



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

PRISCILA PRAZERES DE ASSIS

**CRESCIMENTO LINEAR E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA GASTROINTESTINAL**

Recife
2021

PRISCILA PRAZERES DE ASSIS

**CRESCIMENTO LINEAR E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA GASTROINTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientador: Prof^a Dr^a Poliana Coelho Cabral

Coorientador: Prof^a Dr^a Margarida Maria de Castro Antunes

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Elaine Freitas, CRB4: 1790

A848c	Assis, Priscila Prazeres de Crescimento linear e ganho de peso em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal / Priscila Prazeres de Assis. – 2021. 115 f. Orientadora: Poliana Coelho Cabral. Coorientadora: Margarida Maria de Castro Antunes. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Recife, 2021. Inclui referências, apêndices e anexo. 1. Crescimento. 2. Alergia à proteína do leite de vaca. 3. Lactente. I. Cabral, Poliana Coelho (orientadora). II. Antunes, Margarida Maria de Castro (coorientadora). III. Título. 613 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2021 -117)
-------	--

PRISCILA PRAZERES DE ASSIS

**CRESCIMENTO LINEAR E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA GASTROINTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Aprovada em: 10/02/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Departamento de Nutrição - UFPE

Prof^a. Dr^a Michelle Figueiredo Carvalho
Centro Acadêmico de Vitória (CAV) - UFPE

Prof^a. Dr^a. Silvia Alves da Silva
Centro Acadêmico de Vitória (CAV) - UFPE

Recife
2021

Dedico este trabalho aos meus pais, Rosa Maria e José Inácio, pelo amor e pelo apoio durante toda a minha vida, a minha avó Maria José, por ser um grande exemplo de força e coragem que me guia, assim como minha mãe. Aos meus tios Paulo e Alba que me receberam e apoiaram durante minha vida acadêmica e ao meu filho Igor que é minha inspiração e motivação que me faz buscar ser melhor, humanamente e profissionalmente, a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por minha família, por minha profissão que tanto amo, por todas as bênçãos alcançadas e até mesmo pelas dificuldades que me ajudaram a crescer, ser forte e acima de tudo ser grata. Ao Meu esposo, Cleber por me apoiar e acreditar sempre no meu potencial.

Agradeço à minha orientadora querida, professora Poliana Cabral, que é um exemplo de pessoa e profissional que admiro desde quando ainda era aluna da graduação e é para mim a maior referência profissional. Obrigada por ter me apoiado e incentivado desde os primeiros passos desta caminhada, pela dedicação, compreensão, pelos ensinamentos valiosos, pelo carinho e pela confiança. Agradeço a minha coorientadora, professora Margarida Antunes, que mesmo me conhecendo pouco, confiou em mim, me ensinou a pensar como pesquisadora, sempre com uma atenção e amor que mostram o quanto é apaixonada pelo que faz. Por quem hoje tenho muita admiração, respeito e carinho. Obrigada demais às duas!

Agradeço às pessoas da equipe do serviço de gastroenterologia pediátrica, que me receberam, colaboram e foram tão amáveis sempre. À equipe do SAME, que também foi muito atenciosa e prestativa. Agradeço aos pacientes do serviço, sem os quais os dados desta pesquisa não existiram e este trabalho não seria possível. Agradeço a todos os funcionários que compõe o programa de pós-graduação em nutrição e em especial as funcionárias Andréa e Cecília por toda ajuda. Um agradecimento especial aos amigos que fiz na turma de mestrandos do programa de pós-graduação em nutrição, vocês se tornaram pessoas a quem tenho muito carinho.

Agradeço aos membros da banca. Ao professor Alcides Diniz, a quem tenho muita admiração por sua dedicação ao trabalho, por contribuir com minha formação e por fazer parte da minha banca tornando este momento de aprendizagem tão valioso. Silvia Alves que foi minha orientadora durante a residência, com quem aprendi muito e agora me deu a alegria de fazer parte deste momento, e Michelle Carvalho por aceitar participar deste momento e enriquecer ainda mais a pesquisa com seu conhecimento. Vocês são pessoas e profissionais que me inspiram e que colaboraram não só com este trabalho, mas com a minha formação profissional.

Que Deus abençoe grandemente todos vocês!

RESUMO

Este estudo avaliou o crescimento linear e o ganho de peso de lactentes com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal (APLV GI) acompanhados por seis meses em um hospital universitário. Trata-se de um estudo do tipo série de casos, com informações dos prontuários de 84 lactentes que iniciaram atendimento entre 2015 e 2018. Foram coletados dados demográficos, clínicos, antropométricos e dietéticos. A avaliação antropométrica foi realizada pelos índices estatura/idade (E/I), peso/idade (P/I) e índice de massa corporal/idade (IMC/I) em escore-z, segundo os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde de 2006. Foi considerado “*catch-up growth*” um ganho acima de 0,67 escore-z nos índices citados. Os resultados mostram no *baseline* mediana de idade de 4,0 meses, 53,6% do sexo masculino, 79,8% com atopia familiar e apenas 15,5% estavam em aleitamento materno exclusivo. O baixo peso ocorreu em 8,3% e 3,6% dos lactentes pelos índices P/I e IMC/I, respectivamente, e 15,5% apresentaram baixa estatura. Entre os sexos, as médias de escore-Z no índice IMC/I no *baseline* apontam tendência à significância ($p=0,06$), mas que desaparece ao final dos seis meses. No *baseline* o grupo tinha importante apresentação de manifestações clínicas, dentre as quais as mais prevalentes foram diarreia (51,2%) e sangue nas fezes (48,8%), e mostrou uma redução destas já no primeiro intervalo de avaliação. Verificou-se significativo crescimento de recuperação durante o período de acompanhamento, mas que não configurou o “*catch up growth*”. Ao final desse período, houve redução nos percentuais de baixo peso (2,4% pelo índice P/I) e de baixa estatura (7,1%), mas este último ainda é um percentual elevado. Também houve aumento no percentual de excesso de peso (20,3% pelo índice P/I e de 29,8% pelo IMC/I). Na regressão linear múltipla, foi evidenciado que idade maior, sexo masculino, nascimento a termo e ausência de sangue nas fezes foram fatores preditivos para o ganho em peso (R^2 ajustado=0,257 $p<0,001$) e crescimento linear (R^2 ajustado=0,486 $p<0,001$). Com esta pesquisa, conclui-se que lactentes com APLV GI têm crescimento prejudicado, mas após serem inseridos em um programa de acompanhamento, eles evoluem com melhora clínica e recuperação significativa do crescimento, e que as variáveis idade maior, sexo masculino, nascimento a termo e ausência de sangue nas fezes foram fatores preditivos para o crescimento.

Palavras-chave: Crescimento. Alergia à proteína do leite de vaca. Lactente.

ABSTRACT

The present study assessed linear growth and weight gain in infants with *cow's milk protein allergy* (CMPA) followed-up for six months at a university hospital. A case-series study was conducted with information from the patient charts of 84 infants first treated between 2015 and 2018. Demographic, clinical, anthropometric, and dietary data were collected. The anthropometric evaluation was performed using stature-for-age (S/A), weight-for-age (W/A), and body mass index-for-age (BMI/A) indices in z-scores with the cutoff points of the World Health Organization (2006). *Catch-up* growth was considered a gain of more than 0.67 in the z-score of the indices cited. At baseline, median age was 4.0 months, the male sex accounted for 53.6% of the sample, 79.8% had a family history of atopy, and only 15.5% were on exclusive breastfeeding. Low weight was found in 8.3% and 3.6% of the infants based on the W/A and BMI/A indices, respectively, and low stature was found in 15.5%. Between the sexes, mean z-scores for BMI/A point to a tendency toward significance ($p = 0.06$), but this difference disappears at the end of the six months. At baseline, the group presents important clinical manifestations, the most prevalence of which were diarrhea (51.2%) and blood in the feces (48.8%). A reduction in these manifestations was found at the first follow-up evaluation. Significant recovery growth was found during the follow-up period but was not considered "catch up growth". At the end of the period, reductions were found in the percentages of low weight (2.4% by the W/A index) and low stature (7.1%), but the latter percentage was still high. There was also an increase in the percentage of excess weight (20.3% by the W/A index and 29.8% by the BMI/A index). The multiple linear regression analysis revealed that age, the male sex, having been born at term, and the absence of blood in the feces were predictors of weight gain (adjusted $R^2 = 0.257$, $p < 0.001$) and linear growth (adjusted $R^2 = 0.486$; $p < 0.001$). Based on the present findings, infants with gastrointestinal CMPA have impaired growth, but demonstrate clinical improvements and significant growth recovery after being included in a follow-up program. Moreover, an older age, the male sex, having been born at full term, and the absence of blood in the feces were predictive factors of growth.

Keywords: Growth. Cow's Milk Protein Allergy. Infant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos escores z de estatura/idade, peso/idade e IMC/idade dos lactentes (n=84) com APLV gastrointestinal, no <i>baseline</i> no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	68
Figura 2 – Evolução dos escores Z dos índices altura/idade, peso/idade e IMC/idade de crianças com (n=84) com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	73
Figura 3 – Distribuição dos escores z de estatura/idade, peso/idade e IMC/idade dos lactentes (n=84) com APLV gastrointestinal, por sexo, no <i>baseline</i> no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e antropométricas no <i>baseline</i> entre os lactentes com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, que participaram do estudo e as perdas. Recife – PE.....	67
Tabela 2 – Características dietéticas das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	70
Tabela 3 – Evolução do escore Z dos índices antropométricos no período de acompanhamento de lactentes (n=84) com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	71
Tabela 4 – Evolução do escore Z dos índices antropométricos no período de acompanhamento, segundo o sexo, de lactentes (n=84) com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	72
Tabela 5 – Evolução da idade e das características dietéticas e clínicas das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	75
Tabela 6 – Análise de regressão linear múltipla (modelo stepwise) com fatores preditores do ganho em peso e do crescimento linear em crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.....	76
Tabela 7 – Comparação entre a mediana de idade e médias dos índices antropométricos E/I, P/I e IMC/I, por sexo, no <i>baseline</i> e após seis meses de acompanhamento, dos lactentes com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE. Recife – PE.....	79
Tabela 8 – Comparação de características demográficas, antropométricas e dietéticas no terceiro momento de avaliação das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, que tiveram remissão total e parcial das manifestações clínicas ao final do período de acompanhamento. Recife – PE	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	altura para a idade
AA	Alergia Alimentar
ACP	Análise de Componentes Principais
AIG	Adequados para a Idade Gestacional
AME	aleitamento materno exclusivo
APLV	Alergia à Proteína do Leite de Vaca
APLV GI	Alergia à Proteína do Leite de Vaca Gastrointestinal
BPN	Baixo Peso ao Nascer
C	Comprimento
DA	Diário Alimentar
DCV	doença cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOHAD	hipótese de origem desenvolvimentista da saúde e da doença
DP	Desvio Padrão
DRACMA	Fundamentação para diagnóstico e ação contra a alergia à proteína do leite de vaca (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) da Organização Mundial de Alergia
EAACI	Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica
EGID	Enteropatia Eosinofílica Gastrointestinal Induzida por Proteínas Alimentares (Food Protein-induced Enteropathy and Eosinophilic gastrointestinal disorders)
ESPGHAN	Comitê de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição
FAL	Fórmula a base de Aminoácidos Livres
FEH	Fórmula Extensamente Hidrolisada
FPIES	Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (Food Protein-Induced Enterocolitis Síndrome)
FPIP	Proctocolite Induzida por Proteína Alimentar (Food Protein-Induced Proctocolitis)

GER	Gasto Energético de Repouso
GI	Gastrointestinal
GIG	Grande para Idade Gestacional
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IgE	Imunoglobulina E
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice de Massa Corporal para a idade
INTERGROWTH-21 st	International Fetal and New Born Growth Consortium for the 21st Century
LNH	Hiperplasia Linfonodular
MBP	Proteína Básica Principal (major basic protein)
NIAID	Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas
OMA	Organização Mundial de Alergia
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Peso
P/A	peso para altura
P/I	peso para a idade
PC	Perímetro Cefálico
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QFCA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
QFFC	Questionário de Frequência Alimentar Complementar
R24h	Recordatório de 24 horas
RA	Registro Alimentar
RCF	Restrição do Crescimento Fetal
RCIU	Restrição de Crescimento Intra-Uterino
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

TGF- β	Fator de Crescimento Transformante Beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TPO	Teste de Provocação Oral
Treg	Linfócitos T reguladores
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
VC	velocidade de crescimento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV)	17
2.1.1	Epidemiologia	17
2.1.2	Definição, fisiopatologia e subtipos	18
2.1.3	Diagnóstico e tratamento	21
2.1.4	Fatores de Risco e História Natural da APLV	25
2.2	CRESCIMENTO	30
2.2.1	Crescimento fetal	31
2.2.2	Crescimento na primeira infância	35
2.2.3	Avaliação do crescimento	40
2.2.3.1	<i>Avaliação do crescimento fetal</i>	<i>40</i>
2.2.3.2	<i>Avaliação do crescimento nos primeiros dois anos de vida.....</i>	<i>43</i>
2.3	ALIMENTAÇÃO DE MENORES DE DOIS ANOS	47
2.3.1	Consumo alimentar de menores de dois anos em associação com alergia alimentar	47
2.3.2	Avaliação do consumo alimentar em menores de dois anos	50
2.4	CONSEQUÊNCIAS DA APLV NO CRESCIMENTO DE LACTENTES	52
3	JUSTIFICATIVA	57
4	PERGUNTA CONDUTORA	58
5	OBJETIVOS	58
5.1	OBJETIVO GERAL	58
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
6	MÉTODOS	58
6.1	DESENHO, PERÍODO E LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	58
6.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	59
6.2.1	Critérios de inclusão	59
6.2.2	Critérios de exclusão	59
6.3	VARIÁVEIS DO ESTUDO	60
6.3.1	Variáveis dependentes	60
6.3.1.1	<i>Ganho de peso e estatura</i>	<i>60</i>
6.3.1.2	<i>Remissão das manifestações clínicas</i>	<i>61</i>
6.3.2	Variáveis independentes	61

6.3.2.1	<i>Sexo</i>	62
6.3.2.2	<i>Peso ao nascer</i>	62
6.3.2.3	<i>Comprimento ao nascer</i>	62
6.3.2.4	<i>Tipo de parto</i>	62
6.3.2.5	<i>Tempo de gestação</i>	62
6.3.2.6	<i>História de alergia na família</i>	63
6.3.2.7	<i>Idade de admissão no serviço</i>	63
6.3.2.8	<i>Tempo de aleitamento materno exclusivo e de aleitamento total</i>	63
6.3.2.9	<i>Idade de introdução de fórmulas, do primeiro contato com o leite de vaca e do início da dieta de exclusão</i>	63
6.3.2.10	<i>Tipo de fórmula hipoalergênica consumida pelo lactente no terceiro momento de avaliação</i>	63
6.4	ALGORITMO DE ANÁLISE DOS DADOS	64
6.5	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	64
6.6	ASPÉCTOS ÉTICOS	65
7	RESULTADOS	66
8	DISCUSSÃO	81
9	CONCLUSÃO	95
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
	REFERÊNCIAS	97
	APÊNDICE A - FICHA DA PESQUISA	103
	APÊNDICE B - CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS DO SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA	105
	APÊNDICE C - CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO E ESTATÍSTICA	106
	APÊNDICE D - JUSTIFICATIVA PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	107
	APÊNDICE E - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE	108
	APÊNDICE F - TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR	109
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	110

1 INTRODUÇÃO

A alergia alimentar (AA) é definida como uma doença consequente à resposta imunológica irregular, que ocorre após a ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s) e, atualmente, é considerada um problema de saúde pública (SOLÉ *et al.*, 2018). Na infância, os alimentos mais responsabilizados pelas alergias alimentares são leite de vaca, ovo de galinha, oleaginosas (amendoim e nozes), soja, trigo, peixe e marisco (MEYER, 2018a), sendo a Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) a mais comumente relatada nesta fase da vida (DUPONT, 2019).

Estudos recentes descrevem que a prevalência de APLV varia de 2 a 5% em lactentes e crianças pequenas (PENSABENE *et al.*, 2018) e uma pesquisa entre gastroenterologistas pediátricos no Brasil mostrou uma frequência de 5,4% de APLV (VIEIRA *et al.*, 2010).

Quando as manifestações clínicas são predominantemente cutâneas e/ou respiratórias, o processo alérgico é mediado por Imunoglobulina E (IgE). Mas quando manifestações clínicas gastrointestinais se desenvolvem várias horas após a ingestão do alimento agressor, a alergia alimentar é mediada por células (ou não mediada por IgE) ou mista e, é chamada de alergia alimentar gastrointestinal (MORITA *et al.*, 2013).

A APLV gastrointestinal (APLV GI) ocorre em lactentes, se apresentando de três formas, com sintomas de gravidade variável (LABROSSE, GRAHAM e CAUBET, 2020). Dependendo da forma de apresentação, pode comprometer o estado nutricional e o crescimento dos lactentes acometidos (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019). Seu tratamento consiste na retirada do leite de vaca da alimentação (SOLÉ *et al.*, 2018). Esse alimento fornece macro e micronutrientes indispensáveis ao lactente se o leite materno não for acessível (MEYER, 2018b), tornando este grupo ainda mais vulnerável a deficiências nutricionais específicas.

Avanços importantes foram alcançados na condução da AA e a individualização mostrou-se fundamental para evitar a eliminação desnecessária do alimento da dieta (MEYER, 2018a). Ainda assim, os dados disponíveis na literatura sugerem que mais estudos são necessários para melhor compreensão e abordagem desta condição (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019; SOLÉ *et al.*, 2018).

Considerando que o crescimento adequado é um dos mais importantes indicadores de saúde e bem-estar de uma criança, especialmente no início da vida,

quando a necessidade de energia e nutrientes é maior, e visto que crianças alérgicas podem ter aporte nutricional inadequado afetando o seu o crescimento (PAVIĆ & KOLAČEK, 2017), essa pesquisa teve como objetivo avaliar o crescimento linear e o ganho de peso de lactentes com APLV GI atendidos no serviço de gastroenterologia pediátrica de um hospital universitário em Pernambuco, no Brasil, a partir da sua chegada ao serviço.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV)

2.1.1 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) assumiu em 2007 que, epidemiologicamente, a alergia se tornou a principal doença entre crianças que vivem em países desenvolvidos (WHO, 2007). Dentre elas, destaca-se a alergia alimentar, cuja prevalência vêm aumentando nas últimas décadas (FLOM E SICHERER, 2019; DEVARAJA *et al.*, 2016; DUPONT *et al.*, 2018). No entanto, os dados epidemiológicos sobre alergia alimentar, ao redor do mundo, são conflitantes e variam com as características da população avaliada (cultura, hábitos alimentares, clima), do mecanismo imunológico envolvido e do método de diagnóstico, entre outros (SOLÉ *et al.*, 2018).

Estima-se que a prevalência de APLV nos países desenvolvidos possa chegar a 3% em menores de um ano de idade (FLOM E SICHERER, 2019). Sua distribuição ocorre de forma variável entre os diferentes países no mundo e, atualmente, é considerada como um problema oneroso, com impacto na saúde pública mundial (FOX *et al.*, 2019).

A prevalência de APLV na América Latina é desconhecida, mas parece estar aumentando, assim como no restante dos países do mundo (TOCA *et al.*, 2020). No Brasil, os dados sobre prevalência e incidência são escassos e limitados a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade (SOLÉ *et al.*, 2018). O único estudo disponível no país foi um estudo transversal realizado nas cinco regiões geográficas, que encontrou uma incidência de 2,2% e uma prevalência de 5,4% de APLV entre as 9478 crianças avaliadas em serviços de gastroenterologia pediátrica (VIEIRA *et al.*, 2010).

A prevalência da APLV é de difícil determinação devido a limitações no diagnóstico. O Teste de Provocação Oral (TPO) é o método diagnóstico recomendado em todo o mundo e necessário para os estudos, no entanto, este método é de difícil aplicação por exigir recursos significativos para admitir e observar crianças por um período, após um desencadeamento em ambiente hospitalar,

especialmente nas crianças com manifestações gastrointestinais que são de apresentação tardia. Assim, poucos são os estudos sobre esta forma de apresentação da APLV (MEYER, 2018b). Outros motivos de confusão quanto à determinação da prevalência de APLV, são a coleta de dados a partir de autorelatos e a falta de padronização nos critérios de diagnósticos encontrada na literatura científica (KATZ *et al.*, 2010).

Apenas dois estudos que descreveram dados epidemiológicos da APLV GI foram encontrados. O primeiro, a coorte do Assaf Harofeh Medical Center, em Israel, acompanhou 13.019 nascidos até os dois anos, e encontrou uma ocorrência de 71 casos (0,5%) de reação à proteína do leite de vaca não mediada por IgE confirmados pelo TPO (KATZ *et al.*, 2011). Fato interessante encontrado neste estudo é que a incidência de APLV mediada por IgE foi semelhante (0,5%), com ocorrência de 66 casos.

O segundo e mais recente, o estudo de coorte que acompanhou 9.336 crianças a partir do nascimento, em nove países europeus, o EuroPrevall, encontrou uma incidência de APLV comprovada por TPO de 0,54% em crianças até dois anos de idade e, 23,6% das crianças com APLV não apresentavam IgE específica para leite de vaca no soro. Este mesmo estudo observou que o Reino Unido, Holanda, Polônia e Itália identificaram crianças com APLV não mediada por IgE. A incidência ajustada variou de 0,13% (IC95% 0,0-0,6%) na Itália a 0,72% (IC95% 0,3-1,5%) (SCHOEMAKER *et al.*, 2015).

Mas no mesmo ano Koletzko e Heine consideraram que, como o desenho do estudo favoreceu fortemente o reconhecimento de alergia mediada por IgE, os resultados deste estudo quanto a incidência APLV gastrointestinal não foi adequadamente capturado e, portanto, sub-relatado no estudo, uma vez que houvesse um possível viés de seleção (KOLETZKO & HEINE, 2015).

2.1.2 Definição, fisiopatologia e subtipos

A APLV é definida como uma resposta anômala do sistema imunológico à ingestão dessa proteína (FLOM E SICHERER, 2019). É o tipo de alergia alimentar mais comum do início da vida (DUPONT *et al.*, 2018; FLOM E SICHERER, 2019),

uma vez que a proteína do leite de vaca costuma ser a primeira proteína alimentar não humana ingerida por lactentes (BOYCE *et al.*, 2010). Apesar das limitações nos estudos epidemiológicos, os dados sustentam que a APLV é um problema importante em todo o mundo, e que apesar de autolimitada, pode trazer consequências que impactam por toda a vida (FLOM E SICHERER, 2019).

O termo APLV é usado exclusivamente quando mecanismos imunológicos específicos ocorrem (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019). As proteínas do leite de vaca mais frequentemente envolvidas no desencadeamento destes processos, ou seja, com maior poder alergênico, são a caseína (principalmente a α -caseína e a κ -caseína) e outras presentes no soro do leite, a α -lactoalbumina, a β -lactoglobulina, a imunoglobulina e albumina sérica bovina (FIOCCHI *et al.*, 2010).

O aparelho digestivo está intimamente envolvido na proteção contra patógenos e na modulação da alergia alimentar. Para o qual possui mecanismos não imunológicos (como a barreira mucosa intestinal, a motilidade intestinal, secreção de muco, acidez gástrica e enzimas) e imunológicos, como a produção de IgA secretora e a interação do antígeno com o tecido linfóide associado ao intestino (GALT). Uma resposta imune reduzida para antígenos estranhos é definida como "tolerância da mucosa ou oral" e, na alergia alimentar, o equilíbrio tênue entre a tolerância da mucosa e a hipersensibilidade é regulado pelo sistema imunológico. Este sistema inclui moléculas com propriedades regulatórias, como o Fator de Crescimento Transformador Beta 1 (TGF- β 1), IL-10 que são conhecidos como citocinas tolerogênicas, produzidas por Linfócitos Treg, que são células que regulam o sistema imunológico. Mas há também outros mediadores importantes para a manutenção desta tolerância, como as células Natural Killers, T CD4⁺ CD25⁺ e Foxp3⁺ (GIOVANNA *et al.*, 2012).

A APLV pode ser mediada por anticorpos IgE ou não e neste segundo caso a reação alérgica é mediada por células T. Ocasionalmente, ambos os processos podem estar envolvidos (FIOCCHI, 2010).

As reações mediadas por IgE ocorrem por mecanismos imunológicos que são identificados bem mais facilmente do que aqueles não mediados por IgE. O desenvolvimento da APLV mediado por IgE acontece quando o sistema imunológico é programado de forma inadequada e anticorpos IgE contra as proteínas do leite de vaca são secretados. Os alérgenos ingeridos são apresentados aos linfócitos T por meio das Células Apresentadoras de Antígenos (CAA) e esta interação promove a

modulação e ativação dos linfócitos B. Estes últimos produzem anticorpos IgE que interagem com os mastócitos promovendo então um processo de sinalização intracelular que culmina na degranulação dos mastócitos liberando histamina e outros mediadores inflamatórios responsáveis pela reação alérgica (GIOVANNA *et al.*, 2012). Do ponto de vista clínico, as reações mediadas por IgE são, mais frequentemente, de início imediato e de uma resposta predominantemente cutânea ou respiratória associada à presença de anticorpos IgE específicos no sangue (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

A APLV não mediada por IgE ocorre nos primeiros meses de vida e afeta mais comumente o sistema gastrointestinal e os sintomas são geralmente tardios, manifestando-se em resposta à presença de proteínas específicas do leite de vaca oriundas da alimentação. Linfócitos T produzem citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13). A IL-13, juntamente com o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) também presente nesta situação, induzem lesão intestinal por redução do Fator de Crescimento Transformante (TGF- β) e aumento da permeabilidade intestinal (MORITA *et al.*, 2013; ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

Atualmente, consideram-se três formas principais de apresentação gastrointestinal da alergia alimentar. A primeira, que geralmente atinge menores de nove meses de idade, se caracteriza por vômitos repetitivos seguido por diarreia, sendo que os sintomas podem ser acompanhados de hipotensão, letargia, sangramento nas fezes, palidez, íleo paralítico, trombocitose, febre alta e neutrofilia. Sua patogênese ainda inclui edema na mucosa intestinal, atrofia das vilosidades, infiltração celular no duodeno e jejuno, aumento da expressão de TNF- α e de Interleucina-6 (IL-6) no epitélio intestinal. Alguns pacientes podem apresentar curso clínico crônico. Este estado inflamatório do intestino é chamado Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (Do inglês: Food Protein Induced Enterocolitis Síndrome - FPIES) e pode comprometer o ganho de peso e o crescimento da criança (MORITA *et al.*, 2013).

A segunda forma de ocorrência é a Enteropatia Eosinofílica Gastrointestinal Induzida por Proteínas Alimentares (Do inglês: Food Protein induced Enteropathy and Eosinophilic gastrointestinal disorders - EGID). Trata-se de uma síndrome de má absorção que ocorre nos primeiros meses de vida, que tem como características clínicas a diarreia, ganho de peso insuficiente para idade, anemia leve a moderada e também hipoproteinemia. Sua fisiopatologia inclui aumento da expressão da

Proteína Básica Principal (major basic protein - MBP), uma proteína granular eosinofílica que desempenha importante papel, pois induz lesão da mucosa levando à atrofia das vilosidades. Ocorre ainda aumento de linfócitos no epitélio e aumento de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos na lâmina própria (MORITA *et al.*, 2013). A EGID composta por elementos de suscetibilidade genética interagindo com exposições precoces que resultam na ativação de vias inflamatórias epiteliais inatas e hiperpermeabilidade gastrointestinal que irão culminar na inflamação da mucosa mediada por eosinófilos e mastócitos. (ROTHENBERG, 2015).

Finalmente, a terceira, Proctocolite Induzida por Proteína Alimentar (Do inglês: Food Protein-Induced Proctocolitis - FPIP). Esta forma é chamada de Colite Alérgica, também ocorre nos primeiros meses de vida, caracteriza-se por fezes com presença de muco e sangue e, em casos raros, anemia leve. Ao exame colonoscópico, pode ser observado Hiperplasia Linfonodular (LNH), com edema e exudato na superfície mucosa do intestino grosso (MORITA *et al.*, 2013).

Dependendo da forma de apresentação, o tempo de aparecimento dos sintomas de APLV GI pode variar muito, aparecendo em um a cinco dias nas formas agudas, ou em até quatro semanas. Neste último caso, a sintomatologia pode incluir, além da perda de peso, déficit de crescimento (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

2.1.3 Diagnóstico e tratamento

Foi em 2010 que surgiu o primeiro consenso no mundo com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde uma ferramenta de gerenciamento para lidar com a APLV: o painel de orientações da Organização Mundial de Alergia (OMA), o Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy ou DRACMA (FIOCCHI *et al.*, 2010). Em 2018, Fiocchi e colaboradores apresentaram em uma revisão a necessidade de uma atualização das diretrizes do DRACMA pois continham medidas para direcionar especificamente o tratamento da APLV mediada por IgE, não fazendo recomendações sobre o tratamento da APLV GI (FIOCCHI *et al.*, 2018), e o tratamento da APLV GI já vinha sendo contemplado por outros consensos.

Grandes avanços em pesquisa científica foram conquistados objetivando a melhor condução desta patologia (LABROSSE, GRAHAM e CAUBET, 2020) e

consensos internacionais com o objetivo de direcionar o diagnóstico e o tratamento das formas de APLV foram publicados. O Consenso Espanhol das Associações Pediátricas (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019) fez uma revisão de outros consensos e guias práticos publicados anteriormente. Dentre eles, estão as diretrizes do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Estados Unidos (BOYCE *et al.*, 2010), as diretrizes da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (KOLETZKO *et al.*, 2012), as do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (VENTER *et al.*, 2013).

O diagnóstico da APLV requer primeiro a diferenciação dos distúrbios alérgicos de muitas outras causas de sintomas semelhantes e a identificação da proteína do leite de vaca como alérgeno causal (DUPONT, 2014). Pois, algumas doenças podem assemelhar-se às formas de APLV com sintomas gastrointestinais por apresentarem sintomas comuns, como: gastroenterite viral e bacteriana; doenças monogenéticas, tais como erros inatos do metabolismo, imunodeficiências primárias (enteropatia autoimune) e fibrose cística, que também podem se apresentar com características semelhantes à sepse e déficit de crescimento e nem sempre podem ser detectadas por triagem neonatal; Obstrução mecânica causada por estenose pilórica, intussuscepção, volvo ou doença de Hirschsprung, que também pode se manifestar com vômitos agudos e crônicos, embora os sintomas não sejam específicos aos alimentos (SAMPSON *et al.*, 2014).

As únicas ferramentas disponíveis para o diagnóstico de APLV são então uma história detalhada, com base na apresentação clínica, e eliminação da proteína do leite de vaca da dieta seguida de reexposição a proteína, o TPO. O primeiro estabelece as bases para suspeitar da presença de alergia, enquanto o segundo é necessário para confirmar o diagnóstico (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019; SAMPSON *et al.*, 2014). Também é considerada sugestiva de APLV gastrointestinal à presença de história familiar de atopia (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

A partir desta suspeita, a proteína do leite de vaca deve ser eliminada da dieta do paciente, o que deve levar a uma resolução dos sintomas. Esta remissão pode ocorrer em períodos variáveis que pode ser de 1 a 5 dias nas formas agudas incluindo enterocolite aguda, 1 a 2 semanas nos casos de eczema ou sangramento retal e até 2 a 4 semanas em pacientes com constipação, diarreia e/ou déficit de crescimento. No entanto, para o diagnóstico, a eliminação de leite de vaca da dieta

deve ocorrer por um período longo o suficiente para detectar reações tardias gastrointestinais (DUPONT, 2014).

Em lactentes com aleitamento materno exclusivo (AME), a manutenção da amamentação deve ser prioridade, e a mãe deve seguir uma dieta livre de proteína do leite de vaca. A exclusão de proteína do leite de vaca da dieta da mãe não será necessária apenas se o aparecimento dos sintomas estiver associado ao início da alimentação complementar ou apenas após o início do uso de fórmulas (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

Diferentes fórmulas aprovadas para o tratamento de lactentes com APLV estão atualmente disponíveis. Entre essas, as Fórmulas Extensamente Hidrolisadas (FEHs) baseadas em caseína e/ou soro de leite de vaca. Estas devem ser consideradas a primeira escolha (KOLETZKO *et al.*, 2012). Em crianças que recusam ou não toleram FEHs ou em casos de famílias que seguem uma dieta vegana, as fórmulas de proteína de arroz hidrolisadas têm se mostrado eficazes e seguras, mas o uso de fórmulas à base de soja não é recomendado em lactentes menores de seis meses de idade (KOLETZKO *et al.*, 2012; ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

A dieta livre de leite de vaca deve ser mantida até que os sintomas se resolvam completamente e então se deve fazer a confirmação do diagnóstico por meio do TPO (KOLETZKO *et al.*, 2012). Vale salientar que a exclusão alimentar não deve ser prolongada por mais de seis semanas sem a confirmação diagnóstica e a não realização do TPO só deve ser considerada para pacientes cuja exposição repetida é considerada muito arriscada devido à gravidade da reação alérgica (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019). Eliminações dietéticas inadequadas ou excessivamente longas devem ser evitadas, pois podem prejudicar a qualidade de vida da criança e da família, induzir crescimento inadequado e gerar custos desnecessários para assistência médica (KOLETZKO *et al.*, 2012).

Outra questão importante é que dependendo da quantidade de alimento que desencadeia uma reação observada em um TPO, diferentes formas de reintrodução devem ser consideradas (DUPONT, 2014).

Para a confirmação do diagnóstico por meio do TPO em pacientes com APLV há duas situações. A primeira, nos casos de proctocolite, constipação ou cólica, cujo sintomas resultantes da reintrodução da proteína do leite de vaca são geralmente leves e de fácil manejo em nível ambulatorial, o TPO poderá ser realizado em casa,

sob a supervisão de um pediatra. A segunda situação ocorre quando há presença de sintomas de enterocolite ou enteropatia moderada a grave, pois nestes casos o TPO deve ser realizado em ambiente hospitalar (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

De acordo com o Consenso Espanhol das Associações Pediátricas, o TPO a ser realizado em casa, no caso das crianças alimentadas com fórmula infantil, consiste na substituição de uma medida da fórmula hipoalergênica pela mesma quantidade de fórmula infantil a base de proteína do leite de vaca para idade em pelo menos duas refeições. Se após essa troca a criança não apresentar sintomas, a cada dia uma refeição de fórmula especial pode ser substituída por uma de fórmula infantil, até que todas as refeições de fórmula tenham sido substituídas e a reintrodução estar completa. Já em crianças amamentadas, o leite de vaca e os produtos lácteos devem ser introduzidos na dieta da mãe de forma gradativa, começando com uma porção na primeira semana e, se a criança não apresentar sintomas, aumentar progressivamente a quantidade de laticínios. O desenvolvimento de sintomas deve ser monitorado por quatro semanas após a reintrodução de laticínios. Novos alimentos não devem ser introduzidos na dieta enquanto o desafio oral estiver em andamento e, se durante o período de monitoramento surgirem sintomas sugestivos, a ingestão de produtos contendo leite de vaca pela lactante deverá ser interrompida (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

A nível hospitalar, para aquelas crianças cujo risco da introdução da proteína do leite de vaca na alimentação é maior, o Consenso Espanhol das Associações Pediátricas orienta a administração por via oral de três doses contendo de 0,06 a 0,6g de fórmula infantil a base de proteína do leite de vaca por kg peso corporal (não excedendo 10g por dose), com intervalo de 30 a 45 minutos, com a criança internada e depois de estabelecido acesso venoso. O paciente deve então ser observado por quatro horas após a última dose e se apresentar tolerância, o desafio deve continuar em casa com o consumo de 150 a 200 ml de leite ou fórmula de vaca, diariamente, por duas semanas (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

Assim, o protocolo do TPO, principalmente se for duplo cego e controlado por placebo, é o único aceito em pesquisa clínica e científica, sendo considerado o “padrão-ouro” para o diagnóstico da APLV (DUPONT, 2014).

Chamou a atenção um estudo multicêntrico latino-americano que avaliou como são feitos o diagnóstico e o tratamento da APLV por profissionais de saúde de países pertencentes à Sociedade Latino-americana de Gastroenterologia,

Hepatologia e Nutrição Pediátrica, em comparação com as recomendações para diagnóstico e tratamento expressas no consenso e nas diretrizes latino-americanas. Este estudo foi o primeiro a avaliar o conhecimento e a aplicação de tais diretrizes para diagnóstico e tratamento da APLV nestes países. Os resultados mostram grande variedade no gerenciamento da APLV e pouca adesão às diretrizes: uma pequena minoria (17%) seguiam as recomendações de diagnóstico baseadas em evidências de consenso e diretrizes, e 79% estavam familiarizadas com elas (TOCA *et al.*, 2020).

A individualização do tratamento tem se mostrado ser o melhor caminho para evitar a eliminação desnecessária do alimento da dieta. Esta orientação individualizada inclui incentivar à amamentação, auxiliar na escolha da fórmula hipoalergênica e direcionar adequadamente a introdução de alimentos sólidos na dieta do lactente, expandindo assim a oferta de nutrientes (MEYER, 2018a). Destaca-se também nos consensos a importância da orientação nutricional à adequação da dieta para evitar deficiências de crescimento ou nutricionais (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019; SOLÉ *et al.*, 2018). Ainda assim, os dados disponíveis na literatura sugerem que mais estudos são necessários.

2.1.4 Fatores de Risco e História Natural da APLV

Em 2018, o Consenso Brasileiro sobre Alergias Alimentares considerou que apenas a exposição aos alérgenos não determina o aumento global na incidência da doença e que apesar de vários fatores de risco para alergia alimentar terem sido identificados, ainda não está claro quais destes fatores são importantes para a elevação da prevalência de alergia alimentar (SOLÉ *et al.*, 2018). Fatores como estilo de vida ocidental, diversidade do microbioma, a introdução alimentar tardia, baixos níveis de vitamina D na infância, parto cesariano, uso de sabões ou detergentes diário ou mesmo no parto, uso de antibióticos ou inibidores de bomba de prótons e fatores alimentares incluindo dietas pobre em ácidos ômega-3 e ômega-6 ou ricas em produtos de glicação foram relacionados (SMITH *et al.*, 2017).

Há evidências de que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais desempenham um papel importante no desenvolvimento da APLV, embora os mecanismos subjacentes estejam ainda sendo esclarecidos. Também influenciam o

surgimento da AA, o ambiente pré-natal e fatores relacionados à primeira infância (FLOM e SICHERER, 2019).

Dentre os fatores ambientais que se relacionam com o surgimento de AA, os pré-natais são a dieta da gestante (antioxidantes, vitamina D, folato, ácidos graxos poliinsaturados, alterações no microbioma e exposição a fatores externos (como fumaça de cigarro e poluição). Entre os pós-natais associados à criança estão inclusos a estrutura do microbioma do trato gastrointestinal, a exposição a alérgenos e a dieta. Fatores perinatais como idade materna, duração da gestação, número de gestações ou tipo de parto, também podem desempenhar um papel. Todos esses determinantes mencionados podem afetar o desenvolvimento do sistema imunológico do lactente (BENEDÉ *et al.*, 2016).

Um estudo polonês que avaliou os fatores de risco para APLV no primeiro ano de vida encontrou que uma história familiar positiva de alergia, idade avançada dos pais, alto nível de educação da mãe, a prematuridade e o uso de fórmulas para alimentação aumentaram o risco de APLV em lactentes neste período da vida, enquanto ter animais de estimação em casa e um período mais longo de amamentação diminuíram esse risco (SARDECKA *et al.*, 2018). Este estudo não encontrou diferenças significantes entre as formas de APLV mediada e não mediada IgE em relação à maioria das características testadas, mas observou que crianças com APLV mediada por IgE foram amamentadas por um período menor que as com APLV não mediada por IgE.

Mais recentemente, um estudo multicêntrico chinês investigou os fatores de risco para APLV em lactentes com até doze meses. Verificou que alergia alimentar materna, exposição a antibióticos durante a gravidez e a introdução de alimentos complementares com idade inferior a quatro meses foram fatores de risco para APLV enquanto que a amamentação exclusiva e a introdução de alimentos complementares com idade acima de seis meses foram fatores de proteção (ZHANG *et al.*, 2020).

São escassos os dados sobre possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da APLV GI, pois a maioria dos estudos foi realizada em pacientes com alergia mediada por IgE (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019). Mas sabe-se que possui fatores de risco diferentes da APLV mediada por IgE (FLOM e SICHERER, 2019).

A coorte do Assaf Harofeh Medical Center em Israel avaliou os dados que foram extraídos do prontuário médico e do questionário primário aplicado aos pais e

encontrou como fatores de risco para FPIES o tipo de parto cesariano e a religião judaica (KATZ *et al.*, 2011).

Dentre os fatores que podem influenciar o risco de desordens gastrointestinais, especificamente na forma de Enteropatia Eosinofílica, foram identificados herança familiar de AA, estação do nascimento, baixo peso ao nascer, aleitamento materno e alergia a penicilina (ALEXANDER *et al.*, 2014). Infecção na gestação, trabalho de parto prematuro, tipo de parto cesariano, e uso de antibióticos e antiácidos no início da vida também foram catalogados como fatores de risco, enquanto ter um animal de estimação foi observado como fator de proteção (JENSEN *et al.*, 2018).

Apesar de ainda desconhecidos, os mecanismos específicos pelos quais essas e outras exposições no início da vida aumentam ou diminuem o risco, todas afetam o microbioma (ROTHENBERG, 2015) e que a regulação gênica epigenética pode ser alterada por fatores ambientais (PETRUS *et al.*, 2016). Van Neerven e Savelkoul consideraram que susceptibilidade ao desenvolvimento da atopia, bem como sua persistência, parecem estar ligados a diferenças na composição da microbiota, podendo envolver componentes epigenéticos, e que isso poderia explicar o aumento observado na prevalência de AA em todo o mundo (NEERVEN, VAN E SAVELKOUL, 2019).

A microbiota intestinal desempenha um papel crítico na maturação e guia o desenvolvimento do sistema imunológico do hospedeiro (Fulde e Hornef, 2014). De fato, o microbiota intestinal na APLV permanece desconhecida. Berni Canani e colaboradores avaliaram a composição da microbiota intestinal em lactentes afetados por APLV não mediada por IgE e encontraram disbiose intestinal, apesar de este ser ainda um estudo preliminar (BERNI CANANI *et al.*, 2018). Mas o fato é que uma microbiota aberrante pode resultar em alterações nos mecanismos imunológicos reguladores (linfócitos Treg) e culminar em maior susceptibilidade a infecções ou desequilíbrio nos fenômenos de tolerância, induzindo respostas de hipersensibilidade, como as AA (SOLÉ *et al.*, 2018).

Pouco se sabe sobre os fatores genéticos e epigenéticos que influenciam o desenvolvimento das desordens gastrointestinais alérgicas. De modo geral, poucos genes específicos foram conclusivamente associados com AA, deixando sua hereditariedade em grande parte inexplicável (DADON E REIFEN, 2019). Em 2015, Rothenberg reuniu em uma publicação alguns desses fatores e dentre eles, um

polimorfismo que provoca uma super expressão da proteína CCL26, em células epiteliais do esôfago, que codifica eotaxina-3. Esta é uma citocina induzida por IL-13 e aumenta a expressão de eosinófilos e basófilos. A CCL26 é significativamente mais expressa em pacientes com EGID. Rothenberg considerou que a EGID é resultante da união de elementos de suscetibilidade genética interagindo com exposições precoces (ROTHENBERG, 2015).

A epigenética atua como um mediador das influências ambientais na expressão gênica e um modulador do risco de doença associado à variação genética (DADON E REIFEN, 2019). Existem estudos que demonstram mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, que estão associadas à APLV (HONG *et al.*, 2016; PETRUS *et al.*, 2016), mas são ainda estudos iniciais. Vale lembrar que tanto a APLV mediada por IgE como a não mediada por IgE podem se originar de mecanismos de sensibilização similares (KONDILIS-MANGUM e WADE, 2013).

Os estudos sobre os fatores de risco para APLV GI são escassos e considerados insuficientes para apoiar qualquer tipo de intervenção preventiva contra esta doença (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019). Mas os estudos epigenéticos parecem ter potencial de lançar uma luz para o entendimento desta e de outras AA, bem como suas implicações epidemiológicas (DADON E REIFEN, 2019).

A história natural do APLV é única. Surge geralmente nos primeiros doze meses de vida, sua resolução é comum e ocorre com a idade, o que em contrapartida dificulta as estimativas de prevalência, o próprio conhecimento da doença e suas implicações para a saúde. Além disso, o diagnóstico impreciso e a falta de conhecimento sobre a resolução da doença, que podem ocorrer pelas dificuldades de aplicação do TPO, podem levar à exclusão desnecessária do leite de vaca com subsequentes implicações nutricionais e de crescimento (FLOM e SICHERER, 2019; MEYER, 2018b).

Apesar das dificuldades decorrentes do método diagnóstico, a evolução da APLV GI é atualmente compreendida permitindo protocolos de tratamento em todo o mundo (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019; FIOCCHI *et al.*, 2010; KOLETZKO *et al.*, 2012; SOLÉ *et al.*, 2018; VENTER *et al.*, 2013). Os casos de FPIES provocados por proteína do leite de vaca têm início na primeira infância, ainda nos primeiros três meses de vida, geralmente até quatro semanas após a introdução da fórmula infantil. Mas, quando ocorre exposição tardia o início da doença é também postergado. Já Proctocolite Alérgica é uma condição transitória benigna que,

normalmente, também começa nos primeiros meses de vida (NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2015).

A taxa de resolução da APLV não mediada por IgE parece ser mais rápida que a da APLV mediada por IgE (FLOM e SICHERER, 2019). Os casos de Enteropatia se resolvem clinicamente na maioria das crianças entre um e dois anos de idade. Já a Proctocolite Alérgica e a forma mais grave, a síndrome de enterocolite, desaparecem até os três anos de idade (NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2015). No estudo israelense já citado, a resolução da síndrome de enterocolite ocorreu até os três anos de idade em 90% dos casos (KATZ *et al.*, 2011).

O estudo EuroPrevall mostrou que 100% dos pacientes com APLV não mediada por IgE desenvolveram tolerância em até um ano após o diagnóstico, enquanto que 57% dos que tinham APLV mediada por IgE desenvolveram tolerância neste mesmo tempo, retratando que esta doença possui bom prognóstico (SCHOEMAKER *et al.*, 2015) e este é ainda melhor no tipo de alergia não mediada por IgE.

Tal persistência ou resolução da APLV GI só pode ser observada por testagem, a qual envolve a reintrodução gradual da proteína do leite de vaca sob supervisão médica. A tolerância deve ser avaliada em intervalos regulares de acordo com as características clínicas e a gravidade das manifestações em desafios anteriores (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

Alguns casos de Síndrome de Enterocolite, com testagem para IgE específica positiva, podem ter curso prolongado e, eventualmente, passar a apresentar reações agudas e, embora a maioria dos casos de APLV GI mantenha uma apresentação clínica característica, aproximadamente 35% de pacientes também exibem manifestações características da alergia mediada por IgE (CAUBET *et al.*, 2014).

Como é possível observar, a APLV GI tem uma evolução única, sua classificação e tratamento dependerão da apresentação dos sintomas e os tipos de apresentação da APLV GI têm idades de aparecimento e evoluções diferentes, parecendo apresentarem também diferentes taxas de prevalência (MEYER, ROSAN *et al.*, 2019).

2.2. CRESCIMENTO

O crescimento, assim como o desenvolvimento, saudável de lactentes e crianças pequenas é extremamente importante para que as crianças possam atingir seu potencial físico e mental, podendo ter implicações importantes para a vida adulta (ONIS, DE *et al.*, 2018). São os insultos que ocorrem nos primeiros 1.000 dias após a concepção os responsáveis pela maioria dos casos de crescimento prejudicado (BLACK *et al.*, 2013) e que levam a prejuízos permanentes (VICTORA *et al.*, 2008). Assim, o crescimento durante o período gestacional e nos primeiros vinte e quatro meses de vida, compõem a “janela de oportunidade” para promover o crescimento e desenvolvimento saudáveis e prevenir, na vida adulta, o nanismo e os outros resultados relacionados (ONIS, 2017).

O crescimento é reconhecido em todo o mundo como o melhor indicador global de bem-estar físico para este grupo populacional, estando intimamente ligados a fatores que refletem o padrão geral de vida que inclui necessidades básicas, como acesso a comida, moradia e assistência médica (ONIS, DE *et al.*, 2018). O atraso no crescimento é, então, considerado um indicador que reflete a qualidade da dieta, questões do ambiente, de cuidados e o acesso a serviços de saúde (BRANCA E FERRARI, 2002).

O crescimento linear é controlado por mecanismos genéticos, fisiológicos e de sinalização molecular mediados por substâncias endócrinas, parácrinas e autócrinas que são dependentes de nutrientes. Também participa deste processo a adequação do sono por sua influência na secreção do hormônio do crescimento (MILLWARD, 2017). Ele pode ser afetado por fatores ambientais durante todo o período de crescimento, mas principalmente no período intrauterino e nos primeiros dois anos de vida, levando a uma baixa estatura na vida adulta (VICTORA *et al.*, 2008).

Internacionalmente se reconhece que práticas alimentares (do ponto de vista quantitativo e qualitativo) e infecções, ou mais frequentemente a combinação dos dois, são fatores que mais afetam o crescimento físico e o desenvolvimento das crianças (WHO, 1995). Em termos populacionais, o crescimento infantil é intimamente ligado a fatores que dizem respeito ao padrão geral de uma população (ONIS, 2017), e assim, os determinantes do crescimento passam por fatores socioeconômicos e políticos que, por sua vez, implicam na distribuição de alimentos, em sua qualidade nutricional, na ocorrência de doenças e no acesso ao cuidado

médico. Todos esses têm participação nos processos de retardo do crescimento (BLACK *et al.*, 2013).

Estimativas do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), OMS e Banco Mundial revelam que em 2016, apesar do declínio na taxa mundial observada, o nanismo afetava em torno de 22,9% ou 154,8 milhões de crianças com menos de cinco anos em todo o mundo. Na América do Sul especificamente, este valor também se mostrou em declínio e, em 2016, representava 9,5% das crianças na mesma faixa de idade. Em algumas regiões, este dado chegou a mais de 30% (UNICEF, WHO e WORLD BANK GROUP, 2017).

No sentido de reduzir estes números, intervenções de estímulo à educação, ao desenvolvimento e nutrição infantil têm sido avaliadas e sugeridas por apresentarem efeitos promissores no desenvolvimento infantil. Programas voltados à segurança alimentar, de incentivo a agricultura familiar, educação e empoderamento das mães em apoio a sua própria saúde e a capacidade de cuidar de seus filhos, programas de saneamento para reduzir infecções e de proteção social para aumentar o poder de compra e o acesso a serviços, podem ajudar a criar um ambiente estimulante no qual as crianças pequenas podem crescer e se desenvolver em todo o seu potencial (RUEL e ALDERMAN, 2013).

2.2.1 Crescimento fetal

O crescimento fetal normal reflete à interação entre o potencial de crescimento geneticamente pré-determinado e a saúde fetal, placentária e maternal. Estando relacionado a diversos fatores, entre eles, fatores étnicos, constitucionais, genéticos, nutricionais, uteroplacentários (NARDOZZA *et al.*, 2017).

O crescimento fetal é relativamente mais sensível às condições no ambiente materno que mesmo a fatores genéticos, sendo então determinado principalmente pela fisiologia materna e função placentária e profundamente afetado por mudanças inclusive transitórias no ambiente materno. O conjunto de processos pelos quais os fatores maternos e uteroplacentários agem para determinar o crescimento do feto, passam pela disponibilidade de nutrientes e por estímulos metabólicos e hormonais para crescer (GLUCKMAN E HANSON, 2004).

A disponibilidade de nutrientes para o feto resulta de vários elementos. Isso inclui as inter-relações entre a ingestão materna de alimentos, a disponibilidade de

nutrientes na circulação materna e a capacidade da placenta de transportar com eficiência substratos para a circulação fetal (BELKACEMI *et al.*, 2010).

A nutrição dos pais influencia o feto antes mesmo da fecundação. Evidências crescentes sugerem que a dieta desempenha um papel importante na fertilidade humana (CHAVARRO, CARDOZO E AFEICHE, 2015). O óvulo tem o papel de suprir as necessidades energéticas para a multiplicação celular após a fecundação e sua reserva nutricional é determinante para disponibilidade de nutrientes para iniciar o desenvolvimento embrionário (PURCELL E MOLEY, 2009).

A placenta é o órgão através do qual gases, nutrientes e resíduos são trocados entre a mãe e o feto. Seu tamanho, estrutura morfológica e sua capacidade de transferir nutrientes estão associados ao processo de crescimento e desenvolvimento intrauterino. Durante a gravidez normal, este órgão sofre várias alterações fisiológicas, reguladas por fatores angiogênicos, hormônios e genes relacionados a nutrientes, para maximizar a eficiência de uma demanda cada vez maior por nutrientes. Hormônios nos compartimentos materno, placentário e fetal como glicocorticoides, fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e leptina têm importantes papéis reguladores no desenvolvimento fetal e na homeostase (BELKACEMI *et al.*, 2010).

Sendo assim, a nutrição subótima materna durante a gravidez resulta em Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) (BELKACEMI *et al.*, 2010) e tem por consequência a falha do feto em atingir seu potencial de crescimento, evento este que é chamado de Restrição do Crescimento Fetal (RCF) (HALIMEH, MELCHIORRE e THILAGANATHAN, 2019) e que pode culminar em recém-nascidos com Baixo Peso ao Nascer (BPN) (BELKACEMI *et al.*, 2010). Deve-se observar que RCIU, RCF e BPN não são expressões sinônimas, mas sim fenômenos relacionados.

A RCF ocorre em cerca de 5 a 10% das gestações, é a segunda principal causa de mortalidade perinatal, responsável por 30% dos lactentes natimortos e é também a causa mais comum de partos prematuros e asfixia intraparto (NARDOZZA *et al.*, 2017), além de encefalopatia isquêmica hipóxica e paralisia cerebral (HALIMEH, MELCHIORRE e THILAGANATHAN, 2019). Atualmente, não existe um padrão-ouro para o diagnóstico de RCF (NARDOZZA *et al.*, 2017).

Dentre os fatores causais relacionados à RCF, temos: anormalidades cromossômicas, particularmente as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21;

mutações genéticas como a mutação no gene do receptor de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1); erros inato do metabolismo; gestações múltiplas, infecções intrauterinas, particularmente as causadas por *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus e os vírus da rubéola e da varicela. Fatores maternos como uso de drogas, doenças clínicas (tal como doença hipertensiva na gestação) e desordens nutricionais, além estresse e depressão também estão relacionados com a RCF (NARDOZZA *et al.*, 2017). Mas o comprometimento da função placentária é a principal fator responsável pela RCF e sua etiologia está inter-relacionada com todos os outros fatores descritos (GLUCKMAN e HANSON, 2004; NARDOZZA *et al.*, 2017).

A RCF pode influenciar o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis de causas endócrinas e metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, na idade adulta (MERICQ *et al.*, 2017). Em 2001, com base em observações epidemiológicas, Halles e Barker propuseram a “Hipótese do Fenótipo Poupador” segundo a qual deficiências nutricionais no ambiente materno resulta em alterações metabólicas e restrição do crescimento fetal por meio de “economia” de substrato energético, e assim, apresentarão fenótipos condizentes a essa adaptação que seriam baixo peso ao nascer e disfunções da síndrome metabólica, especialmente o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (HALES e BARKER, 2001). Suas observações sobre programação fetal foram fortalecidas ao longo do tempo por muitos estudos experimentais, epidemiológicos e animais (VAAG *et al.*, 2012).

Mudanças maternas durante a gravidez, como alterações nas concentrações de glicose plasmática e na pressão arterial, também modulam o crescimento fetal. Estas mudanças são em parte determinadas pelo genótipo da mãe e contribuem para um risco aumentado de doença na prole por herança genética e programação intrauterina (MERICQ *et al.*, 2017).

Assim sendo, quando a gestante tem sobrepeso ou obesidade, o feto é mais susceptível a padrões de crescimento aumentado que pode resultar em macrossomia e assim, em complicações associadas ao parto de bebês grandes para a idade gestacional. Os processos epigenéticos associados ao excesso de peso na mãe tem efeitos cruciais na determinação da saúde do indivíduo em todas as fases da vida (TENENBAUM-GAVISH E HOD, 2013).

O estado hiperglicêmico da mãe obesa já foi considerado o principal contribuinte na transmissão do efeito da obesidade ao feto em desenvolvimento.

Mas já são reconhecidos outros parâmetros maternos associados à obesidade ou supernutrição durante a gravidez também envolvidos, incluindo hiperglicemia e hipertrigliceridemia, além de alterações no meio endócrino (níveis aumentados de insulina, andrógenos e leptina) e do próprio estado inflamatório crônico típico da obesidade, que altera na homeostase de citocinas e adipocinas (TENENBAUM-GAVISH E HOD, 2013).

As adipocinas são citocinas pró-inflamatórias oriundas do tecido adiposo. Dentre elas temos a adiponectina que é importante para a sensibilidade à insulina e que, na gestação, influencia a transferência placentária de nutrientes estimulados pela insulina na placenta. Gestantes obesas apresentam baixos níveis séricos de adiponectina e, por sua vez, esta situação está associada ao aumento do crescimento fetal. Ou seja, a adiponectina materna sérica está inversamente correlacionada com o crescimento do feto (AYE, POWELL e JANSSON, 2013).

O efeito maléfico da obesidade materna no crescimento e desenvolvimento embrionário/fetal é profundo. Modificações ocorridas no ambiente intrauterino provocam alterações permanentes no hipotálamo, nas células das ilhotas pancreáticas, no tecido adiposo e em outros mecanismos de regulação do peso corporal dos descendentes (TENENBAUM-GAVISH E HOD, 2013). Há evidências fornecidas pela literatura de que a obesidade materna tem como efeito nos filhos o aumento dos riscos de obesidade, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, DM2 e asma. Podendo também levar a pior desempenho cognitivo e aumento do risco de distúrbios do desenvolvimento neurológico, como paralisia cerebral. Outras evidências sugerem possíveis relações com doenças imunológicas e infecciosas (GODFREY *et al.*, 2017).

O envolvimento do estado nutricional da gestante no crescimento fetal é uma área de conhecimento com ainda muitas questões a serem respondidas, principalmente no que diz respeito ao envolvimento dos micronutrientes neste processo e ainda o efeito da falta ou do excesso desses no período gestacional. Tomando como exemplo o ácido fólico, nutriente cuja deficiência está comprovadamente envolvida com defeito na formação do tubo neural. Emergem estudos agora apontando para o efeito do seu consumo excessivo como fator de risco para baixo peso para idade gestacional (NAVARRETE-MUÑOZ *et al.*, 2019).

Em suma, o ambiente materno no desenvolvimento do feto tem um papel importante na programação fenotípica, afetando a saúde do indivíduo mais tarde na

vida. Em adição, a educação materna está associada à melhor assistência à criança em termos de saúde e nutrição, maior possibilidade de acesso a intervenções profissionais e, dessa forma, menor chance de crescimento (BLACK *et al.*, 2013).

2.2.2 Crescimento na primeira infância

Sabe-se que o crescimento é condicionado por fatores genéticos, mas também é fortemente influenciado por condições ambientais, principalmente os que se refere às questões de nutrição e de doenças (ZEFERINO *et al.*, 2003). Há fortes evidências de que o potencial genético de crescimento linear se expressa tão quanto mais saudáveis forem as condições de nutrição durante a gestação e os primeiros dois anos de vida (GARZA *et al.*, 2013).

No período neonatal, a dinâmica do crescimento é marcada por perda inicial de peso, seguida pela recuperação do peso de nascimento. A intensidade e duração destas duas fases são inversamente relacionadas à idade gestacional, peso de nascimento e gravidade do estado de saúde e desenvolvimento do recém-nascido (RUGOLO, 2005). Ou seja, quando as circunstâncias não são favoráveis ao crescimento neste período, o resultado é o recém-nascido com baixo peso e este tende a ter um crescimento acelerado de recuperação. Essas variáveis taxas de crescimento geralmente compensam a RCU fetal e, aos dois anos de idade, o crescimento geralmente segue a trajetória genética (ONG *et al.*, 2000).

Quando crianças sofrem flutuações de peso no início da vida, (crescimento de recuperação após atraso no crescimento fetal ou neonatal), independentemente do excesso de peso mais tarde, esta flutuação é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas (DULLOO, JACQUET e MONTANI, 2002). Como DM2 e doença cardiovascular (DCV) que se originam por plasticidade do desenvolvimento (BARKER, 2004). Este fenômeno é conhecido como "hipótese de origem desenvolvimentista da saúde e da doença " (DOHAD).

O BPN por si só não aumenta o risco de doenças metabólicas, mas sim o crescimento rápido de recuperação, ou *catch-up growth*, que ocorre em recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) (IBÁÑEZ *et al.*, 2006; ONG *et al.*, 2000). O *catch-up growth* é um evento que depende em parte da extensão do atraso maturacional que prolonga o período de crescimento (VICTORA *et al.*, 2008).

Uma revisão sistemática analisou a associação de baixo peso ao nascer (BPN) e a trajetória de crescimento pós-natal com DCV e concluiu que o rápido crescimento pós-natal de recém-nascidos com BPN como o fator mais importante que o baixo peso isoladamente nas DCV e seus fatores de risco (KELISHADI *et al.*, 2015), fortalecendo a hipótese. Hoje é amplamente aceito que não só o ambiente intrauterino, mas também o crescimento no início da vida pode influenciar o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (MERICQ *et al.*, 2017).

Os primeiros estudos sobre nutrição e crescimento direcionavam a maior parte da atenção para os desfechos negativos associadas ao consumo inadequado de energia de proteínas, mas é crescente o reconhecimento do importante papel que as deficiências de micronutrientes desempenham no crescimento e desenvolvimento das crianças (BLACK *et al.*, 2013). De importância bem definida e destacada, temos a vitamina D (ROTH *et al.*, 2018; TOKO *et al.*, 2016) e o cálcio (MUNNS *et al.*, 2016; SAGGESE *et al.*, 2018). Outros, como o ferro, em situações de anemia, e o zinco têm sido relacionados ao crescimento no período intrauterino (BLACK *et al.*, 2013; IMDAD e BHUTTA, 2011). Mais recentemente, vem sendo estudado o papel do magnésio. Um estudo de acompanhamento de lactentes saudáveis após o nascimento encontrou uma associação positiva entre o consumo de magnésio no primeiro ano de vida e o crescimento linear (DAS *et al.*, 2020).

Já foi estabelecido no meio científico que, em níveis severos de deficiência protéico-energética, o crescimento linear sofre grande retardo e as reservas corporais são usadas como fontes de energia e proteína para manter as funções vitais. No entanto, em estágios menos severos, pode haver simplesmente uma redução menos brusca da taxa de crescimento linear (BLACK *et al.*, 2013).

O nanismo é a condição que reflete a falha no processo em atingir o potencial de crescimento linear, estando relacionado a condições inadequadas de alimentação desde o início da vida e se estendendo por um longo período (FRONGILLO, ONIS e HANSON, 1997; UNICEF, WHO e WORLD BANK GROUP, 2017).

Durante a infância, ter o crescimento prejudicado também pode afetar o desenvolvimento cognitivo e psicológico. O crescimento de crianças até os dois anos de idade é também um forte preditor de desempenho cognitivo e saúde na idade adulta, e o atrapalho do crescimento neste período pode gerar consequências em termos de tamanho corporal, desempenho no trabalho, desempenho reprodutivo e doenças crônicas. Tais danos são irreversíveis e podem incluir ainda menores níveis

de escolarização e rendas na vida adulta, além de filhos menores (VICTORA *et al.*, 2008). Este último corresponde ao efeito Inter geracional, já bem documentado pela literatura, e cujo possíveis mecanismos que o explica incluem, entre outros, efeitos epigenéticos, de programação e de alterações metabólicas (MARTORELL e ZONGRONE, 2012).

Hoje, o crescimento linear atrofiado ou nanismo é considerado o principal indicador de desnutrição infantil, tendo importantes consequências para a saúde e o desenvolvimento e mostrando-se altamente prevalente em todas as regiões em desenvolvimento do mundo (BLACK *et al.*, 2013). Em termos populacionais, altas taxas de nanismo estão relacionadas a más condições socioeconômicas e, uma redução dessa taxa geralmente é indicativo de melhorias nestas condições, em uma mesma população (FRONGILLO, ONIS e HANSON, 1997).

Populações com histórico de baixo crescimento têm capacidade para responder de forma positiva e acelerada quando passam a viver em circunstâncias favoráveis ao crescimento normal, como ocorre nos países em desenvolvimento, pois o potencial genético de crescimento linear pode se expressar (GARZA *et al.*, 2013). Em outras palavras, aumentos transgeracionais no comprimento são alcançados se as mulheres em idade reprodutiva tiverem saúde e nutrição adequadas e seus filhos receberem amamentação e alimentação complementar adequadas, além de acesso a cuidados de saúde também adequados (ONIS, 2017).

Além das questões relativas à disponibilidade de alimentos e à qualidade destes, para o crescimento adequado no início da vida também se fazem importantes os fatores relacionados à ocorrência de infecções neste período (VICTORA *et al.*, 2008). As doenças infecciosas da infância são um problema de saúde pública em regiões em desenvolvimento e há evidências de que estão ligadas a uma redução da velocidade de crescimento e, conseqüentemente, afetando o crescimento linear de crianças (CHECKLEY *et al.*, 2008; MARTORELL *et al.*, 2005; STEPHENSEN, 1999), inclusive no Brasil (DEBOER *et al.*, 2017).

Alguns autores, tentando explicar a complexa relação entre infecção, estado nutricional e crescimento linear nestas crianças susceptíveis, vêm mostrando que, endogenamente, em resposta à presença de concentrações aumentadas de biomarcadores inflamatórios, há uma diminuição das concentrações de fatores de crescimento anabólicos. Seus resultados são consistentes com a hipótese de que a

inflamação suprime vias endócrinas de crescimento (DEBOER *et al.*, 2017; SYED *et al.*, 2018).

Enquanto a prevalência no déficit de crescimento linear de crianças menores de cinco anos diminuiu, a de excesso de peso materno teve um aumento constante, desde 1980. Sobrepeso e obesidade maternos resultam em aumento da morbidade materna e mortalidade infantil, e excesso de peso na infância está se tornando um colaborador cada vez mais importante para a obesidade, diabetes e outras doenças não transmissíveis na vida adulta, (BLACK *et al.*, 2013). O UNICEF, OMS e o Banco Mundial (2017) estimou que a prevalência de excesso de peso entre as crianças menores de cinco anos aumentou de 5% para 7,7% , no período entre 2000 e 2016.

Este cenário configura o que se chama de “transição nutricional”, fenômeno no qual ocorre uma inversão nos padrões de distribuição dos problemas nutricionais e doenças atribuídas relacionadas, de uma dada população no tempo, atribuídas a mudanças no cenário socioeconômico desta mesma população, que em geral, é uma passagem da desnutrição para a obesidade (KAC e VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2003). Os dados do UNICEF, OMS e do Banco Mundial (2017) confirmam que este fenômeno continua ocorrendo, mas os dados que refletem crescimento abaixo do ideal se mostram ainda muito preocupantes.

Outra questão não menos importante, que se evidenciou com a transição nutricional, e que deve ser considerada é a chamada “fome oculta” que ocorre quando há inadequação do consumo de micronutrientes. Em países em desenvolvimento, algumas circunstâncias podem levar ao baixo consumo de micronutrientes pela dieta. Geralmente, ocorre a baixa ingestão de mais de um nutriente simultaneamente, pois os alimentos fontes são os mesmos e, assim, em populações onde a principal razão para a deficiência de ferro é a baixa disponibilidade de ferro da dieta, também existe um risco para o status marginal de zinco e possivelmente baixa ingestão de cálcio. Em áreas predominantemente rurais de países de baixa renda a dieta é baseada em cereais, que representam de 60 a 70% da ingestão total de energia e inclui cerca de 12% de proteínas, a maioria das quais são proteínas vegetais. A densidade de micronutrientes dessas dietas é baixa e o alto conteúdo de fitato prejudica a absorção de micronutrientes, resultando em um alto risco de inadequação. Em períodos de maior necessidade, o risco de agravos que decorrem da “fome oculta” é ainda maior (BRANCA e FERRARI, 2002).

O tipo de alimentação no início da vida também pode influenciar as trajetórias de crescimento. Uma revisão brasileira concluiu que os lactentes exclusivamente amamentados apresentam crescimento diferente daqueles lactentes alimentados com fórmula. Observou que a perda de peso que ocorre nos primeiros quatro dias de vida (que se deve mais à perda de massa gorda do que à de massa magra e água corporal) é geralmente menor em lactentes amamentados exclusivamente, e que o tempo de recuperação do peso ao nascer pode ser maior nesses lactentes. Observou ainda que os lactentes alimentados com fórmula ganham peso e aumentam seu IMC mais rapidamente nos primeiros três a seis meses de vida do que os lactentes em aleitamento materno exclusivo ou predominante, devido a um aumento progressivo da massa magra (GIUGLIANI, 2019).

Atualmente, vem sendo bastante estudado a influência da composição da microbiota humana no crescimento nos primeiros mil dias de vida. Estudos sugerem que a relação da microbiota com as vias endócrina, imunológica e metabólica indicam uma interdependência regulatória estreita entre crescimento, desenvolvimento e microbiota. Esta microbiota está relacionada com a regulação da atividade do eixo somatotrópico para estimular o crescimento no início da vida; desempenha um papel importante na nutrição e no metabolismo, afetando assim a digestão, absorção e armazenamento de energia; e contribui para proteção da mucosa intestinal. Na disbiose ocorre permeabilidade intestinal aumentada, alteração das respostas imunes, inflamação sistêmica crônica de baixo grau, morbidade infecciosa e diarreia. Cada uma destas vias pode prejudicar as trajetórias de crescimento (ROBERTSON *et al.*, 2019).

Em 2014, foi publicado um estudo apresentando uma associação entre imaturidade da microbiota e desnutrição grave, de acordo com as referências de peso/idade da OMS, em crianças menores de dois anos. Este estudo concluiu que a desnutrição aguda grave em crianças se associa a uma imaturidade relativamente significativa da microbiota, e que esta é apenas parcialmente melhorada após intervenções nutricionais. A imaturidade também se mostrou nas formas menos graves de desnutrição e se correlacionou com as medidas antropométricas (SUBRAMANIAN *et al.*, 2014).

2.2.3 Avaliação do crescimento

2.2.3.1 Avaliação do crescimento fetal

O peso ao nascer é a medida mais utilizada para diagnosticar o crescimento fetal (ONIS, 2017). Ele é influenciado principalmente pelo estado nutricional materno e por questões placentárias que implicam na capacidade de transferência de nutrientes para o feto (BELKACEMI *et al.*, 2010).

Há uma relação inversa entre saúde do indivíduo e o seu peso ao nascer nos dois extremos da curva de peso ao nascer (TENENBAUM-GAVISH e HOD, 2013). Em uma ponta da curva, está o limite inferior de peso ao nascer abaixo do qual o neonato é considerado com baixo Peso ao Nascer (BPN) e passa a se incluir no grupo de risco para as consequências relacionadas a este fenótipo (BELKACEMI *et al.*, 2010).

Na outra ponta, o limite superior da curva (4000g) a partir deste ponto o recém-nascido é considerado macrossômico (WHO, 1995) e susceptível a desfechos relacionados ao excesso de peso ao nascer já discutidos anteriormente.

O diagnóstico de BPN baseia-se nos dados antropométricos ao nascimento que inclui Peso (P), Comprimento (C) e Perímetro Cefálico (PC). Mas, universalmente, são classificadas com BPN os recém-nascidos que apresentam peso abaixo do percentil 10, ou do percentil 3, ou abaixo de -2 desvios das curvas padrões de crescimento (CLAYTON *et al.*, 2007). De acordo com a OMS, as crianças que nascem com peso abaixo de 2500g, podem ser classificadas como baixo peso, ou seja, podem ter sofrido restrição do crescimento fetal (WHO, 2006a). As situações mais graves de BPN são definidas como Muito Baixo Peso ao Nascer, e tem como ponto de corte o peso ao nascer menor que 1500g, e peso ao nascer extremamente baixo (<1.000 g) (WHO, 1995).

A classificação de baixo peso ao nascer da OMS (2006) é mais bem indicada nas situações em que não se sabe ou não se tem certeza sobre o tempo de gestação. Todavia, diante de dificuldades em medir o potencial de crescimento fetal, o BPN é universalmente usado como proxy para avaliar a restrição de crescimento fetal secundário à disfunção placentária (HALIMEH, MELCHIORRE e THILAGANATHAN, 2019).

O ponto de corte de 2500g seleciona um grupo heterogêneo composto por neonatos nascidos à termo e prematuros (<37 semanas de gestação), assim como diversos fenótipos populacionais. Logo, tem sido cada vez mais aceito que BPN é um termo inadequado porque a definição tradicional (peso ao nascer <2500g) falha em explicar a idade gestacional ao nascer ou em reconhecer que a BPN é uma síndrome complexa com múltiplas etiologias e não um único fenótipo (HALIMEH, MELCHIORRE e THILAGANATHAN, 2019; LEE *et al.*, 2013).

O tamanho do corpo fetal e neonatal e a idade gestacional ao nascimento precisam, então, ser avaliados com metodologia mais precisa e detalhada. Dados emergentes mostram que se faz necessária a avaliação conjunta de características maternas, tamanho fetal, biomarcadores placentários e índices Doppler (ultrassom em série em gestações de alto risco) para avaliar o bem-estar fetal (HALIMEH, MELCHIORRE e THILAGANATHAN, 2019). Mas isso continua sendo um desafio diante das dificuldades de recursos para o atendimento pré-natal em muitas partes do mundo (ONIS, 2017).

Outro índice utilizado para identificar a condição nutricional ao nascimento é a adequação do peso para a idade gestacional. Para a classificação do peso ao nascer de recém-nascidos de diferentes idades gestacionais recomenda-se a utilização de curvas de crescimento intrauterino e/ou neonatal (TENÓRIO *et al.*, 2019).

Em 1996, foram publicadas as primeiras curvas de crescimento fetal baseada na população americana, cuja amostra incluiu mais de três milhões de nascidos vivos de gestação não gemelar de gestantes americanas de diferentes etnias (ALEXANDER *et al.*, 1996). Mas em 2010 novas curvas baseadas em dados dos estados Unidos foram publicadas. Desta vez, a amostra não foi tão representativa, mas incluiu dados de peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico, considerando a idade gestacional (IG) estimada por obstetra a partir de história obstétrica, exames obstétricos, ultrassonografia pré-natal e exames físicos pós-natais (OLSEN *et al.*, 2010).

Os gráficos de crescimento de Fenton & Kim são uma atualização do gráfico de crescimento Fenton de 2003, para recém-nascidos pré-termos, desenvolvidas a partir de uma metanálise com amostra representativa de estudos realizados em seis países desenvolvidos. A curva foi considerada pelos autores como aplicável a lactentes prematuros em países desenvolvidos e em desenvolvimento, pois uma vez

que os dados foram selecionados de países desenvolvidos, minimizou-se a influência de circunstâncias que poderiam prejudicar para o crescimento (FENTON e KIM, 2013). Esta é a referência mais utilizada no Brasil atualmente (TENÓRIO *et al.*, 2019).

Pouco tempo atrás, foram publicadas as chamadas curvas INTERGROWTH-21st (*International Fetal and New Born Growth Consortium for the 21st Century*), um padrão de referência internacional para peso, comprimento e perímetro cefálico do recém-nascido por idade gestacional e sexo, desenvolvidas a partir de um estudo populacional e multicêntrico, realizado em oito cidades de diferentes países e grupos étnicos, incluindo Pelotas no Brasil, e cujo objetivo principal do projeto era estudar o crescimento, a saúde, a nutrição e o desenvolvimento neurológico desde o período gestacional até os 2 anos de idade (VILLAR *et al.*, 2014).

O desenho do estudo que as originou faz delas referência na qual populações distintas podem ser avaliadas e comparadas, apesar de estas curvas serem baseadas em dados populacionais muito específicos o que dificulta a comparação por diferentes populações (TENÓRIO *et al.*, 2019).

A classificação antropométrica de recém-nascidos é feita com base na distribuição do peso ao nascer para a idade gestacional, segundo curvas de crescimento fetal e definições de Pequenos para Idade Gestacional (PIG) e Grande para Idade Gestacional (GIG) já são comumente usados para definir grupos de alto risco de lactentes (OLSEN *et al.*, 2010).

Em 1995, o comitê de especialistas da OMS referenciou que lactentes abaixo do 10º percentil de uma população de referência para o peso ao nascer, considerando a idade gestacional e gênero, devem ser classificados como PIG (WHO, 1995). Atualmente, a OMS recomenda que as curvas baseadas na população do estudo INTERGROWTH-21st sejam utilizadas como referência, usando os mesmos pontos de corte (TENÓRIO *et al.*, 2018; VILLAR *et al.*, 2014).

As curvas padrões do INTERGROWTH-21st complementam as curvas de crescimento de crianças da OMS de 1995 supracitadas (KALE *et al.*, 2018) e, de acordo com os padrões internacionais que agora referenciam as novas curvas do INTERGROWTH-21st, além do ponto de corte para PIG, pesquisadores consideram para fins de estudo as classificações de GIG como sendo os lactentes nascidos com peso acima do percentil 90 e os lactentes classificados como Adequados para a

Idade Gestacional (AIG) aqueles cujo os pesos se encaixam entre os percentis 10 e 90, de acordo com o sexo (KALE *et al.*, 2018; TENÓRIO *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que, dependendo da curva de crescimento fetal utilizada, a prevalência de RCF pode variar acentuadamente (ALEXANDER *et al.*, 1996). No Brasil, ainda não há uma recomendação sobre a curva de crescimento a ser utilizada na avaliação do recém-nascido (TENÓRIO *et al.*, 2019), mas as curvas do INTERGROWTH-21st são consideradas as que mais se adequam à população brasileira (TENÓRIO *et al.*, 2018).

A definição da OMS de PIG sempre foi uma medida *proxy* geralmente aceita da RCU (WHO, 1995). Mas é importante notar que nem todos os recém-nascidos PIG são sinônimos de RCIU. Alguns recém-nascidos PIG podem meramente representar a ponta inferior da curva de distribuição normal do crescimento fetal. E em casos individuais, geralmente é muito difícil determinar se um peso ao nascer observado como baixo para a idade gestacional é o resultado de uma verdadeira RCU ou representa um recém-nascido com baixo potencial genético para crescimento (ONIS, 2017).

Portanto, a escolha do ponto de corte pode afetar tanto a sensibilidade (proporção de recém-nascidos PIG entre os que têm RCIU) quanto a especificidade (proporção de recém-nascidos AIG entre os que não têm RCIU) da curva de crescimento (MERICQ *et al.*, 2017). Em 2007, em uma declaração de consenso, as Sociedades Internacionais de Endocrinologia Pediátrica e a Sociedade de Pesquisa de Hormônios do Crescimento já haviam definido PIG como um peso ao nascer e/ou comprimento ao nascer, pelo menos dois Desvios Padrões (DP) abaixo da média para a Idade Gestacional e recomendaram que PIG não fosse usada como sinônimo de RCIU (CLAYTON *et al.*, 2007).

2.2.3.2 Avaliação do crescimento nos primeiros dois anos de vida

A OMS considera o crescimento infantil como sendo o melhor indicador global de bem-estar físico de crianças (WHO, 1995). Em todo o mundo, um grande número de referências nacionais de crescimento está disponível. A maioria deles é baseada em dados transversais locais, frequentemente em populações com baixa taxa de amamentação. Mas o uso de diferentes referências de crescimento resulta em diferentes definições de baixo peso, sobrepeso e obesidade (TURCK *et al.*, 2013).

Em 2006, a OMS divulgou curvas de crescimento que são padrões de referência, desde o nascimento até os cinco anos de idade. As curvas de referência da OMS (2006) foram criadas a partir do acompanhamento de crianças de seis países de diferentes continentes: Brasil (Pelotas, Rio Grande do Sul), Estados Unidos (Davis, Califórnia), Noruega (Oslo), Omã (Muscat), Gana (Accra) e Índia (Nova Delhi) (GIUGLIANI, 2019). Estas crianças viviam sob condições ambientais ideais, ou seja, em ambientes que minimizavam as restrições ao crescimento, como dietas ruins e infecções, e cujas mães seguiram práticas saudáveis, como amamentar seus filhos e não fumar durante e após a gravidez (WHO, 2006b). Estes padrões descrevem o crescimento ideal ou “normal” de crianças amamentadas, fornecendo uma ferramenta para monitorar o crescimento na primeira infância em populações etnicamente diversas e valiosa para pesquisa e comparação entre países (TURCK *et al.*, 2013).

Para se fazer a avaliação antropométrica em crianças, existem três índices: peso para a idade (P/I), peso para altura (P/A) e altura para a idade (A/I) (ONIS, 2017; ZEFERINO *et al.*, 2003). A leitura e interpretação desses índices deve ser feita com base em curvas de crescimento de referência como as da OMS (WHO, 2006b).

P/A e A/I são indicadores importantes que permitem distinguir crianças com sobrepeso ou desnutrição, e se o processo de desnutrição é recente ou vem ocorrendo a um período maior, permitindo e direcionando intervenções adequadas em cada situação. O indicador P/I ainda é comumente usado, mas dados biológicos são ainda necessários para permitir separar os déficits ou excessos relacionados ao peso e à altura (ONIS, 2017).

Em termos de excesso de peso, o índice preferido para se mensurar é o peso por altura. Há uma correlação entre alto peso por altura e obesidade, no entanto, a rigor o termo obesidade só deve ser usado no contexto das medidas de adiposidade, como as espessuras das dobras cutâneas. Assim, no atendimento individualizado, sobrepeso e obesidade são termos que não devem ser usados para descrever alto peso por altura (acima de +2DP da mediana dos padrões de crescimento da OMS), mas a nível populacional pode ser considerado um indicador adequado de sobrepeso, visto que a maioria das crianças com alto peso por idade estão com excesso de peso (ONIS, 2017).

Para se referir aos déficits relacionados a processos de desnutrição, dois termos são geralmente empregados: baixo peso por altura e baixa estatura para

idade. O termo baixo peso por altura reflete melhor o processo recente, geralmente severo, de perda de peso (desnutrição aguda) resultante de processos de fome aguda ou doença grave. Já a expressão baixa estatura para idade indica falha em atingir o potencial de crescimento linear, que está associado à exposição a situações inadequadas de saúde e nutrição, de forma frequente e precoce. O nanismo configura a falha no crescimento linear. Em crianças mais velhas reflete o processo de desnutrição crônica de início precoce, mas em crianças menores de três anos este processo ainda está ativo. Assim, as intervenções devem ser diferentes para os dois grupos de idade (ONIS, 2017).

Vale ressaltar que os padrões da OMS (2006) fornecem dados para comprimentos (deitado) até 2 anos e altura em pé a partir de então. Isso resulta em um pequeno recuo nas linhas centis das curvas aos 2 anos, porque a altura é consistentemente um pouco menor que o comprimento. Consequentemente, também provoca um pequeno aumento nas linhas de percentis do IMC para a idade aos 2 anos (TURCK *et al.*, 2013).

Geralmente, tanto a avaliação do estado ganho de peso quanto a do crescimento linear são feitas por comparação dos índices com os dados de uma curva de referência como as da OMS. Porém, nem toda referência é padrão. As referências servem para se fazer comparações. Dessa forma, para qualquer curva que se utilize, seja para fazer o diagnóstico nutricional de populações ou para avaliar o crescimento individual, ninguém vai seguir um padrão exatamente igual ao da curva adotada. Tendo isto em mente, para se acompanhar o crescimento de uma criança, o parâmetro mais importante a ser considerado é a velocidade de crescimento (ZEFERINO *et al.*, 2003).

A velocidade de crescimento (VC) refere-se ao acréscimo no peso, comprimento ou em outra medida antropométrica em determinado intervalo de tempo (dias ou meses, por exemplo) e caracteriza a dinâmica do crescimento no momento corrente (FONSECA *et al.*, 2017).

De modo geral, em lactentes menores de dois anos, se considera que o crescimento é clinicamente significativo quando há um ganho na pontuação do escore de Desvio Padrão (DP) para o peso maior que 0,67. Esta ocorrência configura o *catch-up growth*, na infância (ONG *et al.*, 2000). A variação no sentido oposto, ou seja, quando há uma perda na pontuação do escore de Desvio Padrão

(DP) para o peso maior que 0,67, configuraria o “*catch-down*” *growth*, ou crescimento prejudicado, expressão também sugerida pelo autor.

Segundo Zeferino e colaboradores, a criança cresce linearmente em média 25 cm no primeiro ano, sendo 15 cm no primeiro semestre e 10 cm no segundo, e no segundo ano de vida a criança cresce 10 cm. Como o ganho em comprimento é pequeno, medidas tomadas em curto prazo podem ser mascaradas pelo erro do equipamento de medição, e assim, medidas de comprimento devem ser feitas com, pelo menos, três meses de intervalo. O cálculo é feito com o tempo decimalizado: três meses equivalem a um quarto do ano (0,25) (ZEFERINO *et al.*, 2003). Assim, se nesse período uma criança de 1 ano e 6 meses de idade cresceu 2,5 cm, dividindo-se esse ganho por 0,25, tem-se velocidade de 10 cm/ano, dentro do esperado para a idade. Com relação ao ganho de peso, Sigulem e colaboradores, consideram adequado o ganho de peso médio de aproximadamente 30g/dia (SILUGEM, DEVINVENZI e LESSA, 2000). Em 2009, a OMS apresentou um documento com padrões de VC para as variáveis peso, comprimento e perímetro cefálico de crianças até os dois anos de idade, e reforçou que seu estudo apresenta uma vantagem na identificação precoce de problemas no crescimento. Os padrões de velocidade para o ganho de comprimento são apresentados em incrementos de 2 a 6 meses, do nascimento aos 24 meses, enquanto que os padrões de velocidade no ganho de peso são apresentados como incrementos de 1 mês desde o nascimento até 12 meses e como incrementos de 2 a 6 meses desde o nascimento até 24 meses (WHO, 2009).

De acordo com o documento da OMS, na avaliação da VC de lactentes, regras básicas como “bebês devem ganhar 200 g/semana ou 30 g/dia nos primeiros três meses” são inadequadas pois estas estimativas negligenciam a alta variabilidade na taxa de crescimento de um bebê em intervalos sucessivos, ou seja, a complexidade da VC não é refletida adequadamente na apresentação usual de estimativas brutas da taxa de crescimento em amplas faixas etárias (WHO, 2009).

O documento da OMS explica que, idealmente, a VC deve ser acompanhada em visitas programadas que coincidam com as idades e intervalos para os quais os centis são apresentados. Mas na prática, o momento das visitas às clínicas é influenciado por fatores variáveis, e será necessário engenho na aplicação dos padrões (WHO, 2009).

O mesmo documento esclarece ainda que crianças em crescimento normal podem ter um escore-z muito alto em um mês e muito baixo no mês seguinte, ou

vice-versa, sem qualquer motivo subjacente de importância maior. Que, sendo assim, um único valor baixo não é informativo, e somente VCs repetidamente baixas devem causar preocupação. Menciona ainda que em períodos de doença grave seria de esperar uma velocidade muito baixa, seguida de alta velocidade compensatória ou de recuperação (o *catch-up growth*), e que durante este crescimento da recuperação, espera-se que incrementos sucessivos sejam repetidamente em intervalos maiores (WHO, 2009).

2.3 ALIMENTAÇÃO DE MENORES DE DOIS ANOS

2.3.1. Consumo alimentar de menores de dois anos em associação com alergia alimentar

Os hábitos de alimentação no início da vida impactam a saúde e os hábitos alimentares ao longo de toda a vida (MILES e SIEGA-RIZ, 2017) e os cuidadores têm importante influência nesses hábitos (MCFARREN et al., 2020). A alimentação também desempenha um papel importante no desenvolvimento da alergia alimentar e a prevenção desta passa tanto pela dieta materna durante a gravidez e lactação, quanto pela dieta do lactente (HICKE-ROBERTS, WENNERGREN e HESSELMAR, 2020).

Estudos já confirmaram uma relação inversa entre o consumo de frutas, vegetais e peixes e o risco de desenvolver doenças alérgicas (NAGEL et al., 2010; ROSENLUND et al., 2011). Uma dieta materna rica em frutas e vegetais, peixes, alimentos ricos em vitamina D estão associados a um menor risco de doenças alérgicas em seus filhos (SKYPALA e MCKENZIE, 2018), e a dieta do lactente é importante em termos de amamentação, momento da introdução e diversidade de alimentos complementares no primeiro ano de vida (HICKE-ROBERTS, WENNERGREN e HESSELMAR, 2020; RODUIT et al., 2014; SKYPALA e MCKENZIE, 2018). Fortes evidências do valor da dieta na prevenção da alergia vêm de estudos que avaliam os padrões alimentares infantis que podem proteger a saúde intestinal, por meio do consumo de grandes quantidades de frutas e vegetais processados em casa durante o primeiro ano de vida (SKYPALA e MCKENZIE, 2018).

Para lactentes, o leite materno é o alimento mais importante, pois ele nutre, confere proteção contra patógenos e direciona o desenvolvimento dos sistemas imunológico e metabólico e do microbioma. Contém ainda fatores bioativos que promovem o desenvolvimento imunológico, facilitando a aquisição de tolerância e a possibilitando de uma resposta inflamatória apropriada (FIELD, 2005).

Pesquisas com foco na diversidade da dieta têm recebido atenção importante por apresentar potencial efeito na prevenção de doenças alérgicas. A diversidade ou variedade da dieta é definida como o número de alimentos ou grupos de alimentos diferentes consumidos durante um determinado período de referência. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) recomenda que lactentes de risco para doenças alérgicas tenham uma dieta diversificada (VENTER *et al.*, 2020).

Postula-se que uma dieta diversificada possa modular a tolerância a alérgenos por diferentes mecanismos: primeiro pode estar associada ao aumento da ingestão de diferentes nutrientes, incluindo aqueles associados à prevenção de doenças alérgicas, como ácidos graxos ômega-3 e fibras não digeríveis; segundo, por meio de exposição de diferentes antígenos alimentares; e terceiro, por meio de um efeito no microbioma (VENTER *et al.*, 2020).

Dietas que enfatizam a ingestão de alimentos vegetais são então recomendadas para reduzir o risco de doenças (WALL *et al.*, 2018). Neste sentido, conjuntos de diretrizes baseadas em evidências como os da OMS (WHO, 2003) são adotados em muitos países, a fim de direcionar programas de incentivo a hábitos saudáveis de alimentação. No Brasil, o Guia Alimentar para Crianças Menores de Dois Anos é o instrumento educativo que foi criado para este fim. Suas recomendações para uma alimentação saudável são expressas em “Doze Passos para uma Alimentação Saudável” (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2018).

As diretrizes brasileiras, como também as da OMS recomendam que o leite materno seja o único alimento do lactente até o sexto mês de vida e, só a partir daí, oferecer de forma lenta e gradual outros alimentos, mantendo o leite materno ainda até os dois anos de idade ou mais. Recomendam que alimentos complementares (cereais, tubérculos, carnes, leguminosas, frutas e legumes) sejam oferecidos três vezes ao dia, se a criança receber leite materno, e cinco vezes ao dia se estiver desmamada. A partir do oitavo mês, podem ser oferecidos os mesmos alimentos preparados para a família, desde que amassados, desfiados, picados ou cortados

em pedaços pequenos. As crianças devem acostumar-se a comer frutas, verduras e legumes desde cedo e deve-se evitar açúcar, café, enlatados, frituras, refrigerantes, balas, salgadinhos e outras guloseimas, nos primeiros anos de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE e ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

O Comitê de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) recomenda que a alimentação complementar não deve ser iniciada antes dos quatro meses e também não deve ser atrasada para depois dos seis meses, que a amamentação deve ser continuada junto com a alimentação complementar, que os alimentos oferecidos devem ser variados em sabor e textura, incluindo vegetais verdes de sabor amargo, que os alimentos alergênicos devem ser introduzidos junto com a alimentação complementar após os quatro meses, e que o leite de vaca integral (diferente de formulas infantis) não deve ser usado como bebida principal antes dos doze meses de idade (FEWTRELL *et al.*, 2017).

Indivíduos alérgicos a alimentos tendem a sofrer por retirada de grupos de alimentos da dieta, muitas vezes desnecessariamente, e estão sob risco de comprometimento do estado nutricional. Eles devem então receber orientação nutricional especializada para garantir o consumo de uma dieta saudável e balanceada (SKYPALA e MCKENZIE, 2018).

Diretrizes orientam que a introdução de alimentos nos casos de FPIES deve ser iniciada com alimentos de baixo risco como frutas e vegetais (NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2017) e os alimentos de maior alergenicidade devem ser introduzidos nos meses seguintes, e cuidadosamente para não causar danos ao desenvolvimento (LABROSSE, GRAHAM e CAUBET, 2020; NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2017).

Labrosse, Graham e Caubet alertaram para a importância priorizar alimentos ricos em ferro a fim de evitar a anemia a qual estes pacientes estão vulneráveis. Os autores ressaltaram que alimentos com diferentes cores, sabores e texturas devem ser oferecidos continuamente, a fim de minimizar o risco de comportamentos alimentares aversivos ou seletivos e afirmaram que nas outras formas menos graves de APLV GI, a diversificação de alimentos pode seguir as recomendações usuais (LABROSSE, GRAHAM e CAUBET, 2020).

Estudos sobre a qualidade da alimentação na primeira infância indicam práticas inadequadas (GIBBS e FORSTE, 2014; MILES e SIEGA-RIZ, 2017;

SENARATH, DIBLEY e AGHO, 2007). Miles e Siega-Riz avaliaram a qualidade da alimentação complementar e observaram que as dietas de crianças menores de dois anos estão aquém das recomendações atuais, apesar de mudanças ao longo do tempo: apenas pouco mais de um terço das crianças com até cinco meses consumiram leite materno, e a fórmula infantil permaneceu como o alimento consumido nessa faixa de idade; entre as crianças com 6 a 23 meses, apenas em torno de 50 a 60% delas consumiam frutas e pouco mais de 40% consumiam outros vegetais; 50,5% das crianças de 6 a 11 meses consumiam lanches, sobremesas ou bebidas açucaradas em um dia normal (MILES e SIEGA-RIZ, 2017).

Um estudo com mães Latinas alertou para a complexidade dos fatores que estão envolvidos nas práticas alimentares de lactentes. Além de dificuldades de transição para alimentos sólidos, o desejo das mães de que o filho esteja feliz tendenciam a estilos de alimentação permissivos, nos quais os pais respondem ou evitam o choro ou pedido de uma criança fornecendo comida ou leite (MCFARREN *et al.*, 2020). O estilo de alimentação pode também ser influenciado por características psicossociais, como autoestima da mãe e pela auto eficácia dos pais (BARRETT, THOMPSON e BENTLEY, 2016). Direta ou indiretamente, outros fatores também influenciam tais práticas. Dentre eles, o nível socioeconômico materno (SOTERO, CABRAL e SILVA, 2015) e a idade da mãe (COSTA *et al.*, 2018).

Pesquisas também têm observado práticas alimentares inadequadas em menores de dois anos no Brasil, tanto com relação ao tempo de aleitamento materno, ao uso de fórmulas infantis e à introdução alimentar. Estas práticas incluíam uso do leite de vaca como alimento substituto ao leite materno e introdução precoce de líquidos, mel, açúcar e *junk food* (JAIME, PRADO e MALTA, 2017; LOPES *et al.*, 2018; MORAIS *et al.*, 2017). Um estudo recente realizado em Recife, no Brasil, observou um consumo muito baixo de frutas e hortaliças em lactentes de mães adolescentes (COSTA *et al.*, 2018).

2.3.2 Avaliação do consumo alimentar em menores de dois anos

Informações sobre a dieta de uma população podem ser obtidas por meio de uma pesquisa de consumo alimentar (OST *et al.*, 2017). Há diferentes métodos que podem ser utilizados na avaliação da ingestão alimentar, dentre eles estão o

Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA), o Recordatório de 24 horas (R24h), o Registro ou Diário Alimentar (RA/DA), a história dietética e o método de inventário (PEDRAZA e MENEZES, 2015).

Muitos pesquisadores usam o R24h repetido, onde o respondente é solicitado a reproduzir todos os tipos e quantidades de alimentos consumidos durante o dia anterior completo. Entretanto, o consumo alimentar de um indivíduo varia de um dia para o outro. Este método ainda está sujeito a erros devido ao viés de memória e ao uso de arquivos de receita padrão. Além disso, o uso de um número limitado de R24Hs torna difícil a captura de alimentos consumidos com pouca frequência. Essas limitações tornam este método falho, mas uma solução é complementar os dados de 24H com informações adicionais sobre a frequência de consumo por meio de um QFCA que contém mais informações sobre práticas alimentares de longo prazo (OST *et al.*, 2017).

Usar medidas que descrevam os padrões dietéticos em vez da ingestão de nutrientes ou alimentos individuais é método de abordagem que tem sido cada vez mais adotado nos últimos anos. A Análise de Componentes Principais (ACP), por exemplo, é um método estatístico que pode ser usado para identificar padrões dietéticos que refletem inclusive alimentos que tendem a ser consumidos juntos (FEWTRELL *et al.*, 2017).

O QFCA é também um ótimo instrumento para esse fim. Ele é capaz de oferecer informação qualitativa e quantitativa sobre o padrão alimentar e sobre a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos, sendo seu principal objetivo conhecer o consumo habitual de determinado grupo populacional. É também uma ferramenta prática, de fácil aplicação, de baixo custo, tem boa reprodutibilidade e validade aceitável (AUGUSTA *et al.*, 2004).

Recentemente, foi desenvolvido um QFCA para menores de um ano. O Questionário de Frequência Alimentar Complementar (QFFC), de Judd e colaboradores, foi criado para avaliar a ingestão de nutrientes em lactentes de 9 a 12 meses da Nova Zelândia. Infelizmente, não se mostrou na avaliação do consumo de fibras (JUDD *et al.*, 2020).

No Brasil, um QFCA foi validado em 2004 para avaliar a qualidade da dieta de crianças de dois a cinco anos (COLUCCI, PHILIPPI e SLATER, 2004). Mas ainda não há QFCA's específicos para crianças menores de dois anos para a população brasileira, dificultando que sejam feitos estudos sobre frequência alimentar e saúde

nesta população (PEDRAZA e MENEZES, 2015). Uma revisão sobre estudos feitos no Brasil que apresentavam dados de inquéritos alimentares de lactentes e pré-escolares, observou que há heterogeneidade nos métodos de avaliação entre os artigos avaliados e sofreu com a dificuldade de comparação dos dados encontrados (MELLO, BARROS e MORAIS, 2016).

Outro método possível é o uso de escores dietéticos, que consideram a variedade dietética, a adequação de nutrientes ou, mais comumente, a adesão às diretrizes dietéticas para fornecer uma medida sumária que reflita a qualidade da dieta (FEWTRELL *et al.*, 2017). Golley e colaboradores criaram um índice que mede a adesão às diretrizes de alimentação complementar para avaliar qualidade da dieta infantil no Reino Unido (GOLLEY *et al.*, 2012). Meyerkort e colaboradores desenvolveram uma pontuação a partir de dados de uma pesquisa longitudinal em crianças australianas (MEYERKORT *et al.*, 2012). Mais recentemente, foi criando um índice, a partir de um estudo transversal em Porto Rico, para avaliar a qualidade da dieta de lactentes e crianças pequenas a partir de diretrizes da OMS e da Academia Americana de Pediatria (RÍOS *et al.*, 2016), no qual as informações dietéticas foram colhidas por meio de um QFA semiquantitativo para lactentes e crianças pequenas de uma população também hispânica (PALACIOS *et al.*, 2017).

Infelizmente, os registros de alimentação infantil disponíveis na literatura variam tanto em qualidade como no tipo do registro, e muitas vezes baseiam-se em dados recolhidos de outros estudos (ROBINSON e FALL, 2012). Além disso, sob a ótica da diversidade (ou variedade) de alimentos na primeira infância, é possível observar que os dados sobre qualidade da dieta complementar são escassos, diferentes termos são usados para definir a diversidade alimentar e não há um instrumento validado para fins de sua avaliação. Portanto, pesquisas adicionais são necessárias para tornar claro o papel dos padrões dietéticos no desenvolvimento da alergia (VENTER *et al.*, 2020).

2.4 CONSEQUÊNCIAS DA APLV NO CRESCIMENTO DE LACTENTES

Uma questão que inquieta especialistas é que a alergia alimentar em crianças pode predispor a deficiências nutricionais e, assim, a déficits no crescimento. Muitos estudos reforçam esta questão e vêm buscando desvendar as causas deste resultado (ISOLAURI *et al.*, 1998; VIEIRA *et al.*, 2010; FLAMMARION *et al.*, 2011;

ROBBINS, WOOD e KEET, 2014). Hoje, sabe-se que a etiologia do crescimento prejudicado na alergia alimentar pode ser multifatorial (PAVIĆ & KOLAČEK, 2017).

Dentre esses fatores que podem afetar o crescimento estão o tipo de alergia (IgE ou não mediada por IgE), inflamação em curso, aumento da permeabilidade intestinal, deficiências nutricionais (protéico-calórica e/ou vitamínico-mineral) decorrentes de dificuldades de alimentação (MEYER, 2018a) além de questões relativas à dieta de eliminação (SKYPALA E MCKENZIE, 2018).

O leite de vaca, além de ser o alimento que mais comumente causa alergia no início da vida (FLOM e SICHERER, 2019), mostrou ser também o alimento cuja sua eliminação da dieta entre menores de dois anos está associada a maiores danos ao crescimento. Quando o aleitamento materno não é possível, o leite de vaca contribui com macro e micronutrientes indispensáveis à dieta do lactente (MEYER, 2018b), mas nos casos de APLV o tratamento consiste essencialmente na retirada do leite de vaca da dieta por períodos variáveis (FIOCCHI *et al.*, 2010; SOLÉ *et al.*, 2018; ESPÍN JAIME *et al.*, 2019), tornando este grupo vulnerável a deficiências nutricionais específicas e desordens de crescimento e desenvolvimento (PAVIĆ & KOLAČEK, 2017). Entre outros já publicados, um estudo prospectivo em 430 lactentes, com cerca de 23 meses de idade, de doze centros de alergia observou que a eliminação do leite de vaca levou a escores Z de peso / altura mais baixos do que outras eliminações alimentares, mesmo tendo transcorrido 15 meses do momento do aparecimento dos sintomas até a coleta de dados (MEYER *et al.*, 2019). Neste estudo, não foram avaliados a dieta e a qualidade do suporte nutricional oferecido.

A dieta de eliminação pode ter um impacto importante no status nutricional da criança com APLV (DUPONT *et al.*, 2018). O estudo de Isolauri (1998) demonstrou um risco constante de inadequação nutricional nos lactentes com APLV submetidos à dieta de eliminação. Assim, três pontos relativos à dieta de eliminação devem ser considerados: a qualidade da dieta de substituição, o tempo que o lactente passa em dieta de substituição e o tipo de fórmula infantil usada como substituto alimentar.

As substituições alimentares inadequadas podem afetar o estado nutricional e assim, o crescimento (DUPONT *et al.*, 2018). Koletzko e colaboradores (2012) ressaltaram ainda que eliminações dietéticas excessivamente longas podem induzir ao crescimento inadequado (KOLETZKO *et al.*, 2012). Uma revisão observou que crianças com alergia alimentar podem ter seu crescimento comprometido por evitar o

alimento alergênico, especialmente antes do diagnóstico, quando os alimentos acabam sendo excluídos sem orientação nutricional especializada (SKYPALA E MCKENZIE, 2018). Pavić & Kolaček (2017) referem ainda que casos de suspeita de APLV nem sempre são confirmados por diagnóstico através do TPO e que, devido ao fato de a dieta de exclusão ser iniciada ainda na suspeita de APLV, desnecessariamente se aumenta a quantidade de crianças que são expostas à vulnerabilidade nutricional ocasionada por dietas de exclusão, principalmente quando estas são feitas sem orientação profissional.

Nesse contexto, o atraso no diagnóstico e o tempo que se passa em uma dieta livre de leite de vaca também pode implicar em distúrbios nutricionais (DUPONT *et al.*, 2018). O estudo de Vieira e colaboradores demonstram bem esta teoria. Ele observou que 49,3% dos pacientes que chegaram ao gastroenterologista pediátrico com suspeita de APLV já estavam em dieta de substituição e sugeriram que dietas de eliminação eficazes devem ser prescritas para controlar os sintomas da alergia e prevenir ou tratar a desnutrição (VIEIRA *et al.*, 2010).

Os achados de D' Auria e colaboradores (2019) fortalecem que a orientação nutricional baseada em diretrizes é eficiente para tratar ou prevenir os déficits nutricionais. Um dos critérios de inclusão do estudo foi que as crianças com AA deveriam estar sob dieta de eliminação orientada por profissional nutricionista habilitado, por pelo menos seis meses. Eles avaliaram o status antropométrico, a ingestão de nutrientes e o gasto energético de repouso (GER) de crianças com alergias alimentares e compararam com os dados de crianças saudáveis pareadas por sexo e idade. Este estudo não encontrou diferença biologicamente relevante no gasto energético de repouso, na antropometria e na ingestão alimentar em crianças com AA sob dieta de restrição em comparação com as crianças saudáveis (D'AURIA *et al.*, 2019).

Muito recentemente tem sido foco de estudo a influência de diferentes tipos de fórmulas hipoalergênicas no crescimento e desenvolvimento das crianças afetadas, mas pesquisas nesta linha de estudo são ainda restritas. Os resultados são conflitantes e motivo de debates entre especialistas (HARVEY E LANGFORD, 2019).

Na APLV, o crescimento pode ainda ser afetado mais fortemente quando os sintomas aparecem antes de se completar seis meses de vida, pois ainda não se iniciou a introdução de alimentos sólidos (DUPONT *et al.*, 2018). Em 1998, um

estudo de acompanhamento de lactentes com APLV mostrou que o atraso no crescimento foi significativamente mais pronunciado no grupo em que os sintomas apareceram mais precocemente (entre 3 e 6 meses de idade) do que no grupo de início mais tardio (entre 6 e 10 meses de idade) (ISOLAURI *et al.*, 1998).

Revisões recentes ressaltam que o crescimento também pode ser afetado em crianças com desordens gastrointestinais alérgicas não mediadas por IgE (CHEHADE, MEYER e BEAUREGARD, 2019; MEYER *et al.*, 2019), mas ainda são poucos os estudos nesta área de conhecimento e mais pesquisas precisam ser conduzidas para melhor compreensão e abordagem deste distúrbio. Um estudo brasileiro que avaliou o estado nutricional de lactentes menores de 24 meses encontrou uma alta prevalência de déficits nutricionais em lactentes com sintomas sugestivos de APLV GI. Destes, 15,1% apresentaram baixo escore z de peso para idade ($<-2,0$ desvio padrão - DP), 8,7% com baixo escore z de peso para altura ($<-2,0$ DP), e 23,9% com baixo escore z de estatura para idade ($<-2,0$ DP) (VIEIRA *et al.*, 2010).

Outro estudo no Reino Unido avaliou o crescimento antes e depois de uma dieta de eliminação em 90 crianças com alergias com manifestações gastrointestinais com menos de 5 anos de idade, entre as quais 98% evitaram o leite, e observou que, após seguir a dieta de eliminação por 4 semanas, 9% tinha déficit de crescimento linear e 2,2% tinha déficit de peso (escore z menor que -2). Este estudo encontrou ainda aumentos nos escores Z do P/I e A/I após a dieta de eliminação, com relação aos de antes da dieta, e o aumento no escore z do P/I foi estatisticamente significativo ($p = 0,003$). Seus resultados mostram o impacto positivo e significativo da orientação nutricional no crescimento de crianças com APLV não mediada por IgE (MEYER *et al.*, 2016).

A inflamação intestinal persistente colabora com a redução da absorção de nutrientes na região do trato gastrointestinal afetada e com o aumento das necessidades nutricionais típico de condições inflamatórias (DUPONT *et al.*, 2018). Alguns estudos encontraram dados que se alinham com esta informação. Um deles é o estudo de Isolauri e colaboradores que observou que a albumina sérica de crianças com alergia ao leite de vaca e dermatite atópica era menor do que os controles saudáveis com a mesma ingestão de proteínas. Estas crianças estavam sob dieta de eliminação, usando fórmulas substitutas e suplementação de cálcio e,

ainda assim, apresentaram ganho de peso e comprimento menores que os controles saudáveis (ISOLAURI *et al.*, 1998).

Outro estudo que corrobora com a teoria da inflamação persistente é o de Flammarion e colaboradores. Eles observaram que crianças com alergias alimentares que receberam aconselhamento nutricional adequado conseguiram ingerir nutrientes que correspondiam aos níveis recomendados e semelhantes a crianças não alérgicas com crescimento normal e, mesmo assim, apresentaram diferenças estatisticamente significante na media dos escore Z dos índices P/I e A/I entre os grupos com e sem alergias alimentares (FLAMMARION *et al.*, 2011).

Nos casos de APLV com sintomas gastrointestinais, ainda não se sabe quem é o principal contribuinte para o déficit nutricional quando se tem em inflamação em curso, se seria o comprometimento da absorção de nutrientes em nível de trato gastrointestinal ou se seria o aumento das necessidades nutricionais provocadas pelo estado inflamatório por si.

O estudo de D'Auria e colaboradores (2019) não foi eficaz na avaliação do aumento das necessidades nutricionais típico de condições inflamatórias, com referido por Dupont e colaboradores (2018) pelo motivo de que as crianças com alergia alimentar já estavam sem contato com o alimento alergênico há seis meses ou mais. O que nos faz pensar se após esse período, o fator inflamação não mais presente não poderia mais influenciar o GER. Como mesmo referiram os autores, este é o único estudo do GER de crianças com FA disponível até o momento, certamente são necessários mais estudos para entender melhor o gasto energético na alergia alimentar.

Considerando então que a APLV é um problema de saúde pública importante em todo o mundo que ocorre no início da vida, impacta no crescimento, podendo o prejuízo perdurar até a idade adulta, e tem potencial para comprometer a saúde ao longo da vida (FLOM e SICHERER, 2019; PAVIĆ & KOLAČEK, 2017; ROBBINS, WOOD e KEET, 2014), uma melhor compreensão sobre a dinâmica no crescimento desta população pode contribuir para o desenvolvimento das estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes para essa população.

3 JUSTIFICATIVA

O crescimento adequado do lactente é essencial para que ele possa atingir seu potencial físico e mental na vida adulta e insultos que atrapalham o crescimento nesse período podem levar a prejuízos permanentes, que impactam a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A APLV GI afeta lactentes podendo causar perda de peso e déficit de crescimento, principalmente quando ocorre no primeiro semestre de vida. Pois, o tratamento baseia-se na exclusão do leite de vaca da dieta do lactente e/ou da mãe que amamenta.

Especialmente quando a amamentação não é possível, a eliminação do leite de vaca da dieta é um fator de risco importante para carência nutricional, pois este alimento é uma fonte de nutrientes indispensáveis para o crescimento adequado do lactente. Assim, lactentes que fazem dieta eliminação do leite de vaca, independente do diagnóstico ter sido confirmado ou não, devem ser monitorados devido ao risco de deficiências nutricionais com prejuízos no crescimento e desenvolvimento.

Além do tempo que o lactente passa sob dieta de exclusão do leite de vaca, outros fatores que podem contribuir com um déficit nutricional e comprometer o crescimento dos lactentes com APLV GI. Dentre eles, a inflamação intestinal persistente que afeta a absorção de nutrientes e faz aumentar a demanda nutricional; a presença de sintomas gastrointestinais, como distensão abdominal, vômitos e diarreia que afetam a ingestão de alimentos; o atraso no diagnóstico e a condução dietética não orientada por profissionais de saúde habilitados.

Os estudos que avaliam o impacto da APLV GI no crescimento são ainda poucos. A escassez de dados envolvendo esta temática apoia que pesquisas são necessárias para melhor compreensão e abordagem deste distúrbio.

Esta pesquisa colabora com a construção do conhecimento sobre a etiologia do crescimento prejudicado nesta população, favorecendo melhorias no atendimento à saúde deste grupo, de modo que o modelo de intervenção possa evoluir no sentido de minimizar, ou mesmo prevenir, os danos ao crescimento da população afetada ou com suspeita em potencial de desenvolver APLV GI, nos diferentes níveis de atendimento do sistema de saúde no Brasil e em outros países.

4 PERGUNTA CONDUTORA

Lactentes com APLV GI apresentam comprometimento do crescimento linear e do ganho em peso após seis meses de acompanhamento?

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Avaliar o crescimento linear e o ganho de peso de lactentes com APLV GI atendidos no serviço de gastroenterologia pediátrica de um hospital universitário em Pernambuco e acompanhados por seis meses.

5.2 Objetivos específicos

- Descrever o estado nutricional deste grupo populacional;
- Caracterizar o padrão de consumo alimentar deste grupo de lactentes com APLV GI, sob enfoque qualitativo;
- Descrever o grupo quanto as variáveis demográficas e clínicas;
- Investigar fatores que possam estar associados às possíveis alterações de peso e de crescimento linear.

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO, PERÍODO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo série de casos, com base em dados coletados nos prontuários de atendimento de lactentes com APLV GI, menores de dois anos, atendidos no serviço de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), no Nordeste do Brasil.

Foram coletados dados de lactentes que iniciaram o atendimento entre 2015 e 2018, cujo acompanhamento transcorreu por um período de seis meses a partir da

primeira consulta, o que correspondeu a consulta de entrada no serviço (*baseline*) e mais 2 consultas, com intervalo de 3 meses em média.

O HC/UFPE recebe no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica muitos lactentes com APLV GI, onde após diagnosticados clinicamente eles são acompanhados até o momento em que a APLV é superada e, então, recebem alta. Neste serviço, as mães dos pacientes são orientadas quanto à importância da amamentação, quanto à dieta de exclusão, a escolha da fórmula hipoalergênica e também recebem orientações para a introdução de alimentos na dieta do lactente, dentre outras condutas aplicadas. Estes lactentes são avaliados a cada consulta, que ocorre em média a cada três meses, e seus prontuários têm informações quanto à evolução do estado nutricional (crescimento linear e ganho de peso), quanto ao padrão alimentar (informações sobre aleitamento materno, tipo de fórmula consumida) e quanto à apresentação clínica e ocorrência de infecções agudas.

6.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

6.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo dados de lactentes com diagnóstico clínico de APLV GI referido em prontuário que iniciaram atendimento entre 2015 e 2018 e foram acompanhados por, no mínimo, seis meses. Na prática clínica, as crianças que são acompanhadas e tratadas por APLV GI são selecionadas de acordo com sua apresentação clínica e história familiar de alergia. Esse arsenal faz o profissional médico experiente decidir (ou não) pelo diagnóstico de APLV GI e dessa forma a população do presente estudo foi selecionada.

6.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os dados de lactentes portadores de doenças crônicas e condições que afetam o crescimento, bem como o desenvolvimento neurológico e motor.

6.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletados dados demográficos, clínicos, antropométricos, dietéticos e sobre o histórico familiar de alergia. Todas as informações foram registradas em uma ficha própria para a pesquisa (APÊNDICE A).

A triagem nos prontuários para a seleção dos lactentes que se enquadravam nos critérios de inclusão e a coleta dos dados foi realizada pela nutricionista responsável pela pesquisa.

6.3.1 Variáveis dependentes

Este estudo apresentou duas abordagens. Na primeira, os desfechos avaliados foram o ganho de peso e de estatura. Na segunda, foram consideradas como desfecho a remissão parcial ou total das manifestações clínicas.

6.3.1.1 Ganho de peso e estatura

O ganho de peso e de estatura foram avaliados pela mudança no escore-Z dos índices peso para idade (P/I), índice de massa corporal para a idade (IMC/I) e estatura para a idade (E/I), gerados a partir dos dados antropométricos (peso e estatura) de cada consulta, considerando idade, sexo e idade corrigida para os lactentes nascidos prematuros (antes de se completar trinta e sete semanas de gestação). Para os cálculos de escore-Z foi utilizado o *software WHO AnthroPlus*. Os dados antropométricos gerados foram classificados de acordo com os pontos de corte recomendados pela OMS (WHO, 2006a). Foi considerado excesso de peso (risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade) os valores $\geq +1$ escore-Z nos índices P/I e IMC/I. Para baixo peso foram considerados os valores ≤ -2 escore-Z nos índices citados acima. O déficit de estatura foi atribuído quando os valores obtidos para o E/I foram ≤ -2 escore-Z.

O ganho de peso e de estatura também foram avaliados de acordo com o ponto de corte de Ong *et al* (2000), que considera excessiva a mudança no escore-Z $> 0,67$. Ou seja, um ganho acima de 0,67 escore-Z significa o aumento em uma banda de percentil considerando a curva de distribuição normal. Esta ocorrência configura o crescimento acelerado ou *catch-up growth* (ONG *et al.*, 2000).

Todos os dados antropométricos foram coletados e registrados nos prontuários seguindo os procedimentos metodológicos para coleta de dados antropométricos recomendados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (SISVAN, 2011). Para a obtenção do peso corporal e estatura de crianças até 2 anos no ambulatório, foi usada uma balança eletrônica digital Filizola Baby, com capacidade máxima de 15 kg e mínima de 125g, com divisão de 5g e um estadiômetro portátil com precisão de 1 mm e capacidade de 105 cm. As crianças foram pesadas e medidas com o mínimo de roupas e sem acessórios (toucas, fivelas ou enfeites de cabelo), sempre na presença da mãe ou do responsável.

6.3.1.2 Remissão das manifestações clínicas

A remissão das manifestações clínicas foi avaliada de acordo com a apresentação destas no terceiro momento de avaliação (após o período de acompanhamento de seis meses). Primeiramente, as manifestações clínicas avaliadas foram categorizadas quanto aos sistemas do corpo humano que acomete: gastrointestinais (diarreia, constipação, cólica, sangue nas fezes, vômito, refluxo, náusea e distensão abdominal) dermatológicas (placas, hiperemia, urticária e angioedema) e respiratórias (obstrução nasal, coriza, espirros, lacrimejamento, prurido ocular e hiperemia ocular).

Os lactentes foram classificados em com remissão parcial, quando neste momento, no prontuário, ainda havia registro de apresentação das manifestações. E quando não havia registro de presença de manifestações os lactentes foram classificados em com remissão total.

6.3.2 Variáveis independentes

Na primeira análise, quando os desfechos considerados foram o ganho do peso e de estatura, as exposições ou variáveis independentes foram: sexo, peso ao nascer, comprimento ao nascer, tipo de parto, tempo de gestação, história de alergia na família, idade de admissão no serviço, tempo de aleitamento materno exclusivo, tempo de aleitamento materno total, idade de introdução de fórmulas, idade do primeiro contato com leite de vaca, idade do início da dieta de exclusão.

Já na segunda análise, em que foram consideradas como desfecho as remissões parciais ou totais das manifestações clínicas, as variáveis independentes foram: a condição nutricional pelos índices antropométricos P/I, IMC/I e E/I, o tipo de formula hipoalergênica consumida pelo lactente, ambos no terceiro momento de avaliação da população.

6.3.2.1 Sexo

Definição autoexplicativa, classificado em masculino ou feminino.

6.3.2.2 *Peso ao nascer*

Peso da criança ao nascer, medido em quilograma (Kg). As crianças foram classificadas com baixo peso ao nascer (BPN) quando nasceram com menos de 2500g.

6.3.2.3 *Comprimento ao nascer*

Comprimento da criança no momento do parto, medido em centímetro (cm). As informações antropométricas ao nascimento foram informadas pelos familiares (geralmente a mãe) que acompanhavam o lactente na primeira consulta e registrados nos prontuários.

6.3.2.4 *Tipo de parto*

Forma em que ocorreu o nascimento da criança, classificado em normal/vaginal ou cesariano.

6.3.2.5 *Tempo de gestação*

Classificação cronológica do período gestacional, classificado em pré-termo, ou à termo. As crianças foram classificadas como prematuras quando nasceram antes de trinta e sete semanas de gestação. A idade gestacional também foi

informada pelos familiares que acompanhavam o lactente na primeira consulta e registrados nos prontuários.

6.3.2.6 História de alergia na família

Referência de parentes de primeiro ou segundo grau que têm ou tiveram alergia na família. Classificada em sim ou não.

6.3.2.7 Idade de admissão no serviço

Idade cronológica da criança no momento de admissão no serviço, medida em meses. Calculada a partir da data de nascimento da criança e considerando a data da primeira consulta no serviço.

6.3.2.8 Tempo de aleitamento materno exclusivo e de aleitamento total

Quantificação do tempo sob o qual a criança esteve se alimentando exclusivamente de leite materno, em meses, classificado como < 1 mês e ≥ 1 mês. Quanto ao aleitamento total, esse foi classificado em < 4 meses e ≥ 4 meses.

6.3.2.9 Idade de introdução de fórmulas, do primeiro contato com o leite de vaca e do início da dieta de exclusão

Idade da criança no momento de introdução de fórmulas e do primeiro contato com o leite de vaca, medida em meses, classificada como < 1 mês e ≥ 1 mês. A idade de início da dieta de exclusão do leite de vaca da dieta da mãe (que amamenta) e/ou do lactente (que usa fórmula), também foi medida em meses e categorizada em < 2 meses e ≥ 2 meses.

6.3.2.10 Tipo de fórmula hipoalergênica consumida pelo lactente no terceiro momento de avaliação

O tipo de fórmula hipoalergênica consumida foi avaliada nos três momentos de avaliação e classificada de acordo com sua composição em aminoácidos livres

(FAL), extensamente hidrolisada (FEH), a base de soja e a base de arroz. Mas na avaliação considerando o tipo de formula com exposição, no terceiro momento, foram consideradas FAL e FEH.

6.4 ALGORITMO DE ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos seguintes programas: Epi-info, versão 6.0 (WHO/CDC, Atlanta, GE) e *Statistical Package for Social Sciences* – SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Inicialmente, as variáveis contínuas foram testadas segundo a normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov as que apresentaram distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão e as sem distribuição gaussiana como medianas e intervalos interquartílicos. Para as proporções, as estimativas populacionais foram descritas sob a forma de intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Para verificar associações entre as variáveis categóricas foram aplicados o teste do qui-quadrado de Pearson, qui-quadrado de tendência linear e o Teste de Fisher, quando necessário. Foi considerado o nível de significância de 5%. Para avaliar associações entre variáveis contínuas descritas em média foi utilizado o Teste t de Student, e quando as variáveis contínuas estavam descritas em mediana foi utilizado o Teste de Mann-Whitney (nível de significância de 5% para ambos).

Quando as médias de variáveis contínuas foram analisadas quanto à associação em momentos diferentes na linha do tempo, foi utilizado o teste ANOVA para medidas repetidas, seguida pelo teste post hoc de Bonferroni.

O efeito preditor das variáveis independentes nos desfechos foi avaliado através da análise de regressão linear múltipla. Inicialmente, todas as variáveis que na análise bivariada apresentaram valor de $p < 0,20$ foram selecionadas para a análise de regressão, utilizando-se o método *stepwise*.

6.5 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Como limitação metodológica temos a utilização de dados secundários, o que impossibilita certas análises por ausência de determinadas variáveis. Não estavam contidos nos prontuários dados socioeconômicos, dados sobre

marcadores de inflamação e informações dietéticas quantitativas e melhor detalhadas, inclusive sobre a dieta de exclusão no período que antecedeu o momento de entrada no serviço.

Outra limitação é que nem sempre os casos de APLV GI puderam ser confirmados pelo método padrão ouro recomendado para pesquisa (TPO duplo cego e controlado por placebo) por motivos semelhantes aos que foram apresentados na revisão de literatura.

6.6 ASPÉCTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco e recebeu o parecer de aprovação em 17/10/2019, sob o número do CAAE 19138619.2.0000.5208 (ANEXO A).

Por se tratar de uma pesquisa em dados que constam em prontuário, não expondo as crianças e suas famílias a qualquer tipo de situação constrangedora, e com total privacidade das informações, o comitê de ética concordou com a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE D).

7 RESULTADOS

No serviço de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas de Pernambuco foram atendidas 116 crianças por suspeita de APLV GI, no período entre 2015 e 2018. Destas, continuaram em acompanhamento por aproximadamente 6 meses, 84 crianças, com uma taxa de perda de 27,6%. O padrão de ocorrência das perdas no seguimento foi avaliado a partir da comparação de algumas variáveis entre as crianças que permaneceram em seguimento e as perdas, não sendo evidenciadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos avaliados (Tabela 1).

A amostra do estudo foi composta por crianças que no *baseline* apresentavam mediana de idade de 4,0 meses ($P_{25}=3,0$ e $P_{75}=7,0$), com 53,6% do sexo masculino e 79,8% com histórico de alergia na família. A frequência de prematuridade e baixo peso foi de 13,4% e 12,9%, respectivamente. Quanto ao perfil antropométrico 15,5% apresentaram baixa estatura e o baixo peso esteve presente em 8,3% e 3,6% das crianças quando avaliadas pelo P/I e IMC/I, respectivamente (Tabela 1).

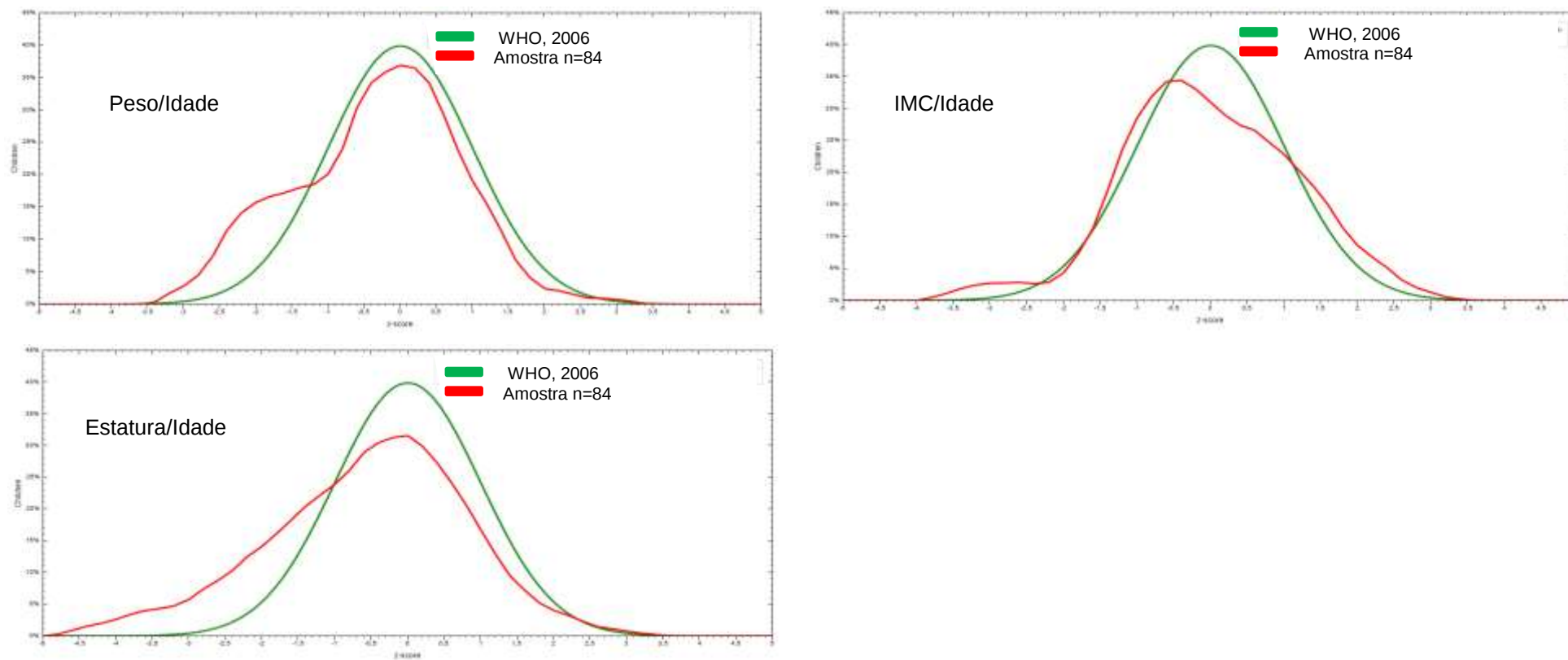
A distribuição dos escores-z de E/I, P/I e IMC/I das crianças no *baseline* é apresentada na Figura 1. Nenhuma das curvas seguiu a dispersão esperada. As curvas dos índices P/I e E/I apresentaram desvio para a esquerda com relação à curva de referência da OMS (2006), mostrando que há uma tendência de retardo no crescimento, enquanto que a curva do IMC/I ajusta o peso à estatura.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e antropométricas no *baseline* entre os lactentes com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, que participaram do estudo e as perdas. Recife – PE.

Variáveis	Seguimento n=84			Perdas n=32			p*
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%	
Sexo							0,724
Masculino	45	53,6	42,4-64,4	19	59,4	40,8-75,8	
Feminino	39	46,4	35,6-57,6	13	40,6	24,2-59,2	
Idade (meses)							0,249
≤ 6	61	72,6	61,6-81,5	19	59,4	40,8-75,8	
≥ 7	23	27,4	18,5-38,4	13	40,6	24,2-59,2	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)		4,0 (3,0 e 7,0)			5,0 (4,0 e 7,0)		
História de alergia na família							0.760
Sim	67	79,8	69,3-87,4	24	75,0	56,2-87,9	
Não	17	20,2	12,5-30,7	08	25,0	12,1-43,7	
Idade gestacional**							0,408
Pré-termo	11	13,4	7,2-23,1	07	21,9	9,9-40,4	
À termo	71	86,6	76,8-92,8	25	78,1	59,5-90,0	
Peso ao nascer**							0,257 [■]
Baixo peso	08	12,9	6,1-24,4	06	19,4	8,1-38,0	
Peso Insuficiente	17	27,4	17,2-40,4	04	12,9	4,2-30,7	
Peso adequado	37	59,7	46,5-71,7	21	67,7	48,5-82,7	
Estatura para Idade							0,593 [□]
Baixa estatura	13	15,5	8,8-25,4	05	15,6	5,9-33,5	
Estatura adequada	71	84,5	74,6-91,2	27	84,4	66,4-94,1	
Peso para Idade							0,984 [■]
Baixo peso	07	8,3	3,7-16,9	03	9,4	2,4-26,2	
Eutrofia	69	82,1	71,9-89,3	26	81,2	63,0-92,1	
Excesso de peso	08	9,6	4,5-18,4	03	9,4	2,4-26,2	
IMC para Idade							0,074 [■]
Baixo peso	03	3,6	0,9-10,8	00	0,0	0,0-13,3	
Eutrofia	67	79,7	69,3-87,4	24	75,0	56,2-87,9	
Excesso de peso	14	16,7	9,7-26,7	08	25,0	12,1-43,7	

*Qui-quadrado de Pearson. [■]Qui-quadrado de tendência linear [□]Teste de Fisher. ** O número é diferente em razão do número de respondentes IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Figura 1 – Distribuição dos escores z de estatura/idade, peso/idade e IMC/idade dos lactentes (n=84) com APLV gastrointestinal, no *baseline* no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.



Fonte: a autora, 2021.

Não foi possível avaliar a idade de aparecimento das manifestações clínicas, mas em 88,1% dos casos, a criança e/ou a mãe que amamentava já chegavam ao serviço sob dieta de exclusão e 35,1% delas excluía outros alimentos. A Tabela 2 apresenta as características dietéticas coletadas durante o acompanhamento. Verifica-se que a mediana de aleitamento materno exclusivo foi de 1,0 mês ($P_{25}=0,0$ e $P_{75}=4,0$), enquanto que a de aleitamento total foi de 6,0 meses ($P_{25}=2,0$ e $P_{75}=11,0$). Tanto a mediana de idade de introdução de fórmulas, quanto a de primeiro contato com o leite de vaca foi inferior a um mês de vida, a idade de início da dieta de exclusão teve mediana de idade de 2,0 meses ($P_{25}=1,0$ e $P_{75}=3,0$), já a de início do acompanhamento no serviço de referência onde ocorreu o estudo foi de 4,0 meses ($P_{25}=3,0$ e $P_{75}=7,0$).

Em relação à evolução do escore Z dos índices antropométricos no período de acompanhamento (Tabela 3), evidencia-se para o índice E/I um ganho estatisticamente significativo entre o M1 e o M3, com uma diferença de média de 0,34. Vale salientar que a diferença ocorreu entre a primeira e a segunda consulta e não entre esta última e a terceira. Quanto aos índices P/I e IMC/I, também se observa um ganho, que foi bem maior no P/I. No entanto, em ambos os parâmetros a significância estatística só ocorreu entre a primeira e a terceira consulta.

Quando essa evolução dos índices antropométricos foi avaliada segundo o sexo (Tabela 4), observa-se que, nos meninos, o ganho ocorrido no índice E/I não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, o P/I e o IMC/I, apresentaram ganhos significativos e próximos do limiar que caracteriza o “*catch up*”, 0,58 e 0,59 respectivamente. No que se refere às meninas, exceto para o IMC/I, houve um ganho estatisticamente significativo nos índices estatura/idade e peso/idade.

Tabela 2 – Características dietéticas das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.

Variáveis	n*	%	IC 95%*
Tempo Aleitamento Materno Exclusivo			
< 1mes	27	45,0	32,3-58,3
≥ 1mes	33	55,0	41,7-67,6
Total	60	100,0	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)	1,0 (0,0 e 4,0)		
Tempo Aleitamento Total			
< 4 meses	24	34,3	23,6-46,7
≥ 4 meses	46	65,7	53,3-76,4
Total	70	100,0	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)	6,0 (2,0 e 11,2)		
Idade da Introdução de Fórmulas			
< 1mes	35	50,7	38,5-62,17
≥ 1mes	34	49,3	37,1-61,5
Total	69	100,0	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)	0,0 (0,0 e 4,0)		
Idade primeiro contato com o leite de vaca			
< 1mes	39	62,9	49,6-74,5
≥ 1mes	23	37,1	25,4-50,3
Total	62	100,0	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)	0,0 (0,0 e 1,0)		
Idade Início da Dieta de Exclusão			
< 2 meses	25	45,5	32,2-59,3
≥ 2 meses	30	54,5	40,6-67,8
Total	55	100,0	
Mediana (P ₂₅ e P ₇₅)	2,0 (1,0 e 3,0)		

*O n é diferente em relação ao número de respondentes

Tabela 3 - Evolução do escore Z dos índices antropométricos no período de acompanhamento de lactentes (n=84) com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.

Variáveis*	M1 (Baseline) X±DP (IC 95%)**	M2 (3 meses) X±DP (IC 95%)	M3 (6 meses) X±DP (IC 95%)
Escore Z do Estatura/Idade	-0,57 ± 1,25 (-0,86 a -0,28) ^a	-0,20 ± 1,41 (-0,53 a 0,12) ^b	-0,23 ± 1,24 (-0,52 a 0,06) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,34 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do Peso/Idade	-0,42 ± 1,28 (-0,70 a -0,14) ^a	-0,21 ± 1,34 (-0,50 a 0,09) ^a	0,11 ± 1,05 (0,12 a 0,34) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,53 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do IMC/Idade	-0,04 ± 1,15 (-0,30 a 0,23) ^a	-0,09 ± 1,60 (-0,46 a 0,28) ^a	0,33 ± 1,08 (0,08 a 0,59) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,37 (Momento 3 – Momento 1)		

*ANOVA para medidas repetidas com Teste post hoc de Bonferroni. ** Média ± Desvio Padrão (Intervalo de Confiança de 95%). ^{a,b,c} Letras diferentes mostram diferenças significativas ao nível de 5%.

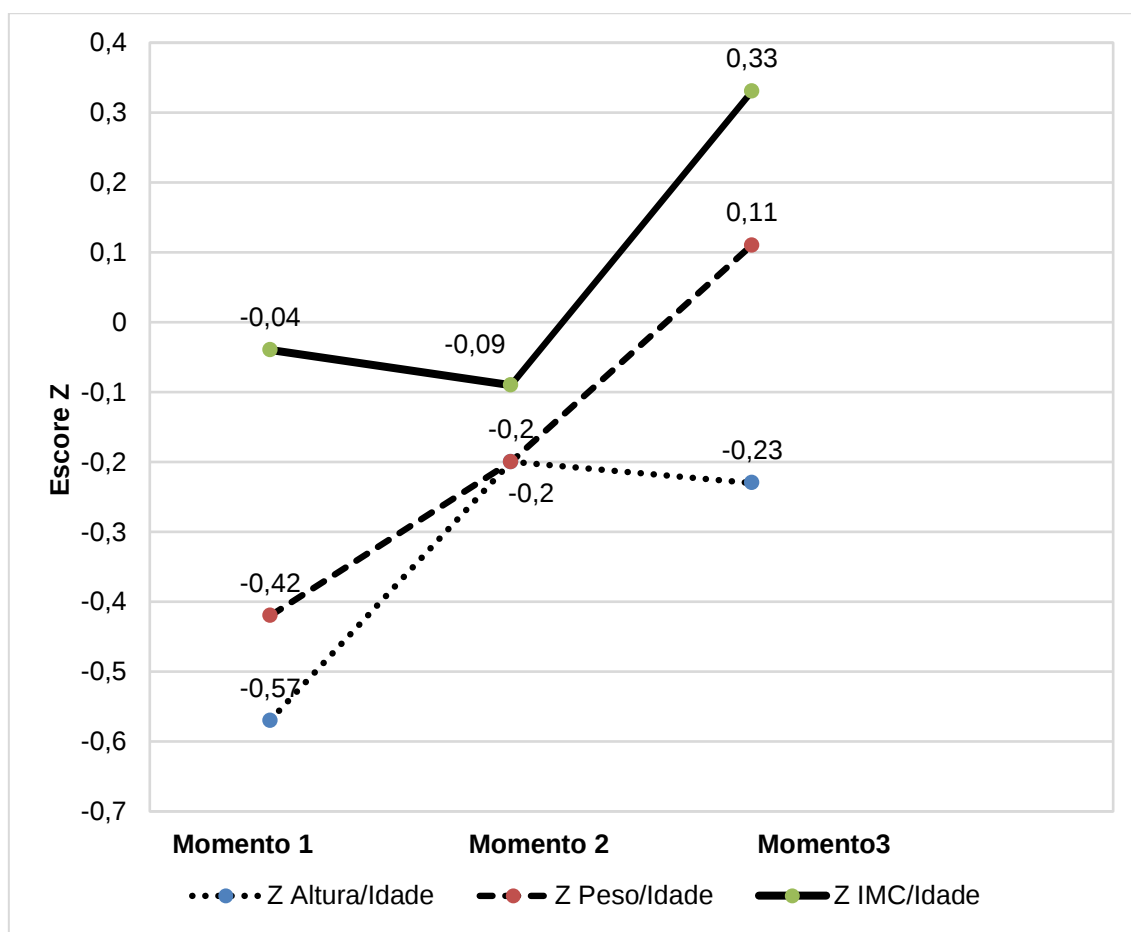
Tabela 4 - Evolução do escore Z dos índices antropométricos no período de acompanhamento, segundo o sexo, de lactentes (n=84) com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.

Variáveis*	M1 (Baseline) X±DP (IC 95%)**	M2 (3 meses) X±DP (IC 95%)	M3 (6 meses) X±DP (IC 95%)
MENINOS (n=45)			
Escore Z do Altura/Idade	-0,44 ± 1,18 (-0,80 a -0,09) ^a	-0,28 ± 1,43 (-0,71 a 0,15) ^a	-0,17 ± 1,38 (-0,58 a 0,25) ^a
	Diferença de média (DM) = 0,27 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do Peso/Idade	-0,42 ± 1,14 (-0,77 a -0,08) ^a	-0,32 ± 1,49 (-0,77 a 0,13) ^a	0,16 ± 1,06 (-0,16 a 0,47) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,58 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do IMC/Idade	-0,24 ± 1,23 (-0,61 a 0,13) ^a	-0,19 ± 1,80 (-0,74 a 0,35) ^{a,b}	0,35 ± 1,09 (0,02 a 0,68) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,59 (Momento 3 – Momento 1)		
MENINAS (n=39)			
Escore Z do Altura/Idade	-0,70 ± 1,44 (-1,17 a -0,24) ^a	-0,51 ± 2,07 (-1,18 a 0,16) ^{a,b}	-0,32 ± 1,05 (-0,67 a 0,02) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,38 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do Peso/Idade	-0,26 ± 1,04 (-0,60 a -0,07) ^a	-0,07 ± 1,04 (-0,40 a 0,27) ^{a,b}	0,11 ± 1,04 (-0,23 a 0,44) ^b
	Diferença de média (DM) = 0,37 (Momento 3 – Momento 1)		
Escore Z do IMC/Idade	0,21 ± 0,95 (-0,10 a 0,52) ^a	0,20 ± 1,17 (-0,18 a 0,58) ^a	0,41 ± 0,99 (0,09 a 0,74) ^a
	Diferença de média (DM) = 0,20 (Momento 3 – Momento 1)		

*ANOVA para medidas repetidas com Teste post hoc de Bonferroni. ** Média ± Desvio Padrão (Intervalo de Confiança de 95%). ^{a,b,c} Letras diferentes mostram diferenças significativas ao nível de 5%.

De forma semelhante ao observando na Tabela 3, a Figura 2 apresenta, para a amostra como um todo, a evolução dos índices antropométricos, tornando visível que no escore-Z do E/I houve um aumento do primeiro para o segundo momento mas depois ocorreu uma estabilização, demonstrando uma aceleração do crescimento após a primeira consulta que depois entrou no ritmo normal. Apesar dessa aceleração inicial após a primeira consulta, o *catch-up* do crescimento linear não se configurou, visto que este corresponde a uma mudança numérica no escore-Z maior ou igual a 0,67, ou seja, uma banda do gráfico (ONG *et al.*, 2000).

Figura 2 – Evolução dos escores Z dos índices altura/idade, peso/idade e IMC/Idade de crianças com (n=84) com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.



Fonte: a autora, 2021.

Ao final do período de acompanhamento, houve redução no percentual de baixo peso que, pelo índice P/I, passou a ser de 2,4%, e de baixa estatura para 7,1%. No entanto, também houve um aumento no percentual de excesso de peso que passou a ser de 20,3% pelo índice P/I e de 29,8% pelo índice IMC/I.

A evolução das características clínicas e dietéticas estão descritas na Tabela 5. Observa-se que na primeira consulta (M1), apenas 15,5% dos lactentes estavam em aleitamento materno exclusivo e, com exceção destes, todos os demais (84,5%) já usavam algum tipo de fórmula hipoalergênica e um terço dos lactentes no estudo já tinham iniciado alimentação complementar. Com o aumento da idade no decorrer do tempo, os lactentes do estudo apresentaram redução na ocorrência do aleitamento materno e início da alimentação complementar precoces, principalmente considerando o percentual de prematuros no grupo. Também houve aumento no consumo de fórmula hipoalergênica a base de soja.

Além disso, no início do acompanhamento o grupo tinha uma importante apresentação de manifestações clínicas, dentre as quais as mais prevalentes foram diarreia (51,2% dos lactentes) e sangue nas fezes (48,8% dos lactentes), e mostrou uma redução destas já no primeiro intervalo de avaliação (entre o M1 e o M2). Todas as crianças apresentaram redução na quantidade total de manifestações apresentadas no início do acompanhamento, mas a remissão das manifestações clínicas não ocorreu em 37% dos lactentes durante o período de acompanhamento. Das 84 crianças acompanhadas por 6 meses, 63% delas continuaram sendo acompanhadas no serviço após esse período.

Tabela 5 – Evolução da idade e das características dietéticas e clínicas das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.

VARIÁVEIS	M1 (Baseline)		M2 (3 meses)		M3 (6 meses)	
Mediana de idade - meses (P ₂₅ e P ₇₅)	4 (3,0 e 7,0)		7 (6,0 e 9,7)		11 (9,0 e 13,7)	
Características dietéticas	n	%	n	%	n	%
Em aleitamento materno	49	58,3	32	38,1	22	26,2
Em aleitamento materno exclusivo	13	15,5	05	6,0	04	4,8
Em uso de fórmula hipoalergênica	71	84,5	79	94,0	79	94,0
Em alimentação complementar	28	33,3	62	63,8	78	92,9
Tipo de fórmula hipoalergênica						
aminoácidos livres	41	48,8	49	58,3	41	48,8
extensamente hidrolizada	27	32,1	27	32,1	31	36,9
Soja	03	3,6	03	3,6	07	8,3
Características clínicas	N	%	n	%	n	%
Presença de infecções agudas	08	9,5	13	15,5	07	8,3
Diarreia	43	51,2	08	9,5	04	4,8
Sangue nas fezes	41	48,8	04	4,8	03	3,6
Refluxo	29	34,5	07	8,3	05	6,0
Vômito	21	25,0	03	3,6	04	4,8
Cólica	11	13,1	02	2,4	01	1,2
Irritabilidade	31	36,9	02	2,4	01	1,2
Manifestações dermatológicas	24	28,6	04	4,8	08	9,5
Manifestações respiratórias	06	7,1	01	1,2	03	3,6

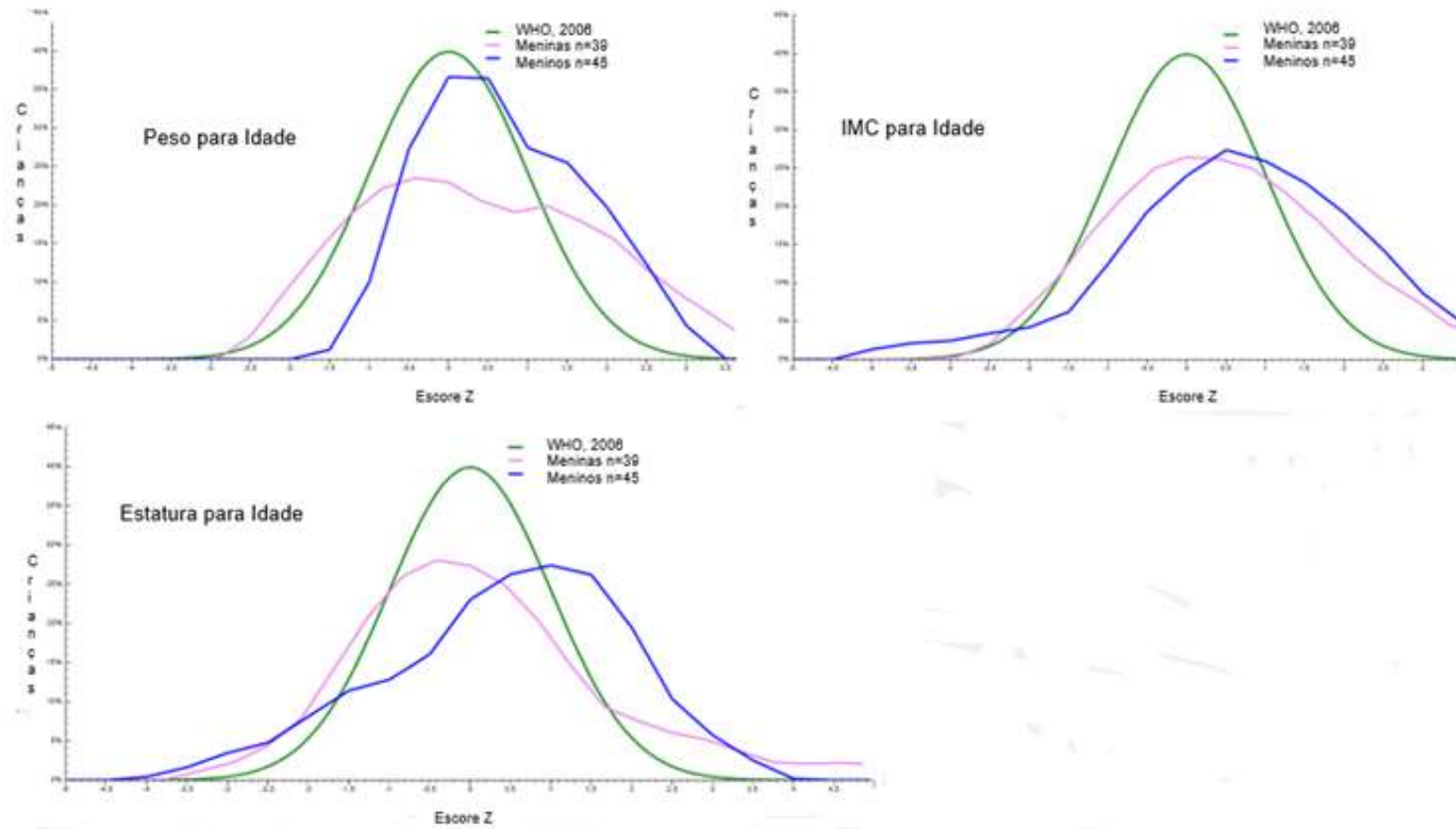
Na regressão linear múltipla, foi evidenciado que a idade maior ($B=0,140$ $p=0,003$), ser do sexo masculino ($B=-0,716$ $p=0,008$), o fato de ter nascido a termo ($B=0,940$ $p=0,014$ e não apresentar sangue nas fezes ($B=-0,555$ $p=0,031$) são fatores preditivos para o ganho em peso e que 25,7% da variação nesse parâmetro pode ser explicada com essas variáveis (R^2 ajustado=0,257 $p<0,001$). Para o crescimento linear, as mesmas variáveis estão implicadas, respondendo por 48,6% da variação ocorrida no ganho estatural, (R^2 ajustado=0,486 $p<0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise de regressão linear múltipla (modelo stepwise) com fatores preditores do ganho em peso e do crescimento linear em crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.

Variáveis	B	Erro padrão	p
Ganho em Peso			
Intercepto	8,618	0,544	0,000
Idade	0,140	0,004	0,003
Sexo feminino	-0,716	0,264	0,008
Nascido a termo	0,940	0,372	0,014
Sangue nas fezes	-0,555	0,253	0,031
Diarreia	-0,298	0,257	0,251
Não recebeu leite na maternidade	-0,338	0,324	0,299
Mãe sem dieta de exclusão	0,396	0,256	0,127
R ² ajustado = 0,257 p < 0,001			
Crescimento linear			
Intercepto	68,610	1,556	0,000
Idade	0,918	0,127	0,000
Sexo feminino	-2,464	0,754	0,002
Nascido a termo	3,092	1,061	0,005
Sangue nas fezes	-1,480	0,721	0,044
Diarreia	-0,725	0,735	0,327
Não recebeu leite na maternidade	-1,144	0,926	0,221
Mãe sem dieta de exclusão	1,070	0,732	0,148
R ² ajustado = 0,486 p < 0,001			

Na Figura 3 a distribuição dos escores-Z dos mesmos índices, no *baseline* é apresentada por sexo. Com relação à curva da OMS, os dados estão mais dispersos e as curvas do sexo masculino estão desviadas à direita nos três índices, revelando o efeito protetor do sexo masculino. Este efeito também é possível ser observado na curva do índice E/I, quando se observa a curva do sexo masculino em relação ao feminino.

Figura 3 – Distribuição dos escores z de estatura/idade, peso/idade e IMC/idade dos lactentes (n=84) com APLV gastrointestinal, por sexo, no *baseline* no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, Recife – PE.



Fonte: a autora, 2021.

A Tabela 7 evidencia que há uma tendência à significância entre as médias de escore-Z no índice IMC/I no baseline, reforçando o efeito do sexo na determinação do crescimento na APLV GI. E que esta tendência desaparece ao final do período de acompanhamento (M3), mostrando que este efeito provavelmente deve ocorrer apenas na condição de doença ou nos primeiros meses de vida (primeiro semestre) ou ambos.

A Tabela 8 mostra a comparação de características demográficas, antropométricas e dietéticas entre os lactentes que tiveram remissão e redução da quantidade de manifestações clínicas ao final do período de acompanhamento. Mas não foram encontradas diferenças significantes.

Tabela 7: Comparação entre a mediana de idade e médias dos índices antropométricos E/I, P/I e IMC/I, por sexo, no baseline e após seis meses de acompanhamento, dos lactentes com APLV GI, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE. Recife – PE.

Variáveis	Masculino (n=45)	Feminino (n=39)	p*
M1 (Baseline)			
Idade** (P25 e P75)	4 (P25=3,0 e P75=6,5)	5 (P25=3,0 e P75=7,0)	0,19 [■]
	X±DP (IC 95%)**	X±DP (IC 95%)	
Escore-Z do Altura/Idade	-0,44 ± 1,18 (-0,80 a -0,09)	-0,70 ± 1,44 (-1,17 a -0,24)	0,36
Escore-Z do Peso/Idade	-0,42 ± 1,14 (-0,77 a -0,08)	-0,26 ± 1,04 (-0,60 a -0,07)	0,51
Escore-Z do IMC/Idade	-0,24 ± 1,23 (-0,61 a 0,13)	0,21 ± 0,95 (-0,10 a 0,52)	0,06
M3 (6 meses)			
Idade*** (P25 e P75)	11 (P25=9,0 e P75=13,0)	11 (P25=9,0 e P75=14,0)	0,31 [■]
	X±DP (IC 95%)**	X±DP (IC 95%)	
Escore-Z do Altura/Idade	-0,17 ± 1,38 (-0,58 a 0,25)	-0,32 ± 1,05 (-0,67 a 0,02)	0,57
Escore-Z do Peso/Idade	0,16 ± 1,06 (-0,16 a 0,47)	0,11 ± 1,04 (-0,23 a 0,44)	0,84
Escore-Z do IMC/Idade	0,35 ± 1,09 (0,02 a 0,68)	0,41 ± 0,99 (0,09 a 0,74)	0,78

*Teste t-student; [■] Teste Mann-Whitney; **mediana de idade em meses; ***Média ± Desvio Padrão (Intervalo de Confiança de 95%).

Tabela 8 – Comparação de características demográficas, antropométricas e dietéticas no terceiro momento de avaliação das crianças com alergia à proteína do leite de vaca gastrointestinal, no serviço de gastropediatria do HC/UFPE, que tiveram remissão e redução da quantidade total de manifestações clínicas ao final do período de acompanhamento. Recife – PE.

Variáveis	Remissão (M3)			Redução das manifestações (M3)			p*
	n= 55			n= 29			
Idade** (P25 e P75)	11 (P25=9,0 e P75=13)			11 (P25=9,0 e P75=13)			
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Sexo							0,366
Masculino	27	49,1	35,5-62,8	18	62,1	42,3-78,7	
Feminino	28	50,9	37,2-64,5	11	37,9	21,3-57,6	
Altura para Idade							0,679 [□]
Baixa estatura	3	5,5	1,4-16,1	3	10,3	2,7-28,5	
Estatura adequada	52	94,5	83,9-98,6	26	89,7	71,5-97,3	
Peso para Idade							0,891 [■]
Baixo peso	1	1,8	0,1-11,0	1	3,4	0,2-19,6	
Eutrofia	43	78,2	64,6-87,7	22	75,9	56,1-89,0	
Excesso de peso	11	20,0	10,9-33,4	6	20,7	8,7-40,2	
IMC para Idade							0,166 [■]
Baixo peso	0	0	0,0-8,1	1	3,4	0,2-19,6	
Eutrofia	41	74,5	60,7-84,9	17	58,7	30,1-76,0	
Excesso de peso	14	25,5	15,1-39,3	11	37,9	21,3-57,6	
Tipo de fórmula							0,203 [■]
Grupo FAL ¹	30	54,5	40,6-67,8	10	34,5	18,6-54,3	
Grupo FEH ²	19	34,5	22,6-48,6	14	48,3	29,9-67,1	
Grupo FS ³	2	3,6	0,6-13,6	4	13,8	4,5-32,6	
Grupo SF ⁴	3	5,5	1,4-16,1	1	3,4	0,2-19,6	
Grupo FPI ⁵	1	1,8	0,1-11,0	0	0,0	0,0-14,5	
Com alimentação complementar							0,702
Sim	51	92,7	81,6-97,6	27	93,1	75,8-98,8	
Não	4	7,3	2,3-18,4	2	6,9	1,2-24,2	

*Qui-quadrado de Pearson. [■]Qui-quadrado de tendência linear [□]Teste de Fisher. IC _{95%} = intervalo de confiança de 95%.**mediana de idade em meses. FAL¹= fórmula à base de aminoácidos livres; FEH²= fórmula extensamente hidrolisada; FS³= fórmula à base de soja; SF⁴= sem fórmula, em uso de leite materno; FPI⁵= fórmula para idade (não hipoalergênica).

8 DISCUSSÃO

Esta é uma das primeiras pesquisas de acompanhamento do ganho em peso e crescimento linear de lactentes com APLV GI no Brasil. Foi observado que os lactentes do estudo foram expostos à desnutrição, que levou a prejuízos no ganho de peso e no crescimento linear. Com este estudo também foi possível verificar que durante o período de acompanhamento os lactentes tiveram crescimento de recuperação, mas que não foi intenso a ponto de configurar de forma técnica o “*catch up*” do crescimento, como sugere Ong *et al* (2000), e que alguns fatores se associaram a esse desfecho.

Entre as características da população do estudo, chamou a atenção o elevado percentual de história de atopia na família, pois esta já foi catalogada como fator de risco para APLV, tanto para forma mediada por IgE, como para APLV GI (SARDECKA *et al.*, 2018). Esta elevada prevalência de atopia familiar no presente estudo colabora com os achados de Sardecka e colaboradores e reforça que a história de atopia é sugestivo da APLV, como indicado pelas diretrizes quanto ao diagnóstico (DUPONT, 2014; ESPÍN JAIME *et al.*, 2019)

A análise da condição nutricional no *baseline* (M1), mostrou que o percentual de baixa estatura e de baixo peso (pelo índice P/I), foram muito elevados e bem superiores ao limiar de controle de 2,3% (SISVAN, 2011). Sabe-se que na presença de doenças e/ou aporte nutricional inadequado, o crescimento pode ser afetado (ZEFERINO *et al.*, 2003) pois há uma redução da taxa de crescimento linear para que as reservas corporais possam ser usadas como fontes de energia e proteína para manter as funções vitais (BLACK *et al.*, 2013). Assim, é esperado que o índice E/I sofra maior dano que o P/I, pois neste processo, para o organismo é mais importante à manutenção do peso em detrimento aos ganhos de estatura. O resultado é a observação da baixa estatura, após um período (FRONGILLO, ONIS e HANSON, 1997; UNICEF, WHO e WORLD BANK GROUP, 2017). Esse processo também pôde ser observado na análise de regressão, que evidenciou que as variáveis determinantes do crescimento impactam mais fortemente o crescimento linear que o ganho de peso.

Como os lactentes não possuíam estatura adequada, o baixo peso se adequou à baixa estatura mostrando uma falsa idéia de normalidade pelo IMC/I, pois a

frequência de déficit estatural por esse índice ficou próximo ao limiar de controle. O índice IMC/I representa o peso ajustado para o tamanho do corpo e, assim, de forma isolada, não é adequado para a avaliação da situação nutricional em crianças (ZEFERINO *et al.*, 2003), pois pode mascarar o real estado nutricional. Ou seja, a criança pode ter baixo peso para a idade, mas esse peso pode ser adequado ao tamanho corporal por possuir baixa estatura. Além disso, as elevações subsequentes observadas neste índice acompanham e refletem os aumentos no peso das crianças ao longo do período de acompanhamento.

Dentre os fatores que podem impactar o estado nutricional, provocando déficit no crescimento do lactente com APLV, a dieta de exclusão é um fator importante (DUPONT *et al.*, 2018; ISOLAURI *et al.*, 1998; KOLETZKO *et al.*, 2012), especialmente em menores de seis meses (DUPONT *et al.*, 2018), e quando ocorre antes do diagnóstico (SKYPALA E MCKENZIE, 2018), exatamente como ocorre na população deste estudo. A dieta de exclusão é importante para o tratamento por contribuir para a remissão dos sintomas (VIEIRA *et al.*, 2010; SOLÉ *et al.*, 2018). No entanto, ela pode prejudicar o crescimento da criança com APLV, pois quando o aleitamento materno não é possível, o leite de vaca contribui com os nutrientes necessários para o bom crescimento do lactente (DUPONT *et al.*, 2018; MEYER, 2018b), e como foi observado na população do presente estudo o aleitamento materno foi pouco prevalente.

Nesse contexto, o tempo que se passa sob dieta de exclusão também é importante (DUPONT *et al.*, 2018). Do início da dieta de exclusão até o *baseline*, foram cerca de dois meses que transcorreram e esse tempo pode ter sido suficiente para promover o dano nutricional encontrado no *baseline*. No entanto, uma limitação do presente estudo é que não foi possível verificar o nível de aconselhamento nutricional recebido pelos pacientes provenientes dos serviços que os encaminharam nem a quantidade de nutrientes ingerida por esses pacientes. Assim, não foi possível verificar se a dieta de exclusão foi fator determinante para os achados antropométricos no início do acompanhamento.

A presença de sintomas gastrointestinais é outro fator que colabora com dificuldades de alimentação e baixo crescimento em alergias alimentares não mediadas por IgE, particularmente na APLV (CHEHADE, MEYER e BEAUREGARD, 2019; MEYER, 2018a). No presente estudo, o grupo de lactentes se mostrou no

baseline com uma importante apresentação de manifestações clínicas e, assim, este é um fator que pode ter influenciado o estado nutricional neste momento, apesar de não terem sido coletados dados sobre a gravidade das manifestações. Na APLV GI, o aparecimento dos sintomas ocorre de forma tardia, em até quatro semanas de acordo com a história natural da doença (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019).

Também seria de se esperar que o processo inflamatório, comum nessas crianças, possa ter prejudicado o crescimento linear, por suprimir vias endócrinas do crescimento (DEBOER *et al.*, 2017; SYED *et al.*, 2018), promover aumento das necessidades nutricionais e, no intestino, colaborar com a redução da absorção de nutrientes (DUPONT *et al.*, 2018) e exacerbação do estado inflamatório por aumento da permeabilidade intestinal (MEYER, 2018b; MORITA *et al.*, 2013). No entanto, também não foi possível avaliar a inflamação, por meio de marcadores inflamatórios. Esta é outra limitação deste estudo.

Os dados do presente estudo retratam, no início do tratamento, um padrão de crescimento comprometido, o que já vem sendo observado em outros estudos realizados em diferentes países, tanto na APLV GI (ISOLAURI *et al.*, 1998; MEYER *et al.*, 2016) como em alergias alimentares como um todo (BERNI CANANI *et al.*, 2014; D'AURIA *et al.*, 2019; FLAMMARION *et al.*, 2011; MEYER *et al.*, 2019).

O estudo de Meyer *et al.* (2016) foi um estudo de acompanhamento de lactentes com alergias gastrointestinais não mediadas por IgE no Reino Unido, de mediana de idade de 23,3 meses e que usou os padrões da OMS como referência. Este estudo encontrou no *baseline* 9,0% de baixa estatura e 2,8% de baixo peso, o que é um pouco menor. Mas quando se observou as médias de escore-Z (-0,15 para o índice E/I, -0,20 para o P/I e -0,03 para o IMC/I), as do presente estudo foram bem similares, mas um pouco inferiores. O que talvez tenha ocorrido pela menor idade dos lactentes, mediana de 4 meses. Pois, quando os sintomas aparecem antes dos seis meses de vida, o déficit de crescimento é mais grave (DUPONT *et al.*, 2018).

Um estudo de acompanhamento realizado com crianças com diagnóstico clínico de APLV com sintomas predominantemente digestivos (81,8%) e média de idade de 9 meses, no Nordeste do Brasil (AGUIAR *et al.*, 2013) encontraram, no momento de entrada no serviço déficit pelo IMC/I de 12,9% no total de lactentes e em 17,9% daqueles com manifestações digestivas. Este percentual é muito elevado se comparado aos 3,6% de acometimento pelo mesmo índice no presente estudo e

preocupa porque é provável que o percentual de crianças com baixo peso pelo índice P/I fosse ainda maior. No entanto, como esses dados tem cerca de 7 anos, talvez o presente estudo já mostre uma melhora na condição nutricional desses lactentes. Além disso, no estudo de Aguiar 2013, apenas 24,5% dos lactentes foram admitidos em uso de FEH ou FAA, indicando que provavelmente este maior acometimento nutricional também pode ter sido decorrente de formas inadequadas de alimentação, reforçando a necessidade de diagnosticar e tratar adequadamente estes lactentes.

Outro estudo que utilizou os dados da OMS como referência foi o de Meyer *et al* (2019). Foi um estudo multicêntrico, internacional, utilizando dados de Ghana, Índia, Norway, Oman, Estados Unidos e do Brasil, entre crianças com alergias alimentares com mediana de idade de 23 meses e no qual 64% tinha APLV. Este encontrou que 9% tinham baixa estatura e 6% apresentavam baixo peso após 15 meses do momento do aparecimento dos sintomas.

Alguns não puderam ter seus resultados comparados com os do presente estudo porque não utilizaram o padrão da OMS ou abordaram crianças com faixa etária diferente do presente estudo. Ainda assim, comparando com os resultados dos estudos de Meyer *et al* (2016 e 2019) e com o estudo de Aguiar *et al* (2013), parece que o estado nutricional dos lactentes do Brasil, particularmente os da região Nordeste, chegam aos serviços especializados nutricionalmente mais comprometidos.

O estudo de Vieira *et al* (2010) foi um estudo transversal e multicentrico brasileiro que utilizou o padrão do CDC (2000) como referência de crescimento, realizado em menores de 24 meses, com suspeita de APLV GI, que também encontrou um padrão de crescimento prejudicado, dificultando comparações (VIEIRA *et al.*, 2010).

Na época, o estudo de Vieira *et al* (2010) usou este padrão por entender que se adequaria melhor a população do estudo, que não foi amamentada. A população do CDC (2000) também tem essa característica, enquanto que a população que constituiu o padrão da OMS foi amamentada no mínimo até o quarto mês de vida (ONIS, DE *et al.*, 2018).

Os padrões da OMS (WHO, 2006) são, no entanto, recomendados por especialistas para o monitoramento do crescimento em todas as crianças na faixa

etária de 0 a 2 anos, sejam amamentadas ou alimentadas com fórmula infantil (TURCK *et al.*, 2013). Além disso, os curtos intervalos de medição nos padrões da OMS resultam em uma ferramenta melhor para avaliar a rápida e variável taxa de crescimento na primeira infância (ONIS, DE *et al.*, 2018).

Vieira *et al* (2010) encontrou uma prevalência de desnutrição ainda maior (23,9% para o índice E/I e 15,1% para o P/I). O padrão do CDC (2000) utiliza dados de uma amostra da população americana, que é mais pesada e com comprimento um pouco menor do que a amostra da OMS e, assim, lactentes saudáveis que acompanham o escore z médio de P/I no padrão da OMS, parecem vacilar no gráfico do CDC a partir de 2 meses (ONIS, DE *et al.*, 2018), dando uma falsa impressão de que a frequência de desnutrição é maior.

O padrão de crescimento não foi o único fator que influenciou os dados antropométricos encontrados no estudo de Vieira *et al* (2010). 49,3% dos pacientes já haviam sido orientados a fazer dieta de exclusão de leite de vaca, mas a maioria dos lactentes se alimentavam com substitutos inadequados. Apenas 10% receberam fórmulas extensamente hidrolisadas ou à base de aminoácidos, o que certamente contribuiu para o déficit antropométrico encontrado.

A baixa estatura revela o caráter crônico da desnutrição e esse dado é bem preocupante, pois os menores de dois anos que têm o crescimento linear comprometido, posteriormente, quando as condições de saúde e nutrição voltam a ser favoráveis, a criança volta a crescer de forma acelerada e compensatória. Ou seja, a criança, que está se recuperando de uma doença ou desnutrição, experimenta uma taxa de recuperação maior do que a esperada. Esta recuperação é chamada de recuperação do crescimento, um período durante o qual o corpo se esforça para voltar ao canal de crescimento normal da criança (MAHAN e L.RAYMOND, 2017).

O crescimento é resultado de uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais estreitamente regulados, que tem consequências de longo prazo para a saúde (ADAIR *et al.*, 2013). O *catch-up growth* ocorre em resposta à recuperação de doenças ou após um período de fome, em recém-nascidos prematuros ou nascidos à termo, pequenos para a idade gestacional (PIG) ou não, ou alimentados com fórmula ou amamentados (SINGHAL, 2017).

O termo *catch-up growth* é definido como uma velocidade de crescimento acima dos limites de normalidade para idade ou maturidade durante um período de tempo definido, após um período transitório de inibição do crescimento e tem por objetivo levar a criança em direção ao canal de crescimento da curva de crescimento normal (BOERSMA e WIT, 1997) e se caracteriza pela taxa de crescimento mais rápida que a esperada que permite recuperar a deficiência prévia pela variação no escore-Z $\geq 0,67$ (ONG *et al.*, 2000), ou seja, pela mudança ascendente do percentil, para peso ou para o comprimento (SINGHAL, 2017).

No entanto, o *catch-up growth* tem complicações de longo prazo que se originam por plasticidade do desenvolvimento (BARKER, 2004) por promover alterações epigenéticas e de programação metabólica (MARTORELL e ZONGRONE, 2012). Estas alterações são irreversíveis, podem influenciar o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DULLOO, JACQUET e MONTANI, 2002; MERICQ *et al.*, 2017) como obesidade, síndrome metabólica, diabetes e doença cardiovascular (DCV) (ONG *et al.*, 2000; VAAG *et al.*, 2012), afetando também o desenvolvimento neurocognitivo, psicológico, e pode culminar em menores níveis de escolarização e de renda na vida adulta (LEROY *et al.*, 2020; VICTORA *et al.*, 2008).

Ao analisar a evolução dos escores-z, observa-se que houve crescimento significativo ($p < 0,05$), que apesar de o “*catch up*” do crescimento não ter se configurado tecnicamente, as diferenças de média nos índices P/I e IMC/I, para o sexo masculino, mostraram que o crescimento foi próximo ao que define o “*catch up*” de acordo com a referência de Ong *et al* (ONG *et al.*, 2000). Devendo-se considerar então que estes lactentes podem estar no grupo de risco para as consequências do catch-up. O acompanhamento em longo prazo é, então, necessário para se ter clareza a respeito da relação que se pode ter com sua saúde mais tarde na vida.

O estudo de Meyer *et al* (2016) encontrou, após um período de quatro semanas de dieta de eliminação, um aumento significativo no escore-Z de P/I e também um aumento, apesar de não significativo, no escore-Z de E/I. As diferenças de média encontradas entre os dois momentos de avaliação foram menores (0,03 para o índice E/I, 0,21 para o P/I e -0,02 para o IMC/I), mas a extensão do crescimento 'catch-up' depende da idade da criança, do seu estado nutricional prévio, da duração da doença e do intervalo de tempo entre a remissão e a

avaliação antropométrica (DEWEY e MAYERS, 2011). Assim, com algumas variáveis diferentes, não é possível comparar com o presente estudo.

Outros estudos de acompanhamento também não observaram a configuração técnica do *catch up* (ISOLAURI *et al.*, 1998; MEYER *et al.*, 2019). Provavelmente, a gravidade do estado de nutrição e saúde não foi intensa ao ponto de chegar a tal ocorrência, pois a velocidade de crescimento de recuperação é inversamente proporcional à magnitude do dano nutricional ocorrido (LEROY *et al.*, 2020; RUGOLO, 2005).

Estudos já apoiaram a tese de que lactentes desnutridos que não experimentavam recuperação de crescimento imediato teriam retardo de crescimento permanente, mas que estes resultados poderiam estar associados a fatores étnicos ou socioeconômicos (fatores de confusão) presentes desde o início da vida ou mesmo durante a gestação e que não se modificavam ao longo tempo, não permitindo a recuperação do crescimento (PAZ *et al.*, 1993; POWER *et al.*, 2003). Outros estudos demonstraram que mesmo as crianças que sofreram retardo do crescimento severo, causado por doença crônica ou infecciosa, e foram tratadas nutricionalmente de forma adequada, retornam aos seus canais de crescimento normais, mas o tempo de recuperação do crescimento pode ser variável a depender da doença que acometeu (ASHWORTH e MILLWARD, 1986; TRONCONE e KOSOVA, 2010).

No presente estudo, pode-se observar que após os seis meses de acompanhamento, um percentual elevado dos lactentes ainda apresentava baixa estatura para idade, indicando que esse período pode ter sido insuficiente para se observar a recuperação plena do crescimento no grupo.

Deve-se lembrar de que mesmo voltando ao seu canal de crescimento normal, o lactente que passa por uma aceleração de crescimento acima do normal continua no grupo de risco para as consequências do *catch-up* e precisam ser acompanhados e orientados quanto aos hábitos de vida e alimentação que podem reduzir os riscos das doenças metabólicas crônicas no futuro.

Segundo Leroy *et al* (2020) ainda não está claro se os lactentes podem se recuperar plenamente das consequências mais amplas da desnutrição no início da vida, apesar de retornarem ao seu canal de crescimento normal um tempo após o período de inibição do crescimento. Da revisão, os autores concluíram que

condições adequadas de vida, saúde e nutrição podem amenizar os efeitos a longo prazo do catch-up no crescimento linear e na neurocognição (LEROY *et al.*, 2020), que foram as condições que eles avaliaram.

Em outras palavras, se os fatores inibitórios do crescimento forem corrigidos o mais precocemente possível, ou seja, com um menor dano nutricional, as crianças acometidas podem expressar melhor o seu potencial pré-existente de crescimento linear e neurodesenvolvimento. E assim sendo, quanto maior a velocidade de recuperação do crescimento, também seria de se esperar o maior risco de alterações epigenéticas e de programação metabólica que acometem a saúde a longo prazo.

Ao final do período de acompanhamento, houve também um aumento nos dados sobre excesso de peso que alerta à primeira vista, mas não causam preocupação visto que crianças em recuperação do crescimento, primeiro ganham peso para posteriormente crescerem linearmente, e como elas estão ainda na fase de recuperação, pode ser que elas não continuem com essa apresentação ao término do período de recuperação que pode durar um ano ou até mais. Um estudo que avalie o estado nutricional desta população após o período de recuperação do crescimento seria importante.

Os lactentes do presente estudo foram predominantemente mais alimentados por fórmulas. Apenas 15,5% dos lactentes chegaram ao serviço sob aleitamento materno exclusivo e após serem cadastradas no serviço, os lactentes com APLV ganham acesso facilitado às fórmulas hipoalergênicas por subsídio governamental. E este é outro fator que possivelmente pode influenciar as diferenças nos escores-Z dos índices antropométricos ao longo dos seis meses.

Entre as fórmulas hipoalergênicas indicadas como substitutas do leite para lactentes com APLV, as fórmulas extensamente hidrolisadas (FEHs) devem ser consideradas a primeira escolha (KOLETZKO *et al.*, 2012) e, quando o lactente não a tolera, já foi observado que as manifestações desapareceram após a substituição por outra fórmula a base de aminoácidos (PETRUS *et al.*, 2014). A fórmula à base de soja é mais usada em casos de dieta vegana, mas o seu uso não é recomendado em lactentes menores de seis meses de idade (KOLETZKO *et al.*, 2012; ESPÍN JAIME *et al.*, 2019), provavelmente por esse motivo tenha havido aumento no consumo deste tipo de fórmula ao final do período de acompanhamento.

Sabe-se que esse tipo de alimentação propicia o ganho em peso e aumenta o IMC mais rapidamente nos primeiros três a seis meses de vida quando comparado aos lactentes em aleitamento materno exclusivo ou predominante (GIUGLIANI, 2019). Esse padrão de crescimento está associado a um maior risco posterior de obesidade e DCV (VICTORA *et al.*, 2016). Ou seja, lactentes que passam por um período de recuperação de crescimento e são alimentados com fórmulas, como é o caso da população em discussão, têm chances de ter o crescimento de recuperação ainda mais acelerado do que se fossem amamentados.

Fórmulas lácteas infantis são alimentos ultra processados e o uso delas só é apropriado quando a amamentação é clinicamente contraindicada ou não é possível. Outro mecanismo pelo qual esses produtos podem afetar o status nutricional infantil é por práticas inadequadas de consumo, como sub e superdiluição, sub e superalimentação (BAKER *et al.*, 2020). A amamentação é protetora contra infecções infantis, má oclusão, está associada com melhor cognição, reduções no sobrepeso e diabetes (VICTORA *et al.*, 2016) e é importante para a formação de hábitos alimentares saudáveis na infância (FONSECA *et al.*, 2018). Para mulheres que amamentam, a amamentação confere proteção contra DM2 e os cânceres de mama e de ovário (VICTORA *et al.*, 2016). A importância da amamentação está bem documentada na literatura e até o padrão de crescimento ideal definido pela OMS descreve o padrão de crescimento de crianças amamentadas (TURCK *et al.*, 2013).

Assim, o consumo de fórmulas, mesmo em lactentes com APLV, não é o mais adequado. O ideal seria a amamentação associada a uma exclusão de leite de vaca na dieta da mãe que amamenta. O que favoreceria inclusive que o crescimento de recuperação ocorra de forma menos acelerada, reduzindo talvez os efeitos do *catch-up* na saúde a longo prazo, mesmo que estes lactentes demorassem mais a retornarem a seu canal de crescimento, além de conferir os benefícios já citados do aleitamento materno.

Além disso, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) considera que o leite materno é a melhor fonte de nutrição para lactentes com AA's GI, devendo a amamentação ser estimulada pelos profissionais (MEYER *et al.*, 2020). Além de nutrir e oferecer vários meios de proteção contra patógenos, ele direciona e educa ativamente os sistemas imunológico e metabólico e o microbioma

do bebê. O leite humano é composto de fatores bioativos que, por meio de diferentes mecanismos, promovem juntos o desenvolvimento imunológico, facilitando a aquisição de tolerância e a possibilitando de uma resposta inflamatória apropriada (FIELD, 2005).

Visto que o leite materno é o alimento apropriado para consumo por lactentes e cuja preferência tem sido prejudicada pelo uso de fórmulas, políticas de estímulo ao aleitamento materno, que já são importantes, possam ter um papel de impacto diferencial na saúde destes lactentes. Assim, talvez seja necessário intensificar ações com este objetivo.

As mudanças ao longo do período de acompanhamento não ocorreram apenas na apresentação do estado nutricional. A redução na apresentação das manifestações clínicas no primeiro intervalo de avaliação (entre o M1 e o M2), mostra que algum fator relativo à intervenção no M1 surtiu um efeito positivo. Este efeito pode ter sido resultado de uma melhor orientação quanto à exclusão alimentar no serviço de referência de onde partiram os dados do presente estudo, ou de uma melhor adesão à dieta de exclusão por parte da mãe que amamenta e/ou cuidadores que alimentam. No entanto, a remissão das manifestações clínicas não ocorreu em mais de um terço dos lactentes ao final do período de acompanhamento e, pensando em justificativas para esse achado, é provável que, apesar de uma melhor adesão à dieta de exclusão, nem todas as famílias tenham conseguido excluir da dieta do lactente ou da mãe que o amamenta todos os alimentos que contém o leite de vaca, e talvez o nível de escolaridade possa ter relação com essa capacidade de seguir a dieta, por todas as dificuldades que em a seguir. Outra possível ocorrência que também poderia explicar esse último achado seria que talvez alguns desses lactentes possam ter recebido um diagnóstico clínico de APLV GI equivocado.

Além disso, como é de se esperar, a mediana de idade dos lactentes mudou ao longo dos seis meses e, com esta variação, mudou também o perfil alimentar destas, que passaram a ter uma alimentação complementar mais presente e influente no estado nutricional. De forma favorável, a alimentação complementar permite uma oferta nutricional que, para os latentes do estudo que não recebiam aleitamento materno exclusivo ou predominante, só era possível com o consumo da fórmula hipoalergênica, que tem custo elevado e, por esse motivo, pode ter seu consumo comprometido até o momento de entrada no serviço, principalmente

porque nesse momento os lactentes tinham menos de seis meses de idade e assim, o uso da fórmula hipoalergênica se torna determinante para manutenção do estado nutricional (DUPONT *et al.*, 2018). Mas não foi possível avaliar a qualidade da alimentação complementar dos lactentes, porque as informações a esse respeito contidas no prontuário eram simplistas e seguiam um padrão que não permitia avaliar a adequação no consumo de diferentes grupos de alimentos em proporção ou quantidade.

Por outro lado, a introdução alimentar antes dos seis meses de idade não é recomendada (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2018). Ocorre que, muitas vezes, devido ao elevado custo das fórmulas hipoalergênicas, as famílias dos lactentes com APLV acabam antecipando a introdução alimentar, visando reduzir as despesas. No entanto, esta conduta está associada a comportamentos inadequados de alimentação nesta idade, como consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em açúcar e pobre em vegetais, que por conseguinte, se associa ao desenvolvimento de hábitos alimentares não saudáveis que favorecem o surgimento de obesidade e doenças metabólicas crônicas (GENIO, MARQUES E MACHADO, 2020).

Outra questão importante que já foi muito debatida por especialistas é o momento de introdução dos alimentos potencialmente alergênicos. Não há evidências de que atrasar a introdução de alimentos alergênicos para um período posterior aos quatro meses de idade (período recomendado para o início da introdução da alimentação complementar) reduza o risco de alergia, seja para crianças na população em geral ou para aqueles com histórico familiar de atopia (FEWTRELL *et al.*, 2017). Além disso, a exposição a “baixas doses” de diferentes antígenos alimentares, por meio de uma dieta variada, modula o desenvolvimento da tolerância imunológica (VENTER *et al.*, 2020).

A redução na ocorrência de aleitamento materno com o passar da idade mostrou-se precoce. No entanto, também é comum na população saudável no Brasil. A maioria dos estudos relatam que a média de tempo de AME no Brasil é de quatro meses, embora o recomendado seja até seis meses de idade (GENIO, MARQUES E MACHADO, 2020).

Ainda são escassos os estudos sobre fatores determinantes do crescimento de lactentes com APLV GI. Aponta-se para o comprometimento da absorção de

nutrientes em nível de trato gastrointestinal, o aumento das necessidades nutricionais provocadas pelo estado inflamatório por si, para a eliminação do leite de vaca da dieta, bem como para o acesso à orientação nutricional adequada (DUPONT *et al.*, 2018; MEYER *et al.*, 2016).

O presente estudo evidenciou que o sexo feminino e ocorrência de sangue nas fezes são fatores impeditivos do crescimento nestes pacientes, enquanto que as variáveis idade maior e nascimento a termo são fatores preditivos. Já está bem documentado na literatura a influência direta da idade do lactente (quanto maior, maior o peso e o comprimento), e da idade gestacional (lactentes nascidos à termo têm maiores peso e comprimento em comparação aos nascidos pré-termo com mesma idade corrigida).

A presença de sangue nas fezes é uma manifestação clínica que ocorre nas apresentações fenotípicas mais graves de APLV GI (Síndrome de enterocolite e Enteropatia gastrointestinal) que são as mesmas formas de apresentação que impactam no estado nutricional e, conseqüentemente, no crescimento dos lactentes acometidos. O sangramento intestinal ainda se relaciona com a ocorrência de anemia que é outra manifestação clínica que também afeta o estado nutricional desses lactentes e estando esta manifestação relacionada anemia (LABROSSE, GRAHAM e CAUBET, 2020; MORITA *et al.*, 2017). Assim, é compreendido o efeito desta variável (presença de sangue nas fezes) como fator impeditivo para o crescimento.

Chamou a atenção a influência do sexo como fator determinante para o crescimento de lactentes com APLV GI. A OMS, ao construir os padrões de velocidade de crescimento, observou na população do padrão que já nos primeiros sessenta dias de vida, o ganho de peso foi maior em meninos que em meninas, em torno de 50 a 100g (WHO, 2009). Estudos recentes também têm mostrado que os meninos são maiores e mais pesados que meninas no início da vida e concordam que diferenças no padrão de crescimento entre os sexos muito cedo na vida podem estar relacionadas ao surgimento de doenças crônicas na maturidade (BROERE-BROWN *et al.*, 2016; DAVIS *et al.*, 2019).

Davis *et al.* (2019) encontrou diferenças significantes no peso e no comprimento entre os sexos de lactentes ao nascer e aos 5 meses de vida, sendo que os valores foram maiores para o sexo masculino e que a velocidade de crescimento linear foi

maior também no sexo masculino. O estudo de Broere-Brown *et al* (2016) encontrou que no sexo masculino o comprimento corporal foi maior em comparação com o feminino aumentando com a idade e a partir dos nove meses se torna estatisticamente significativo. Com relação ao peso, os meninos eram significativamente mais pesados até os três meses de idade, e a partir do vigésimo primeiro mês a situação inverteu. Os achados destes estudos corroboram que o sexo feminino é fator de risco para o crescimento nos primeiros meses de vida, pois nesse período as meninas são naturalmente menores e menos pesadas que os meninos, e que o impacto dessa variável é maior no crescimento linear que no ganho de peso.

Essas evidências indicam que talvez seja importante um olhar diferenciado para os sexos durante os atendimentos nutricionais e médicos, pois as meninas podem ter um comprometimento maior do crescimento, apresentando pior estado nutricional com a doença, no caso a APLV GI, ou seja, nas primeiras consultas. Enquanto que os meninos estão mais sujeitos aos efeitos do catch up quanto ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis à longo prazo, uma vez que apresentam crescimento mais acelerado que as meninas, mesmo no período de recuperação da doença.

Outro conhecimento já bem estabelecido é que a relação entre nutrição infantil e infecção é bidirecional (DEWEY e MAYERS, 2011), ou seja, tanto a doença pode prejudicar o estado nutricional como a má nutrição pode aumentar o risco de doenças ou atrapalhar a recuperação. Mas no presente estudo, não foram encontradas diferenças significantes nos índices que avaliam o estado nutricional entre os lactentes que apresentaram remissão e redução das manifestações clínicas.

Em situação de doença, como APLV GI, é difícil evitar a desnutrição infantil, especialmente em regiões subdesenvolvidas em que o acesso à programas de saúde ainda é insuficiente. Por esse motivo, o diagnóstico precoce para tratar a doença e a desnutrição deve ser a meta, pois permite reduzir os riscos relativos à desnutrição e ao rápido crescimento de recuperação nesta faixa de idade.

A utilização de dados secundários é uma limitação metodológica, pois não possibilita verificar a padronização das técnicas e dos instrumentos de avaliação. No

entanto, a equipe médica é treinada quanto a metodologia e tem ampla experiência de avaliação. Além disso, as instalações ambulatoriais bem como os instrumentos de aferição antropométrica tinham condições adequadas para tal.

Sabe-se que, para pesquisa científica em APLV, o ideal é que os casos que irão compor a população do estudo sejam selecionados por confirmação da doença pelo método considerado “padrão-ouro”, que é o TPO duplo cego e controlado por placebo (DUPONT *et al.*, 2018). Mas também já é de conhecimento científico que este método é de difícil aplicação, especialmente em lactentes com manifestações tardias de APLV gastrointestinal, e suas limitações implicam até mesmo na determinação da prevalência e incidência deste agravo de saúde (MEYER, 2018b).

Com já foi dito anteriormente, na prática clínica, os lactentes que são tratados e acompanhados por APLV GI são selecionados de acordo com a apresentação clínica e história familiar de alergia. Isso faz o profissional médico experiente decidir que caminho tomar. Por isso, a população do presente estudo foi selecionada neste contexto e, de forma complementar, podemos dizer ainda que como a eliminação do leite de vaca da alimentação por um período tanto faz parte do diagnóstico, como é também o método de tratamento (ESPÍN JAIME *et al.*, 2019; FIOCCHI *et al.*, 2010; SOLÉ *et al.*, 2018), e como também a APLV gastrointestinal pode ser rapidamente superada pelos lactentes em tratamento (FLOM e SICHERER, 2019; NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2015; SCHOEMAKER *et al.*, 2015), o TPO realizado após esse período não é capaz de confirmar todos os casos, pois uma parte deles podem já ter sido superados.

9 CONCLUSÃO

Com os resultados desta pesquisa, conclui-se que lactentes com APLV GI têm ganho de peso e crescimento linear prejudicados, mas após serem inseridos em um programa de acompanhamento, eles melhoram quanto à apresentação clínica, recuperam o crescimento de forma significativa, que as variáveis sexo feminino e ocorrência de sangue nas fezes são fatores impeditivos do crescimento nestes pacientes, enquanto que as variáveis idade maior e nascimento a termo são fatores preditivos, e que seis meses de acompanhamento foi tempo insuficiente para que os lactentes retornassem ao seu canal de crescimento linear normal, ou seja, para observar a recuperação plena do crescimento linear nesta população. Estes achados demonstram que é necessário que os lactentes com APLV GI tenham acesso precocemente ao aconselhamento nutricional especializado, capaz de evitar contaminação indesejada com o alimento alergênico, controlar os sintomas e, assim, evitar a desnutrição ou garantir uma recuperação nutricional adequada, além de promover melhor adesão ao aleitamento materno.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Lactentes com diagnóstico clínico de APLV GI estão sob risco de desnutrição e prejuízos ao crescimento, mas eles podem recuperar o crescimento após serem inseridos em um programa de acompanhamento especializado;

É importante um olhar diferenciado para os sexos durante os atendimentos nutricionais e médicos;

O aleitamento materno deve ser estimulado pelos profissionais de saúde envolvidos na condução da APLV GI;

Estudos de acompanhamento controlados e por um período maior, em diferentes regiões do país devem ser encorajados, a fim de identificar características específicas, melhorar a compreensão sobre a etiologia do crescimento prejudicado nesta população e contribuir para a melhoria da saúde nestes locais;

Este estudo mostra que, mesmo sem a confirmação do diagnóstico pelo TPO, a população de lactentes com APLV GI apresenta os déficits no crescimento e estes parecem estar mais associados à exclusão alimentar e à apresentação clínica em si, fenômenos estes que, na prática clínica, ocorrem antes da confirmação do diagnóstico, que ainda pode demorar ou até mesmo não ocorrer. Assim, a população de lactentes com APLV GI, independente da confirmação pelo TPO, merece atenção dos pesquisadores que se interessam por crescimento nesta condição de saúde;

E finalmente, a nutrição, por ser uma ciência com grande poder de prevenção, deve se concentrar principalmente na melhoria da qualidade nutricional infantil e materna. Pois assim, muitos agravos de saúde ao longo da vida podem ser evitados.

REFERÊNCIAS

ADAIR, L. S. *et al.* Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. **Lancet**, v. 382, p. 525–534, 2013.

AGUIAR, A. L. O. *et al.* Clinical and follow up assessment of children in a program directed at the use of formulas for cow's milk protein allergy. **Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, v. 31, n. 2, p. 152–8, 2013.

ASHWORTH, A.; MILLWARD, D. J. Catch-up Growth in Children. **Nutrition Reviews**, v. 44, n. 5, p. 157–163, 1986.

BAKER, P. *et al.* First-food systems transformations and the ultra-processing of infant and young child diets: The determinants, dynamics and consequences of the global rise in commercial milk formula consumption. **Maternal & Child Nutrition**, n. July, p. 1–18, 2020.

BARKER, D. J. P. Developmental origins of adult health and disease. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 58, n. 2, p. 114–115, 2004.

BERNI CANANI, R. *et al.* The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 9, p. 1432–1439, 2014.

BLACK, R. E. *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 427–451, 2013.

BOERSMA, B.; WIT, J. A. N. M. Catch-up Growth. v. 18, n. 5, p. 646–661, 1997.

BROERE-BROWN, Z. A. *et al.* Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: A prospective population-based cohort study. **Biology of Sex Differences**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2016.

CHEHADE, M.; MEYER, R.; BEAUREGARD, A. Feeding difficulties in children with

non-IgE-mediated food allergic gastrointestinal disorders. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, 2019.

D'AURIA, E. *et al.* Growth Pattern, Resting Energy Expenditure, and Nutrient Intake of Children with Food Allergies. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 212, 2019.

DAVIS, S. M. *et al.* Sex differences in infant body composition emerge in the first 5 months of life. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, p. 1–5, 2019.

DEBOER, M. D. *et al.* Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition. **Nutrition**, v. 33, p. 248–253, 2017.

DEWEY, K. G.; MAYERS, D. R. Early child growth: How do nutrition and infection interact? **Maternal and Child Nutrition**, v. 7, n. SUPPL. 3, p. 129–142, 2011.

DULLOO, A. G.; JACQUET, J.; MONTANI, J. P. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: Focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. S46–S57, 2002.

DUPONT, C. *et al.* Nutritional management of cow ' s milk allergy in children : An update. **Archives de Pédiatrie**, v. 25, p. 236–243, 2018.

ESPÍN JAIME, B. *et al.* Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHP), the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatric. **Anales de Pediatría**, v. 90, n. 3, p. 193.e1-193.e11, 2019.

FIOCCHI, A. *et al.* World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 21, n. SUPPL. 21, p. 1–125, 2010.

FLAMMARION, S. *et al.* Diet and nutritional status of children with food allergies. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 22, n. 2, p. 161–165, 2011.

FLOM, J. D.; SICHERER, S. H. Epidemiology of cow ' s milk allergy. **nutrients**, v. 11, n. 1051, p. 1–14, 2019.

FONSECA, P. C. DE A. *et al.* Association of exclusive breastfeeding duration with consumption of ultra-processed foods, fruit and vegetables in Brazilian children. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 7, p. 2887–2894, 2018.

FRONGILLO, E. A.; ONIS, M. DE; HANSON, K. M. P. Socioeconomic and demographic factors are associated with worldwide patterns of stunting and wasting of children. **Journal of Nutrition**, v. 127, n. 12, p. 2302–2309, 1997.

GENIO, C. A.; MARQUES, J. M.; MACHADO, J. F. A Introdução da Alimentação Complementar no Brasil. **Revista Multidisciplinar da Saúde - RMS**, v. 2, n. 1, p. 65–79, 2020.

GIOVANNA, V. *et al.* The immunopathogenesis of cows milk protein allergy (CMPA). **Italian Journal of Pediatrics**, v. 38, n. 1, p. 1–5, 2012.

GIUGLIANI, E. R. J. Growth in exclusively breastfed infants. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 1, p. S79–S84, 2019.

ISOLAURI, E. *et al.* Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. **Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 1004–1009, 1998.

KOLETZKO, S. *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 221–229, 2012.

LEROY, J. L. *et al.* Can Children Catch up from the Consequences of Undernourishment? Evidence from Child Linear Growth, Developmental Epigenetics, and Brain and Neurocognitive Development. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 11, n. 4, p. 1032–1041, 2020.

MAHAN, L. K.; L.RAYMOND, J. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia 14ª edição. **Elsevier**, p. 410, 2017.

MARTORELL, R.; ZONGRONE, A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 26, n. SUPPL. 1, p. 302–314, 2012.

MERICQ, V. *et al.* Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 50–62, 2017.

MEYER, R. *et al.* The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. **Clinical and Translational Allergy**, v. 6, n. 1, p. 1–7, 2016.

____. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 29, n. 7, p. 689–704, 2018a.

____. Dietetic management of non-IgE mediated allergies in children. **Paediatrics and Child Health (United Kingdom)**, v. 28, n. 5, p. 241–244, 2018b.

MEYER, R. *et al.* International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 32, n. 2, p. 175–184, 2019.

MEYER, R. *et al.* Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 1, p. 14–32, 2020.

MORITA, H. *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. December, p. 1718–1721, 2017.

MORITA, H. *et al.* Gastrointestinal Food Allergy in Infants. **Allergology International**, v. 62, n. 3, p. 297–307, 2013.

NOWAK-WĘGRZYN, A. *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 5, p. 1114–1124, 2015.

ONG, K. K. L. *et al.* Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. p. 967–971, 2000.

ONIS, M. DE *et al.* Comparison of the WHO Child Growth Standards and the CDC 2000 Growth Charts. **The Journal of Nutrition**, v. 137, n. 1, p. 144–148, 2018.

PAZ, I. *et al.* Are Children Born Small for Gestational Age at Increased Risk of Short

Stature? **American Journal of Diseases of Children**, v. 147, n. 3, p. 337–339, 1993.

POWER, C. *et al.* Combination of low birth weight and high adult body mass index: At what age is it established and what are its determinants? **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 57, n. 12, p. 969–973, 2003.

RUGOLO, L. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. S101–S110, 2005.

SCHOEMAKER, A. A. *et al.* Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 70, n. 8, p. 963–972, 2015.

SINGHAL, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 3, p. 236–240, 2017.

SKYPALA, I. J.; MCKENZIE, R. Nutritional Issues in Food Allergy. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, p. 1–13, 2018.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, p. 7–38, 2018.

SYED, S. *et al.* Biomarkers of systemic inflammation and growth in early infancy are associated with stunting in young Tanzanian children. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1–14, 2018.

TRONCONE, R.; KOSOVA, R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 51, n. SUPPL. 3, p. 137–138, 2010.

TURCK, D. *et al.* World health organization 2006 child growth standards and 2007 growth reference charts: A discussion paper by the committee on nutrition of the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 57, n. 2, p. 258–264, 2013.

UNICEF; WHO; WORLD BANK GROUP. Levels And Trends Malnutrition edition. **United Nations Children's Fund**, v. 3, p. 1–15, 2017.

VAAG, A. A. *et al.* The thrifty phenotype hypothesis revisited. **Diabetologia**, v. 55, n. 8, p. 2085–2088, 2012.

VICTORA, C. G. *et al.* Maternal and Child Undernutrition 2 Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **The Lancet**, v. 371, p. 340–357, 2008.

VICTORA, C. G. *et al.* Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475–490, 2016.

VIEIRA, M. C. *et al.* A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. **BMC Pediatrics**, v. 10, n. 25, p. 1–7, 2010.

WHO. WHO Child Growth Standards. **World Health Organization**, p. 1–303, 2006.

ZEFERINO, A. M. B. *et al.* Acompanhamento do crescimento. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. 23–32, 2003.

APÊNDICE A - FICHA DA PESQUISA

[illegible]

[illegible][illegible]

APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS DO SERVIÇO DE GASTROENTEROLOGIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

CARTA DE ANUÊNCIA COM AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos (o) a pesquisador (a) Priscila Prazeres de Assis, a desenvolver o seu projeto de pesquisa **VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E GANHO DE PESO DE LACTENTES COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA**, que está sob a orientação do(a) Prof. (a) Dr^a Poliana Coelho Cabral, e coorientação do(a) Prof. (a) Dr^a Margarida Maria de Castro Antunes cujo objetivo é avaliar o crescimento e o ganho de peso de lactentes com sintomas de alergia à proteína do leite de vaca, atendidos no serviço de gastroenterologia pediátrica, nesta Instituição. Assim, concentraremos o acesso aos dados de prontuários durante a consulta dos pacientes para serem utilizados na referida pesquisa.

Vale considerar que Dr^a Margarida Maria de Castro Antunes é médica vinculada ao serviço ambulatorial acima citado e que esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se o/a mesmo/a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados o/a pesquisador/a deverá apresentar a esta Instituição o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, em 08 / 08 / 19.

Dr^a Xátia Galvão Brandt
Coordenadora do Serviço de Gastroenterologia
CRM 11452

Nome/assinatura e **carimbo** do responsável pelo serviço/departamento/ambulatório onde será realizada a pesquisa

APÊNDICE C – CARTA DE ANUÊNCIA DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO E ESTATÍSTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

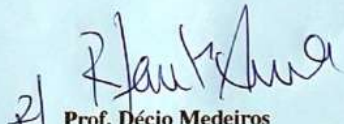
CARTA DE ANUÊNCIA

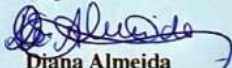
Recife, 09 de outubro de 2019.

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o desenvolvimento, no Serviço de Arquivo Médico e Estatística – SAME, do projeto de pesquisa intitulado “**VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA**”, que está sob a coordenação/orientação de **Poliana Coelho Cabral**, tendo como orientanda a pesquisadora **Priscila Prazeres de Assis**. Serão consultados 150 (cento e cinquenta) prontuários em 8 (oito) meses.

A aceitação está condicionada a autorização da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto e ao cumprimento pela pesquisadora dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os exclusivamente para os fins da pesquisa.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e comunicação da Gerência de Ensino e Pesquisa, os prontuários serão disponibilizados mediante agendamento prévio.


Prof. Décio Medeiros
Chefe da Unidade de Gerenciamento
da Produção Científica


Diana Almeida
Assistente Administrativa
HC UFPE SIAPE 1102113
Chefe do Serviço de Arquivo
Médico e Estatística (SAME)

Kossana S. M. Lins
Chefe Setor de Gestão de Pesquisa
e Inovação Tecnológica
HC/UFPE/EBSERH - SIAPE: 1106048

Núcleo de Apoio à Pesquisa – HC/UFPE Tel: (81) 2126.3500
Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária – Recife/PE CEP: 50670-420
nap.hcufpe@gmail.com

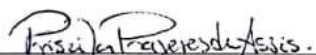
APÊNDICE D – JUSTIFICATIVA PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Justificativa para a não utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Através do presente, eu **Priscila Prazeres de Assis**, aluna do mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), justifico junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da mesma a não utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização desse projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará apenas dados secundários obtidos a partir dos prontuários de atendimento dos pacientes já utilizados na rotina do Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica. Neste sentido, comprometo-me em garantir a confidencialidade dos dados e que a utilização dos mesmos restringe-se às finalidades do estudo.

Recife, 31 de Julho de 2019.



Assinatura do Responsável pelo Projeto

APÊNDICE E - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE**

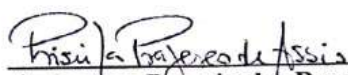
Título do projeto: VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

Pesquisador responsável: Priscila Prazeres de Assis
Instituição/Departamento de origem do pesquisador: UFPE/ Centro de Ciências da Saúde/ Programa de Pós-graduação em Nutrição
Telefone para contato: (81) 9 9721-8111
E-mail: priscilaassis.nutri@gmail.com

O pesquisador do projeto acima identificado assume o compromisso de:

- Garantir que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/UFPE e que os dados coletados serão armazenados pelo período mínimo de 5 anos após o término da pesquisa;
- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificá-los;
- Garantir o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais, além do devido respeito à dignidade humana;
- Garantir que os benefícios resultantes do projeto retornem aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;
- Assegurar que os resultados da pesquisa serão anexados na Plataforma Brasil, sob a forma de Relatório Final da pesquisa;

Recife, 15 de agosto de 2019


Assinatura Pesquisador Responsável

APÊNDICE F - TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR



EBSERH

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Eu, Priscila Prazeres de Assis, RG: 6865816, CPF: 053.477.394-01, desenvolvendo pesquisa a ser realizada no Hospital das Clínicas – UFPE, declaro conhecer e comprometo-me a respeitar as legislações vigentes no país e internas da Universidade Federal de Pernambuco em relação aos direitos de propriedade intelectual gerados no projeto sob **VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA**, devendo:

- 1 - Comunicar ao Núcleo de Apoio à Pesquisa o desenvolvimento de criações suscetíveis de proteção legal antes de tomar qualquer iniciativa de divulgação dos resultados.
- 2 - Reconhecer o HC/UFPE como detentor de direitos patrimoniais sob propriedade intelectual gerada no projeto acima citado e a ele relacionado, assegurando-me o direito de figurar como autor/inventor.
- 3 - Autorizar o HC/UFPE a realizar todos os atos necessários à proteção e exploração da propriedade intelectual gerada e fornecer em tempo hábil todas as informações e documentos necessários.
- 4 - Concordar com a porcentagem de participação a título de incentivo, prevista nas legislações em vigor, sobre dividendos oriundos da exploração da propriedade intelectual gerada.
- 5 - Indicar minha vinculação à UFPE e ao HC/UFPE em todas as publicações de dados nele colhidas ou em trabalhos divulgados por qualquer outro meio, citando explicitamente os nomes: Universidade Federal de Pernambuco e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, 30/30/2019

Assinatura do pesquisador responsável

Núcleo de Apoio à Pesquisa – HC/UFPE Tel: (81) 2126.3500
Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária – Recife/PE CEP: 50670-420
nap.hcufpe@gmail.com

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VELOCIDADE DE CRESCIMENTO E GANHO DE PESO EM LACTENTES COM SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DE ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

Pesquisador: PRISCILA PRAZERES DE ASSIS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19138619.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.645.975

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa de mestrado em nutrição do CCS/UFPE, da aluna PRISCILA PRAZERES DE ASSIS, orientado pela profª Poliana Coelho Cabral e co-orientado pela profª Margarida Maria_de_Castro_Antunes. O projeto pretende estudar crianças com alergia a proteína do leite de vaca, avaliando em Lactentes com sintomas desta alergia, se estes apresentam comprometimento do crescimento e do ganho em peso após um ano de acompanhamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar o crescimento e o ganho de peso de lactentes com sintomas de APLV atendidos por um ano no serviço de gastroenterologia pediátrica de um hospital universitário em Pernambuco.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar o padrão de consumo alimentar do grupo de lactentes com sintomas de APLV sob enfoque qualitativo;
- Investigar outros fatores associados às possíveis alterações de peso e de crescimento;
- Descrever o estado nutricional deste grupo populacional.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.645.975

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por tratar-se de um estudo com coleta de dados secundários, os riscos ocorridos durante o estudo poderão ser uma possível quebra do sigilo das informações contidas nas fichas de pesquisa ou extravio das mesmas. O pesquisador compromete-se de assegurar o sigilo dos dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, utilizando-os exclusivamente para fins científicos, garantindo a não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos.

Benefícios:

Os pacientes cujos prontuários serão avaliados nessa pesquisa permanecerão em acompanhamento médico regular e o estudo contribuirá para o conhecimento e manejo da alergia à proteína do leite de vaca, possibilitando melhorias nas estratégias de intervenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A alergia alimentar (AA) é considerada um problema de saúde pública sendo a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) a mais comum na infância. A APLV não mediada por IgE mediada afeta o sistema gastrointestinal, provocando alterações e sintomas que podem comprometer a digestão e a absorção de nutrientes, causando deficiências nutricionais que podem prejudicar o crescimento e desenvolvimento no início da vida. O tratamento da APLV consiste na retirada do leite de vaca da alimentação. Mas esse alimento contribui com macro e micronutrientes indispensáveis ao bebê se o leite materno não for acessível, tornando este grupo ainda mais vulnerável a deficiências nutricionais específicas. São escassos os estudos sobre as consequências nutricionais da retirada de leite e derivados da dieta das crianças com APLV (ou suspeita de APLV). Ainda

mais restritos são os estudos que descrevem o ganho ponderal e o crescimento de crianças com esta condição, em uso de fórmulas hipoalergênicas. Diante deste contexto, foi formulado o seguinte objetivo: Avaliar a velocidade de crescimento e o ganho de peso de lactentes com sintomas de APLV atendidos no serviço de gastroenterologia pediátrica de um hospital universitário em Pernambuco. Trata-se de estudo prospectivo

não concorrente que será desenvolvido a partir de informações coletadas nos prontuários de atendimento de lactentes com sintomas gastrointestinais de APLV, menores de dois anos, que iniciaram atendimento entre 2015 e 2018 e cujo o acompanhamento transcorrerá por um período de um ano a partir deste momento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.645.975

Serão coletados dados demográficos, clínicos, antropométricos e dietéticos. As informações antropométricas coletadas serão utilizadas para descrever o perfil nutricional desta população a partir da comparação com os dados da World Health Organization (WHO, 2006). Já os relatos alimentares registrados em cada consulta serão avaliados com o objetivo de expor a qualidade da dieta destes lactentes e, se possível, estabelecer uma ligação com o estado nutricional observado. Serão estudadas outras variáveis do fenótipo de alergia, crescimento e ganho de peso. Com os resultados desta pesquisa espera-se contribuir para o conhecimento e manejo desta patologia, possibilitando melhorias nas estratégias de intervenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos encontram-se adequados, em conformidade com as exigências do sistema CEP/CONEP.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.645.975

Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1402446.pdf	16/10/2019 10:33:00		Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias.pdf	16/10/2019 10:30:21	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_atualizada.pdf	16/10/2019 10:28:56	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Outros	Siga_matricula.pdf	15/08/2019 16:37:54	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Crescimento_em_APLV.pdf	15/08/2019 16:36:34	PRISCILA PRAZERES DE ASSIS	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.pdf	15/08/2019 16:26:10	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Margarida_Maria_de_Castro_Antunes.pdf	14/08/2019 17:26:24	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Poliana_Coelho_Cabral.pdf	14/08/2019 17:25:39	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Priscila_Prazeres_de_Assis.pdf	14/08/2019 17:25:13	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
Outros	Carta_anuenciaassinada.pdf	14/08/2019 17:16:46	PRISCILA PRAZERES DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_TCLE_ass.pdf	14/08/2019 17:15:03	PRISCILA PRAZERES DE ASSIS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.845.973

RECIFE, 17 de Outubro de 2019

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br