



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA

NÚCLEO DE NUTRIÇÃO

ANA LUIZA GOMES LEITE MAIA

**ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM E SEM ALERGIA À PROTEÍNA
DO LEITE DE VACA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA

NÚCLEO DE NUTRIÇÃO

ANA LUIZA GOMES LEITE MAIA

**ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM E SEM ALERGIA À PROTEÍNA
DO LEITE DE VACA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro Acadêmico de Vitória, como
requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Silvia Alves da Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Jaciane Freire Santana, CRB4-2018

M217a Maia, Ana Luiza Gomes Leite.

Aleitamento materno em crianças com e sem alergia à proteína do leite de vaca / Ana Luiza Gomes Leite Maia. - Vitória de Santo Antão, 2019.
51 folhas; tab.

Orientadora: Silvia Alves da Silva.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2019.

Inclui referências, anexos e apêndice.

1. Hipersensibilidade a Leite. 2. Aleitamento Materno. I. Silva, Silvia Alves da (Orientadora). II. Título.

616.975 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE-143/2019

ANA LUIZA GOMES LEITE MAIA

**ALEITAMENTO MATERNO EM CRIANÇAS COM E SEM ALERGIA À PROTEÍNA
DO LEITE DE VACA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Nutrição da Universidade Federal
de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória,
como requisito para a obtenção do título de
Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 09/07/2019.

Nota: 9,3

BANCA EXAMINADORA

Profa^o. Dra. Silvia Alves da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa^o. Dra. Eduila Maria Couto Santos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa^o. Dra. Érika Michelle Correia de Macedo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa^o. Dra. Michelle Figueiredo Carvalho (Examinador Interno)
Universidade Estadual de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço à Deus, sem Ele eu não conseguiria concluir esta etapa, Ele é o meu auxílio, meu ajudador, meu melhor amigo e tem cuidado de mim em todos os momentos. Aos meus avós, José Dorgival e Clécia, a minha mãe Ana Cristina e minha irmã pelo amor incondicional de vocês, por toda ajuda e incentivo durante minha trajetória na graduação. Agradeço à Deus por ter me dado vocês como família, sem vocês eu não seria o que eu sou hoje.

Agradeço a minha orientadora, Dr^a Silvia Alves da Silva, por todo seu tempo e dedicação, e que com todo o seu conhecimento me auxiliou na construção do trabalho de conclusão de curso, sem a sua ajuda não seria possível ser realizado este trabalho.

Agradeço aos meus amigos pela amizade, por todo incentivo prestados.

RESUMO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é uma alergia alimentar que envolve mecanismos imunológicos; ocorre de forma reprodutível após reexposição, podendo ser reações mediadas por IgE, não mediadas por IgE e reações mistas. É a alergia mais frequente em crianças. O objetivo do estudo foi Investigar a associação entre o aleitamento materno e outras variáveis com o diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca em crianças atendidas nos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica, Alergia e Imunologia Pediátrica e Puericultura do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE). Para a pesquisa foi utilizado um formulário específico onde foi perguntado o sexo, a idade, a renda familiar, a escolaridade dos pais, a idade gestacional, o tipo de parto, a atopia dos pais, o peso ao nascer, e estatura/idade, a duração do aleitamento materno e sobre introdução das fórmulas infantis. Também foi feita uma avaliação antropométrica (peso e altura) e a classificação do estado nutricional de acordo com peso/idade e estatura/idade segundo a OMS. Nesta pesquisa foram avaliadas 154 crianças, dessas 70 apresentavam APLV (grupo caso) e 84 eram saudáveis (grupo controle). O grupo com APLV apresentou maior proporção de crianças menores de um ano de idade, nascidos através de cesariana, com pais e mães com nível de escolaridade elevada e maior frequência de mães com atopia. Conclui-se que apesar dos resultados desta pesquisa não apontarem uma diferença significativa em algumas variáveis como a duração do aleitamento materno exclusivo, introdução precoce de fórmula infantil, dentre outras, crianças não amamentadas exclusivamente até os 6 meses, e com introdução precoce de fórmulas infantis, possivelmente pode ter maior probabilidade de desenvolver APLV.

Palavras-chave: Hipersensibilidade à leite. Crianças. Aleitamento Materno.

ABSTRACT

Allergy to cow's milk protein (CMA) is a food allergy that involves immunological mechanisms and occurs reproducibly after exposure and may be IgE- mediated, non- IgE- mediated reactions and mixed reactions, and is the most common allergy in children. The objective of the study was to investigate the association between breastfeeding and the diagnosis of cow's milk protein allergy in children attending the outpatient clinics of Pediatric Gastroenterology, Allergy and Pediatric immunology and Child Care at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC/ UFPE). For the research, a specific form was used: gender, age family income, parental schooling, gestational age, type of delivery, parental atopy, birth weight, and height/age, the duration of breastfeeding and the introduction of infant formulas. An anthropometric assessment (weight and height) and the classification of the nutritional status according to weight / age and height / age according to WHO were also performed. In this study, 154 children were evaluated, of which 70 had CMA (case group) and 84 were healthy (control group). The CMA group had a higher proportion of children under one year of age, born through cesarean section, with parents and mothers with high schooling level and higher frequency of mothers with atopy. It is concluded that although the results of this research did not indicate a significant difference in some variables such as duration of exclusive breastfeeding, early introduction of infant formula, among others, exclusively breastfed infants up to 6 months, and with early introduction of infant formulas, may possibly be more likely to develop CMA.

Key words: Hypersensitivity to Milk. Children. Breastfeeding.

LISTA DE ABREVIACÖES

AA - Alergia Alimentar

AM - Aleitamento Materno

APLV - Alergia à Proteína do Leite de Vaca

IgA - Imunoglobulina A

IgE- Imunoglobulina E

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

ISAAC - Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood

PPO - Prova de Provocação Oral

SPT - Skin Prick Tests

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características pessoais e familiares de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.28

TABELA 2 - Características gestacionais e atopia dos pais de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.....29

TABELA 3 – Classificação do peso ao nascer e do estado nutricional durante a entrevista de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle..29

TABELA 4 - Características da amamentação de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo comparativo.....30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 Alergia à Proteína do Leite de Vaca.....	14
4.1.1 Reações mediadas por IgE.....	15
4.1.2 Reações não mediada por IgE ou Tardias.....	16
4.1.3 Reações mistas	17
4.2 Leite materno: componentes e benefícios a saúde da criança	17
4.3 Leite materno e alergias na infância	20
5 MATERIAL E MÉTODOS	22
5.1 Local do estudo e período.....	22
5.2 Desenho e sujeitos do estudo	22
5.2.1 Definição de casos.....	22
5.2.2 Definição de grupo controle	23
5.3 Amostra.....	23
5.4 Coleta de dados	23
5.4.1 Avaliação nutricional antropométrica	24
5.5 Análise estatística	25
5.6 Considerações éticas	26
6 RESULTADOS	27
7 DISCUSSÃO	30
8 CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	40
APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO DA PESQUISA: INTERAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO GENÉTICO, ALEITAMENTO MATERNO E VITAMINA D NA TRANSITORIEDADE OU PERSISTÊNCIA DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS.....	45
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50

1 INTRODUÇÃO

A alergia alimentar (AA) constitui um importante problema de saúde pública atingindo indivíduos de qualquer faixa etária (FERREIRA *et al.*, 2014). O termo AA pode ser definido como um efeito adverso resultante de uma resposta imunológica específica que ocorre de forma reprodutível após exposição, podendo ser IgE mediada (os sintomas podem ocorrer imediatamente e até 2 h após) ou não IgE mediada (manifestações dos sintomas podem ser retardadas, até 72 h após) e a forma mista (ASBAI, 2018).

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) constitui a AA mais frequente em crianças com idade inferior a três anos (PINTO; ROCHA; SCALCO, 2014). Sua taxa de prevalência dobrou no último século e teve um aumento de cerca de 20% na última década. Alguns estudos trazem uma prevalência de 2 a 5% entre os lactentes menores de 1 ano, porém as taxas de sub diagnóstico ainda são elevadas, chegando a 15% (SILVA *et al.*, 2019).

Em países desenvolvidos, a suspeita de APLV ocorre em torno de 1 a 17% das crianças a partir dos sintomas clínicos. Porém, após a investigação diagnóstica, a prevalência de crianças com até os dois anos de idade com APLV oscila de 0,3% a 7,5%, sendo que apenas 0,5% estão em aleitamento materno (BRASIL; CONITEC 2017).

O aleitamento materno (AM) é considerado um recurso fundamental para promoção da saúde nutricional da criança, com repercussões ao longo da vida. A introdução de alimentos precocemente à dieta infantil é fator de risco para o desenvolvimento de doenças como a APLV. O AM é considerado como a mais sábia estratégia natural de proteção, vínculo e nutrição da criança. É uma intervenção valiosa para a redução da morbimortalidade infantil, contribuindo para a prevenção de doenças intestinais, respiratórias, alérgicas e metabólicas (SILVA *et al.*, 2019).

Estudos sugerem que o AM está associado com menor chance de desenvolvimento de doenças alérgicas, tais como asma brônquica, dermatite atópica em crianças com menos de 5 anos de idade e alergias alimentares. Além disso, é prático, isento de bactérias e contém grande quantidade de fatores imunológicos que

protegerão a criança por boa parte de sua infância (NUNES, 2015). Isto ocorre porque a mãe produz anticorpos criados especificamente para proteger o lactente contra os patógenos adquiridos no seu entorno. Novos anticorpos são produzidos cada vez que a mãe entre em contato com microrganismos prejudiciais ou quando amamenta, pois há troca de microbiota da saliva do bebê para a mãe no ato da amamentação. Isto indica ao sistema imunológico que produza anticorpos que serão passados ao filho nas próximas mamadas. Se o bebê toma leite artificial, terá somente seus próprios anticorpos (que estão presentes em níveis baixos) e um sistema imunológico imaturo, se tornando extremamente vulnerável a infecções. (BCC, 2012).

Além disso, estudos mostram que o leite materno exclusivo nos primeiros meses de vida reduz o risco de APLV e de outros tipos de alergias, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, obesidade, evita a diarreia e infecções respiratórias (ALVES; MENDES, 2013).

Diante do exposto, o presente trabalho teve o objetivo de associar algumas variáveis como: sexo, idade, renda familiar, escolaridade dos pais, idade gestacional, tipo de parto, atopia dos pais, peso ao nascer, estado nutricional atual segundo peso/idade e estatura/idade, duração do aleitamento materno e introdução das fórmulas infantis, com o desenvolvimento da APLV.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre a prática do aleitamento materno e outras variáveis com o diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca em crianças.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil sócio- demográfico, econômico e clínico das crianças com e sem APLV;
- Diagnosticar o estado nutricional das crianças com e sem APLV.
- Analisar as características pessoais e familiares de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.
- Associar as características gestacionais e atopia dos pais de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.
- Executar a classificação do peso ao nascer e do estado nutricional durante a entrevista de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.
- Associar as características da amamentação de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo comparativo.

3 JUSTIFICATIVA

É sabido que a APLV é um sério problema de saúde pública, atingindo especificamente crianças pequenas. No entanto, no âmbito da alergia alimentar os estudos são escassos e ainda há controvérsias acerca desse tema. Então o presente estudo buscou associar algumas variáveis como: sexo, idade, renda familiar, escolaridade dos pais, idade gestacional, tipo de parto, atopia dos pais, peso ao nascer, estado nutricional atual segundo peso/idade e estatura/idade, duração do aleitamento materno e introdução das fórmulas infantis, com o desenvolvimento da APLV.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Alergia à Proteína do Leite de Vaca

A APLV é uma doença inflamatória que acomete principalmente o trato gastrointestinal e a pele, ocorrendo de forma secundária à reação imunológica contra algumas proteínas presentes no leite de vaca (ALVES; MENDES, 2013).

APLV é o tipo de alergia alimentar mais comum nas crianças até vinte e quatro meses. É caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína e às proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e betalactoglobulina) (BRASIL, 2017). A APLV pode causar inúmeras reações e os sintomas podem ser gastrointestinais, dermatológicos, respiratórios e sistêmicos (BARROS, 2018), estando os sintomas gastrointestinais presentes entre 32 a 60% dos casos, sintomas cutâneos entre 5 a 90%, e anafilaxia entre 0,8 a 9% (FERREIRA *et al.*, 2014).

Na Europa a prevalência de APLV no primeiro ano de vida é de 2% a 3%, e, aos 6 anos de vida, reduz para 1% (KOLETZKO *et al.*, 2012). Em estudo realizado no Brasil, mostrou que a incidência de APLV foi de 2,2% e a prevalência foi de 5,7% (SPOLIDORO *et al.*, 2005). Tudo isto nos mostra que, a prevalência de APLV é variável entre os diferentes países, talvez devido a diferenças não só genética, mas também ambiental e hábitos alimentares (SANTOS *et al.*, 2018). Já a prevalência baseada em provas de provocação oral (PPO) varia entre 2 a 3% dos lactentes, 0,4 a 0,5% em lactentes sob leite materno exclusivo (LME) e menos de 1% em crianças com idade igual ou superior a seis anos (FERREIRA *et al.*, 2014).

Os fatores de risco incluem a história familiar de atopia, a presença de manifestações graves, SPT (Skin Prick Tests) com maior diâmetro, níveis mais elevados de IgE específicas e dose mais baixa para positividade na PPO (Prova de Provocação Oral) (Ferreira *et al.*, 2014). A carga genética, o gênero, a etnia, a presença de polimorfismos genéticos, mudanças na dieta (vitamina D, tipo de

gordura, antioxidantes, obesidade), hipótese da higiene (redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de colonização intestinal), exposição a alérgenos alimentares (gestação, leite materno, desmame, através da pele) tem sido os fatores de risco identificados (ASBAI, 2012).

A imaturidade fisiológica do aparelho digestório, inerente aos dois primeiros anos de vida e o sistema imunológico também imaturo nessa faixa etária, são fatores importantes para que o desenvolvimento da APLV na infância se estabeleça (PEREIRA; SILVA, 2008). Exposição precoce a alérgenos alimentares, tais como a proteína de leite de vaca, que é consumido em grandes quantidades durante a lactação, também é um fator de risco (CRUCHET, 2018).

Em relação aos mecanismos fisiopatológicos da APLV, estão diretamente relacionados ao fenótipo clínico de sintomas da doença. A APLV pode, portanto, ser mediada por anticorpos ou por células e, ocasionalmente, ambos os mecanismos podem estar envolvidos, com participação dos quatro tipos básicos de reações imunológicas de Gell e Coombs: tipo I (IgE-mediada), tipo II (reação citotóxica), tipo III (por imunocomplexos) e tipo IV (mediada por células) (FILHO; SCALCO *et al*, 2014).

4.1.1 Reações mediadas por IgE

A alergia mediada por IgE é o mecanismo mais bem compreendido e, em comparação com reações não mediada por IgE, é relativamente fácil de diagnosticar. Desde o início, os sintomas são rápidos, ocorrendo dentro de minutos a uma hora após a exposição ao alérgeno. A alergia mediada por IgE é muitas vezes referida como "hipersensibilidade imediata". As respostas alérgicas ocorrem quando antígenos ambientais benignos, como proteínas alimentares, são direcionadas incorretamente.

O desenvolvimento da APLV ocorre em dois estágios. A primeira é a "sensibilização", que ocorre quando o sistema imunológico é programado erroneamente para produzir anticorpos IgE para proteínas do leite. Esses anticorpos se ligam a superfície das células mastócitos e basófilos, armando-os como um

alérgeno específico. A exposição subsequente à proteína do leite leva à segunda etapa, a “ativação” que é quando a IgE associada a células se liga aos epitopos alergênicos nas proteínas do leite e desencadeia a rápida liberação de poderosos mediadores inflamatórios, levando a sintomas de alergia (CRITTENDEN; BENNETT, 2005).

Dentre as manifestações clínicas IgE-mediadas incluem-se a síndrome de alergia oral e a alergia gastrointestinal imediata. A síndrome de alergia oral caracteriza-se por edema e prurido dos lábios, palato, língua ou orofaringe e sensação de “aperto na garganta”. A alergia gastrointestinal imediata decorre com vômitos (mais frequente), diarreia, dor abdominal, isoladamente ou como parte de uma reação anafilática ou envolvendo outros sistemas (FERREIRA *et al.*, 2014). Outros sintomas graves, como reações anafiláticas com risco de vida, podem ocorrer, porém são raros. A asma prévia tem sido um indicador de maior gravidade em caso de reação anafilática (CRITTENDEN; BENNETT, 2005).

As reações imediatas afetam até 8% de crianças e o leite de vaca é o alérgeno causador mais comum. A maioria dos casos de APLV ocorre no primeiro ano de vida (FOX; THOMSON, 2007).

4.1.2 Reações não mediada por IgE ou Tardias

São reações que se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrintestinal. Os mecanismos imunológicos envolvidos ainda permanecem obscuros. Evidências sugerem que sejam mediadas por células T (reação de hipersensibilidade tipo IV). Fazem parte deste grupo: coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica ou alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar (ASBAI, 2012). As reações tardias podem demorar horas ou dias após exposição à proteína do leite de vaca para se tornarem evidentes (SCALCO *et al.*, 2014).

Alguns sintomas são apresentados na APLV não mediada por IgE como, refluxo gastro-esofágico, diarreia, sangue e/ou muco nas fezes, dor abdominal,

cólicas infantis aversão/recusa alimentar, obstipação, eritema perianal, fissuras anais, prurido, eritema e dermatite atópica (FERREIRA *et al.*, 2014)

4.1.3 Reações mistas

São exemplos, a esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e a asma alérgica. As manifestações clínicas são decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias e mecanismos celulares complexos demonstrados pela presença de linfócitos CD8 no epitélio. Estudos sobre a patogênese da doença eosinofílica sugerem uma resposta do tipo TH2 caracterizada por níveis elevados de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. A IL-5 é a citocina que conduz o recrutamento e ativação dos eosinófilos (ASBAI, 2012).

4.2 Leite materno: componentes e benefícios a saúde da criança

Devido à sua composição, o leite materno é capaz de suprir, sozinho, as necessidades nutricionais da criança nos primeiros seis meses e continua sendo uma importante fonte de nutrientes no segundo ano de vida (BRASIL, 2009; COSTA; SABORENSE, 2010). Isso acontece, pois esses nutrientes estão em maior biodisponibilidade do que nos outros alimentos que são introduzidos à alimentação do bebê em tempos inadequados (OLIVEIRA; CASTRO; LESSA, 2008). Sua superioridade sobre os leites de outra espécie e outros alimentos infantis é cientificamente comprovada, por isso, o aleitamento materno é recomendado exclusivo por seis meses e complementado até os dois anos ou mais (BRASIL, 2009; COSTA; SABORENSE, 2010).

Apesar de a alimentação variar enormemente entre as pessoas, o leite materno, surpreendentemente, apresenta composição semelhante para todas as mulheres que amamentam do mundo. Apenas as que apresentam desnutrição grave podem ter o seu leite afetado na sua qualidade e quantidade (BRASIL, 2015).

O leite materno é composto aproximadamente por 88% de água. Sendo isotônico em relação ao plasma (NASCIMENTO; ISSER, 2003), além de conter compostos como vitaminas, minerais, carboidratos, lipídeos, nucleotídeos (COPPA *et al.*, 2006), proteínas, imunoglobulinas (BRANDTZAEG, 2003; MONTAGNER *et al.*, 1999) e leucócitos (PETITJEAN *et al.*, 2007, BRANDTZAEG, 2003).

Os carboidratos presentes no leite apresentam-se na sua maioria na forma de lactose (NASCIMENTO; ISSER, 2003) que é um dissacarídeo constituído de galactose unido por uma ligação β a uma glicose (NAP, 1991). Sua concentração no leite materno é de aproximadamente 70g/L (NAP, 1991).

As concentrações de proteínas presente no leite materno variam de 0,8 a 0,9 g/dL (NASCIMENTO; ISSER, 2003). As principais proteínas do leite são α -lactoalbumina, lactoferrina, lisozima, imunoglobulinas A e soroalbumina (MONTAGNE *et al.*, 2000), diferente do leite de vaca que é a caseína, de difícil digestão para a espécie humana (BRASIL, 2015).

Várias funções importantes já foram descritas para essas proteínas. A α -lactoalbumina e a β -caseína fornecem a maior parte dos aminoácidos aos lactentes, apresentando com isso, um alto valor nutricional (MONTAGNE *et al.*, 2000). A lactoferrina é importante no processo de absorção do ferro, no crescimento dos bebês, além de atuar como bactericida e como imunomodulador (COPPA *et al.*, 2006; MONTAGNE *et al.*, 2000). A lisozima hidrolisa os peptídeoglicanos da parede celular dos procariotos, funcionando também como um bactericida. A imunoglobulina A do mesmo modo que a lisozima e a lactoferrina estão envolvidas na proteção dos bebês contra infecções (OLIVEIRA *et al.*, 2001; MONTAGNE *et al.*, 2000).

A gordura presente no leite é a maior fonte de energia para os lactentes e apresenta-se principalmente na forma de triacilgliceróis e fosfolipídeos, mas também como colesterol, diacilgliceróis, monoacilgliceróis, glicolipídeos, ésteres de colesterol e ácidos graxos livres (MATHER; KEENAN, 1998).

Segundo o Ministério de Saúde (2015), o leite humano possui numerosos fatores imunológicos que protegem a criança contra infecções. A IgA secretória é o principal anticorpo, atuando contra microrganismos presentes nas superfícies mucosas. Os anticorpos IgA no leite humano são um reflexo dos antígenos entéricos

e respiratórios da mãe, ou seja, ela produz anticorpos contra agentes infecciosos com os quais já teve contato, proporcionando, dessa maneira, proteção à criança contra os germens prevalentes no meio em que a mãe vive. A concentração de IgA no leite materno diminui ao longo do primeiro mês, permanecendo relativamente constante a partir de então. Além da IgA, o leite materno contém outros fatores de proteção, tais como anticorpos IgM e IgG, macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, lactoferrina, lisosima e fator bífido. Esse favorece o crescimento do *Lactobacillus bifidus*, uma bactéria não patogênica que acidifica as fezes, dificultando a instalação de bactérias que causam diarreia, tais como *Shigella*, *Salmonella* e *Escherichia coli*.

Alguns dos fatores de proteção do leite materno são total ou parcialmente destruídos pelo calor, razão pela qual o leite humano pasteurizado (submetido a uma temperatura de 62,5 °C por 30 minutos) não tem o mesmo valor biológico que o leite cru (BRASIL, 2015).

O aleitamento é a primeira alimentação de toda criança, necessária e adequada ao seu desenvolvimento na fase inicial da vida (MONTE; GIUGLIANI, 2004). O leite humano é o alimento adequado tanto do ponto de vista nutritivo e imunológico quanto no plano psicológico, além de favorecer o vínculo mãe-filho (BOSI; MACHADO, 2005).

A amamentação favorece o vínculo mãe-filho e facilita o desenvolvimento emocional, cognitivo e do sistema nervoso. O aleitamento materno também fortalece a imunidade, mantém o crescimento e desenvolvimento normal da criança, trazendo melhoria no processo digestivo e no sistema gastrointestinal (SILVA *et al.*, 2007).

O aleitamento materno traz benefícios à saúde em curto prazo ao proporcionar uma nutrição balanceada e reduzir a ocorrência de doenças infecciosas e enterocolite necrosante na infância. Porém, os benefícios em longo prazo são mais difíceis de comprovar, um número crescente de dados epidemiológicos tem indicado que a alimentação com leite materno está associada a menor risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 (DM2), obesidade e doença cardiovascular, entre outros (TADDEI *et al.*, 2011).

Para bebês até os seis meses de idade, o leite materno é a mistura completa e perfeitamente equilibrada dos nutrientes necessários, garantindo-lhes um

crescimento adequado até que sejam capazes de ingerir alimentos sólidos. Se as necessidades de energia do bebê forem atendidas com o leite materno no primeiro semestre, as demais necessidades serão automaticamente atendidas. No segundo semestre de vida, o leite materno garante ainda metade das recomendações nutricionais (SILVA; MURA, 2010).

Diferentes fatores importantes também se incluem ao ato de amamentar, como: diminuir as malformações da dentição, estimular e exercitar a musculatura que envolve o processo de fala e proporcionar apoio emocional ao recém-nascido (SPYRIDES *et al.*, 2005). Há evidências de que para a mãe a prática da amamentação diminui os riscos de câncer de mama, de certos cânceres ovarianos, fraturas ósseas e de morte por artrite reumatoide, além de contribuir para maior amenorreia pós-parto (BRASIL, 2012).

O AM é a estratégia que mais previne mortes infantis, além de promover a saúde física, mental e psíquica da criança. Estima-se que a amamentação tem o potencial de reduzir em 13% as mortes em crianças menores de 5 anos, assim como em 19 a 22% as mortes neonatais, se praticada na primeira hora de vida. O ato de amamentação também apresenta o benefício de propiciar o contato físico entre mãe e bebê, estimulando pele e sentidos. Ele favorece a ambos, o bebê não só sente o conforto de ver suas necessidades satisfeitas, mas também sente o prazer de ser segurado pelos braços de sua mãe. E com isso, as crianças tendem a ser mais tranquilas e fáceis de socializar-se durante a infância (COSTA *et al.*, 2013).

4.3 Leite materno e alergias na infância

O papel da amamentação na prevenção de doenças atópicas tem sido controverso nas últimas décadas (DUCHÉN *et al.*, 2000; HOPPU *et al.*, 2001; KRAMER *et al.*, 2007; GREER *et al.*, 2008). Tem sido demonstrado que alguns fatores no leite humano são protetores contra atopia, enquanto outros aumentam o risco de suscetibilidade alérgica (IYENGAR *et al.*, 2012). Ainda há muito debate sobre a duração ideal da amamentação exclusiva e sua associação com risco de atopia, bem como a relação entre a alimentação infantil precoce e o subsequente desenvolvimento de alergia.

Estudos mostram que a redução do tempo de amamentação e a introdução precoce de alimento sólido (antes dos quatro meses de idade) parecem aumentar a probabilidade de desenvolvimento de alergia (SCHÖLL *et al.*, 2009; SANSOTTA *et al.*, 2013).

Um efeito benéfico do aleitamento materno exclusivo contra asma e doenças alérgicas durante os primeiros meses de vida tem sido relatado (MINNITI *et al.*, 2014; MIMOUNI *et al.*, 2001). Há uma forte evidência de que o leite materno e o colostro fornecem múltiplos fatores, componentes de imunidade humoral e celular necessários para o crescimento e desenvolvimento normal do recém-nascido. Eles também fornecem um microambiente apropriado para a maturação morfológica, microbiológica e imunológica do intestino nos primeiros dias de vida, o que pode desempenhar um papel importante na prevenção de alergias (MATSON *et al.*, 2010).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Local do estudo e período

A coleta de dados foi realizada nos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica, Alergia e Imunologia Pediátrica e Puericultura do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), localizado na cidade de Recife, considerado um centro de referência no tratamento de crianças com alergias alimentares. A coleta de dados foi realizada entre abril de 2013 a junho de 2015.

5.2 Desenho e sujeitos do estudo

Estudo do tipo caso-controle, realizado a partir de coleta de dados secundários de uma grande pesquisa intitulada: **INTERAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO GENÉTICO, ALEITAMENTO MATERNO E VITAMINA D NA TRANSITORIEDADE OU PERSISTÊNCIA DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA.**

Para esse estudo foram recrutadas 70 crianças com diagnóstico de APLV e 84 sem APLV (grupo controle). De acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão para os casos e controles.

5.2.1 Definição de casos

Foram incluídas no grupo de casos as crianças que atendiam aos seguintes critérios: idade inferior a dois anos, que apresentaram diagnóstico de APLV através de teste de provocação oral (TPO), exposição repetida às proteínas do leite de vaca com sintomatologia positiva (edema, urticária e/ou anafilaxia) ou diagnóstico médico de colite alérgica após exposição repetida às proteínas do leite de vaca em lactentes em aleitamento materno.

Não foram incluídas no estudo as crianças que possuíam comorbidades (doenças congênitas, neurológicas, genéticas e do trato gastrointestinal como doença

inflamatória intestinal, doença celíaca e intolerância à lactose). Dessa forma, foram incluídas 70 crianças no grupo de casos.

5.2.2 Definição de grupo controle

No grupo comparativo foram incluídas crianças com os seguintes critérios: idade inferior a cinco anos, sem sintomas relacionados com a ingestão contínua de leite de vaca e derivados ou portador de outro tipo de alergia alimentar. Os critérios de exclusão foram: portadores de doenças congênitas, neurológicas, genéticas e do trato gastrointestinal como doença inflamatória intestinal, doença celíaca e intolerância à lactose.

5.3 Amostra

A seleção da amostra foi realizada por conveniência, sendo utilizada a demanda espontânea de pacientes que eram atendidos nos ambulatórios de pediatria do HC/UFPE.

5.4 Coleta de dados

Na coleta de dados foi utilizado um formulário específico (Apêndice A), contendo informações acerca da identificação da criança quanto ao sexo (masculino e feminino), idade (em meses), do período perinatal (tipo de parto e tempo de gestação) e de lactente (duração do aleitamento materno exclusivo, sintomatologia sugestiva de APLV e a idade de início dos sintomas), além de avaliação do estado nutricional (peso ao nascer e atual e comprimento atual). Também foram coletadas informações acerca do grau de escolaridade dos pais, renda familiar e história de atopia dos pais.

5.4.1 Avaliação nutricional antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada mediante a aferição do peso (em quilos) e comprimento das crianças (em centímetros) no dia da entrevista para a pesquisa. As aferições de peso e comprimento foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (2009). O peso e o comprimento das crianças com idade inferior a dois anos foram mensurados utilizando-se balança infantil digital, marca Filizola ® e infantômetro horizontal portátil. No caso das crianças com idade igual ou superior a dois anos, utilizou-se balança digital tipo plataforma e fita com haste de metal acoplada à balança.

Para a classificação do estado nutricional utilizou-se os indicadores peso/idade (P/I) e estatura/idade (E/I), propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no ano de 2006. O peso e comprimento da criança foram comparados com os valores em escore Z das tabelas de referência, de acordo com a idade e sexo, e a classificação foi feita segundo os pontos de corte propostos pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

❖ Para crianças de 0 a menos de 5 anos (referência: oms 2006):

➤ Estatura para idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixa estatura para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixa estatura para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixa estatura para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore

Fonte: OMS, 2006.

➤ Peso para idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixo peso para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixo peso para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixo peso para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore
< Percentil 0,1 < Escore	z	3 Muito baixo peso para a idade > Percentil 0,1 e < Percentil 3 > Escore

Fonte: OMS, 2006.

5.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos programas *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

O teste de *Kolmogorov Smirnov* foi usado para verificar a distribuição normal da variável idade. As variáveis categóricas entre os grupos foram avaliados com a aplicação do teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando apropriado. Os testes estatísticos foram bicaudais, e foram considerados significantes quando o valor de p foi inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

5.6 Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/Plataforma Brasil e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, com CAAE sob o número 12878313.4.0000.5208 (Anexo A).

Cabe ressaltar que foram adotados os princípios éticos da resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que normatiza as pesquisas que envolvem seres humanos.

Os pais ou responsáveis foram esclarecidos verbalmente sobre os objetivos, operacionalização e aspectos éticos da pesquisa. Dessa forma, aqueles que aceitaram participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B).

Durante todo o período de execução da pesquisa, os familiares tiveram acesso facilitado às pesquisadoras por meio de telefones (fixo e celular), bem como pessoalmente nos dias das consultas agendadas de retorno aos ambulatórios. Este estudo não acarretou em nenhum custo financeiro ao responsável pelas crianças, como também não possui fins lucrativos. Os pais ou responsáveis das crianças poderiam desistir da participação da pesquisa em qualquer momento sem que isso acarretasse em prejuízo ao acompanhamento clínico da criança.

6 RESULTADOS

A amostra foi composta por 154 crianças, destas, 70 crianças apresentavam diagnóstico de APLV (grupo caso) e 84 não apresentavam APLV (grupo controle), de ambos os gêneros.

Na tabela 1 são apresentadas as características gerais da amostra. Quanto a faixa etária, as crianças menores que 1 ano de idade são mais suscetíveis ao desenvolvimento de APLV, na proporção de (68,6% vs 35,7%; $p=0,000$). Quanto a renda familiar, foi observada que 72,2% do grupo controle e 22,1% do grupo caso recebiam mais do que um salário mínimo e 27,8% do grupo controle e 77,9% do grupo caso recebiam menos do que um salário mínimo. Quanto a escolaridade, variou entre ensino fundamental à ensino superior; 60% das mães do grupo caso tinham o ensino superior completo, enquanto 32,1% das mães do grupo controle tinham o ensino superior completo, sendo observado o mesmo fenômeno entre os pais.

TABELA 1 - Características pessoais e familiares de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.

VARIÁVEIS	APLV		CONTROLES		p*
	n= 70	%	n= 84	%	
Sexo					
Masculino	36	51,4	41	48,8	0,746
Feminino	34	48,6	43	51,2	
Faixa etária					
<1 ano	48	68,6	30	35,7	0,000
≥1 ano	22	31,4	54	64,3	
Renda familiar^a					
≤1 salário mínimo	15	22,1	22	27,8	0,420
>1 salário mínimo	53	77,9	57	72,2	
Escolaridade materna					
Ensino fundamental	04	5,7	15	17,9	0,001
Ensino médio	24	34,3	42	50,0	
Ensino superior	42	60,0	27	32,1	
Escolaridade paterna^b					
Ensino fundamental	05	7,4	16	20,0	0,002
Ensino médio	28	41,2	44	55,0	
Ensino superior	35	51,4	20	25,0	

Fonte: SILVA, S., 2016

APLV= Alergia às proteínas do leite de vaca; *Teste Qui-quadrado; ^a6 valores perdidos (1 caso e 5 controles); ^b6 valores perdidos (2 casos e 4 controles)

Na tabela 2, observou-se que não houve diferença significativa entre a idade gestacional e a atopia paterna entre as crianças com e sem APLV ($p>0,05$). Por outro lado, o tipo de parto cesariano e a atopia materna foram mais frequentes no grupo com APLV, em comparação ao grupo controle.

TABELA 2 - Características gestacionais e atopia dos pais de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.

VARIÁVEIS	APLV		CONTROLES		p*
	n= 70	%	n= 84	%	
Idade gestacional					
Prematuro	11	15,7	08	9,5	0,245
A termo	59	84,3	76	90,5	
Tipo de parto					
Transvaginal	10	14,3	27	32,1	0,010
Cesariana	60	85,7	57	67,9	
Atopia materna					
Sim	39	55,7	28	33,3	0,005
Não	31	44,3	56	66,7	
Atopia paterna^c					
Sim	27	39,7	31	37,8	0,812
Não	41	60,3	51	62,2	

Fonte: SILVA, S., 2016

APLV= Alergia às proteínas do leite de vaca; *Teste Qui-quadrado; ^c4 valores perdidos (2 casos e 2 controles)

Na tabela 3, não foi observado nenhuma variação significativa entre os parâmetros peso ao nascer, e parâmetros do estado nutricional entre as crianças com e sem APLV.

TABELA 3 – Classificação do peso ao nascer e do estado nutricional durante a entrevista de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo controle.

VARIÁVEIS	APLV		CONTROLES		p*
	n= 70	%	n= 84	%	
Peso ao nascer^b					
Baixo peso	08	11,8	09	11,3	0,877
Peso insuficiente	14	20,6	14	17,5	
Peso adequado	46	67,6	57	71,2	
Estado nutricional atual segundo Peso/Idade^d					
Baixo peso	03	4,5	01	1,6	0,634
Peso adequado	63	94,0	61	96,8	

Peso elevado	01	1,5	01	1,6	
Estado nutricional atual segundo Estatura/Idade^e					
Baixa estatura	05	8,1	03	5,0	0,494
Estatura adequada	57	91,9	57	95,0	

Fonte: SILVA, S., 2016

APLV= Alergia às proteínas do leite de vaca; *Teste Qui-quadrado; ^d24 valores perdidos (3 casos e 21 controles); ^e32 valores perdidos (8 casos e 24 controles)

Na tabela 4 são apresentadas as características do aleitamento materno das crianças, pode-se observar que 58,6% das crianças com APLV mamaram entre 0-3 meses, e 44,0% das crianças do grupo controle mamaram por igual período, embora as proporções sejam distintas não alcançaram diferença significativa. Também não foi observada diferença significativa na idade de introdução da fórmula infantil entre as crianças com e sem APLV.

TABELA 4 - Características da amamentação de lactentes com alergia às proteínas do leite de vaca e grupo comparativo.

VARIÁVEIS	APLV		CONTROLES		p*
	n= 70	%	n= 84	%	
Duração do aleitamento materno exclusivo					
0-3 meses	41	58,6	37	44,0	0,073
≥4 meses	29	41,4	47	56,0	
Idade na introdução de fórmula infantil					
<1 mês	20	28,6	16	19,0	0,164
1-6 meses	50	71,4	68	81,0	

Fonte: SILVA, S., 2016

7 DISCUSSÃO

A APLV é uma causa importante de morbidade e, com frequência, representa a primeira manifestação da doença alérgica na infância, possivelmente, porque é a primeira proteína heteróloga consumida no início da vida (AHERENS et al., 2008; BENHAMOUN, 2009; SICHERER; SAMPSON, 2009). O desenvolvimento da APLV surge muitas vezes no primeiro ano de vida (OLIVEIRA, 2013), esse fato foi observado no presente estudo.

Sabe-se que em crianças pequenas, a função da barreira mucosa pode estar prejudicada. Isto se deve à imaturidade fisiológica dos componentes do sistema imune. Consequentemente, esta imaturidade pode desempenhar um papel importante no aumento da prevalência de infecções gastrintestinais e de alergias alimentares nos primeiros anos de vida (SOLÉ *et al.*, 2018) e pode ser confirmados em estudos mostram que recém-nascidos e lactentes, sobretudo nos primeiros seis meses de vida, são mais vulneráveis a infecções, devido à imaturidade do sistema imunológico e à maior permeabilidade intestinal (PASSANHA et al., 2010).

E sabendo da imaturidade que há em crianças pequenas, a introdução precoce de alimentos diferentes do leite humano, antes da fase de maturação do organismo traz consequências danosas à sua saúde, em detrimento de uma menor ingestão de fatores de proteção existentes no leite humano (GRIMSHAW et al., 2013).

Estas práticas alimentares errôneas provocam o aumento do risco para desenvolvimento de doenças como, por exemplo, as alergias alimentares. Esses achados foram relatados pela maioria dos artigos desta categoria (GRIMSHAW *et al.*, 2013), e também são identificados, numa pesquisa realizada em 2013, sobre as causa do desmame precoce, a qual traz que 41,2% dos lactentes de sua amostra, desenvolveram alguma patologia crônica, em detrimento de erro alimentar (JÄRVINEM *et al.*, 2015).

Uma pesquisa feita em cidades da Ucrânia, diz que a inserção prematura das proteínas do leite de vaca na alimentação do lactente, pode provocar reações de hipersensibilidade e alergias. Ainda identificaram que 11% das crianças da amostra

foram expostas às proteínas do leite de vaca durante o primeiro ano de vida, como alimento principal ou complementar, com idade média para introdução entre 1,7 e 7,9 meses de idade (IVAKHNENKO *et al.*, 2013).

Com relação a escolaridade materna e paterna foi observado respectivamente uma variação significativa ($p=0,001$) e ($p=0,002$), nesta presente pesquisa. Não foi achado na literatura estudos que comprovem que a escolaridade dos pais é um fator de risco para o desenvolvimento da APLV.

Por outro lado, isso pode ser explicado pelo fato de que pais com ensino superior provavelmente levem mais seus filhos aos serviços de saúde e tenham uma certa facilidade a esses serviços.

Com relação ao tipo de parto, observou-se que as crianças com APLV nasceram frequentemente de parto cesáreo, enquanto as crianças controles nasceram de parto transvaginal.

Estudo têm apontado os riscos maternos e infantis de morbimortalidade decorrentes da cesariana quando comparados aos do parto normal (WLOCH *et al.*, 2012). Uma pesquisa por Rizzo (2015) indicou que o aumento no número de cesáreas pode estar contribuindo para a maior incidência de alergias. Sabe-se que no parto transvaginal a criança é exposta às bactérias vaginais e fecais da mãe, que atuam de forma benéfica, estimulando a maturação do sistema imune local, protegendo as crianças de quadros alérgicos (CONROY; SHI; WALKER, 2009).

De acordo com o estudo, que analisou amostras de fezes de 98 bebês suecos durante o seu primeiro ano de vida, as crianças nascidas por cesariana tinham bactérias intestinais menos parecidas com as de suas mães do que os nascidos por via vaginal (RIZZO, 2015)

A atopia materna também apresentou uma diferença significativa entre o grupo caso e o controle, sendo associado a uma maior chance de desenvolver APLV.

Estudos revelam que na história familiar de crianças atópicas há frequência elevada de relato de doenças alérgicas, e foi obtido, no corrente estudo, que são

alérgicas 69,4% das crianças que possuem antecedência familiar de alergia (NUNES *et al.*, 1997).

A alergia materna é um fator de risco para doença alérgica na criança. Os mecanismos pelos quais a herança de atopia materna causa um impacto maior no risco de doenças alérgicas na criança ainda são mal compreendidos (OYOSHI *et al.*, 2014). No entanto, é relatado que os estímulos para o desenvolvimento da atopia iniciam durante o período gestacional, onde o ambiente materno influencia o sistema imunológico do feto (PRESCOTT, 2010). Assim, a combinação da herança materna de atopia associada ao ambiente estimulante pode contribuir para o desenvolvimento da alergia alimentar na infância (FERREIRA *et al.*, 2007).

História familiar de atopia entre parentes de primeiro grau, dermatite atópica e alterações do aparelho digestivo são fatores de risco que estão associados ao aumento da prevalência da alergia alimentar (OLIVEIRA *et al.*, 2018; SICHERER *et al.*, 2014).

No presente estudo, foi visto que a prematuridade e o baixo peso ao nascer não obteve variação significativa no grupo de crianças com APLV. Porém é sabido que prematuridade e o baixo peso ao nascer pode apresentar maior probabilidade de desenvolver alergias (CAÇOLA *et al.*, 2010)

A imaturidade da barreira mucosa intestinal vem sendo apontada como um dos mecanismos que poderia explicar a incidência mais alta de AA em lactentes e crianças (BAEHLER *et al.*, 2002). Todavia, embora a absorção de macromoléculas seja elevada em prematuros, isso não está necessariamente associado a maior incidência da AA (SEIDMAN, *et al.*, 2007)

Por outro lado, um estudo populacional mostrou que os prematuros de muito baixo peso ao nascer apresentam uma probabilidade maior de alergia alimentar, quando comparados aos nascidos com peso adequado (CHANDRAN *et al.*, 2013). Diniz *et al* (2001) também afirma que bebês nascidos prematuramente têm maior risco de desenvolver complicações no trato gastrointestinal e respiratório

Segundo o estudo ISAAC (2005), o baixo peso ao nascer é fator de risco para asma, rinoconjuntivite alérgica, e eczema atópico. Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar a ocorrência de asma nas crianças com baixo peso ao nascer, entre eles: a imaturidade imunológica nos primeiros meses de vida, a exposição a alérgenos e a hipersensibilidade brônquica (CHEHADE *et al.*, 2005).

Na presente pesquisa, não foi observado uma variação significativa quanto ao desenvolvimento de APLV em crianças que foram amamentadas apenas até os 3 meses.

Apesar dos resultados desta pesquisa não apontarem uma diferença significativa ($p < 0,05$) na duração do aleitamento materno exclusivo ($p = 0,073$), crianças não amamentadas exclusivamente até os 6 meses, possivelmente pode ter maior probabilidade de desenvolver APLV. Isso pode ser explicado pelo fato da pesquisa ter sido feita com um número pequeno de crianças e pelo fato de ocorrer algumas perdas durante a presente pesquisa, é importante ressaltar que podem ter influenciado nos resultados encontrados, por diminuir a possibilidades de detectar as variabilidades em um grupo maior de indivíduos.

A imaturidade do sistema imunológico dos neonatos está diretamente relacionada à sensibilização alérgica, correlacionando o aparecimento de alergias em crianças que foram privadas do aleitamento materno exclusivo, o que pode também trazer outras consequências à saúde como a exposição a agentes infecciosos que podem causar reações alérgicas (VITIATO *et al.*, 2016).

O leite materno contém vários fatores que afetam o desenvolvimento imunológico do intestino do neonato. Esses fatores podem ajudar no desenvolvimento do microbioma intestinal infantil, na maturação do sistema imunológico e podem fornecer proteção contra alergias (BRASIL, 2018). Alguns estudos relatam que a amamentação exclusiva nos primeiros meses de vida diminui o risco de alergia à proteína do leite de vaca, de dermatite atópica e de outros tipos de alergias, incluindo asma e sibilos recorrentes (VAN ODIJK, 2003). Outros estudos mostram que o desmame precoce tem resultado em vários problemas à saúde dos lactentes, inclusive as alergias alimentares (SANTOS *et al.*, 2016).

O leite materno possui ainda alguns componentes como a imunoglobulina A secretora, as citocinas, os ácidos graxos polinsaturados e as poliaminas que têm um efeito protetor no desenvolvimento de alergia (VASCONCELOS *et al.*, 2011). Soma-se ainda a colonização intestinal com lactobacilos e bifidobactérias que estimulam a resposta Th1 e, deste modo, protegem contra as alergias. Por outro lado, existem componentes como a IL-4, a IL-5 e a IL-13 que favorecem a produção de IgE (YAZDANBAKHSI *et al.*, 2002). No presente estudo os resultados coincidem com a literatura, já que a maior incidência de alergia corresponde às crianças/adolescentes que não foram amamentados (VASCONCELOS *et al.*, 2011).

A substituição do leite materno por outros alimentos pode desencadear problemas de saúde e a ocorrência de doenças, pois os lactentes principalmente nos primeiros meses de vida apresentam o sistema imunológico e gastrointestinal imaturo, estando mais susceptíveis à absorção de macromoléculas e ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade podendo desencadear alergias alimentares (FERREIRA; SEIDMAN, 2007).

No presente estudo, foi observada uma maior incidência na introdução de fórmula infantil em crianças que apresentavam APLV, antes do primeiro ano de vida. Apesar de não ter sido observado uma variação significativa ($p=0,164$), a introdução precoce de fórmula infantil, no intestino ainda imaturo, pode ter contribuído para o aparecimento da intolerância ao leite de vaca e a menor duração do aleitamento materno exclusivo nesse grupo.

A exposição a alérgenos na vida pós-natal precoce de um lactente com uma predisposição genética para a alergia, pode ser considerado como um fator de risco essencial para o desenvolvimento posterior de doenças alérgicas. E os alérgenos mais importantes no início da vida derivam da nutrição precoce do bebê, por exemplo, a exposição às proteínas do leite de vaca (PALMER; PRESCOTT, 2012; JENNINGS; PRESCOTT, 2010).

Schincaglia (2015) observou que houve baixa prevalência ao aleitamento materno exclusivo. Segundo os autores, a introdução de alimentos antes dos seis meses de vida ocasiona prejuízos à saúde do bebê, dentre eles, um maior risco para as alergias em função da imaturidade fisiológica.

Esse fato foi observado anteriormente por Calza (2012), em que 7% das crianças que foram desmamadas precocemente, apresentou alergias e intolerâncias alimentares, o que sugere alguma relação entre esses fatores. No estudo de Calza (2012), que analisou a relação do desmame precoce com a prevalência das alergias e intolerâncias alimentares, prevaleceu à alergia do leite de vaca. Como muitas mães acreditam que o leite de vaca pode substituir o leite materno ou que não há problemas em oferecê-lo antes dos 6 meses, pode haver uma relação entre a prevalência de alergias ao leite de vaca com a introdução precoce desse alimento, pois há várias evidências de que além de não substituir o leite materno ainda pode causar várias consequências negativas, como o desenvolvimento de alergias alimentares.

O estudo de Graciete (2004) também explica o grande número de crianças que desenvolvem intolerância sendo principalmente ao leite de vaca, não só pelo alto poder antigênico, como também pela precocidade do seu uso, o leite de vaca é responsável por 20% das alergias alimentares.

8 CONCLUSÃO

O sexo da criança, a renda familiar, o estado nutricional da criança, a atopia paterna, a prematuridade, o baixo peso ao nascer, a menor duração do aleitamento materno exclusivo e a introdução de fórmulas não apresentaram associação estatística com a APLV neste estudo. Contudo, a faixa etária da criança, a escolaridade dos pais, a atopia materna, a cesariana, apresentaram associação com a APLV, sugerindo-se que o ambiente pode exercer um efeito possivelmente maior sobre a patogênese dessa doença.

Apesar dos resultados desta pesquisa não apontarem uma diferença significativa ($p < 0,05$) na duração do aleitamento materno exclusivo ($p = 0,073$), na introdução de fórmulas ($p = 0,164$), na prematuridade ($p = 0,245$) e no baixo peso ao nascer ($p = 0,877$), crianças não amamentadas exclusivamente até os 6 meses, crianças com muito baixo peso ao nascer ou prematuras, ou com introdução precoce de fórmulas, possivelmente pode ter maior probabilidade de desenvolver APLV.

Isso pode ser explicado pelo fato da pesquisa ter sido feita com um número pequeno de crianças e pelo fato de ocorrer algumas perdas durante a presente pesquisa é importante ressaltar que podem ter influenciado nos resultados encontrados, por diminuir as possibilidades de detectar as variabilidades em um grupo maior de indivíduos.

É visto uma necessidade de novos estudos sobre o presente tema para permitir maiores informações no desenvolvimento dessa doença, principalmente estudos com grandes amostras, tanto em Pernambuco como em outras regiões brasileiras. Assim, talvez seja detectada de forma mais segura a influência do aleitamento materno sobre as alergias alimentares em crianças brasileiras.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Ana. **Segurança e efetividade do teste de provocação oral na alergia ao leite de vaca em crianças**: experiência em serviço público universitário. Campinas: Unicamp, 2019.
- ASBAI; SBAN. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 203-233, 2012.
- CAFFARELLI, carlo; BALDI, francesco; BENDANDI, barbara *et al.* cow's milk protein allergy in children: a practical guide. italian: **Journal Of Pediatrics**, London, v. 36, n. 5, p 2-7, 2010.
- CARVALHO, E; SILVA, L.R ; FERREIRA, C.T. **Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria**. Alergia alimentar. Barueri, SP: Manole, 2012
- RIZZO, R. Cesárea contribui para maior incidência de alergias. In: **Albert Einstein**, São Paulo, 12 ago. 2015. Disponível em: <https://www.einstein.br/noticias/noticia/cesarea-contribui-para-maior-incidencia-de-alergias>>. Acesso em: 26 maio 2019.
- CHATKIN, M.N; MENEZES, A. M. Associação entre baixo peso ao nascer e asma: uma revisão sistemática da literatura. Pelotas (RS). **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 17, n. 2, p.102-9, 2005
- FERREIRA, Cristina Targa; SEIDMAN, Ernest. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre, v. 83, n. 1, p. 7-20, 2007.
- FERREIRA, Sofia; PINTO, Mariana; CARVALHO, Patrícia; GONÇALVES, Jean; PEREIRA, Fernando; LIMA, Pierre. Alergia às proteínas do leite de vaca com manifestações gastrointestinais. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 23, n. 2, p. 72-79, 2014.
- FIOCCCHI, A, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. **Pediatr Allergy Immunol.**, Oxford, v. 2, sup. 21, p. 57-161, 2010.
- HOST, Arne. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. McLean-VA, v. 89, n. 6, p. 33-37, 2002.
- HOYT, Alice. **Breast Milk and Food Allergy**. North Carolina: Elsevier, 2015.
- IVAKHNENKO, O; NYANKOVSKYY, S. Nutritional status of babies and influence of unmodified cow's milk on allergic reactions according to the epidemiological study from Ukraine. **Pol Pediat Society**, [s.l.] v. 88, p.138-143, 2013

JARVINEN, K. M. Variations in human milk composition: impact on immune development and allergic disease susceptibility. **Breastfeeding Medicine**. New York, v. 13, n. 1, p. 11-13, 2018.

JARVINEN, K. M. et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in development of cow's milk allergy in the infants. **Clin Exp Allergy**, New York, v. 44, n. 1, p. 69-78, 2015.

JOSÉ, Dayane; VITIATO, Jéssica; HASS, Karina; FRANÇA, Tauani; Abe Vicente CAVAGNARI, Mariana. **Relação entre desmame precoce e alergias alimentares**. Curitiba: Visão Acadêmica, 2016.

LIFSCHITZ, Carlos. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. **Eur J Pediatr**, Varsóvia, v. 174, n. 2, p. 141-150, 2015.

LINS, Maria G. M. **Alergia a proteína do leite de vaca em crianças**: avaliação clínica e concentrações séricas de interferon- γ e interleucina-4. 2010. Tese (Doutorado em Saúde da criança e do adolescente) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV)**. Brasília: CONITEC, 2017.

MINNITI, Federica; COMBERIATI, Pasquale; MUNBLIT, Daniel et al. Breast-Milk Characteristics **Protecting Against Allergy**. Verona, v. 14, n. 1, p. 9-15, 2014.

MONTEIRO, Gicely; TAVARES, Adrienny; PEDROSA, Zenaide. A introdução alimentar precoce e o risco de alergias: Revisão da literatura. **Enfermería Global**, Murcia, v.1, n 54, p. 485. 2019.

PISTINER, M; GOLD, D.R.; ABDULKERIM, H.; HOFFMAN, E.; CELEDON, J. C. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. **J Allergy Clin Immunol**. Boston, v. 122, n. 2, p. 274-249, 2018.

ROCHA, Rodrigo. Alergia ao leite de vaca: mecanismo, diagnóstico e perspectivas biotecnológicas. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 30, n. 1, p. 60-66, 2018.

ROSS, G et al. Cow's Milk Allergy: A Complex Disorder. Austrália: **J Am Coll Nutr**, New York, v. 24, n. 6, p. 582-591, 2005.

SAN, MM; GARCÍA B; SANZ, ML; LASA, EM. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. In: **Tratado de Alergología**. v. 2, 1.^a ed Madrid: Ergón, 2007, p. 789-806.

SANTOS, Mayara; ROCHA, Sara; CARVALHO, Alyne. Avaliação da prevalência de crianças com alergia a proteína do leite de vaca e intolerância à lactose em um

laboratório privado de fortaleza-ce. **Revista Saúde-UNG-Ser**, Fortaleza, v. 12, n. 1/2, p. 41-46, 2018.

SICHERER, SH; SAMPSON, HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **J Allergy Clin Immunol**. Nova York, v. 133, n. 2, p 291-307, 2014

SILVA, Amanda; MONTEIRO, Gicely; TAVARES, Adrienny; PEDROSA, Zenaide. A introdução alimentar precoce e o risco de alergias: Revisão da literatura. **Enfermaria Global**, Murcia, v. 1, n. 54, p.485-495, 2019.

SILVA, Eudiane; MACIEL, Brenda; WANDERLEY, Hiarla; SOUZA, Raissa; DANTAS, Sandra. **A importância do aleitamento materno nas alergias alimentares**. Recife: Conbracis, 2016.

SILVA, L. M. P.; VENÂNCIO, S. I.; MARCHIONI, D. M.L. Práticas de alimentação complementar no primeiro ano de vida e fatores associados. **Rev Nutrição**, Campinas, v. 23, n.6, p. 983-992, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO ENTERAL E PARENTERAL, Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Associação Brasileira de Nutrologia. **Terapia Nutricional no paciente com alergia ao leite de vaca**. Brasília: Projeto Diretrizes, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Variações na Composição do Leite Humano: Impacto no Desenvolvimento Imunológico e Suscetibilidade à Doença Alérgica**. Brasília: SBP, 2018

SOLÉ, Dirceu et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. **Rev. bras. alerg. imunopatol**. São Paulo, v. 35, n. 6, 2012.

SOLÉ, Dirceu; SILVA, Luciana; COCCO, Renata; FERREIRA, Cristina. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção.2018. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol.**, São Paulo, v. 2, n 1, p.39-82, 2018.

VASCONCELOS, Ana; ROSA, Gisele; PALTÍ, PINTO, José et al. Prevalência de fatores associados a doenças alérgicas em crianças e adolescentes com relação à Hipótese da Higiene. Itajubá: **Rev. bras. alerg. imunopatol**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 49-53, 2011.

VIEIRA, M. C.; MORAIS, M. B.; SPOLIDORO, J. V. N.; TOPOROVSKI, M.S.; CARDOSO, A. L.; ARAUJO, G.T. B. *et al*. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. **BMC Pediatrics**, Londres, v. 1, n. 6, p. 25, 2010.

VINAGRE, R. D; DINIZ, E. M. **O leite humano e sua importância na nutrição do recém-nascido prematuro**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 142.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Interação entre polimorfismo genético, aleitamento materno e vitamina D na transitoriedade ou persistência da alergia à proteína do leite de vaca

Pesquisador: Silvia Alves da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12878313.4.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

Data da Relatoria: 237.609 03/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do CCS da UFPE. O projeto tem como título: Interação entre polimorfismo genético, aleitamento materno e vitamina D na transitoriedade ou persistência da alergia à proteína do leite de vaca. O estudo será desenvolvido nos Serviços de Gastroenterologia e Alergologia Pediátrica do Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). A população de estudo será constituída por lactentes menores de um ano de idade com APLV nos fenótipos gastrointestinal e cutâneo/respiratório/anafilaxia e lactentes da mesma faixa etária sem APLV. Na coleta de dados será utilizado um formulário específico contendo informações acerca da identificação da criança quanto ao gênero, idade, cor da pele, do período perinatal (suplementação de vitamina D pela mãe, tipo de parto, tempo de gestação, peso e comprimento de nascimento) e de lactente (duração do aleitamento materno exclusivo, predominante e total, exposição solar, suplementação de vitamina D, uso de antibiótico e história de reações alérgicas). Além de avaliação antropométrica (peso atual e comprimento), também serão

coletadas informações acerca do grau de escolaridade dos pais, renda familiar, condições de moradia da família e história de atopia familiar. Os lactentes menores de um ano de idade com suspeita de apresentarem sintomas gastrintestinais, cutâneos, respiratórios ou anafilaxia pelo consumo de leite de vaca serão convidados a participar da pesquisa, após esclarecimentos do protocolo de estudo, e assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido para sua inclusão. Esses pacientes serão submetidos ao teste de desencadeamento oral aberto com leite de vaca, em ambiente hospitalar, após duas semanas de exclusão completa do leite de vaca da alimentação e usando fórmula infantil para tratamento de APLV, conforme protocolo estabelecido por Niggemann & Beyer, modificado no tempo de observação para definição diagnóstica: a) para lactentes com reação tardia, doses progressivas até 100 ml (1,0 3,0 10,0 30,0 100,0 ml a cada 30 minutos); b) para lactentes com reação imediata, doses menores progressivas até 100 ml (0,1 0,3 1,0 3,0 10,0 30,0 100,0 ml) a cada 30 minutos. Se os sintomas não aparecerem durante a observação médica, o paciente continuará o consumo de leite em casa, com um mínimo de 200 ml por dia, com visita semanal de retorno até quatro semanas. Lactentes confirmados com APLV serão acompanhados mensalmente, de forma regular, com atendimento por gastroenterologista e alergistas pediátricos e nutricionista, mantidos em dieta de exclusão de leite de vaca e derivados e usando fórmula infantil para tratamento de APLV. A fim de determinar o desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca, será realizado novo teste de desencadeamento oral aberto com leite de vaca a cada dois meses para lactentes com sintomas iniciais do trato digestório e a cada seis meses para lactentes com sintomas iniciais de outros órgãos e sistemas. O acompanhamento inicial será de até 12 meses. Será considerada transitoriedade da APLV quando o teste de desencadeamento oral aberto com leite de vaca for negativo até o final dos 12 meses de acompanhamento, assumindo-se como amadurecimento do sistema imune e obtenção da tolerância oral. Persistência da APLV será admitida quando o teste continuar positivo até o final dos 12 meses de acompanhamento, assumindo-se como ausência de tolerância oral. A conclusão de transitoriedade ou persistência será definida para cada fenótipo clínico, relacionando-os com o polimorfismo genético para resposta imune Th1, Th2 e tolerância oral. Os pacientes atendidos no Ambulatório de Pediatria e Puericultura do HC-UFPE que irão coletar sangue e não tenham sintomas gastrintestinais, respiratórios ou eczema também serão convidados a participar da pesquisa, após

esclarecimentos do protocolo de estudo e assinatura do termo de consentimento para sua inclusão no grupo controle.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a interação entre os polimorfismos dos genes que codificam as respostas imunes Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-4) com a presença de polimorfismos nos genes que codificam a resposta imune tolerogênica (IL-10 e receptor para a vitamina D) e o aleitamento materno no desenvolvimento e persistência de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) em lactentes menores de um ano de idade, considerando o fenótipo dos sintomas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente projeto apresenta risco mínimo (dor local), em vista que a coleta de sangue será realizada por um profissional de enfermagem com treinamento e experiência em pediatria e o volume de 5 mL de sangue puncionado para a dosagem da vitamina D e determinação dos polimorfismos genéticos é considerado baixo e não acarretará em prejuízos ao volume sanguíneo total da criança. Além disso, os demais procedimentos como acompanhamento de peso, comprimento e aplicação de questionário serão realizados durante a consulta com a equipe médica/nutricionista em sala reservada garantindo a confidencialidade das informações prestadas. O teste de desencadeamento alimentar oral aberto será realizado em ambiente hospitalar, e a criança sendo monitorada por enfermeiro, médico pediatra e nutricionista, durante as 24 horas de duração do teste e o mesmo será suspenso caso a criança apresente os sintomas referidos pela família. O teste segue o protocolo recomendado atualmente pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN)

Benefícios: As informações obtidas na pesquisa trarão benefícios para as crianças com APLV, pois ajudará a conhecer melhor o impacto dos polimorfismos genéticos e sua interação com o aleitamento materno no desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca. Também ajudará a criar estratégias terapêuticas mais específicas, de acordo com o polimorfismo genético apresentado e o fenótipo dos sintomas, o que pode contribuir para um menor custo no tratamento e melhorar a qualidade de vida da criança. Para a comunidade científica, esses dados serão publicados na forma de artigos científicos de circulação internacional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto bem escrito, com clareza em todos os seus itens. Está aprovado financeiramente pelo CNPq. De acordo com o projeto, atualmente, as dietas de exclusão de leite de vaca na APLV são realizadas por períodos padronizados e prolongados, superiores a seis meses, indiscriminadamente, independente do fenótipo clínico. Muitos pacientes acabam apresentando repercussões nutricionais, desde desnutrição energético-protéica, até hipocalcemia. Será útil para traçar medidas preventivas e terapêuticas dirigidas a cada fenótipo clínico, assim como ensaios clínicos que contemplem a duração ótima da dieta de exclusão e suas repercussões nutricionais. Faz-se necessário o entendimento da contribuição genética para o surgimento das doenças seja corroborado por estudos realizados em populações/etnias variadas, visto que os perfis genéticos podem diferir entre elas. As propriedades imunológicas do leite materno são indubitáveis, mas nas sociedades modernas, essa prática ocorre por períodos cada vez mais curtos. Assim a resposta tolerogênica precisa ser esclarecida para permitir orientações nutricionais personalizadas quanto à prática ideal do aleitamento materno visando reduzir o risco de APLV e outras alergias futuras na criança. Parece um projeto de relevância na área da saúde infantil porque visa reduzir o surgimento de doenças graves advindas da desnutrição infantil devido à alimentação inadequada juntamente com a ausência desnecessária do leite de vaca nesta alimentação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O requerente apresentou toda a documentação exigida pelo programa. Inclusive a folha de rosto devidamente assinada, a carta de anuência e a carta do CNPq de aprovação do projeto no valor de R\$ 29.999,66.

Recomendações:

Recomendo aprovação do projeto sem nenhuma restrição.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado sem restrições.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados. Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, através da PLATAFORMA BRASIL ou por meio de ofício impresso emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 04 de Abril de 2013

Assinado por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

**APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO DA PESQUISA: INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMO GENÉTICO, ALEITAMENTO MATERNO E VITAMINA D NA
TRANSITORIEDADE OU PERSISTÊNCIA DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE
DE VACA EM CRIANÇAS**

Número do questionário: _____
Data _____ da _____ entrevista: _____/_____/_____
Prontuário: _____

Sexo: 1. Masculino ☐ 2. Feminino ☐

Data de nascimento: ____/____/____ Idade (anos e meses):

Cor da pele/raça: 1. Branco ☐ 2. Negro ☐ 3. Parda ☐ 4. Amarela ☐
5. Indígena ☐ 6. Outra _____ ☐

Endereço:

Telefone para contato: () _____

DADOS SOCIOECONÔMICOS DA FAMÍLIA

Grau de escolaridade da mãe:

1. Não estudou ☐
2. Ensino fundamental I incompleto ☐
3. Ensino fundamental I completo ☐
4. Ensino fundamental II incompleto ☐
5. Ensino fundamental II completo ☐
6. Ensino médio incompleto ☐
7. Ensino médio completo ☐
8. Ensino superior incompleto ☐
9. Ensino superior completo ☐

Grau de escolaridade do pai:

1. Não estudou ☐
2. Ensino fundamental I incompleto ☐
3. Ensino fundamental I completo ☐
4. Ensino fundamental II incompleto ☐
5. Ensino fundamental II completo ☐
6. Ensino médio incompleto ☐
7. Ensino médio completo ☐
8. Ensino superior incompleto ☐
9. Ensino superior completo ☐

Profissão do pai: _____ Trabalha atualmente: ☐ Sim ☐ Não

Profissão da mãe: _____ Trabalha atualmente: ☐ Sim ☐ Não

Qual a renda da família? _____

Quantas pessoas moram na casa? _____

Sua casa é: 1. Própria ☐ 2. Alugada ☐ 3. Cedida por outros ☐
 4. Outro ☐

Recebe benefícios sociais do governo? 1. Sim ☐ 2. Não ☐
 Se ☐ sim, qual?

DADOS PERINATAIS

A mãe fez acompanhamento médico pré-natal? 1. Sim ☐ 2. Não ☐
 Usou suplemento polivitamínico durante a gestação? 1. Sim ☐ 2. Não ☐
 Usou suplemento de vitamina D durante a gestação? 1. Sim ☐ 2. Não ☐
 Se sim, qual a dose tomada? _____ Por quanto tempo?

Tempo de gestação: _____

Tipo de parto: ☐ 1. Normal ☐ 2. Cesário

A mãe da criança tem algum tipo de alergia? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

Se sim, qual o tipo? ☐ 1. Rinite alérgica ☐ 2. Asma ☐ 3. Medicamento
☐ 4. Urticária ☐ 5. Dermatite atópica ☐ 6. Alimento
☐ 7. Outro _____

O pai da criança tem algum tipo de alergia? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

Se sim, qual o tipo? ☐ 1. Rinite alérgica ☐ 2. Asma ☐ 3. Medicamento
☐ 4. Urticária ☐ 5. Dermatite atópica ☐ 6. Alimento
☐ 7. Outro _____

DADOS DA CRIANÇA

Peso ao nascimento: _____ g Comprimento ao nascimento: _____ cm

A criança foi alimentada com leite materno? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

Se sim, por quanto tempo mamou? _____

Se sim, com que idade começou a introduzir outros líquidos como sucos, chás e água? _____

Se não, com que idade começou a introduzir alimentos sólidos (frutas/verduras/sopa)? _____

Se sim, com que idade começou a introduzir outro tipo de leite?

Se sim, qual o tipo de leite oferecido à criança? _____

Se não, qual o tipo de leite oferecido à criança? _____

Com que idade começou a adicionar massas no leite? _____

A criança é exposta ao sol? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

Se sim, quantas vezes na semana? _____ Quanto tempo? _____

Dieta da criança:

1. Amamentação exclusiva ☐

2. Amamentação + alimentação complementar ☐

3. Dieta para idade ☐

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA DA CRIANÇA (1ª AVALIAÇÃO)

Peso atual: _____g Comprimento atual: _____cm

P/A: _____ Classificação: _____

P/I: _____ Classificação: _____

A/I: _____ Classificação: _____

DADOS DA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA APLV

Quais os sintomas da criança associados com o consumo de leite de vaca/leite materno?

1. Vômitos ☐
2. Diarreia ☐
3. Distensão abdominal ☐
4. Constipação intestinal ☐
5. Refluxo ☐
6. Dermatite atópica ☐
7. Edema nos lábios ☐
8. Urticária ☐
9. Tosse ☐
10. Sangramento nas fezes ☐
10. Cansaço/falta de ar ☐
11. Crise anafilática ☐
12. Outro _____ ☐

Qual a idade da criança no início dos sintomas? _____

A criança perdeu peso após o início dos sintomas? ☐ Sim ☐ Não

A criança apresenta esses sintomas após o consumo de outros alimentos? ☐ 1. Sim
2. Não ☐

Se sim, qual alimento? ☐ 1. Trigo ☐ 2. Amendoim ☐ 3. Soja ☐ 4. Peixe/Frutos do mar ☐ 6. Castanhas/nozes ☐ 7. Ovo de galinha
8. Outro _____ ☐

TESTE DE DESENCADEAMENTO ALIMENTAR ORAL ABERTO (TRIAGEM)

Data do teste: ____/____/____

Resultado: ☐ 1. Positivo ☐ 2. Negativo

Em caso de positivo, qual o sintoma apresentado? _____

DADOS LABORATÓRIAS

Dosagem sérica da 25 hidroxivitamina D₃: _____

Classificação: ☐ 1. Deficiência ☐ 2. Insuficiente ☐ 3. Adequado

TESTE DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS (SNPs)

IL-4	
rs2243250	rs3024547
Genótipo: _____	Genótipo: _____
Alelo: _____	Alelo: _____

Haplotipo: _____	Haplotipo: _____
INF-γ	
rs2069723 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____	rs2234687 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____
IL-10	
rs3024496 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____	rs5743628 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____
IL-12	
rs425648 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____	rs6662198 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____
RVD	
rs11574138 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____	rs7967673 Genótipo: _____ Alelo: _____ Haplotipo: _____

2º ENTREVISTA (ACOMPANHAMENTO)

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA DA CRIANÇA (2ª AVALIAÇÃO)

Peso atual: _____ g Comprimento atual: _____ cm

P/A: _____ Classificação: _____

P/I: _____ Classificação: _____

A/I: _____ Classificação: _____

A criança apresentou sintoma (s) de reação alérgica após 2 semanas de dieta isenta de leite de vaca e derivados? ☐ 1. Sim ☐ 2. Não

Se _____ sim, _____ qual _____ o _____ sintoma apresentado? _____

Se _____ sim, quantas vezes a criança apresentou o(s) sintoma(s)? _____

Dieta atual da criança:

1. Aleitamento materno exclusivo ☐
2. Aleitamento materno + Fórmula infantil extensamente hidrolisada ☐
3. Fórmula infantil extensamente hidrolisada apenas ☐
4. Fórmula infantil extensamente hidrolisada + alimentos sólidos ☐
5. Fórmula a base de soja exclusiva ☐
6. Fórmula a base de soja + alimentos sólidos ☐
7. Outra _____ ☐

TESTE DE DESENCADEAMENTO ALIMENTAR ORAL ABERTO (2º teste)

Data do teste: ____/____/____

Resultado: ☐ 1. Positivo ☐ 2. Negativo

Em _____ caso _____ de _____ positivo, _____ qual _____ o _____ sintoma apresentado? _____

Em caso de negativo, tempo decorrido até adquirir tolerância:_____meses

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) seu/sua filho (a) que está sob sua responsabilidade para participar, como voluntário (a), da pesquisa intitulada *INTERAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO GENÉTICO, ALEITAMENTO MATERNO E VITAMINA D NA TRANSITORIEDADE OU PERSISTÊNCIA DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS*. Esta pesquisa é orientada pelo pela Prof^a Dra. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho e está sob a responsabilidade da pesquisadora Silvia Alves da Silva, residente na Rua Joaquim Elisio Maia e Silva, 215, Bairro Novo, Olinda. E-mail: silviaalvessilva@hotmail.com, para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar): (81) 9297-1269.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr.(a) não será penalizado (a) de forma alguma.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa pretende avaliar a interação entre os polimorfismos dos genes que determinam os tipos de respostas imunológicas alérgicas, bem como nos genes que determinam a reposta imune tolerogênica e a prática de aleitamento materno no desenvolvimento e persistência da alergia à proteína do leite de vaca em crianças menores de um ano de idade, considerando o fenótipo dos sintomas.

Os dados serão coletados a partir da aplicação de um questionário durante a consulta médica e nutricional e mediante a coleta de 5mL de sangue para a realização da dosagem dos níveis da vitamina D e identificação de polimorfismos genéticos, além da realização de testes de desencadeamento alimentar com leite de vaca, necessário para o diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca e, posteriormente para a identificação do desenvolvimento da tolerância ao leite.

As informações obtidas na pesquisa trarão benefícios para as crianças com APLV, pois ajudará a conhecer melhor o impacto dos polimorfismos genéticos e sua interação com o aleitamento materno no desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca. Também ajudará a criar estratégias terapêuticas mais específicas, de acordo com o polimorfismo genético apresentado e o tipo dos sintomas, o que pode contribuir para um menor custo no tratamento e melhorar a qualidade de vida da criança.

Vale salientar que esta pesquisa apresenta risco mínimo, em vista que a coleta de sangue será realizada por um profissional de enfermagem com treinamento e experiência em pediatria e o volume de 5 mL de sangue puncionado

para a dosagem da vitamina D e determinação dos polimorfismos genéticos é considerado baixo e não acarretará em prejuízos ao volume sanguíneo total da criança. Além disso, os demais procedimentos são rotineiros no atendimento a crianças com alergia à proteína do leite de vaca. No entanto, em caso de eventual dano a integridade física da criança durante a coleta de informações da pesquisa, a família será indenizada financeiramente pela pesquisadora responsável.

Este estudo não acarretará nenhum custo financeiro ao responsável das crianças, como também não possui fins lucrativos. Os pais ou responsáveis das crianças poderão desistir da participação da pesquisa em qualquer momento, sem que isso acarrete em prejuízo ao seu acompanhamento clínico e nutricional.

Os questionários contendo as informações coletadas serão armazenados por um prazo de 5 anos no Departamento da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, sob a responsabilidade da orientadora da pesquisa Prof^a Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta e após esse prazo serão incinerados.

Será garantindo sigilo e privacidade em relação ao seu nome, obedecendo dessa maneira as normas estabelecidas pela Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que trata sobre a condução das pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, Conselho Nacional de Saúde, 1996).

Informamos ainda que os dados coletados poderão ser apresentados em eventos científicos de âmbito nacional e internacional e divulgados em revistas científicas.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).