,7	8	42,1	
Tipo de Fórmula Alimentar utilizada					
Leite de vaca integral	3	10,0	1	5,3	0,269
Fórmula infantil	16	53,3	7	36,8	
Fórmula infantil de soja	1	3,3	4	21,1	
Fórmula parcialmente hidrolisada	5	16,7	2	10,5	
Fórmula extensamente hidrolisada com lactose	5	16,7	5	26,3	
Outra fórmula	0	0,0	0	0,0	

continua...

...continua

Variáveis	IgE mediadas TPO tolerante a alimentos <i>in natura</i> (n=30)		IgE mediadas TPO tolerantes a processados (n=19)		p
	N	%	N	%	
Idade da Introdução Alimentar					
>6 meses	6	20,0	5	26,3	0,729
Entre 4 e 6 meses	24	80,0	14	73,7	
Idade de Uso de Antibiótico					
Nunca usou antibiótico	2	6,7	4	21,1	0,011
< 1 Mês	3	10,0	1	5,3	
Entre 1 Mês a 6 meses	9	30,0	0	0,0	
Acima de 6 meses a 12 meses	4	13,3	8	42,1	
Acima de 12 meses a 18 meses	9	30,0	6	31,6	
Acima de 18 meses a 24 meses	3	10,0	0	0,0	
Histórico de Alergia Alimentar Familiar					
Sim	22	73,3	13	68,4	0,754
Não	8	26,7	6	31,6	
Tipo de parentesco familiar com alergia alimentar					
Pai	13	59,1	5	38,5	0,579
Mãe	6	27,3	5	38,5	
Irmãos	3	13,6	3	23,1	
História de outras alergias familiar					
Alergia a medicamentos	0	0,0	1	6,7	0,613
Alergia de pele	20	83,3	12	80,0	
Alergia respiratória	4	16,7	2	13,3	
Alergia alimentar	0	0,0	0	0,0	
Outras alergias da criança					
Alergia a medicamentos	1	5,6	2	14,3	0,907
Alergia de pele	3	16,7	2	14,3	
Alergia respiratória	7	38,9	5	35,7	
Alergia alimentar	7	38,9	5	35,7	
Início dos Sintomas de APLV					
< 1 mês	3	10,0	1	5,3	0,450
Entre 1 e 6 meses	23	76,7	13	68,4	
> 6 meses até 1 ano	3	10,0	5	26,3	
Acima de 1 ano	1	3,3	0	0,0	

Abreviaturas: N = número de pacientes da amostra; p = valor de p

Tabela 2. Variáveis quantitativas pelo tipo de tolerância do paciente IgE mediado a alimentos processados ou *in natura*.

Variáveis	IgE Mediado - TPO tolerantes		p
	Alimento <i>in natura</i> Md±DP (Mn-Mx)	Alimento processado Md±DP (Mn-Mx)	
Idade (meses)	33±17 (19-84)	27±37 (2-143)	0,340
Idade da Mãe (anos)	32±6 (18-43)	35±4 (26-42)	0,006
Peso da Criança ao nascer (Kg)	3,5±0,72 (2,19-5,25)	3,25±0,47 (2,50-4,08)	0,206
Estatura da Criança ao nascer (cm)	50±4 (39-57)	50±2 (45-56)	0,836
Peso da Criança atual (Kg)	13,4±5,9 (8,7-39,8)	15,6±9,5 (10,2-52,0)	0,101
Estatura da Criança atual (cm)	90±15,6 (74-143)	99±18,5 (81-153)	0,188
Índice de Massa Corpórea	16±2 (13-19)	16±2 (13-22)	0,397

Abreviaturas: Md, média; DP, desvio padrão; Mn, mínimo; Mx, máximo; p, valor de p

Tabela 3. Estratificação das variáveis laboratoriais pelo tipo de tolerância do paciente IgE mediado a alimentos processados ou *in natura*.

Variáveis	IgE mediadas TPO tolerante a alimentos <i>in natura</i> (n=30)		IgE mediadas TPO tolerantes a processados (n=19)		p
	N	%	N	%	
IgE Total para Leite de Vaca					
≤10	24	85,7	10	58,8	0,072
>10	4	14,3	7	41,2	
IgE para Alfa-lactoalbumina					
≤10	27	93,1	14	87,5	0,608
>10	2	6,9	2	12,5	
IgE para Beta-lactoalbumina					
≤10	27	96,4	14	82,4	0,281
>10	1	3,6	3	17,6	
IgE para Caseína					
≤10	23	93,1	14	82,4	0,343
>10	2	6,9	3	17,6	

Abreviaturas: N = número de pacientes da amostra; p = valor de p

Sobre a alimentação, a maioria possui tempo de aleitamento materno exclusivo entre 4 e 6 meses de (60%), utilizou método de aleitamento complementar entre 4 a 6 meses (33,3%), sendo o tipo principal fórmula infantil (53,3%), com idade de introdução alimentar entre 4 e 6 meses (80%).

Na história familiar, observamos que a maioria dos parentes possuía histórico de alergia (73%), sendo os pais a maioria (59,1%), seguido da mãe (27,3%) e dos irmãos (13,6%). As alergias dos familiares descritas foram a medicamentos (83,3%) e respiratória (16,7%). Dentre as outras alergias dos pacientes, encontram-se alergia respiratória (38,9%), alimentar (38,9%), pele (16,7%), medicamentos (5,6%). Os dados clínicos e quantitativos não revelaram significância estatística.

Em relação aos dados laboratoriais mostrados na Tabela 3, observamos maior frequência de valores menores ou iguais a 10 kU/L para todas as frações de proteína do leite de vaca neste grupo, sendo IgE total para leite de vaca 85,7%, alfa-lactoalbumina 85,7%, beta-lactoglobulina 96,4% e caseína 93,1%. O p não foi significativo entre a relação desses valores e o tipo de alimento utilizado no TPO com desfecho favorável (respectivamente, 0,072; 0,608; 0,281; 0,343)

IgE mediadas TPO tolerantes a PLV processada

As Tabelas 1,2 e 3 resumem os dados clínicos e laboratoriais deste grupo. São 19 crianças, com média

de idade de 27 meses (min.:2 max.:143), sendo 11 (57,9%) do sexo masculino e 13 (68,4%) de etnia declarada parda. A média de peso a nascer foi de 3,25 kg (min.:2,50-max.:4,08) e estatura ao nascer de 50 cm (min.:45-max.:56), como mostra a Tabela 2.

Em relação à gestação, a maioria nasceu de parto cesáreo (84,2%), sem intercorrências durante a gestação (80%) ou parto (78,9%), com idade gestacional a termo (77,8%). As intercorrências gestacionais mais frequentes foram infecção de trato respiratório (50%) e infecção de pele (50%). A idade materna foi em média de 35 anos (min.:26 max.:42), sendo observada uma significância estatística entre a média de idade mais avançada e a tolerância a alimentos processado neste grupo. (p = 0,06), como visto na Tabela 3. A maioria das mães possuía ensino médio completo (47,4%). A maioria dos pacientes deste grupo iniciou os sintomas de APLV entre 1 e 6 meses (68,4%).

Os dados sobre alimentação deste grupo foram semelhantes aos dos pacientes tolerantes a alimentos *in natura*, com tempo de aleitamento exclusivo acima de 4 meses a 6 meses (68,4%); o método de aleitamento complementar mais utilizado foi a fórmula infantil (36,8%) e a idade da introdução alimentar entre 4 e 6 meses (73,7%), em sua maioria. Já os dados sobre a idade de introdução de fórmula complementar foram significantes (p = 0,020) ao mostrar uma correlação entre o início do uso de fórmula acima dos 6 meses e o desfecho favorável com alimentos processados.

Neste grupo, a maioria dos familiares possuía histórico de alergia (68,4 %), sendo pai (38,5%) e mãe (38,5%) os mais citados, seguido dos irmãos (23,1%); as alergias mais frequentes foram alergia de pele (80%), alergia respiratória (13,3%), alergia a medicamentos (6,7 %). As outras alergias citadas neste grupo foram alergia respiratória (35,7%), alergia alimentar (35,7%), alergia a medicamentos (14,3%), alergia de pele (14,3%).

Na Tabela 3, os dados laboratoriais apontam maior frequência de valores menores ou iguais a 10 kU/L para todas as frações de proteína do leite de vaca neste grupo, sendo IgE total para leite de vaca 58,8%, alfa-lactoalbumina 87,5%, betalactoglobulina 82,4% e caseína 82,4%. O p não foi significativo entre a relação desses valores e a tolerância ao alimento processado (respectivamente, 0,072; 0,608; 0,281; 0,343).

DISCUSSÃO

A APLV tem curso transitório na maioria dos pacientes até o terceiro ano, porém 25% desenvolvem tolerância antes dos 12 meses, 50% antes dos dois anos e 85% são tolerantes antes dos três anos de vida^{2,4,14,23}. As proteínas que compõem o leite de vaca podem ser alteradas por técnicas de processamento de alimentos, o que torna algumas modalidades de alimentos processados toleráveis por crianças com APLV^{4,8,11}. É observada uma tolerância de 65 a 83% ao leite processado, indicando uma aceitação mais precoce a essa PLV e melhorando a variabilidade de alimentos a serem usados e, subsequentemente, a qualidade de vida desses pacientes^{12,15,24}.

Em pacientes APLV IgE mediadas, podemos observar manifestações clínicas amenas ou até mais exuberantes (urticária, asma, diarreia, enterorragia, anafilaxia), mesmo em dietas com traços da proteína do leite de vaca, o que deixa pais e pacientes temerosos ao consumo de alimentos no dia-a-dia. Portanto, a possibilidade do consumo de novas fontes de leite e cálcio por essas crianças torna a APLV mais tolerável, diminui o risco de comprometimento nutricional desses pacientes e torna a dieta menos onerosa para os pais^{14,25}.

Em nosso estudo, procuramos descrever duas populações de pacientes IgE APLV mediada tolerantes a diferentes tipos de processamento da PLV, a fim de encontrar dados clínicos e laboratoriais que caracterizem esses fenótipos.

Encontramos um maior percentual de crianças com tolerância a leite *in natura* (75%), indo de encontro a dados descritos em outros estudos que reportam uma maior taxa de tolerância a alimentos processados, entre 63 e 85%¹. Isso pode ser devido à amostragem pequena ou método de seleção da amostra, o que pode ter limitado a variabilidade dos pacientes.

Observamos dados clínicos semelhantes entre os dois grupos, como parâmetros de média de idade, sexo, etnia, dados da gestação, nascimento, idade de início dos sintomas de APLV, tempo de aleitamento materno, de uso de alimentos complementares e alguns dados de história familiar, porém sem relevância estatística²⁶⁻³⁰.

Alguns dados seguem a distribuição descrita na literatura, como visto na maior frequência de pacientes tolerantes a alimentos processados, associados a fatores de risco, como parto cesáreo (84,2%), tempo de aleitamento exclusivo entre 4 e 6 meses (68,4%), introdução alimentar precoce (73,7%), histórico de alergia alimentar familiar (68,4%) e o início dos sintomas de APLV entre 1 e 6 meses (68,4%). Ou ainda, a presença de fatores de proteção em taxas elevadas em pacientes tolerantes a alimentos *in natura*, como sexo masculino (60%), menores taxas de intercorrências durante a gestação (58,3%) e o parto (70%)^{1,3,29,30}.

Porém, alguns dados divergiam de outros estudos, como a alta taxa de partos cesáreos em crianças tolerantes ao leite *in natura* e baixos níveis de Ige e frações em crianças tolerantes a alimentos processados. Isso resulta provavelmente das variações próprias da população em estudo e das altas prevalências de partos cesáreos em nossa população. Isso colabora para a descrição de variações características de cada população e que novos estudos devem ser realizados para melhor estabelecimento das correlações clínicas e o desfecho do TPO para essa população.

No grupo dos pacientes tolerantes a leite processado, a idade materna apresentou uma significância estatística entre a média de idade mais avançada e a tolerância a alimentos processado ($p = 0,006$), como visto na Tabela 3. A idade materna avançada foi discutida em outros estudos de descrição populacional, sendo sugerido fatores hormonais e maior probabilidade genética de desenvolver alergias^{29,31}.

Sobre a idade de introdução de fórmula complementar, os dados foram significantes ($p = 0,020$)

ao mostrar uma correlação entre o início do uso de fórmula acima dos 6 meses e o desfecho favorável com alimentos processados. O uso de fórmula infantil ou até outros derivados do leite está associado ao desenvolvimento de atopias, principalmente quando feito de forma precoce (antes dos 6 meses), sendo o aleitamento materno exclusivo até essa idade o fator de proteção definitivo eleito pelos principais estudos sobre APLV^{4,6}. Em nosso estudo, o uso de fórmula infantil em idade superior a 6 meses se correlacionou com o fenótipo tolerante ao alimento processado, em que podemos apenas sugerir que idades mais tardias também se relacionam com um maior tempo de aquisição de tolerância a alimentos *in natura*, sendo importante o estabelecimento de novas faixas etárias que se correlacionem com esse fenótipo.

Os dados laboratoriais seguiram distribuição proporcional entre os dois grupos, com maior frequência de valores menores ou iguais a 10 kU/L para todas as frações de proteína do leite de vaca, sem significância estatística à comparação dos grupos. Vários valores de IgE, bem como o diâmetro de testes cutâneos foram sugeridos por outros estudos com pontos de corte diversos.

Kawahara et al., 2019 sugeriram pontos de cortes entre pacientes com APLV com e sem probabilidade de reações graves com valores médios de 28.3 versus 7.7 UA/mL ($p < 0,0001$)³⁰. Já um estudo brasileiro feito na Universidade Federal de Sergipe, comparando grupo de crianças APLV com crianças sem alergia, encontrou valores capazes de prever reatividade clínica ao LV em 5,17kUA/L para IgE sérica específica e 3,5 mm para a medida do diâmetro da pápula³³. A maioria desses estudos mostra valores e pontos de corte diferentes, provavelmente influenciados por fatores da própria amostra (ambiente, genética, tipo de exames, desenho do estudo, dentre outros)^{27,30,33}.

Fatores como história familiar de atopia e manifestações alérgicas mais graves, maiores diâmetros de teste cutâneos *prick-test*, maiores valores de IgE específicas, com destaque a IgE para caseína e IgE para leite de vaca, e a presença de outras comorbidades alérgicas estão associados com a persistência do quadro de APLV, se estendendo além de 60 meses^{27,34,35}. É sugerido ainda que níveis elevados de IgE estejam relacionados à predição de baixa resposta à imunoterapia no tratamento da alergia alimentar em pacientes com APLV persistente³⁶⁻³⁸.

Este estudo assume importância por ser o primeiro, até nosso conhecimento, a descrever uma população de pacientes APLV IgE mediada atendidos no estado do Ceará, discriminando dois perfis de tolerância a PLV a partir de parâmetros clínicos e laboratoriais.

Estudos populacionais semelhantes têm sido feitos com diversas populações acometidas pela APLV IgE mediada a fim de caracterizar melhor esse fenótipo e auxiliar no descobrimento de novas ferramentas diagnósticas e protocolos de tratamento³⁹⁻⁴¹. A descrição desses dois perfis de pacientes APLV IgE mediada também é importante para destacar o papel da terapia *baked*, que auxilia na aquisição de tolerância a diferentes apresentações da PLV de forma mais breve, melhorando, portanto, a qualidade de vida desses pacientes.

CONCLUSÃO

Em nosso estudo observamos que a idade materna ($p = 0,06$) e a idade de introdução de fórmula complementar ($p = 0,020$) se correlacionam de forma estatisticamente significativa no grupo de pacientes tolerantes alimentos processados.

Os dados laboratoriais seguiram distribuição proporcionais entre os dois grupos, com maior frequência de valores menores ou iguais a 10 kU/L para todas as frações de proteína do leite de vaca, sem significância estatística a comparação dos dois grupos.

A introdução terapia *baked* na alimentação do paciente APLV IgE mediado parecer auxiliar na aquisição de tolerância a diferentes apresentações da PLV de forma mais breve, melhorando, portanto, a qualidade de vida desses pacientes.

Este é o primeiro estudo até o momento a descrever uma população cearense pediátrica com APLV, baseada no perfil de tolerância a PLV íntegra e processada. Nossos resultados sugerem novos valores limites para exames laboratoriais a serem comparados, preferencialmente em um estudo com pareamento para a elaboração de pontos de corte de acordo com dados de sensibilidade e especificidade.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa CPG, Castro APM, Yonamine GH, Gushken AKF, Beck CML, Macedo PRC, Dorna MB, Santos CJN, Pastorino AC, Jacob CMA. Baked milk tolerant patient: Is there any special feature? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May-Jun;45(3):283-289. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.008

2. Caldeira F, Cunha J, Ferreira MG. ALERGIA A PROTEÍNAS DE LEITE DE VACA Um Desafio Diagnóstico. *Acta Med Port.* 2011;24:505-10.
3. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, 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. *Rev Paul Pediatr.* 2018;2(1):39-82. doi: 10.5935/2526-5393.20180005.
4. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
5. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):221-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
6. 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. 2018;2(1):7-38. doi: 10.5935/2526-5393.20180004.
7. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):813-4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.027.
8. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;11(3):216-21. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834694ef.
9. Solé D, Amancio OMS, Jacob CM, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia Prático Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol.* 2012;35(6):203-33.
10. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Feb;20(1):5-11. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00847.x.
11. Ribeiro F, Pinto PL, Rosa S. Ingestão dos alimentos cozinhados na alergia alimentar ao leite de vaca e ao ovo. *Rev Port Imunoalergologia.* 2016;24(1):9-24.
12. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, Baxi SN, Schneider LC, Phipatanakul W. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Nov;109(5):309-313.e1. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.026.
13. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, de Groot H, Oude-Elberink JN, Kerkhof M, Duiverman EJ, Dubois AE. Food allergy-related quality of life after double-blind, placebo-controlled food challenges in adults, adolescents, and children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Nov;130(5):1136-1143.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.037.
14. Mendonça RB, Cocco RR, Sarni ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: Qual seu valor na prática clínica? *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(3):415-22. doi: 10.1590/S0103-05822011000300017
15. Mehr S, Turner PJ, Joshi P, Wong M, Campbell DE. Safety and clinical predictors of reacting to extensively heated cow's milk challenge in cow's milk-allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct;113(4):425-9. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.023.
16. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):125-131.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036.
17. Huang F, Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun;12(3):283-92. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283535bc3.
18. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, Sampson HA, Katz Y. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1601-1606. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.040.
19. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr* 43, 93 (2017). doi: 10.1186/s13052-017-0410-8.
20. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, de Jong NW, Meyer R, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy.* 2014 Jul;69(7):845-53. doi: 10.1111/all.12405.
21. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Practice Parameter Workgroup, Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Węgrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1016-25.e43. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
22. Mendonça RB, Kotchetkoff ECA, Boaventura RM, Sarni ROS. Receitas para teste de provocação oral duplo-cego, controlado por placebo. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(1):13-17. doi: 10.5935/2526-5393.20190005
23. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Jan-Feb;83(1):7-20. doi: 10.2223/JPED.1587.

24. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):180-6.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.003.
25. Mendonça RB, Franco JM, Cocco RR, de Souza FI, de Oliveira LC, 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-Feb;40(1):25-30. doi: 10.1016/j.aller.2011.02.007.
26. Sardecka I, Łoś-Rycharska E, Ludwig H, Gawryjolek J, Krogulska A. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1;39(6):e44-e54. doi: 10.2500/aap.2018.39.4159.
27. Koike Y, Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, Imai T, Ebisawa M. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):249-254. doi: 10.1159/000489337.
28. Errázuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca [Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Nov-Dec;87(6):449-454. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.06.007.
29. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol*. 2010 Jun 15;171(12):1310-6. doi: 10.1093/aje/kwq074.
30. Kawahara T, Tezuka J, Ninomiya T, Honjo S, Masumoto N, Nanishi M, et al. Risk prediction of severe reaction to oral challenge test of cow's milk. *Eur J Pediatr*. 2019 Feb;178(2):181-188. doi: 10.1007/s00431-018-3274-z.
31. Dioun AF, Harris SK, Hibberd PL. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Aug;14(4):307-11. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00063.x.
32. Love BL, Mann JR, Hardin JW, et al. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 12, 41 (2016). doi: 10.1186/s13223-016-0148-7
33. Franco JM, Pinheiro APSG, Vieira SCF, Barreto ÍDC, Gurgel RQ, Cocco RR, et al. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 May-Jun;94(3):279-285. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.022.
34. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):144-9. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.009.
35. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012 Sep;161(3):482-487.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028.
36. Ferreira S, Pinto M, Carvalho P, Gonçalves JP, Lima R, Pereira F. Alergia às proteínas do leite de vaca com manifestações gastrointestinais. *Nascer e Crescer*. 2014;23(2):72-9.
37. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Movérare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to α -lactalbumin, β -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):955-62. doi: 10.1111/all.12647.
38. Savilahti EM, Kuitunen M, Savilahti E, Mäkelä MJ. Specific antibodies in oral immunotherapy for cow's milk allergy: Kinetics and prediction of clinical outcome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):32-9. doi: 10.1159/000361023.
39. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Mar;24(2):114-21. doi: 10.1111/pai.12004. Epub 2012 Sep 9.
40. Peters RL, Dang TD, Allen KJ. Specific oral tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Dec;27(8):784-794. doi: 10.1111/pai.12620.
41. Sackesen C, Altintas DU, Bingol A, Bingol G, Buyuktiryaki B, Demir E, Kansu A, Kuloglu Z, Tamay Z, Sekerel BE. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front Pediatr*. 2019 Sep 18;7:372. doi: 10.3389/fped.2019.00372.

Contribuição dos autores

LMBPL: Concepção e desenho do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, aprovação final da versão a ser submetida; JFSF: Concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, obtenção de dados, redação do artigo, aprovação final da versão a ser submetida; PVPM: Aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo; MSTF: Aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo; HBRN: Concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, aprovação final da versão a ser submetida; OAACB: Concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, aprovação final da versão a ser submetida.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento

Corresponding Author:

Lia Maria Bastos Peixoto Leitão
lia0511@gmail.com

Editor:

Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido: 22/07/2021

Aprovado: 03/01/2022
