

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente

Marcelo Coelho Nogueira

**PADRONIZAÇÃO DE PROTOCOLOS DE PROVOCAÇÃO ORAL EM CRIANÇAS
COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADES ALIMENTARES EM UM
HOSPITAL PÚBLICO INFANTIL DO BRASIL**

Belo Horizonte - MG

2025

Marcelo Coelho Nogueira

**PADRONIZAÇÃO DE PROTOCOLOS DE PROVOCAÇÃO ORAL EM CRIANÇAS
COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADES ALIMENTARES EM UM
HOSPITAL PÚBLICO INFANTIL DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Linha de pesquisa: Distúrbios endócrinos, nutricionais e metabólicos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luana Caroline dos Santos

Belo Horizonte - MG

2025

N778p Nogueira, Marcelo Coelho.
Padronização de protocolos de provocação oral em crianças com reações de hipersensibilidades alimentares em um hospital público infantil do Brasil [recurso eletrônico]. / Marcelo Coelho Nogueira. - - Belo Horizonte: 2025.

131f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luana Caroline dos Santos.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipersensibilidade Alimentar. 2. Leite. 3. Testes Cutâneos. 4. Alérgenos. 5. Dieta. 6. Dissertação Acadêmica. I. Santos, Luana Caroline dos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QW 904

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ATA DE DEFESA DE TESE

Às oito horas e trinta minutos do dia onze de dezembro de dois mil e vinte e cinco, através da videoconferência da Plataforma LifeSize, hospedada no canal eletrônico link: <https://conferenciaweb.rnp.br>, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a defesa de tese do aluno **MARCELO COELHO NOGUEIRA**, número de registro 2021728026, graduado no curso de NUTRIÇÃO, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente. A presidência da sessão coube à Prof.^a Luana Caroline dos Santos – Orientadora (UFMG). Inicialmente a Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelas seguintes Professoras Doutoras: Luana Caroline dos Santos - Orientadora (UFMG), Márcia Christina Caetano Romano (UFSJ), Ariene Silva do Carmo (UFOP), Ivani Novato Silva (UFMG) e Tatiani Uceli Maioli (UFMG). Em seguida a Presidente autorizou o aluno para iniciar a apresentação de seu trabalho final intitulado **“PADRONIZAÇÃO DE PROTOCOLOS DE PROVOCAÇÃO ORAL EM CRIANÇAS COM REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADES ALIMENTARES EM UM HOSPITAL PÚBLICO INFANTIL DO BRASIL”**. Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa do aluno. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final do aluno e considerou a tese **Aprovada**. O resultado final foi comunicado publicamente ao aluno pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Tatiani Uceli Maioli, Professora do Magistério Superior**, em 11/12/2025, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luana Caroline dos Santos, Professora do Magistério Superior**, em 11/12/2025, às 21:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Christina Caetano Romano, Usuária Externa**, em 12/12/2025, às 07:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ariene Silva do Carmo, Usuário Externo**, em 12/12/2025, às 09:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ivani Novato Silva, Professora do Magistério Superior**, em 14/12/2025, às 13:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0, informando o código verificador **4817024** e o código CRC **D7D20B9B**.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, à minha irmã e à minha esposa, expresso minha gratidão sincera por todo o amor, paciência e força que me ofereceram durante este percurso. Sem vocês, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, saúde e serenidade necessária para seguir adiante. Sua presença constante guiou minhas decisões e sustentou minha caminhada até a conclusão desta tese.

Aos meus pais, William e Teresinha. “Obrigado” não traduz plenamente o que desejo expressar neste momento. Vocês são minha direção, meu alicerce e minha razão de seguir. À minha esposa, Aline Guarise, agradeço pelo amor, apoio e compreensão nos momentos de ausência. Aos meus filhos, Davi e Pedro, com seus dois anos e meio, pelas brincadeiras, abraços, sorrisos e amor: vocês renovam minhas forças todos os dias. À minha irmã, Cintia Nogueira, ao Júnior, às minhas sobrinhas, Giovana e Fernanda, e a Maria Cássia e ao Itamar, agradeço pelo incentivo, apoio, carinho e por todo o amor dedicado a mim e aos meninos.

Cada conquista desta trajetória é, também, de vocês.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Luana Caroline dos Santos, expresso sincero reconhecimento pela dedicação, competência e paciência com que conduziu este trabalho. Seu rigor científico, sua generosidade intelectual e confiança foram fundamentais para meu crescimento acadêmico.

Às minhas amigas, Cíntia Passos, Ingrid Werneck e Juliana Mauri, expresso profunda gratidão pela amizade sincera e pelo apoio indispensável durante a elaboração e finalização desta tese. Suas valiosas contribuições, sugestões e incentivo constante foram fundamentais.

Aos meus amigos Gustavo, Flaida, Evanirso, Marcelo, Camila, Igor, Vilmar, Guilherme e Leozinho, agradeço pelo incentivo, amor e pela presença constante em minha vida, que contribuíram de forma significativa para que eu pudesse perseverar e concluir este estudo.

Ao Dr. Wilson Rocha Filho, colegas do HIJPII e nutricionistas, registro minha gratidão pelo convívio, pelas trocas profissionais enriquecedoras e pelo ambiente de colaboração que tanto contribuiu para minha formação. Trabalhar ao lado de vocês amplia minha visão e fortalece minha prática.

Aos membros da banca, agradeço pelas contribuições e críticas que enriqueceram este trabalho.

Ao Secretário Wilton e funcionários meu agradecimento pelo suporte à UFMG.

APRESENTAÇÃO

Esta tese é composta por introdução, revisão da literatura, objetivos e métodos. Em seguida, apresentam-se os resultados e discussão sob a forma de três artigos originais: 1. “Immune Tolerance to Milk and Egg in Brazilian Children with IgE-mediated Allergy” 2. “Home-Based Non-IgE Mediated Oral Food Challenge Test for Milk: Experience of a Reference Center for Food Allergy” 3. “Tolerance to Baked Milk and Egg in Brazilian Children with IgE-Mediated Allergy” encontram-se enviados para publicação. Posteriormente, são apresentadas as considerações finais.

As referências bibliográficas são apresentadas após cada sessão da tese de acordo com as normas Vancouver e conforme as recomendações específicas dos periódicos escolhidos para a publicação de cada artigo.

O formato da tese foi elaborado conforme as normas da resolução 01/2022 do Programa Saúde da Criança e do Adolescente da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Tal resolução, encontra-se disponível em <https://www.medicina.ufmg.br/cpgsaudedacrianca/wp-content/uploads/sites/45/2017/12/Resolucao%CC%A7a%CC%83o-no-2-2017-29-12-2017.pdf>

RESUMO:

Introdução: Nos quadros de alergia alimentar (AA) IgE mediados e não IgE mediados, é necessário realização do teste de provocação oral (TPO) para avaliar tolerância oral ao alimento.

Objetivos: Avaliar o desenvolvimento de tolerância oral em crianças do sudeste brasileiro com alergia alimentar IgE mediada e não IgE mediada (Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar - FPIES - crônico) a leite ou ovo, além de investigar a tolerância ao leite ou ovo extensamente aquecido em crianças com AA IgE mediada, mediante padronização do TPO.

Métodos: A tese abrange uma investigação com delineamento misto envolvendo amostra de conveniência composta por crianças atendidas em um ambulatório de AA localizado numa capital brasileira. Foram construídos 3 artigos, incluindo crianças com AA IgE mediado (artigos 1 e 3), estudos descritivos, e com AA não IgE mediado (artigo 2), ensaio clínico aleatorizado cruzado. Nos quadros IgE mediados, a proteína alimentar liofilizada ou extensamente aquecida foi oferecida em doses crescentes, no ambiente hospitalar, enquanto não IgE mediado a dose de proteína calculada (0,3g/kg) ou placebo foram adicionados ao veículo de uso habitual para consumo domiciliar. Os TPO basearam-se em diretrizes de consenso internacional. No dia do TPO, dados clínicos e antropométricos foram coletados com posterior cálculo e classificações dos índices peso/idade, estatura/idade e IMC/idade segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) 2006/2007. Efetuou-se análise descritiva, aplicação dos testes Shapiro-Wilk e qui-quadrado para os 3 artigos e construção da curva ROC para os artigos 1 e 3 para identificar o ponto de corte de IgE com maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP).

Resultados: Artigo 1: realizaram-se 70 TPO (39 para leite, 31 para ovo), idades medianas de 27 (16 - 51) e 22 (15 - 43) meses, primeiros sintomas aos 5 (3 - 7) e 6 (6 - 8) meses de vida, respectivamente. 89,7% dos TPO foram negativos para leite, IgE 1,4 KU_A/L (sensibilidade 75%, especificidade 28,6%, VPP 10,7%, VPN 90,9%) e 64,5% TPO negativos para ovo, IgE 1,1 KU_A/L (sensibilidade 90,9%, especificidade 80,0%, VPP 71,4% e VPN 94,1%). Do ponto de vista nutricional, identificou-se 15,4% e 3,2% baixa estatura/idade, 7,7% e 6,5% baixo peso/idade, 10,3% e 9,7% risco de sobrepeso, respectivamente. A classificação do estado nutricional não diferiu por sexo, idade do primeiro sintoma ou desfecho do TPO ($p > 0,05$).

Do artigo 2: realizaram-se 61 TPO para leite, 63,9% do sexo masculino, mediana de 19 meses (13,0 - 28,0) de idade. Primeiros sintomas ocorreram, em média, aos 3 meses (1,0 - 9,0) de vida. 83,6% dos TPO foram negativos. Nos casos positivos, ninguém necessitou de atendi-

mento médico/hospitalar. Do ponto de vista nutricional, identificou-se 18% baixa estatura/idade, 16,4% baixo peso/idade e 8,2% excesso de peso.

Do artigo 3: realizaram-se 45 TPO (25 para leite, 20 para ovo), idades medianas de 71 (50 – 131) e 68 (42 - 92) meses, com diferença significativa dos primeiros sintomas aos 4 (2 - 5) e 7 (6 - 9) meses de vida, respectivamente. 68% dos TPO foram negativos para leite, IgE 13,9 KU_A/L (sensibilidade 75%, especificidade 35,3%, VPP 35,3%, VPN 75%) e 65% negativos para ovo, IgE 16,8 KU_A/L (sensibilidade 85,7%, especificidade 69,2%, VPP 60%, VPN 90%). Do ponto de vista nutricional, identificou-se baixa estatura/idade e baixo peso/idade em 8% e 5%, magreza 12% e 5%, excesso de peso 4% e 5%, respectivamente. Nos casos positivos, os sintomas mais presentes: vômito, urticária, anafilaxia, prurido, exantema e sibilos foram controlados com intervenção médica imediata.

Conclusão: A padronização dos TPO possibilitou identificar crianças que desenvolveram tolerância oral e poderão consumir leite ou ovo, inclusive na forma assada, oportunizando incremento da dieta e possível recuperação de déficits nutricionais identificados. Estudos futuros devem priorizar, além da abordagem clínica, desenvolver testes ou biomarcadores para determinar o melhor momento para reintrodução de alimentos na dieta das crianças.

Palavras-chave: alergia alimentar; alergia a leite; alergia a ovo; teste de provocação oral; tolerância imune.

ABSTRACT

Introduction: In both IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergy (FA), an oral food challenge (OFC) is required to assess immune tolerance to the food.

Objectives: To evaluate the development of immune tolerance in children from southeastern Brazil with IgE-mediated and non-IgE-mediated FA (chronic food protein-induced enterocolitis syndrome – FPIES) to milk or egg, and to investigate tolerance to extensively heated (baked) milk or egg in children with IgE-mediated FA, using standardized OFC protocols.

Methods: This thesis comprises a mixed-design investigation involving a convenience sample of children followed at a food allergy outpatient clinic in a Brazilian state capital. Three articles were developed, including children with IgE-mediated FA (Articles 1 and 3; descriptive studies) and non-IgE-mediated FA (Article 2; randomized cross-over clinical trial). In IgE-mediated FA, freeze-dried or baked food protein was administered in increasing doses in the hospital setting, whereas in non-IgE-mediated FA the calculated protein dose (0.3 g/kg) or placebo was added to the child's usual food vehicle for home consumption. OFCs were based on international consensus guidelines. On the day of the OFC, clinical and anthropometric data were collected, followed by calculation and classification of weight-for-age, height-for-age, and BMI-for-age indices according to the 2006/2007 World Health Organization (WHO) growth standards. Descriptive analyses were performed, and the Shapiro–Wilk and chi-square tests were applied in all three articles. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for Articles 1 and 3 to identify the IgE cut-off point with the highest sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV).

Results: Article 1: Seventy OFCs were performed (39 to milk, 31 to egg), with median ages at challenge of 27 (16–51) and 22 (15–43) months, and age at first symptoms of 5 (3–7) and 6 (6–8) months of life, respectively. OFCs were negative in 89.7% for milk at an IgE level of 1.4 KUA/L (sensitivity 75%, specificity 28.6%, PPV 10.7%, NPV 90.9%) and in 64.5% for egg at an IgE level of 1.1 KUA/L (sensitivity 90.9%, specificity 80.0%, PPV 71.4%, NPV 94.1%). From a nutritional standpoint, low height-for-age was observed in 15.4% and 3.2%, low weight-for-age in 7.7% and 6.5%, and risk of overweight in 10.3% and 9.7%, respectively. Nutritional status classification did not differ by sex, age at first symptom, or OFC outcome ($p > 0.05$).

Article 2: Sixty-one OFCs to milk were performed; 63.9% of participants were male, with a median age of 19 months (13.0–28.0). First symptoms occurred at a mean age of 3 months (1.0–9.0). OFCs were negative in 83.6% of cases. Among positive challenges, none of the children

required medical or hospital care. From a nutritional perspective, 18% had low height-for-age, 16.4% low weight-for-age, and 8.2% excess weight.

Article 3: Forty-five OFCs were performed (25 to milk, 20 to egg), with median ages of 71 (50–131) and 68 (42–92) months, and a significant difference in age at first symptoms of 4 (2–5) and 7 (6–9) months of life, respectively. OFCs were negative in 68% for milk at an IgE level of 13.9 KUA/L (sensitivity 75%, specificity 35.3%, PPV 35.3%, NPV 75%) and in 65% for egg at an IgE level of 16.8 KUA/L (sensitivity 85.7%, specificity 69.2%, PPV 60%, NPV 90%). From a nutritional standpoint, low height-for-age and low weight-for-age were found in 8% and 5%, thinness in 12% and 5%, and excess weight in 4% and 5%, respectively. In positive challenges, the most frequent symptoms—vomiting, urticaria, anaphylaxis, pruritus, rash, and wheezing—were controlled with immediate medical intervention.

Conclusion: Standardization of OFCs made it possible to identify children who had developed immunological tolerance and could consume milk or egg, including in baked form, thereby allowing expansion of the diet and potential recovery of identified nutritional deficits. Future studies should prioritize, in addition to the clinical approach, the development of tests or biomarkers to determine the optimal timing for reintroducing foods into children's diets.

Keyword: Food allergy; milk allergy; egg allergy; oral food challenge; immune tolerance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Classificação das alergias alimentares segundo o mecanismo imunológico envolvido e suas apresentações clínicas.....	24
Quadro 2: Critérios (maior e menores) para o diagnóstico da Síndrome da Enterocolite Induzida pela Proteína Alimentar (FPIES) aguda e crônica.....	26
Figura 1: Fatores que contribuem para insuficiência no crescimento e baixo ganho de peso na Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES).....	33
Figura 2: Modelo conceitual para realização do TPO hospitalar e domiciliar para avaliação da tolerância oral para leite e/ou ovo.....	35
Quadro 3: Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico.....	46
Quadro 4: Classificação do estado nutricional de crianças de 5 a 10 anos para cada índice antropométrico.....	47
Figura 3: Fluxograma de decisão do TPO IgE mediado e não IgE mediado.....	48
Quadro 5: Descrição das variáveis: sociodemográficas, exposição, antropométricas e clínicas.....	49
Artigo 1:	
Figura 1: Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) de IgE específica para leite e Ovo.....	77
Anexo 1: Teste de provocação oral: o que você precisa saber	78
Anexo 2: Checklist para teste de provocação	80
Anexo 3: Interpretação do teste de provocação	81
Artigo 2:	
Fluxograma: Identificação das alergias alimentares:.....	99
Artigo 3:	
Figura 1: Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) de IgE específica para leite e ovo.....	114

LISTA DE TABELAS

Artigo 1:

Tabela 1: Protocolo do Teste de Provocação Oral.....	74
Tabela 2: Características clínicas dos bebês e crianças no TPO° IgE mediado para leite e ovo no ambiente hospitalar (n = 70).....	75
Tabela 3: Características antropométricas dos bebês e crianças no momento do *TPO (n=70).....	76

Artigo 2:

Tabela 1: Exemplificação da preparação do TPODCPC*.....	96
Tabela 2: Classificação do estado nutricional* dos bebês e crianças no TPO° não IgE mediado domiciliar para leite (n = 61).....	97
Tabela 3: Resultado do TPO° não IgE mediado domiciliar para leite (n = 61).....	98

Artigo 3:

Tabela 1: Características clínicas e de exposição das crianças no TPO° IgE mediado extensamente aquecido no ambiente hospitalar (n = 45)	112
Tabela 2: Estado nutricional das crianças no TPO° IgE mediado extensamente aquecido ovo e leite no ambiente hospitalar (n = 45)	113

LISTA DE ABREVIATURAS

AA - Alergia Alimentar

AAAAI - Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia

APLV - Alergia à Proteína do Leite de Vaca

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CPF – Cadastro de Pessoa Física

DA - Dermatite Atópica

DCPC - Duplo Cego Placebo Controlado

EAACI - Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica

FHEMIG - Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

FPIES - Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar

FPIAP - Proctocolite alérgica induzida pela proteína alimentar

g - Gramas

HIJPII - Hospital Infantil João Paulo II

IgE - Imunoglobulina E

IMC - Índice de Massa Corporal

Kg - Quilograma

mL – Mililitros

OMS - Organização Mundial de Saúde

PROAL - Projeto de Alergia

RG – Registro Geral

ROC - Receiver Operating Characteristic

SUS - Sistema Único de Saúde

SPT - Teste de Puntura ou “Prick Test”

Th2 - T helper 2

TPO - Teste de Provocação Oral

TPODCPC - Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado

VPN - Valor Preditivo Negativo

VPP - Valor Preditivo Positivo

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	
	23	
3	OBJETIVOS	42
	3.1 Objetivo Geral.....	42
	3.2 Objetivos Específicos.....	42
4	METODOLOGIA	44
	4.1 Tipo/desenho do estudo.....	44
	4.2 Local do estudo.....	44
	4.3 Período da análise.....	44
	4.4 Amostra.....	45
	4.5 Descrição dos métodos.....	45
	4.5.1 Caracterização clínica.....	45
	4.5.2 Caracterização nutricional.....	46
	4.5.3 Fluxograma de decisão do TPO IgE mediado e não IgE mediado.....	47
	4.5.4 Teste de provocação IgE mediado (Artigo 1).....	48
	4.5.5 Teste de provocação não IgE mediado (Artigo 2).....	49
	4.5.6 Teste de provocação com a proteína extensamente aquecida (Artigo 3).....	49
	4.6 Variáveis para análise.....	49
	4.7 Análise estatística.....	51
	4.7.1 Análises específicas dos Artigo 1 e 3.....	52
	4.7.2 Análises específicas do Artigo 3.....	52
	APÊNDICE 1: PREPARAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TPO.....	55
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
	5.1 Artigo 1.....	59
	5.2 Artigo 2.....	83
	5.3 Artigo 3.....	100
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
7	ANEXOS	118
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS (FHEMIG)	118
	ANEXO B - APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)	126

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A prevalência da alergia alimentar (AA) tem aumentado significativamente nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, refletindo possíveis fatores ambientais, mudanças na dieta e maior conscientização diagnóstica ^(1,2). Estudos epidemiológicos recentes indicam que a prevalência global de AA em crianças varia entre 4% e 8%, com tendência de crescimento, especialmente em populações urbanizadas ⁽³⁾.

No Brasil, os dados sobre prevalência de AA são escassos e limitados a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade ⁽⁴⁾. Estudo transversal realizado por gastroenterologistas pediátricos brasileiros observou incidência de suspeita de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) de 2,2%, e prevalência de 5,4% nas crianças avaliadas durante 40 dias em cinco regiões geográficas diferentes ⁽⁵⁾. Gonçalves e cols., em 2016, verificaram que 23,5% dos pais relataram AA em seus lactentes, mas apenas 1,9% foram confirmados por teste de provocação oral (TPO), sendo o leite de vaca o principal agente causador da AA. Similarmente, apesar do relato de 17,2% de alergia entre pré-escolares (4 a 59 meses), houve confirmação de 0,61% após TPO, com predomínio de leite de vaca e ovo ⁽⁶⁾.

Há duas categorias principais de AA: alergia mediada por imunoglobulina E (IgE) e hipersensibilidade alimentar não IgE mediada comumente chamada de alergia não IgE mediada na prática clínica e na literatura. A alergia IgE mediada é a forma mais prevalente e bem caracterizada, na qual a exposição ao alérgeno alimentar resulta na produção de anticorpos IgE específicos. Esses anticorpos se ligam às células de mastócitos e basófilos, levando à liberação de mediadores químicos como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, que promovem sintomas agudos como urticária, angioedema, broncoespasmo, vômitos e, em casos graves, choque anafilático ^(4,7,8).

Por outro lado, a alergia não IgE mediada envolve mecanismos imunológicos diferentes, predominantemente mediada por células T e outros componentes do sistema imunológico, levando a reações tardias que podem se manifestar horas ou dias após a exposição ao alimento. Essas reações frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia e vômitos, além de manifestações cutâneas e respiratórias ^(8,9).

O diagnóstico da alergia IgE mediada é facilitado por testes cutâneos de puntura e dosagem de IgE específica no sangue, que apresentam alta sensibilidade ^(10,11). Valores séricos de IgE muito baixos ≤ 2 KU_A/L apontam para a possibilidade de tolerância oral ou dessensibilização. Estudos indicam que a IgE abaixo ≤ 2 KU_A/L tanto para leite quanto para ovo em menores de 2 anos possui valor preditivo negativo (VPN) de $\cong 50\%$, sendo indicador para realização do TPO ^(12,13). No entanto, a presença desses anticorpos não é sinônimo de reatividade clínica, podendo

não haver sintomas reprodutíveis de AA, o que indica estado de sensibilização alérgica: os anticorpos IgE específicos ligam-se às membranas de mastócitos e basófilos, porém o sistema imunológico não reage de forma adversa ao alimento, sendo assim não é necessária a privação alimentar, mas se a histórica clínica não for clara o TPO se faz necessário ⁽¹⁴⁾.

Em relação ao diagnóstico e avaliação do desenvolvimento de tolerância oral nas AA não IgE mediadas, até o presente momento não existe método bioquímico ou teste alérgico que permita conclusão. Assim, na prática clínica, a caracterização da tolerância só é identificável pela oferta supervisionada do alimento quanto à exposição domiciliar através do TPO ^(7,11,13,15).

Os exames laboratoriais e testes alérgicos nos quadros IgE mediados e não IgE mediados não são, necessariamente, confirmatórios e o TPO é o padrão ouro essencial para avaliar a tolerância oral ao alimento ⁽¹³⁾. Quando a história é muito convincente/reproduzível o TPO não se faz necessário para o diagnóstico ^(4,16).

Destaca-se que, nos casos de reações IgE mediadas tanto para ovo quanto para leite de vaca, o processamento térmico dos alimentos sob certas condições de tempo e temperatura pode alterar a alergenicidade por desnaturar a estrutura das proteínas alimentares termolábeis ^(17,18). Essa reação diminuiu a capacidade de ligação de anticorpos IgE específicos aos sítios de ligação localizados na proteína alimentar permitindo, em alguns casos, o consumo sem reações adversas desses alimentos processados ⁽¹⁹⁾. Tolerar o leite e/ou ovo extensamente aquecidos (assados) pode indicar um fenótipo mais leve e transitório do quadro alérgico ⁽²⁰⁾. No entanto, os produtos da panificação usados para o TPO são frequentemente preparados de maneira não padronizada seja em unidades de saúde ou no lar, o que pode levantar preocupações com relação à validade e segurança destes alimentos. Por outro lado, o consumo regular desse tipo de dieta pode acelerar o desenvolvimento de tolerância oral, melhorar a qualidade de vida da criança e da família, diversificar a dieta e melhorar o estado nutricional, representando uma forma alternativa, segura e bem tolerada de imunoterapia oral ^(17,20,21).

Do ponto de vista do estado nutricional, evidências reforçam que a dieta inadequada pode comprometer o ganho de peso, crescimento e causar carências nutricionais específicas, tais como menor ingestões de cálcio, fósforo, vitamina D e outros micronutrientes ^(22,23). Em 159 lactentes/crianças (≤ 24 meses de idade), triados em 20 cidades diferentes do Brasil, com sintomas sugestivos de APLV, identificou-se 15,1% de baixo peso para a idade, 8,7% com baixo peso para altura, e 23,9% com baixa estatura para idade (prevalências abaixo de escore-z $< -2,0$ para cada um dos índices citados) ⁽⁵⁾. Esses dados refletem como as restrições alimentares, sem orientação dietética adequada, podem impactar o estado nutricional, denotando a necessidade de seu monitoramento.

O Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII) é um centro de referência no Estado de Minas Gerais para o atendimento ambulatorial e para realização do TPO de pacientes com AA desde 2014. Ao longo dos anos, padronizou-se metodologia para realização dos TPO aberto e duplo cego, em pacientes com alergia alimentar IgE mediada e não IgE mediada, seguindo as recomendações da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) do inglês “*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*”^(12,13). Além disso, estabeleceu-se um protocolo para TPO duplo cego placebo controlado (TPODCPC) para leite, em domicílio, para a Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) crônico, leve/moderada, do inglês “*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*” e TPO para leite e ovo com alimento extensamente aquecido, em ambiente hospitalar, em pacientes selecionados de acordo com o nível sérico da IgE.

Apesar das diretrizes para TPO estarem bem definidas AAAAI, ainda persistem lacunas na literatura quanto ao TPODCPC, em domicílio.

Nesse sentido, a presente tese tem como objetivos avaliar o desenvolvimento de tolerância oral em crianças do sudeste brasileiro com alergia alimentar IgE mediada e não IgE mediada (FPIES - crônico) a leite ou ovo, além de investigar a tolerância ao leite ou ovo extensamente aquecido em crianças com AA IgE mediada, mediante padronização do TPO. Espera-se responder as seguintes perguntas:

- É viável a realização do TPO IgE mediado para leite e ovo, em um hospital público brasileiro, seguindo protocolos internacionais?
- É seguro e confiável a realização do TPODCPC para leite no ambiente domiciliar?
- É possível padronizar o TPO IgE mediado hiperaquecido para leite e ovo trazendo maior segurança para a família?

Tem-se como hipóteses, que o TPO IgE mediado é necessário para determinação de tolerância oral uma vez que a IgE sérica é um indicador de sensibilidade e as crianças poderiam se beneficiar com a realização do TPO; nos casos não IgE mediados (FPIES crônico) com sintomas leves e moderados, a realização do TPO domiciliar pode ser considerado um padrão ouro para determinação da tolerância oral; que alimentos extensamente aquecidos podem ser consumidos em dietas restritivas para leite ou ovo.

Referências Bibliográficas

1. Arens A, Lange L, Stamos K. Epidemiology of food allergy. *Allergo J Int.* 2025;34:21-126
2. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1347-1364.
3. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. European academy of allergy and clinical immunology food allergy and anaphylaxis guidelines group. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843–58.
4. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):7-38.
5. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010;10:25.
6. Gonçalves LCP, Guimarães TCP, Silva RM, Cheik MFA, de Ramos Nápolis AC, Barbosa e Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(6):497-503.
7. Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96.
8. Bellanti JA. IgE and non-IgE food allergy: A review of immunological mechanisms. *J Food Allergy.* 2024 Jul 1;6(1):37-46.
9. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients.* 2021;13(1):226.
10. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:41–58.
11. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-3076.
12. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83.

13. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.e17.
14. Locke A, Hung L, Upton JEM, O'Mahony L, Hoang J, Eiwegger T. An update on recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2023;78:2344-60.
15. Meyer R, Cianferoni A, Vazquez-Ortiz M. An update on the diagnosis and management of non-IgE-mediated food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2025;36(3):e70060.
16. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019;11(5):1051.
17. Gil CR, Vázquez D, Machinena-Spera A, Jiménez MDMF, Lozano-Blasco J, Feijoo RJ, et al. Tolerance to cooked egg in infants with risk factors for egg allergy after early introduction of baked egg. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2025 Mar 1;53(2):59-66.
18. Hosaagrahara RS, Shah N, Acharyya BC, Durairaj E, Verma L, Sankaranarayanan S, et al. The Need for Culturally Appropriate Food Allergy Management Strategies: The Indian Milk Ladder. *Nutrients.* 2023 Sep 9;15(18):3921.
19. Robinson ML, Lanser BJ. The Role of Baked Egg and Milk in the Diets of Allergic Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):65-76.
20. Upton JEM, Wong D, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk and egg diets revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):328- 336.e5.
21. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13-24.
22. Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, Mallozi M, Souza FS, Sarni ROS. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(6):544-550.
23. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Persistent cow's milk allergy is associated with decreased childhood growth: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):713-716.e4.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão abordará os itens: alergias alimentares - definição e classificação; diagnóstico da alergia alimentar não IgE mediada e IgE mediada; prevenção da alergia alimentar; manejo nutricional e, por fim, um modelo conceitual sintetizando os principais achados na literatura com as hipóteses do trabalho.

Alergias alimentares - Definição e Classificação

Em 1906, o médico austríaco Clemens von Pirquet introduziu o termo “alergia”, derivando-o de duas palavras gregas: “allos”, que significa “outro” ou “diferente”, e “ergon”, que denota “trabalho” ou “reação”. Essa combinação de palavras foi escolhida para descrever uma resposta imunológica alterada ou reação adversa do organismo a determinadas substâncias que ocorre de forma reproduzível após exposição a um determinado alimento”⁽¹⁾. Já as intolerâncias alimentares, são definidas como reações não imunes, mediadas por mecanismos tóxicos, farmacológicos, metabólicos e indefinidos desencadeados pela ingestão de certos alimentos⁽²⁾. No passado, as alergias alimentares e as intolerâncias eram frequentemente confundidas entre si, devido à sua semelhança clínica. Além disso, o mesmo alimento é frequentemente responsável pela intolerância e pela alergia, dificultando o diagnóstico⁽³⁾.

As reações adversas a alimentos abrangem respostas imunes que são mediadas pela imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou uma combinação de ambas (mistas) (Quadro 1)^(4,5,6).

As reações IgE mediadas são caracterizadas por sintomas de início agudo, geralmente nas primeiras 2 horas após a ingestão do alimento. Sintomas cutâneos (urticária), gastrointestinais (edema e prurido de lábios, vômitos e diarreia), respiratórios (broncoespasmo, coriza) ocorrem com frequência e reações sistêmicas (anafilaxia e choque anafilático) em um número menor de indivíduos⁽⁷⁾.

Já as reações imunológicas não IgE mediadas não são de apresentação imediata, geralmente ocorrem horas ou dias após a ingestão do alimento e caracterizam-se por hipersensibilidade mediada por células intestinais. Incluem FPIES e a Proctocolite alérgica induzida pela proteína alimentar (FPIAP), do inglês “*food protein induced allergic proctocolitis*”. Tais reações são mais frequentes em lactentes e pré-escolares e predominam sintomas abdominais como vômitos, cólica, diarreia e hematoquezia. As respostas imunes mistas parcialmente mediadas por IgE e também associadas à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias, estão presentes na esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, colite eosinofílica e na dermatite atópica^(7,8,9).

Quadro 1: Classificação das alergias alimentares segundo o mecanismo imunológico envolvido e suas apresentações clínicas.

Imuno Mediada	Apresentação Clínica
Mediado por IgE	Urticária de contato Urticária sistêmica/angioedema Hipersensibilidade gastrointestinal imediata Síndrome da alergia oral Anafilaxia Anafilaxia dependente de exercício induzida por alimento
Não mediado por IgE	Proctite e proctocolite induzida por proteína alimentar Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar Enteropatia induzida por proteína alimentar Síndrome de Heiner Dermatite herpetiforme Dermatite de contato por alimento
Mistas	Esofagite eosinofílica Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica Colite eosinofílica Dermatite atópica (com piora do eczema pelo alimento)

Fonte: Santos AF, et al 2023 ⁽¹⁰⁾.

Epidemiologia:

Determinar a prevalência de AA é um desafio ⁽⁶⁾. Embora a incidência pareça estável ao longo do tempo, a prevalência está aumentando em muitas partes do mundo, possivelmente refletindo mudanças nas práticas diagnósticas ou mais tempo para o desenvolvimento de tolerância oral ^(11,12) e permanece a incerteza sobre a prevenção das AA, sendo necessárias mais pesquisas multinacionais bem fundamentadas, utilizando critérios diagnósticos robustos ⁽¹³⁾.

Estudo evolutivo avaliou a incidência de anafilaxia entre crianças e adolescentes (menores de 18 anos) atendidos entre janeiro de 2016 a dezembro de 2018 em pronto-atendimento de hospital pediátrico privado da cidade de São Paulo com diagnóstico potencialmente relacionado à anafilaxia. Considerando-se o número total de atendimentos naquele período, observou-se como taxa média de incidência 0,013% em 2017; 0,016% em 2018; e 0,014% em 2019 ⁽¹⁴⁾.

Um estudo de coorte, intitulado EuroPrevall, envolveu nove países europeus com 12.049 lactentes e detectou, com a inclusão do teste de provocação oral (TPO), incidência média ajustada de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0,54% e ao ovo de 1,23%, com variações entre os países ^(15,16). Spolidoro e colaboradores, em revisão sistemática recente, compararam estimativas de prevalência dos oito principais alérgenos alimentares (amendoim/castanhas, peixe, marisco, ovo, leite de vaca, trigo, soja e sementes) na Europa, entre os anos de 2000 e 2021, e não

observaram mudanças nas taxas de prevalência de alergia a esses alimentos no público infantil (17).

Estudo transversal realizado com 9.478 pacientes na faixa etária pediátrica, avaliados durante 40 dias em cinco regiões geográficas diferentes no Brasil, apontou 5,4% (513) e 2,2% (211) de prevalência e incidência de APLV, respectivamente (18). Outro estudo multicêntrico intitulado PROAL (Projeto de Alergia) avaliou mensurações de IgE específicas em pacientes atendidos em centros de referência de alergia nas diferentes regiões do Brasil. O estudo foi conduzido em dois momentos: 2004 e após 12 anos, em 2016. Entre os alimentos avaliados, detectou-se aumento significativo na prevalência da sensibilização ao leite de vaca, amendoim e milho em crianças e adolescentes dentro do período e tendência ao aumento no caso de outros alimentos (19).

A maioria das reações alérgicas a alimentos, especialmente em crianças, envolve principalmente o leite de vaca, ovo, amendoim/castanhas (20). Em relação ao leite de vaca, historicamente a alergia apresenta prognóstico muito favorável para tolerância, apesar de outros autores relatarem um aumento do número de crianças que não desenvolvem tolerância até o início da idade adulta (21). Contudo, Lee e colaboradores verificaram entre 20 crianças australianas, que 88% e 12,5% toleravam leite de vaca e ovos, respectivamente, aos 3 anos de idade. Ressalta-se que a idade mais avançada do paciente no momento do primeiro episódio foi associada a uma aquisição mais lenta de tolerância alimentar (22).

Diagnóstico da alergia alimentar não IgE mediada

O diagnóstico da FPIES representa um desafio na prática clínica, pela variabilidade na apresentação dos sintomas, similaridades com outras doenças, falta de um exame complementar ou biomarcador diagnóstico, bem como por ter gatilhos alimentares de baixa suspeição de alergenidade, como arroz, banana e aveia, apesar dos grupos de maior suspeição de alergenidade, como leite de vaca, soja e peixe. Neste contexto, comumente ocorrem diagnósticos tardios, não assertivos, com atraso entre quatro e sete meses e/ou realização de exames desnecessários, o que traduz a importância de divulgação deste tema em pediatria (23).

Em 2017, Nowak-Węgrzyn e colaboradores publicaram o consenso internacional que estabeleceu critérios para o diagnóstico da FPIES aguda e para a FPIES crônica, considerando as manifestações clínicas e algumas alterações laboratoriais como leucocitose, hipoalbuminemia, anemia, entre outros, que variam entre os diferentes fenótipos da FPIES (24) (Quadro 2).

Quadro 2: Critérios (maior e menores) para o diagnóstico da Síndrome da Enterocolite Induzida pela Proteína Alimentar (FPIES) aguda e crônica

FPIES aguda	Apresentação Clínica
Critério maior	Vômitos no período de 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito e ausência de sintomas IgE mediados clássicos (pele ou respiratórios).
Critérios menores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Um segundo episódio (ou mais) de vômitos repetitivos depois de comer o mesmo alimento suspeito. 2. Episódio de vômito repetitivo 1 a 4 h depois de comer um alimento diferente. 3. Letargia extrema com qualquer reação suspeita. 4. Palidez acentuada com qualquer reação suspeita. 5. Necessidade de ida à emergência com qualquer reação suspeita. 6. Necessidade de suporte de fluidos intravenosos com qualquer reação suspeita. 7. Diarreia em 24 h (geralmente 5-10 h). 8. Hipotensão. 9. Hipotermia.
FPIES crônica	Apresentação Clínica
Critério maior	O diagnóstico de FPIES crônica baseia-se na resolução dos sintomas dentro de dias após a eliminação do(s) alimento(s) ofensivo(s) e recorrência aguda dos sintomas quando o alimento é reintroduzido, com início do vômito em 1 a 4 horas e diarreia em 24 horas (geralmente entre 5 e 10 horas)*
Leve/moderada	Doses mais baixas do alimento suspeito levam a vômitos intermitentes e/ou diarreia, geralmente com baixo ganho de peso/insuficiência do crescimento, mas sem desidratação ou acidose metabólica.
Grave	Alimento é ingerido regularmente (por exemplo, fórmula infantil): vômito intermitente, mas progressivo, diarreia com sangue ocasionalmente se desenvolve, podendo levar a desidratação e acidose metabólica.

* Sem Teste de Provocação Oral (TPO), o diagnóstico de FPIES crônico permanece presuntivo. Fonte: (Nowak-Węgrzyn, 2017; Costa YHM, 2019; Ferreira CHT, 2024) ^(24,25,26).

Portanto, o diagnóstico da FPIES é feito clinicamente, pois ainda não existem marcadores sorológicos confiáveis. Também não há biomarcador prognóstico que permita às famílias e aos médicos identificar alimentos desencadeadores antes da ingestão. Quando a história clínica não é suficiente para o diagnóstico, o TPO continua sendo o padrão de referência para confirmação ou para avaliação da tolerância oral, apesar de limitações práticas ⁽²⁷⁾.

Em relação ao TPO domiciliar, nos casos de menor risco de reações graves, o momento de sua execução deve ser decidido em conjunto com o médico e o paciente/sua família considerando aspectos como história clínica, idade, tipo de sintoma, época da última reação, interpretação dos resultados de exames de sensibilização *in vivo* e/ou *in vitro*, valor nutricional do alimento

suspeito, além da segurança e conhecimento de seus tutores quanto as ações necessárias em casos de reações graves. Adicionalmente, é importante que as famílias tenham acesso imediato aos serviços de emergência, caso necessário; de preferência não asmáticos; se asmáticos, estáveis e tratados adequadamente, pacientes e familiares dispostos e preparados, sem dificuldades de compreensão ^(8,9,26).

Mesmo que a reintrodução possa ser feita em domicílio nas APLV não mediadas por IgE leves e moderadas, a supervisão dos responsáveis é obrigatória. Antes dessa orientação, é fundamental que a equipe médica revise a história para certificar-se que não há reações imediatas, sensibilização e nem dermatite atópica importante, que aumentam o risco das reações imediatas. Se houver dúvidas, deve-se realizar a pesquisa de IgE específica. A reexposição domiciliar está contraindicada se o paciente apresentar quadro dermatológico grave, sinais de manifestações mediadas por IgE, FPIES agudo ou atípico e manifestações graves ou alergias alimentares múltiplas ^(26,28).

Diagnóstico da alergia alimentar IgE mediada

Os sintomas de AA mediada por IgE podem envolver quase todos os sistemas orgânicos, incluindo a pele, o trato respiratório, sistemas gastrintestinal, cardiovascular e neurológico, com início rápido, manifestações clínicas de gravidade variável nas diferentes faixas etárias, podendo causar a morte ^(6,10). Reações imediatas após a ingestão do alimento suspeito, como urticária, inchaço, sibilância, vômito, dor abdominal, tosse, hipotensão e anafilaxia, são fortes indicativos de alergia mediada por IgE ⁽²⁸⁾.

O diagnóstico preciso reduz restrições alimentares desnecessárias, o ônus econômico e psicológico para pacientes e cuidadores, mas depende de uma rigorosa avaliação da história clínica, testes cutâneos (teste de puntura ou “prick test” - SPT), testes sanguíneos (IgE específica) e, em alguns casos, TPO ^(6,29).

In vivo

Para a avaliação da sensibilização *in vivo* são utilizados testes cutâneos de leitura imediata e teste de puntura. São testes semiquantitativos que devem ser sempre realizados em ambiente adequado (clínica, consultório ou hospital) por médico capacitado, pois requerem cuidados em sua execução e interpretação. A utilização de extratos padronizados confere a esses testes valores preditivos positivos de no máximo 60%, por outro lado, raramente são positivos na ausência de alergias mediadas por IgE (valor preditivo negativo [VPN] de até 95%) ⁽⁶⁾.

Há uma quantidade reduzida de extratos alimentares padronizados e uma estratégia adicional internacionalmente reconhecida é a utilização de testes de puntura com o alimento fresco,

uma técnica denominada “prick to prick”. Realiza-se a puntura do alimento fresco e depois introduz o puntor na pele de maneira percutânea. Os resultados podem ser avaliados entre 15 e 20 minutos de sua aplicação na pele e consistem na detecção e medida da pápula que se forma no local da puntura com o alimento, assim como nos locais onde foram colocados o controle positivo (histamina) e o controle negativo (solução salina) ⁽³⁰⁾. O uso de alimentos frescos aumenta a sensibilidade do teste aos alérgenos termolábeis ou lipofílicos presentes nos alimentos frescos que poderiam ser destruídos ou excluídos durante a preparação dos extratos ⁽⁶⁾.

Os testes são considerados positivos quando há a formação de uma pápula com pelo menos 3 mm de diâmetro médio, em pacientes cujo controle positivo também apresentou resultado positivo, e sem pápula no local do controle negativo. Algumas diretrizes internacionais sugerem que, ao interpretar os resultados, é possível subtrair o tamanho da pápula do controle negativo do tamanho da pápula do alérgeno, desde que essa última também seja de 3 mm ou mais. Não há restrição de idade para realizar o teste, mas é importante lembrar que crianças menores de seis meses podem ter uma reatividade cutânea mais baixa ⁽⁶⁾.

Os testes *in vivo* dependem do operador e de extratos de boa qualidade, podendo haver diferenças nos resultados obtidos. Além disso, há limitações quanto ao uso de medicamentos e presença de lesões de pele ⁽⁶⁾.

In vitro

A detecção de IgEs específicas circulantes para os alérgenos suspeitos também apresenta alta sensibilidade, baixa especificidade e alto VPN. Isso significa que, se o exame der negativo, é bastante provável que o diagnóstico de AA mediada por IgE seja descartado. No entanto, o valor preditivo positivo (VPP) das IgEs específicas varia bastante entre diferentes populações, dependendo de fatores como idade, localização geográfica, prevalência da alergia, etnia e a presença de outras doenças alérgicas, especialmente a dermatite atópica (DA). Na DA, devido aos altos níveis de IgE total no sangue, é comum que haja sensibilização a vários alimentos, mas isso nem sempre indica uma reatividade clínica verdadeira. Assim, valores descritos na literatura não são universais e devem ser interpretados no contexto clínico e populacional de cada estudo ⁽³¹⁾.

A detecção de IgE específica para certas frações protéicas dos alimentos como leite de vaca (alfa lactoalbumina, betalactoglobulina, caseína) e ovo (ovoalbumina, ovomucoide) pode ser uma ferramenta útil para ajudar no diagnóstico de AA, especialmente quando a história clínica ou os testes de IgE total não esclarecem a situação. Contudo, as IgEs auxiliam de maneira mais assertiva no estabelecimento da gravidade e persistência da alergia do que no diagnóstico ^(10,31).

Em alguns casos, os testes de puntura e o teste de IgE específica, identificam apenas a sensibilização e não a AA, resultados positivos sem um histórico clínico correspondente têm

valor diagnóstico limitado. Quando o histórico e os resultados iniciais dos testes descritos não fornecem clareza, o TPO é fundamental para diagnóstico e para avaliação da tolerância oral. Nesses casos, o TPO deve ser realizado com acompanhamento médico, em unidades de saúde preparadas para tratar uma reação grave como a anafilaxia, reação sistêmica grave que acomete vários órgãos e sistemas simultaneamente. Durante esse procedimento, os pacientes recebem doses crescentes do alimento em questão e são monitorados quanto a reações sob a supervisão direta de um profissional de saúde. Embora o TPO seja considerado o padrão ouro para confirmar AA mediada por IgE, ele não é obrigatório se a história clínica for inequívoca e convincente de reatividade clínica e testes SPT ou IgE positivos para um alérgeno conhecido ^(5,6,32).

Mecanismos imunológicos alérgicos

Nas alergias não IgE-mediadas, do ponto de vista imune, a literatura enfatiza que essas condições envolvem ativação de vias celulares e inatas com dano/irritação na mucosa e recrutamento de citocinas inflamatórias e células efectoras distintas das respostas IgE-mediadas, como linfócitos T, IFN- γ , TNF- α , o que é coerente com a demora do início dos sintomas e com a predominância intestinal. Ocorre infiltração por eosinófilos, macrófagos e linfócitos T CD4+, com danos teciduais progressivos. Em termos operacionais, isso também ajuda a explicar por que testes que detectam sensibilização IgE (p.ex., IgE específica sérica, teste cutâneo) não capturam o mecanismo primário dessas entidades, exigindo maior peso para história clínica, resposta à eliminação e, quando indicado, TPO controlado ⁽³³⁾.

Já nas alergias IgE mediadas, na fase de sensibilização, o ponto de partida é uma falha relativa dos mecanismos de tolerância oral (barreira epitelial, muco, IgA secretora, microbiota e redes regulatórias) que, em indivíduos susceptíveis, permite que antígenos alimentares sejam captados por células apresentadoras de antígeno (especialmente células dendríticas) e promovam polarização imune do tipo 2. Esse ambiente favorece diferenciação de linfócitos T CD4+ em perfis Th2 (e o recrutamento/ativação de células linfoides inatas do tipo 2), com produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, cruciais para induzir mudança de classe (“class switching”) em linfócitos B e geração de IgE específica ao alérgeno ⁽³⁴⁾.

Na fase efectora, a IgE específica se liga ao receptor de alta afinidade Fc ϵ RI na superfície de mastócitos e basófilos. Na reexposição ao alimento, o alérgeno promove entrecruzamento (“crosslinking”) das IgE de membrana, disparando ativação celular e liberação de mediadores pré-formados (p.ex., histamina), lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas) e citocinas, o que explica o início rápido de sintomas cutâneos, respiratórios, gastrointestinais e cardiovasculares, podendo evoluir para anafilaxia. Essa sequência IgE–Fc ϵ RI–células efectoras é central para compreender por que reações IgE-mediadas tendem a ocorrer em minutos a até duas horas após a ingestão ⁽³⁵⁾.

Além da degranulação imediata, a inflamação alérgica pode manter-se por uma “fase tardia”, com recrutamento de eosinófilos e amplificação por citocinas do eixo tipo 2, contribuindo para sintomas persistentes em alguns contextos. Em síntese, nas respostas IgE-mediadas, o marcador imunológico definidor é a presença funcional de IgE específica capaz de sensibilizar mastócitos/basófilos e deflagrar ativação na reexposição ⁽³⁴⁾.

Prevenção da alergia alimentar

Evidências recentes mostram que, além da predisposição genética, fatores ambientais como dieta, hábitos de vida e qualidade do ar também contribuem para o aumento das doenças alérgicas. A falta de contato com a natureza e o estilo de vida moderno também podem levar a um desequilíbrio no sistema imunológico, aumentando o risco de doenças alérgicas e inflamatórias ⁽³⁶⁾. Uma abordagem sistêmica considerando as inter-relações entre os fatores ambientais pode ser crucial para entender suas ligações com as AA e a saúde humana ⁽³⁷⁾.

Certas características pré-natais e perinatais estão associadas à AA de início precoce, sugerindo o envolvimento de fatores genéticos e ambientais. Exposições *in utero*, como obesidade gestacional, exposição ao tabagismo, restrição alimentar e uma mãe com fenótipo atópico, correlacionam-se com o aumento das assinaturas de citocinas Th2 no sangue do cordão umbilical e subsequente aumento do risco de doença alérgica em sua prole. Além disso, eventos perinatais, como parto por cesariana, alimentação com fórmula infantil e exposição a antibióticos e outros produtos químicos sintéticos, podem resultar em disbiose intestinal ^(38,39).

Enquanto a microbiota intestinal de lactentes nascidos de parto normal se assemelha à microbiota vaginal de suas mães que é dominada principalmente por *Lactobacillus*, a microbiota de lactentes nascidos por cesariana é mais semelhante à microbiota da pele, dominada por *Staphylococcus* e *Clostridium* e durante a lactação resulta em dominância da microbiota intestinal por *Bifidobacterium* ⁽⁴⁰⁾. Na segunda fase, quando os bebês começam a consumir alimentos sólidos, apresentam uma maior diversidade de espécies de bactérias, que incluem *Enterococos*, *enterobactérias*, *Clostridium*, *Firmicutes*, *Streptococcus* e *Bacteroides*, resultando no estabelecimento de um microbioma complexo do tipo adulto ⁽⁴¹⁾.

Em todos esses contextos, a modificação da microbiota intestinal materna e infantil desempenha um papel importante. A hipótese de exposição microbiana postula que a exposição microbiana precoce insuficiente pode prejudicar o desenvolvimento do sistema imunológico e aumentar o risco de alergia. Em contraste, a hipótese da biodiversidade afirma que a exposição a ambientes diversos, que introduzem uma variedade de micróbios, apoia um sistema imunológico saudável e um microbioma intestinal equilibrado ^(37,42).

Geralmente, a presença abundante de lactobacilos e bifidobactérias está relacionada à

proteção contra doenças atópicas, pois ajudam a inibir respostas do tipo Th2. Por outro lado, a colonização precoce por bactérias como *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus* tem sido associada ao desenvolvimento posterior de hipersensibilidade a alimentos. A associação entre *Staphylococcus aureus* e AA provavelmente envolvem superantígenos produzidos pela bactéria, que ativam células T e promovem uma resposta imune distorcida para Th2, uma característica fundamental das reações alérgicas⁽⁴³⁾. Portanto, a disbiose microbiana no início da vida pode ser crucial no início das AA, sugerindo que um microbioma intestinal infantil equilibrado pode prevenir tais alergias⁽⁴⁴⁾.

A microbiota intestinal do bebê passa por mudanças dinâmicas ao longo do seu desenvolvimento. Wang e colaboradores descrevem que a presença materna da bactéria *Holdemania* durante o terceiro trimestre de gestação prediz fortemente a ausência de AA. A abundância dos filos *Actinobacteria* e *Firmicutes* flutua mais dinamicamente durante o período inicial da vida, o que pode ser benéfico para a prevenção das alergias alimentares. A presença de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente produtoras de ácido butírico, incluindo *Anaerotruncus*, *Roseburia*, *Ruminococcus* e *Erysipelotricaceae*, podem ter um efeito protetor contra AA. No entanto, o mecanismo específico responsável por esse fenômeno precisa ser mais bem estudado⁽⁴⁵⁾.

Em 2020, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) atualizou a diretriz de 2014 sobre prevenção do desenvolvimento de AA de início imediato/mediada por IgE em bebês e crianças pequenas. As recomendações foram elaboradas ponderando os benefícios e os malefícios, considerando a certeza das evidências e a opinião de especialistas. Todas as recomendações sobre prevenção de AA se aplicam a bebês (até 1 ano) e crianças pequenas (até 5 anos), independentemente do risco de alergia. Não houve evidências suficientes sobre a prevenção de alergia alimentar em outras faixas etárias⁽¹³⁾.

A Força-Tarefa da EAACI sugere⁽¹³⁾:

1. Evitar o uso de fórmula infantil à base de proteína do leite de vaca como alimento suplementar para bebês amamentados na primeira semana de vida;
2. A introdução de ovos bem cozidos, mas não crus, ou ovos pasteurizados crus, na dieta infantil como parte da alimentação complementar;
3. Em populações com alta prevalência de alergia a amendoim a introdução de amendoim em uma forma apropriada para a idade como parte da alimentação complementar. De acordo com os estudos, parece que a idade mais eficaz para introduzir ovos e amendoim é dos quatro aos seis meses de vida;
4. Contra as seguintes medidas para a prevenção de alergia alimentar:
 - (i) evitar alérgenos alimentares durante a gravidez ou amamentação;

- (ii) usar fórmula de proteína de soja nos primeiros 6 meses de vida como meio de prevenir alergia alimentar.

Não há recomendação a favor ou contra o seguinte: uso de suplementos vitamínicos, óleo de peixe, prebióticos, probióticos ou simbióticos durante a gravidez, amamentação ou na infância; alteração da duração da amamentação exclusiva; e fórmulas infantis hidrolisadas, fórmulas infantis comuns à base de leite de vaca após uma semana de idade ou uso de emolientes ⁽¹³⁾.

Manejo nutricional

O manejo nutricional eficaz da AA requer uma abordagem abrangente, detalhada e multidisciplinar, desde o diagnóstico. O objetivo global do tratamento nutricional é evitar o desencadeamento dos sintomas, a progressão da doença, piora das manifestações alérgicas, proporcionar na infância o ganho de peso/crescimento e desenvolvimento adequados ^(46,47). A eliminação dietética inapropriada pode levar ao atraso no desenvolvimento oral/motor, aversões alimentares, além de aumentar o risco de déficit de nutrientes, e, conseqüentemente, comprometer o crescimento e ganho de peso na infância. A educação para evitar os alimentos desencadeadores e auxiliar os cuidadores na criação de um plano de alimentação complementar individualizado e bem elaborado para atender às necessidades nutricionais das crianças são estratégias essenciais (Figura 1) ^(47,48). O grau de eliminação de alimentos na dieta exige individualmente uma ampla perspectiva de manejo nutricional e a avaliação adequada do peso e altura com o objetivo de planejar e adequar a ingestão às necessidades nutricionais de acordo com os tipos de alimentos permitidos ^(47,49).

Figura 1: Fatores que contribuem para insuficiência no crescimento e baixo ganho de peso na Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES)

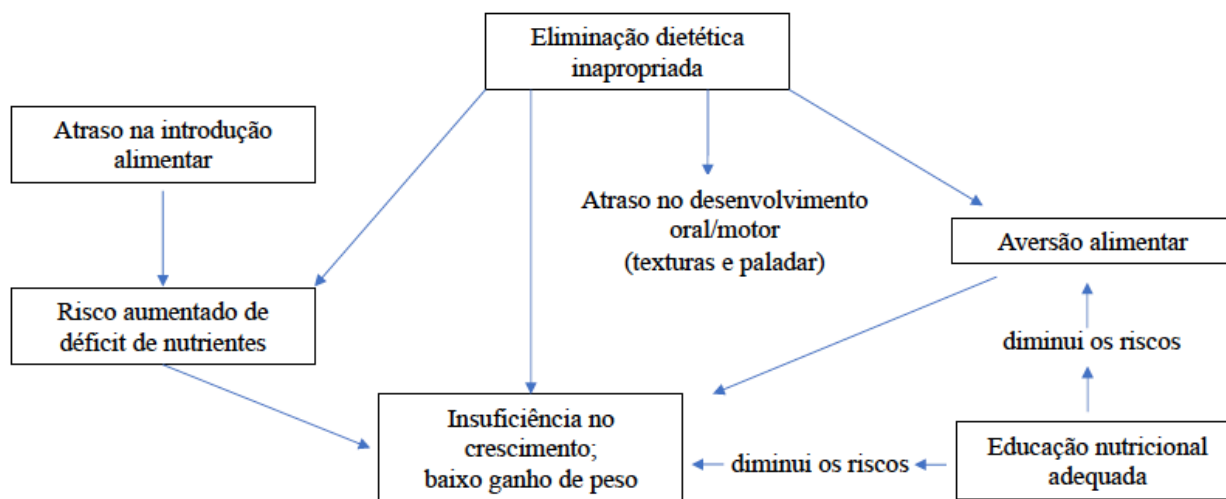


Figura adaptada de Groetch M, et al 2021 ⁽⁴⁸⁾.

Mais ênfase deve ser colocada não apenas em aliviar as consequências nutricionais, sociais e psicológicas da AA, mas também em identificar e ajudar aqueles mais gravemente afetados pela condição ⁽⁵⁰⁾.

Muitos dos alérgenos alimentares mais comuns, como leite de vaca e ovo, contêm nutrientes essenciais para o crescimento adequado, nutrição e saúde óssea ⁽⁵¹⁾. Alguns estudos relataram distúrbios de crescimento, incluindo menor altura e peso para a idade em crianças com AA ^(52, 53,54), embora outras comorbidades alérgicas possam influenciar nesse quadro ⁽⁵⁵⁾.

Estudo com 430 crianças de 0 a 16 anos que seguiam dietas de eliminação de 12 centros especializados no tratamento da AA IgE mediada e não IgE mediada identificou idade média no diagnóstico de 8 meses e, entre as crianças, 6% estavam abaixo do peso, 9% apresentavam baixa estatura e 8% sobrepeso. As crianças que eliminaram leite de vaca da dieta tiveram piores índices de peso para altura do que aquelas que eliminaram outros alimentos. Crianças com alergia não IgE mediada apresentaram menor peso para altura e menor IMC. A presença de outras doenças alérgicas (comorbidades atópicas) não afetou o crescimento ⁽⁵²⁾.

Por esse motivo, a eliminação do alimento responsável pelas alergias alimentares é a parte mais importante do tratamento nutricional, especialmente em crianças com múltiplas alergias, pois correm o risco de deficiências de macro e micronutrientes, baixo ganho de peso e crescimento insuficiente. As manifestações clínicas das reações aos alimentos são diversas e as diferenças nos sintomas e no tratamento clínico são fatores que podem levar a deficiências nutricionais. Portanto,

é importante estabelecer o diagnóstico e/ou a tolerância oral para evitar restrições desnecessárias⁽⁵⁶⁾.

Por último, ressalta-se que em 2022, o TPO foi recomendado como procedimento padrão pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia na Saúde (CONITEC) e incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, mas apenas no contexto da alergia ao leite de vaca para pacientes com até 24 meses de vida no ambiente hospitalar (Brasil, 2022) e com o aumento da prevalência de AA, espera-se que haja um aumento da demanda de TPO com alimentos, à semelhança do observado por outros pesquisadores⁽⁵⁷⁾. O estudo brasileiro que explorou o perfil de realização de TPO com alimentos em âmbito nacional, bem como as limitações para a sua não realização identificou que apenas 11,6% dos 2500 alergistas/imunologistas que participaram da pesquisa afirmam executar TPO com alimentos. Não se pode descartar viés de preenchimento na pesquisa, pois é provável que os que não o realizam, tenham optado por não participar do inquérito, e assim pode ser ainda mais baixa a real frequência de realização do TPO⁽⁵⁸⁾.

A capacitação técnica, seja pela inclusão do aprendizado durante a formação do especialista, seja pela padronização e divulgação dos TPO se fazem necessárias⁽⁵⁸⁾.

Modelo Conceitual

O modelo conceitual (Figura 2) apresentado a seguir foi construído pelo autor da tese, pautado na literatura científica, partindo do pressuposto que o teste de provocação oral (TPO) é considerado o padrão ouro para o confirmar ou excluir a alergia alimentar (AA), sendo necessário para determinar a aquisição da tolerância oral em pacientes previamente diagnosticados com AA a leite ou ovo.

De acordo com esse modelo, são dois eixos conceituais, valores de IgE sérica e histórica clínica como variáveis norteadoras para realização do TPO.

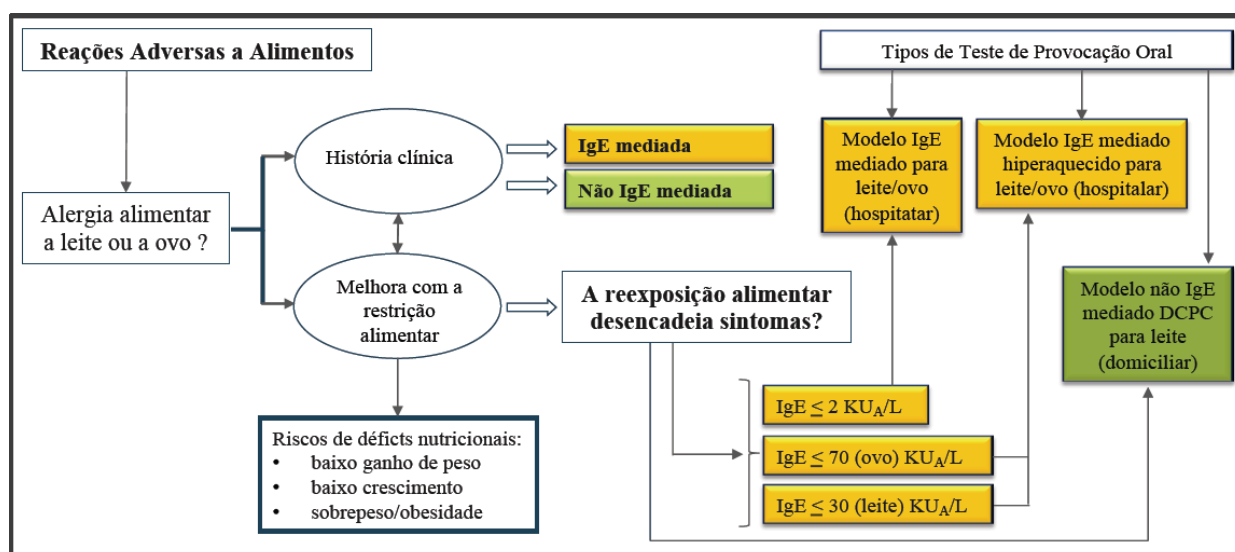
Nos casos IgE mediados, por se tratar de um procedimento que pode desencadear reações graves, como anafilaxia, o TPO de ser realizado no ambiente hospitalar, com equipe treinada para manejo clínico. Já nos casos não IgE mediados, como na Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES) crônico leve/moderado, os especialistas da EAACI e AAAAI colocam como possibilidade o TPO domiciliar para leite em casos cuidadosamente selecionados e bem documentados, contudo, não existem protocolos para a realização desse modelo.

Portanto, a seleção do paciente e o momento ideal em que o TPO deve ser realizado depende de variáveis como o tipo de alimento, mecanismo imunológico envolvido (IgE mediado ou não IgE mediado), níveis séricos de IgE para ovo ou leite. Nos casos não IgE mediados não

há exames que possam indicar o momento ideal para a realização do TPO.

Por fim, as dietas de eliminação continuam sendo a base do tratamento da AA e não estão isentas de riscos nutricionais. Crianças que evitam alimentos nutricionalmente importantes, como leite ou ovo, fontes ricas em proteínas, gorduras, cálcio e outras vitaminas podem estar em maior risco de baixo crescimento, ganho de peso insuficiente ou excessivo.

Figura 2: Modelo conceitual para realização do TPO hospitalar e domiciliar para avaliação da tolerância oral para leite e/ou ovo



IgE: Imunoglobulina E

DCPC: duplo cego placebo controlado

Fonte: elaborado pelo autor

Referências Bibliográficas

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851-74.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:41–58.
3. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 21;21(4):1474.
4. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83.
5. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.e17.
6. Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96.
7. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq. Asma, Alerg. Imunol;*2(1):39-82.
8. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients.* 2021;13(1):226.
9. Caubet JC, Cianferoni A, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Food-protein induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2019;49:1178-90.
10. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76.
11. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:2043.
12. Frischmeyer-Guerrerio PA, Young FD, Aktas ON, Haque T. Insights into the clinical, immunologic, and genetic underpinnings of food allergy. *Immunol Rev.* 2024 Sep;326(1):162-172.
13. Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. European academy of

- allergy and clinical immunology food allergy and anaphylaxis guidelines group. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843–58.
14. Nunes FA, Zanini F, Braga C de S, da Silva AL, Fernandes FR, Solé D, et al. Incidence, triggering factors, symptoms, and treatment of anaphylaxis in a pediatric hospital. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100689.
 15. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):3.
 16. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70(8):963-972.
 17. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78:351-68.
 18. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski M, Cardoso AL, Araújo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010;10:25.
 19. Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, Mallozi MC, Franco JM, Porto A, et al. Increased sensitization to several allergens over a 12-year period in Brazilian children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):321-4.
 20. Felix MMR, Solé D, Chong-Neto HJ, Goudouris ES, Watanabe AS, Rubini NPM, et al. Epidemiologia da anafilaxia no Brasil: Registro Brasileiro de Anafilaxia (RBA) da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(1):35-42.
 21. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2019;11(5):1051.
 22. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):486–488.a.
 23. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:261-71.
 24. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-work group report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111-26.

25. Costa YHM, Gutheil-Gonçalves L, Tiemi-Miyakawa D, Rosário CS, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES): um novo diagnóstico diferencial para alergia alimentar. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3:259-68.
26. Ferreira CHT, Carvalho E, Lustosa AMP, Souza CS, Melo MCB, Tófoli MH, et al. Síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES – Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome) / Departamento Científico de Gastroenterologia e Departamento Científico de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP, Nº 152, 13 de Maio de 2024.
27. Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Akin C, Anvari S, Bartnikas LM, Berin MC, et al. Current status and future directions in food protein-induced enterocolitis syndrome: An NIAID workshop report of the June 22, 2022, virtual meeting. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 Feb;155(2):336-356.
28. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):7-38.
29. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):71-80.
30. Ferris K, Cowan M, Williams C, McAteer S, Glancy C, Callaghan S. How to interpret skin prick tests and serum-specific IgE in children and young people with food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022;107(3):207-11.
31. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(S28).
32. Lieberman J, Muraro A, Blaiss M. How to diagnose IgE-mediated food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2024 Sep 19;109(5):247-251.
33. Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. *Immunotargets Ther.* 2021 Dec 29;10:431-446.
34. Ramsey N, Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy and implications for future immunotherapeutics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Oct;32(7):1416-1425.
35. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-260.
36. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74(8):1445-56
37. Marselle MR, Hartig T, Cox DTC, de Bell S, Knapp, S, Lindley, et al. Pathways linking biodiversity to human health: A conceptual framework. *Environ. Int.* 2021;150:106420.
38. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and

- links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:5.
39. Mohamad ZNH, Mohd NNH, Saat A, Clifton VL. Childhood allergy susceptibility: The role of the immune system development in the in-utero period. *Hum Immunol*. 2022 May;83(5):437-446.
 40. Arzola-Martínez L, Ptaschinski C, Lukacs NW. Trained innate immunity, epigenetics, and food allergy. *Front Allergy*. 2023;4:1105588.
 41. Di Costanzo M, De Paulis N, Capra ME, Biasucci G. Nutrition during Pregnancy and Lactation: Epigenetic Effects on Infants' Immune System in Food Allergy. *Nutrients*. 2022;14(9):1766.
 42. Aerts R, Honnay O, Van Nieuwenhuysse A. Biodiversity and human health: Mechanisms and evidence of the positive health effects of diversity in nature and green spaces. *Br. Med. Bull*. 2018, 127, 5–2.
 43. Unar A, Qureshi M, Afridi HI, Wassan S. The Role of Bacterial Toxins and Environmental Factors in the Development of Food Allergies. *Allergies*. 2024; 4(4):192-217.
 44. Berni CR, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza, L, et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci. Rep*. 2018, 8, 12500.
 45. Wang S, Zhang R, Li X, Gao Y, Dai N, Wei Y, Liu L, Xing Y, Li Z. Relationship between maternal-infant gut microbiota and infant food allergy. *Front Microbiol*. 2022 Nov 7;13:933152.
 46. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, et al. Managing food allergy: GA2LEN guideline 2022. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(9):100687.
 47. Nocerino R, Coppola S, Carucci L, Paparo L, De Giovanni Di Santa Severina AF, Berni Canani R. Body growth assessment in children with IgE-mediated cow's milk protein allergy fed with a new amino acid-based formula. *Front Allergy*. 2022;3:977589.
 48. Groetch M, Baker MG, Durban R, Meyer R, Venter C, Muraro A. The practical dietary management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(1):28-35.
 49. Collins SC. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Role of the registered dietitian nutritionist in the diagnosis and management of food allergies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016;116(10):1621–1631.
 50. Golding MA, Batac ALR, Gunnarsson NV, Ahlstedt S, Middelveld R, Protudjer JLP. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Mar;33(3):e13743.

51. Cheng IH, Yii CY, Yong SB. Growth outcomes and food allergies in children: Study limitations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Mar;132(3):403.
52. Meyer R, Wright K, Vieira MC, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(2):175-184.
53. Smith SJ, Abrams EM, Kozyrskyj A, Becker A, Protudjer JLP. Food allergy and growth from late childhood to early adolescence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):483-485.
54. Poredoš T, Vesel Tajnšek T, Koren Jeverica A, Zajc Avramovič M, Markelj G, Emeršič N, et al. Comprehensive Care and Education Can Improve Nutritional and Growth Outcomes in Children with Persistent Cow's Milk, Egg, or Peanut Allergies: A Five-Year Follow-Up Study of Nutritional Status. *Nutrients*. 2023 Dec 22;16(1):48.
55. Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1526-1529.e1524.
56. Parlak Z, Gürel Dİ, Soyer ÖU, Şekerel BE, Şahiner ÜM. Nutritional risks in children with food allergy. *Turk J Med Sci*. 2023 Aug;53(4):845-858.
57. El Baba A, Jeimy S, Soller L, Kim H, Begin P, Chan ES. Geographical discrepancy in oral food challenge utilization based on Canadian billing data. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023;19(1):5.
58. Oliveira LCL, Franco JM, Reali ACR, Castro APBM, Yang AC, Cançado BLB, et al. Teste de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2023;7(2):171-180.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o desenvolvimento de tolerância oral em crianças do sudeste brasileiro com alergia alimentar IgE mediada e não IgE mediada (Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar - FPIES - crônico) a leite ou ovo, além de investigar a tolerância ao leite ou ovo extensamente aquecido em crianças com AA IgE mediada, mediante padronização do TPO.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o estado nutricional dos pacientes no dia da realização do TPO (Artigos 1,2 e 3)
- Descrever o TPO IgE mediado no ambiente hospitalar: modelo aberto (Artigo 1)
- Descrever o TPO não IgE mediado duplo cego placebo controlado domiciliar (Artigo 2)
- Descrever o TPO IgE mediado extensamente aquecido para leite e ovo (Artigo 3)
- Definir ponto de corte da IgE, associados com maior sensibilidade, especificidade, bem como valores preditivos positivos e negativos para ovo e leite (Artigos 1 e 3).

MÉTODOS

4. METODOLOGIA

Essa tese apresenta informações sobre três artigos originais, oriundos de uma população atendida num ambulatório de AA localizado numa capital do sudeste brasileiro.

Artigo 1: “Immune Tolerance to Milk and Egg in Brazilian Children with IgE-mediated Allergy”

Artigo 2: “Home-Based Non-IgE Mediated Oral Food Challenge Test for Milk: Experience of a Reference Center for Food Allergy “.

Artigo 3: “Tolerance to Baked Milk and Egg in Brazilian Children with IgE-Mediated Allergy”.

Os pontos comuns e específicos da metodologia de cada um desses produtos encontram-se descritos a seguir.

4.1 Tipo/desenho do estudo

Para o artigo 1 e 3 realizou-se estudos descritivos, amostra de conveniência, já para o artigo 2 realizou-se ensaio clínico aleatorizado, crossover. O “Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado modelo FPIES crônico retrospectivo” insere-se em um projeto intitulado aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), sob o número CAAE:18934719.2.0000.5119. A complementariedade da pesquisa, foi aprovada sob o número CAAE:18934719.2.3001.5149 pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os pais ou responsáveis legais forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito, e os menores de idade forneceram seu assentimento, conforme exigido, em conformidade com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG e da UFMG.

4.2 Local do estudo

O local de estudo é o ambulatório de referência especializado no tratamento de pacientes com AA do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), situado na cidade de Belo Horizonte/MG. O ambulatório realiza o atendimento primário dos pacientes com suspeita de AA internados no HIJPII ou secundário, encaminhados de outros ambulatórios em Belo Horizonte ou dentro do Estado de Minas Gerais respeitando o sistema de demanda espontânea. As consultas também são marcadas através de um encaminhamento via SUS pela Unidade Básica de Saúde e, geralmente, o agendamento é feito por telefone ou presencialmente, usando documentos como RG, CPF e Cartão SUS. O quadro técnico é composto por dois nutricionistas, dois pneumologistas alergistas, uma gastroenterologista, uma dermatologista e uma enfermeira. As consultas foram realizadas uma vez por semana nas quartas-feiras e os TPO nas sextas-feiras.

4.3 Período da análise

Para o artigo 1 e 3 a coleta de dados foi realizada entre janeiro/2022 a dezembro/2023, já para o artigo 2 entre 2017 - 2023 num ambulatório de AA no sudeste brasileiro com coleta de dados retrospectiva do período 2017 a 2021 e prospectiva a partir de janeiro/2022 a dezembro/2023. Desta forma, está sendo apreciada uma série histórica dos pacientes desde que foi padronizado o TPO. O limite temporal final foi estabelecido por conveniência em virtude do volume de dados obtidos e prazos para conclusão desta pesquisa.

4.4 Amostra

A amostra contemplou todas as crianças do nascimento até 12 anos atendidas no ambulatório de AA do HIJPII com diagnóstico confirmado de AA IgE mediado e não IgE mediado. O critério de elegibilidade para a realização do TPO em ambiente hospitalar, em semi-internação, nos casos IgE mediados para avaliação de tolerância oral é ter o exame bioquímico de IgE positivo ($\leq 2 \text{ KU}_A/\text{L}$). Já para casos IgE mediados para avaliação da tolerância à proteína extensamente aquecida, IgE sérica $\leq 30 \text{ KU}_A/\text{L}$ para leite e $\leq 70 \text{ KU}_A/\text{L}$ para ovo. Para o TPO não IgE mediado foram todos os pacientes com diagnóstico confirmado de AA, FPIES crônico leve/moderado, com mais de 12 meses de exclusão do leite e que eram elegíveis para a realização do TPO em domicílio. Estudos citam que durante o TPO para FPIES crônico apenas a reidratação oral foi suficiente para os eventos adversos ocorridos durante os testes e nenhum dos pacientes necessitou de acesso intravenoso ou exibiu hipotensão clinicamente significativa⁽¹⁾, portanto, em casos de reações leves/moderadas, além da segurança e conhecimento de seus tutores quanto as ações necessárias nesta situação, podem considerar seu tratamento em casa^(2,3,4).

Para o artigo 1, foram excluídos do estudo os pacientes com histórico de anafilaxia recente (últimos 12 meses); e os que não ingeriram o volume necessário para realização do TPO. Para o artigo 2, foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico confirmado de AA cujos prontuários não continham as informações completas necessárias para o presente objetivo; que apresentaram teste de provocação incompleto (abandonaram o teste antes do prazo final estipulado); com diagnóstico de FPIES agudo, FPIES grave ou FPIAP. Para o artigo 3, foram excluídos do estudo os pacientes com diagnóstico confirmado de AA cujos prontuários não continham as informações completas necessárias para o presente objetivo; ou que apresentaram teste de provocação incompleto (não consumiram toda a dose de proteína).

4.5 Descrição dos métodos

4.5.1 Caracterização clínica

Durante a consulta multidisciplinar no ambulatório de AA, realizou-se agendamento do TPO e coletou-se dados clínicos em prontuário (alimento testado, dose de proteína, tempo de exposição, veículo, história familiar de sintomas alérgicos, idade do primeiro sintoma, valor sérico da IgE, sintomas péri-teste).

4.5.2 Caracterização nutricional

Para a determinação do estado nutricional, que foram utilizadas em todos os produtos da tese, avaliou-se os dados de peso e estatura obtidos por profissionais previamente treinados no dia da realização do TPO. Para aferição do peso (kg) utilizou-se a balança digital IDP7000 (Cau-maq LTDA, Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil), com capacidade de 200kg e precisão de 0,05kg. A estatura foi aferida, em metro (m), de maneira diferenciada para os menores e maiores de dois anos de idade. Para os menores de dois anos, a mensuração foi realizada com auxílio de um infantômetro (Seca modelo 417) com a criança deitada, colocada em uma superfície horizontal plana. Já para os maiores de dois anos foi utilizado um antropômetro da marca Balmak[®] anexado à parede com 220 cm de extensão e escala de precisão de 0,1cm. A criança estava sem touca, boné ou enfeites de cabeça. Os dados de peso e altura foram avaliados segundo os critérios propostos pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (BRASIL, 2022) a partir das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde - OMS (WHO, 2006/2007) ^(5,6,7), quadro 3 e quadro 4. Foram utilizados os *softwares* Antro e AntroPlus para cálculos dos escores-z dos índices de massa corporal para idade, estatura para idade e peso para idade, e posterior classificação nutricional ^(6,7).

Quadro 3: Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico

VALORES CRÍTICOS	ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
	Peso-para-idade	Peso-para-estatura	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Escore-z -3	Muito baixo peso para idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para idade
≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para idade
≥ Escore-z -2 e		Eutrofia	Eutrofia	

< Escore-z -1	Peso adequado para a idade			Estatura adequada para a idade
\geq Escore-z -1 e \leq Escore-z +1		Risco de Sobrepeso	Risco de Sobrepeso	
> Escore-z +1 e \leq Escore-z +2				
> Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Peso elevado para a idade	Sobrepeso	Sobrepeso	
> Escore-z +3		Obesidade	Obesidade	

Quadro 4: Classificação do estado nutricional de crianças de 5 a 10 anos para cada índice antropométrico

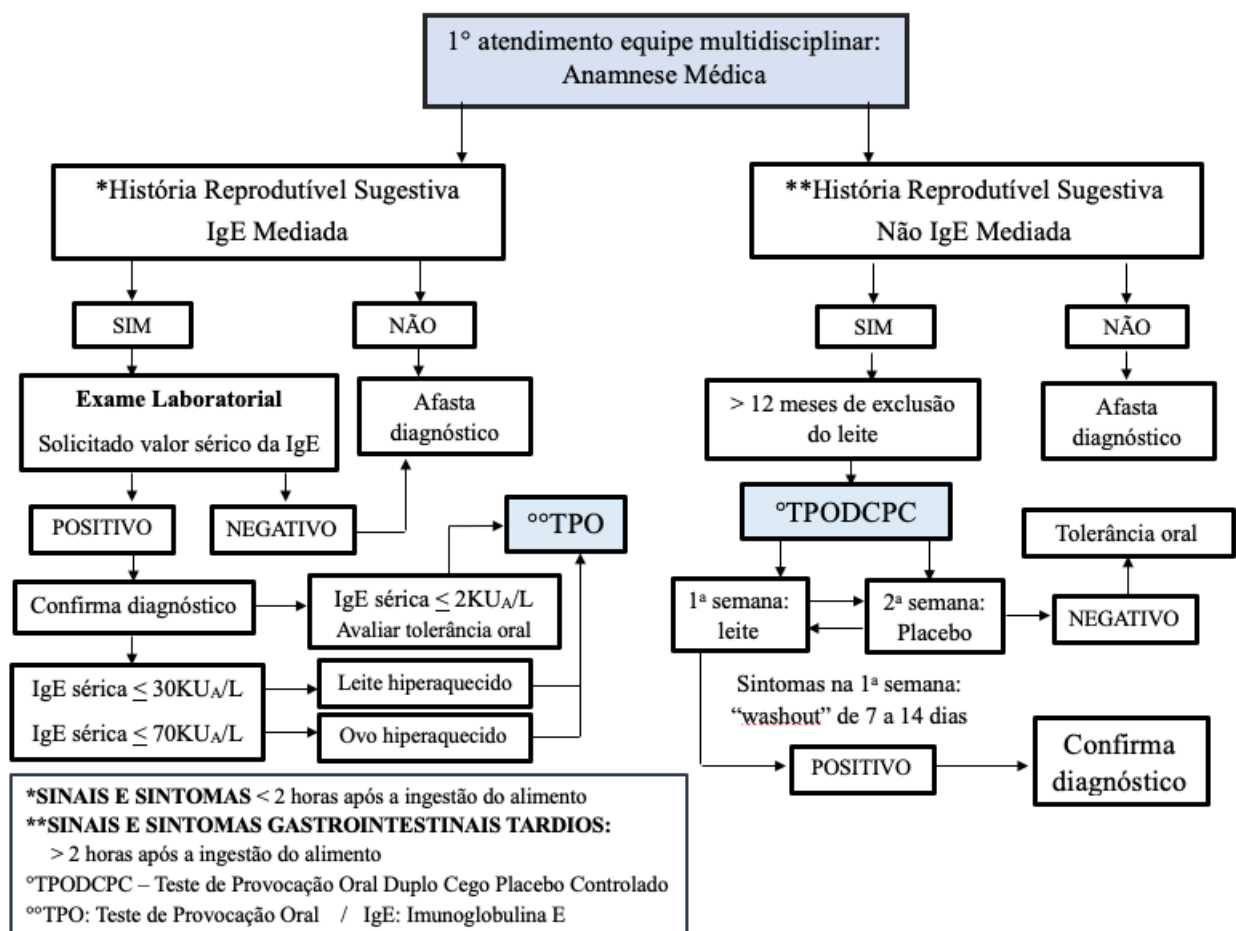
VALORES CRÍTICOS	ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA CRIANÇAS DE 5 A 10 ANOS		
	Peso-para-idade	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Escore-z -3	Muito baixo peso para idade	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para idade
\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para idade	Magreza	Baixa estatura para idade
\geq Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Estatura adequada para a idade
\geq Escore-z -1 e \leq Escore-z +1			
> Escore-z +1 e \leq Escore-z +2		Sobrepeso	
> Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Peso elevado para a idade	Obesidade	
> Escore-z +3		Obesidade grave	

4.5.3 Fluxograma de decisão do TPO IgE mediado e não IgE mediado

A realização do TPO IgE mediado e não IgE mediado é efetuada conforme descrito na figura 1. A decisão da escolha do TPO e do momento de sua execução podem ser influenciadas pela história clínica, tipo de sintoma, tempo da última reação e resultados dos níveis séricos de IgE específicas solicitados pela equipe médica. Quando a história clínica é reprodutível com sintomas de início agudo, geralmente nas primeiras 2 horas após a ingestão do alimento indica-se a realização do exame sérico de IgE específica e, se positivo, confirma o diagnóstico ^(8,9).

Valores séricos $\leq 30 \text{ KU}_A/\text{L}$ ⁽¹⁰⁾ para o leite e $\leq 70 \text{ KU}_A/\text{L}$ ⁽¹¹⁾ para o ovo podem se enquadrar para a realização do TPO hiperaquecido. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento. No entanto, quando a história clínica é reprodutível com reações sugestivas não IgE medidas, ou seja, não são de apresentação imediata, sinais e sintomas gastrointestinais tardios: geralmente ocorrem > 2 horas ou dias após a ingestão do alimento o paciente é encaminhado para realização do TPO no mínimo após 12 meses de exclusão. Se positivo, confirma o diagnóstico, enquanto o resultado negativo confirma tolerância oral (Figura 1).

Figura 3: Fluxograma de decisão do TPO IgE mediado e não IgE mediado



4.5.4 Teste de Provocação IgE mediado (Artigo 1)

Os testes *in vitro* (Unicap[®]) servem para dosar a IgE específica para os alimentos suspeitos. Não têm valor diagnóstico, apenas demonstram se o paciente tem IgE específica para o alimento suspeito. No entanto, a medida da IgE específica é o marcador para determinar quando será feito o TPO. Valores séricos de IgE muito baixos $\leq 2 \text{ KU}_A/\text{L}$ apontam para a possibilidade

de tolerância oral ou dessensibilização. Estudos indicam que a IgE abaixo ≤ 2 KU_A/L possui um valor preditivo negativo (VPN) de $\cong 50\%$ sendo um indicador para TPO ^(8,9). O TPO aberto é realizado no hospital, envolvendo uma única etapa (um dia) testando diretamente o alérgeno. A preparação para o TPO IgE mediado está descrita no apêndice 1.

4.5.5 Teste de Provocação não IgE mediado (Artigo 2)

O procedimento envolve duas etapas (placebo e alérgeno) com uma semana de duração cada. Em caso de sintomas significativos na primeira semana, o paciente é submetido a um período de “washout” de 7 dias quando o TPO é interrompido até que se obtenha resolução completa dos sintomas evitando a possibilidade de ocorrer viés na interpretação clínica. Portanto, a duração da provocação é de duas a quatro semanas. Pais ou cuidadores legais são orientados a preencher um diário de sintomas e a retornar semanalmente ao ambulatório da alergia alimentar. Em cada visita discute-se com a equipe médica os sinais clínicos do paciente e o diário dos sintomas daquela semana, se presentes. A preparação para o TPO não IgE mediado está descrita no apêndice 1.

4.5.6 Teste de Provocação com a proteína extensamente aquecida (Artigo 3)

Os produtos utilizados nos protocolos extensamente aquecidos para leite ou ovo, geralmente, usam o seguinte binômio temperatura/tempo: 3500F/180⁰C por aproximadamente 20 a 30 minutos. Contudo, alimentos de tamanhos diferentes ou com outros ingredientes podem requerer tempos mais curtos ou mais longos. Por exemplo, um pequeno cookie ou mini *muffin* exigirá menos tempo para assar ⁽¹²⁾. Proteínas do leite e do ovo extensamente aquecidas, são desnaturadas, alterando sua estrutura tridimensional o que pode reduzir a capacidade de se ligarem aos anticorpos IgE. Além do mais, a incorporação dessas proteínas em uma matriz alimentar complexa, como a massa de trigo, também contribui para a redução da sua alergenicidade dificultando ainda mais a exposição dos epítomos (partes da proteína reconhecidas pelo sistema imunológico) aos anticorpos IgE do paciente ^(12,13). A preparação para o TPO IgE mediado hiperaquecido está descrita no apêndice 1.

4.6 Variáveis para análise

A síntese das variáveis deste estudo está descrita no quadro 5.

Quadro 5: Descrição das variáveis: sociodemográficas, exposição, antropométricas e clínicas.

Características	Variáveis	Classificação variável	Informações	Detalhes
	Sexo	Catégorica	Feminino	

Sociodemográficas			Masculino	Informação coletada na primeira consulta na anamnese médica
	Idade do Início dos sintomas	Quantitativa	em meses	
	Idade	Quantitativa	em meses	Informação coletada no dia do TPO
Exposição	Alimento: leite, ovo, soja, outros	Categórica	De acordo com o TPO um dos alimentos será testado	Define-se o método do TPO durante consulta com a equipe multidisciplinar
	Dose utilizada para o TPO	Quantitativa	em gramas	Se IgE mediado 10g do alimento liofilizado; Não IgE mediado: 0,3g de proteína/kg de peso
	Tempo de Exposição	Quantitativa	Dias de consumo do veículo acrescido da proteína teste OU veículo acrescido do placebo	Informação coletada nos casos não IgE mediados (TPODCPC)
Exposição	Veículo em 100mL	Quantitativa / categórica	suco de uva 100% integral ou fórmula infantil extensamente hidrolisada ou fórmula infantil elementar ou fórmula infantil de soja ou leite vegetal ou bolo	Se reação positiva, calcula-se a dose da proteína que desencadeou a reação. Realiza-se regra de 3 em relação ao volume ingerido X volume total do teste (em 100mL contém a dose total de proteína)
	TPO positivo	Quantitativa	gramas (g)	Dose de proteína causadora da reação
Antropométricas	Peso	Quantitativa	(kg)	Balança digital IDP7000 (Caumaq LTDA)
	Altura	Quantitativa	(cm)	Antropômetro da marca Balmak ou infantômetro (Seca modelo 417)
	IMC	Quantitativa	(kg/m ²)	Peso/ altura ²
	IMC/idade	Categórica	Classificação escore-z	Pontos de corte OMS/2006 e 2007
	Peso/Idade			
Estatura/Idade				
	História familiar	Categórica	Asma, Rinite, Conjunvite, Dermatite	Informação coletada na primeira consulta na anamnese médica

Clínicas			atópica e alergia alimentar	
	Sintomas péri-teste	Categórica	urticária, diarreia, prurido, vômito, exantema	Sintomas sim ou não que ocorreram durante a realização do TPO. Se em domicílio, a informação será coletada na consulta de retorno em cada momento do TPO: placebo ou alimento
	TPO não IgE mediado	Categórica	Não existe exame bioquímico	O TPO é necessário para confirmação do quadro clínico ou perda da alergia
	TPO IgE mediado	Categórica / Quantitativa	Valor sérico da IgE em KUA/L	Informação coletada na anamnese médica na consulta anterior ao TPO Solicitado se história reprodutível e sinais/sintomas < 2h
	TPO Hiperaquecido leite	Categórica / Quantitativa	Valor sérico da IgE para leite em KUA/L	
	TPO hiperaquecido ovo	Categórica / Quantitativa	Valor sérico da IgE para ovo em KUA/L	
	Resultado do teste (*variável desfecho / dependente)	Categórica	Positivo ou negativo	Informação obtida ao final do TPO

* variável desfecho/dependente = variável resposta nos testes estatísticos

Siglas: TPO: Teste de Provocação Oral;

TPODCPC: Teste de Provocação Oral Duplo Cego Placebo Controlado;

IMC: Índice de Massa Corporal;

IgE: Imunoglobulina E

4.7 Análise estatística

Os dados foram inicialmente tabulados no *software* Microsoft Excel (versão 2016) e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student Version* (SPSS), versão 25.0, após análise de consistência. A distribuição das variáveis quantitativas foi verificada através do teste Shapiro Wilk, e por não apresentarem adesão à distribuição normal estão apresentadas por mediana e quartis (Q1-Q3). As análises descritivas das variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa.

Para a comparação dos sintomas clínicos e do estado nutricional entre meninos e meninas e conforme o resultado do TPO, empregou-se o teste Qui-quadrado. Quando as frequências esperadas foram inferiores a 5 e a matriz é quadrada, utilizou-se o teste exato de Fisher.

4.7.1 Análises específicas dos Artigo 1 e 3

A curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi aplicada para identificar o ponto de corte de IgE mediado a partir de dois padrões ouro: a classificação feita a partir do leite (negativo/positivo) e a partir do ovo (negativo/positivo). A técnica da curva ROC identifica um valor em uma escala numérica – no caso do IgE mediado – que separa da melhor forma possível os indivíduos positivos e negativos no padrão ouro. A área sob a curva indica, a partir desse ponto de corte, o total de acertos de diagnóstico. Diante do resultado do padrão ouro e da dicotomia criada pelo ponto de corte no IgE mediado é possível calcular medidas de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do teste. A sensibilidade refere-se à proporção de indivíduos realmente doentes (positivos no padrão-ouro) que também apresentam resultado positivo no teste de IgE (acima do ponto de corte), ou seja, os verdadeiros positivos. Já a especificidade refere-se à proporção de indivíduos realmente saudáveis (negativos no padrão-ouro) que também apresentam resultado negativo no teste de IgE (abaixo do ponto de corte), ou seja, os verdadeiros negativos.

4.7.2 Análises específicas do Artigo 3

O teste Qui-quadrado foi aplicado para comparação das características clínicas, sintomas e estado nutricional no TPO hiperaquecido ovo e hiperaquecido leite no ambiente hospitalar quando as variáveis foram qualitativas. Para as variáveis quantitativas, a comparação foi feita através do teste Mann-Whitney.

Para todas as análises, definiu-se 5% como nível de significância estatística.

Referências Bibliográficas

- 1 Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-653.e3.
- 2 Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M, et al. Update on Food-protein induced enterocolitis syndrome. *Acta Biomed*. 2021;92(7):e2021518.
- 3 Leonard SA, Sopo SM, Baker MG, Fiocchi A, Wood RA, Nowak-Wegrzyn A. Management of acute food protein induced enterocolitis syndrome emergencies at home and in a medical facility. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:482-488.
- 4 Bird JA, Barni S, Brown-Whitehorn TF, du Toit G, Infante S, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome oral food challenge: Time for a change? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(5):506-515.
- 5 Guia para a Organização da Vigilância Alimentar e Nutricional na Atenção Primária à Saúde/ Guide for the Organization of Food and Nutrition Surveillance in Primary Health Care BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF; Ministério da Saúde; 2022. 51p.
- 6 World Health Organization. Who child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: WHO, 2006.
- 7 de Onis, Mercedes, Onyango, Adelheid W, Borghi, Elaine, Siyam, Amani, Nishida, Chizuru et al. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660 - 667. World Health Organization.
- 8 Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83.
- 9 Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):75-90.e17.
- 10 Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-347.e3472.
- 11 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977-983.e1.
- 12 Robinson ML, Lanser BJ. The Role of Baked Egg and Milk in the Diets of Allergic Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):65-76.

- 13 Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):13-24.
- 14 Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
- 15 Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Akin C, Anvari S, Bartnikas LM, Berin MC, et al. Current status and future directions in food protein-induced enterocolitis syndrome: An NIAID workshop report of the June 22, 2022, virtual meeting. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Feb;155(2):336-356.
- 16 Upton JEM, Wong D, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk and egg diets revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Mar;132(3):328-336.e5.
- 17 Upton JEM, Lanser BJ, Bird JA, Nowak-Węgrzyn A. Baked Milk and Baked Egg Survey: A Work Group Report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug;11(8):2335-2344.e4.

APÊNDICE 1: PREPARAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TPO

Preparação para o TPO IgE mediado

O(a) nutricionista responsável separou 10 gramas do alimento a ser testado (ovo em pó ou leite em pó desnatado). A proteína liofilizada é então diluída em um veículo previamente determinado até completar o volume de 100mL. O suco de uva natural, 100% integral, foi o principal veículo utilizado pois, além de inibir o sabor do alimento, possui sabor agradável facilitando a ingestão da proteína testada. Nos casos em que as crianças não possuíam hábito de tomar suco de uva, optou-se por utilizar como veículo a fórmula infantil de uso habitual ^(8,9).

Antes de iniciar o TPO o médico responsável pelo procedimento preenchia uma ficha clínica com os dados vitais basais da criança, as peculiaridades de cada procedimento e um “check list” verificando se todas as ações pré TPO foram realizados (Artigo 1, Anexo 2). Em seguida, doses crescentes eram administradas, a cada 10 a 15 minutos (Artigo 1, Tabela 1). O TPO era interrompido quando a criança apresentava sintomas sugestivos de uma reação alérgica. Foram utilizados critérios sugeridos pela AAAAI/EAACI para uma provocação positiva, minimizando o potencial viés de interpretação entre os médicos e por queixas subjetivas de difícil caracterização ^(9,12, 13,17) (Artigo 1, Anexo 3).

Preparação para o TPODCPC não IgE mediado

Utilizou-se leite em pó desnatado que na sua composição possui 0,3 g de proteína a cada grama do produto e calculou-se a dose de proteína de 0,3g/Kg/dia conforme recomendação da AAAAI ^(8,9,14,15). Utilizou-se leite em pó desnatado que possui na sua composição 3,4g de proteína a cada 10g do produto. A ausência da gordura durante o TPO facilita a absorção intestinal, não atrasa o início de uma possível reação alérgica e a ausência de lactose evita viés de uma possível intolerância a esse carboidrato ^(14,15). O veículo alimentar utilizado para a realização do TPO é o de uso habitual do paciente, podendo ser a fórmula infantil extensamente hidrolisada ou semi-elementar, elementar ou de aminoácidos, de proteína isolada de soja ou outro leite vegetal em pó. Portanto, o leite em pó é adicionado na lata (veículo) previamente lacrada.

A fórmula placebo é preparada com uso de maisena (80%) e pequena porção de açúcar (20%). Diferentes proporções foram testadas até chegar a esse percentual que permitiu mascarar o sabor do teste com a menor dose possível de açúcar. A soma do peso total (em gramas) desses dois alimentos são idênticos ao peso total (em gramas) do leite em pó adicionado na outra lata

(calculado de acordo com o peso de cada criança), pois para o TPO ser considerado cego, é necessário que tanto o veículo com placebo quanto o veículo com leite em pó tenham as mesmas características organolépticas. Todos os ingredientes, foram devidamente homogeneizados pelo(a) nutricionista responsável no dia da realização do TPO e entregues ao responsável pela criança. Exemplo da preparação do TPODCPC está descrito no artigo 2, quadro 1.

Importante considerar que para crianças acima de 1 ano de idade, em aleitamento materno, que não utilizavam as fórmulas infantis/leite vegetal em pó descritas acima e já habituadas ao consumo de frutas/suco, utilizou-se garrafa de 300mL de suco de uva 100% integral como veículo para realização do TPO em cada semana, conforme sugerido por Nowak-Wegrzyn e colaboradores (2009). Adicionou-se o pó (leite ou placebo) ao suco de uva. Para determinar a quantidade em gramas calculou-se da mesma forma anteriormente descrita para ser consumido em 3 momentos no dia sendo dividido em 30/30/40mL ou em dose única (100mL) em no máximo 3 dias consecutivos. Nesse modelo, não foi necessário utilizar açúcar para mascarar o sabor devido às características do suco natural, rico em glicose, frutose e sacarose. Orientou-se para que uma vez aberto o produto, esse deveria ser mantido na geladeira em temperatura entre 2°C e 15°C graus para garantir a sua conservação e evitar a proliferação de bactérias. Não houve necessidade de exclusão de nenhuma criança por falta do veículo para realização do TPO.

Preparação para o TPO IgE mediado extensamente aquecido (assado)

O muffin é o alimento mais comumente utilizado nos TPO com leite ou ovo extensamente aquecidos, por permitir padronização da receita, da temperatura, do tempo de cocção, além de garantir estabilidade proteica. Contudo, optou-se por adaptar receita de bolo comum assado devido aos aspectos culturais em Minas Gerais, por facilitar a rotina da família e ser possível manter as características descritas com precisão.

- Para o preparo, o nutricionista pesa 120g de massa para bolo com farinha de trigo refinada (sabor baunilha ou chocolate). Acrescenta-se leite em pó – 15g (5,1g de proteína) + ovo em pó - 20g (10g de proteína) + água aproximadamente 100mL (Rendimento de 15 unds). Utiliza-se a farinha sem fibra pois esta acelera o processo digestão/absorção intestinal e não atrasa possíveis reações^(14,16).

- Utiliza-se formas pequenas de silicone tipo *cupcake*. Imediatamente após a retirada do forno (média de 1 minuto), a temperatura dentro de cada unidade foi medida, certificando encontrar-se entre 80°C e 90°C. Experiência em nosso serviço mostrou que temperatura superior a 90°C pode queimar o bolo.

- O médico responsável pelo teste oferece 1 und a cada 15min (10g cada - peso assado), totalizando 4 unds para atingir a dose total.

- **DOSE:** 0,6g de proteína do ovo por unidade (2,4g proteína no total) e 0,35g de proteína do leite por unidade (1,4g proteína no total). Estas doses estão dentro da faixa de referência recomendada pelo Comitê de Alergia Alimentar da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) ^(9,12,16,17). Em caso de teste negativo, orienta-se o consumo regular, no mínimo 3 vezes/semana ^(12,16,17) devendo variar nos ingredientes do bolo, exceto leite e/ou ovo, como acréscimo de aveia, frutas ou outros ingredientes para torná-lo o mais saudável possível.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo 1

IMMUNE TOLERANCE TO MILK AND EGG IN BRAZILIAN CHILDREN WITH IgE-MEDIATED ALLERGY

Immune Tolerance to Milk and Egg

Revista de submissão: Revista Paulista de Pediatria

Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para
Revista Paulista de Pediatria

ID do manuscrito
RPP-2025-0334

Título
IMMUNE TOLERANCE TO MILK AND EGG IN BRAZILIAN CHILDREN WITH IgE-MEDIATED ALLERGY

Autores
Coelho Nogueira, Marcelo
Filho, Wilson
Passos, Cintia
dos Santos, Luana

Data da submissão
19-nov.-2025

IMMUNE TOLERANCE TO MILK AND EGG IN BRAZILIAN CHILDREN WITH IgE-MEDIATED ALLERGY

Abstract:

Objective: To evaluate the development of immune tolerance in children from Southeastern Brazil with IgE-mediated allergy to milk or egg using the oral food challenge (OFC).

Methods: Descriptive study, between January 2022 - December 2023 in a multidisciplinary food allergy outpatient clinic. Children with serum specific IgE levels <2 kUA/L were eligible for immune tolerance assessment in a day-hospital setting. Powdered milk or egg was diluted in 100mL of a vehicle and administered according to international guidelines. Clinical and anthropometric characteristics were evaluated. A receiver operating characteristic curve was used to define the IgE cutoff.

Results: 70 OFCs were performed (39 milk, 31 egg), with 56.4% and 51.6% males, median ages of 27 (16–51) and 22 (15–43) months, and first symptoms at 5 (3–7) and 6 (6–8) months of life, respectively. OFCs were negative in 89.7% of milk, 64.5% of egg, low height-for-age was observed in 15.4% and 3.2%, low weight-for-age in 7.7% and 6.5%, and risk of overweight in 10.3% and 9.7%, respectively. Pruritus was more prevalent in the egg group ($p=0.014$). The IgE cutoff indicative of immune tolerance was 1.4 kUA/L for milk (sensitivity 75%, specificity 28.6%, positive predictive value [PPV] 10.7% and negative [NPV] 90.9%) and 1.1 kUA/L for egg (sensitivity 90.9%, specificity 80.0%, PPV 71.4%, NPV 94.1%).

Conclusions: In children under 3 years of age, OFC identified a higher proportion of immune tolerance to milk than to egg. These foods are essential for recovery from the nutritional deficits observed in this population.

Keywords: Food allergy; childhood; oral food challenge; milk allergy; egg allergy; IgE.

INTRODUCTION

Food allergy (FA) is recognized as a public health problem and is defined as a disease resulting from an abnormal immune response that occurs after ingestion and/or contact with a given food ⁽¹⁾. Milk and egg are the main foods involved in FA in childhood, and their exclusion may lead to nutritional impairments such as vitamin and mineral deficiencies and deficits in weight and linear growth ^(1,5,6).

Immune reactions depend on individual susceptibility and may be classified according to the underlying mechanism as IgE-mediated or non-IgE-mediated ^(1,2). IgE-mediated reactions manifest with symptoms occurring within the first 2 hours after food ingestion and usually involve the skin, respiratory tract, gastrointestinal tract, or cardiovascular system, and may even present as anaphylaxis ⁽¹⁻³⁾.

The diagnosis of FA includes a detailed clinical history and appropriate tests ^(1,2). Detection of specific IgE is used in cases of acute reactions and is considered indicative of sensitization to the food; however, it is not sufficient to establish the diagnosis in the absence of a compatible clinical history ^(1,2). Cutoff values for serum IgE levels have been defined in several populations, but no standardized values exist for the Brazilian population. Results vary across studies, influenced by disease phenotype, age, and population. Therefore, it is not feasible to determine universal specific IgE levels that confirm the diagnosis of FA, making it important to establish cutoffs for each food in each country and even in different regions of the same country. These values remain poorly defined in the Brazilian population ^(1,4).

Low serum specific IgE levels (< 2 kUA/L) suggest the need to perform an oral food challenge (OFC), considered the gold standard for determining whether the diagnosis of FA persists and for evaluating the development of immune tolerance. Studies indicate that specific IgE < 2 kUA/L for both milk and egg in children under 2 years of age is associated with a negative predictive value (NPV) of approximately 50%, serving as an indicator for OFC ^(3,4). Guidelines

from the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (AAAAI/EAACI) recommend physician-supervised OFCs to confirm or exclude FA in patients with inconclusive diagnoses or to evaluate immune tolerance (high-quality evidence) ^(2,3).

Given this context, the objective of this study was to evaluate the development of immune tolerance in children from Southeastern Brazil with IgE-mediated allergy to milk or egg, using the OFC.

METHODS

This was a descriptive study with a convenience sample composed of pediatric patients with confirmed diagnoses of IgE-mediated allergy to egg or milk, followed between January 2022 and December 2023 in a reference outpatient clinic in Southeastern Brazil.

The institution provides primary care for inpatients with suspected/diagnosed FA and secondary care for patients referred from other outpatient clinics, within a spontaneous-demand system. The multidisciplinary team includes two registered dietitians, pulmonologist, gastroenterologist, dermatologist, and nurse.

Inclusion criteria

All patients followed in the outpatient clinic with confirmed IgE-mediated FA to milk or egg, with serum specific IgE levels > 0.35 kUA/L, who were referred for immune tolerance assessment, were included. The study was approved by Federal University of Minas Gerais (UFMG), CAAE: 18934719.2.3001.5149. Parents or legal guardians provided written informed consent, and minors provided assent, as required, in compliance with by UFMG Research Ethics Committee.

Exclusion criteria

We excluded patients with a history of recent anaphylaxis (within the last 12 months) and those who did not ingest the full content required to complete the OFC.

Description of methods

On the day of the OFC, clinical and anthropometric characteristics were assessed to characterize the sample, including the protein responsible for the allergic reaction, the vehicle used, weight, height, peritest symptoms, as well as sex and age at symptom onset.

Height and weight were evaluated according to the criteria proposed by the Brazilian Food and Nutrition Surveillance System (SISVAN, 2022) based on the World Health Organization (WHO) growth curves (2006/2007) ⁽⁷⁻⁹⁾. The Anthro and AnthroPlus software programs were used to calculate z-scores for body mass index-for-age, height-for-age, and weight-for-age indices ^(10,11), which were then used for nutritional classification ⁽⁷⁻⁹⁾.

Assessment of serum IgE levels

Specific IgE antibodies were measured to egg white and cow's milk (ImmunoCAP, Phadia, MA, USA). Component-resolved diagnostics (specific proteins from milk and egg) were not used because they are not routinely available in the service. Studies indicate that specific IgE levels below 2 kUA/L have an NPV of approximately 50%, serving as an indicator for OFC ⁽¹⁻³⁾. Therefore, OFC for evaluation of immune tolerance was performed when serum specific IgE levels were close to 2 kUA/L.

IgE-mediated oral food challenge protocol

OFCs were performed in a day-hospital setting, using an open oral challenge protocol and following AAAAI/EAACI recommendations ^(2,3,12). The procedure consisted of a single-step challenge with the culprit food protein. Caregivers and children were counseled by a member of the multidisciplinary FA team regarding the need for fasting of at least 4 hours prior to the procedure, suspension of medications that could interfere with results, the step-by-step description of the procedure, and potential risks of reactions during the challenge ^(3,12). Written instructions about the procedure were provided to the legal guardians (Annex 1).

The registered dietitian in charge weighed 10 g of the food to be tested (powdered egg or skimmed powdered milk). The lyophilized protein was diluted in a previously selected vehicle up to a total volume of 100 mL. Natural 100% grape juice was the main vehicle used; in addition to masking the flavor of the food, it is palatable and facilitates intake of the test protein. For children not accustomed to drinking grape juice, their usual infant formula was used as the vehicle ^(3,12).

Before starting the OFC, the physician responsible for the procedure completed a clinical form with baseline vital signs, specific details of each procedure, and a checklist to ensure that all pre-challenge steps had been performed (Annex 2). Then, incremental doses were administered every 10 to 15 minutes (Table 1). The OFC was interrupted when the child developed symptoms suggestive of an allergic reaction. Criteria proposed by AAAAI/EAACI for a positive challenge were adopted to minimize interpretation bias between physicians and the influence of subjective, difficult-to-characterize complaints ⁽¹³⁾ (Annex 3).

Data analysis

Data were initially entered into Microsoft Excel (2016) and analyzed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, Student Version, version 25.0, after consistency checks. The distribution of quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. As variables did not follow a normal distribution, they are presented as medians and quartiles (Q1–Q3). Descriptive analyses of categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. The chi-square test was used to compare clinical symptoms and nutritional status between boys and girls and according to OFC outcome. In cases of contingency tables with expected cell counts below 5, the chi-square test was substituted by Fisher’s exact test.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was applied to identify the cutoff value for specific IgE based on two gold standards: the OFC result for milk (negative/positive) and for egg (negative/positive). ROC analysis identifies a value along a numeric scale—in this case, specific IgE—that best separates individuals who test positive or negative according to the

gold standard. The area under the ROC curve indicates the overall diagnostic accuracy at that cutoff. Based on the gold standard and on the dichotomization created by the IgE cutoff, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and NPV were calculated. Sensitivity is the proportion of truly diseased individuals (positive by the gold standard) who also present a positive IgE result (above the cutoff), that is, true positives. Specificity is the proportion of truly healthy individuals (negative by the gold standard) who also have a negative IgE result (below the cutoff), that is, true negatives.

A significance level of 5% was adopted for all analyses.

RESULTS

Seventy children participated in the study: 39 in the milk group (56.4% male) and 31 in the egg group (51.6% male). Median age at OFC was 27 months (16–51) in the milk group and 22 months (15–43) in the egg group. The first symptoms occurred at 5 (3–7) and 6 (6–8) months of life, respectively, with a significant difference between groups ($p = 0.018$). A total of 35 (89.7%) OFCs were negative for milk and 20 (64.5%) for egg. Regarding symptoms, pruritus was the only symptom that differed between groups, being more prevalent in the egg group ($p = 0.014$). There were more positive OFCs in the egg group than in the milk group ($p = 0.018$) (Table 2).

Regarding nutritional status, in the milk and egg groups, respectively, 15.4% and 3.2% had low height-for-age, 7.7% and 6.5% had low weight-for-age, and 10.3% and 9.7% were at risk of overweight (Table 3). Nutritional status classification did not differ by sex, age at first symptom, type of OFC, or OFC outcome ($p > 0.05$).

The cutoff value for specific IgE to milk indicative of immune tolerance was 1.4 kUA/L (0.3–3) (sensitivity 75%, specificity 28.6%, PPV 10.7%, NPV 90.9%), and for egg, 1.1 kUA/L (0.2–2.5) (sensitivity 90.9%, specificity 80.0%, PPV 71.4%, NPV 94.1%) (Figure 1)

DISCUSSION

The standardization of the OFC protocol implemented in a reference outpatient clinic of a Brazilian public hospital showed the onset of symptoms in the first months of life, a predominance of male children, changes in nutritional status, especially stunting in children with milk restriction and risk of overweight in both groups, and demonstrated the benefits of OFC for the pediatric population. Among the 70 children who underwent OFC, 35 (89.7%) had negative challenges to milk and 20 (64.5%) to egg, indicating that a substantial proportion had developed immune tolerance.

In our study, the first symptoms of FA occurred, on average, between 5 and 6 months of life, similar to the findings of Zeynall et al. (2024), who evaluated 75 children with IgE-mediated FA and reported a mean age at first symptom of 5.8 months, with a predominance of males. These results reinforce that the pediatric age group, particularly infants, has a higher occurrence of FA given the immaturity and increased permeability of the intestinal barrier, which make the epithelium more susceptible to penetration by different antigens and therefore more vulnerable to allergic sensitization^(14,15).

Among the children assessed, we identified compromised weight and height and a considerable proportion at risk of overweight. Similarly, Meyer et al., in a study of 430 patients on elimination diets for FAs, observed impairments in nutritional status: 6% had low weight-for-age, 9% low height-for-age, and 8% overweight⁽¹⁶⁾. These findings show that prolonged exclusion of foods rich in nutrients, particularly those providing protein and bone-support nutrients such as calcium, may compromise nutritional status⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. They also highlight the importance of the nutritionist in prescribing effective elimination diets that control symptoms and ensure optimal growth, since persistent FA, especially to milk, may impair child growth^(16,18,19).

Cow's milk has been described by numerous investigators as the main cause of FA in children^(2,20-22). The natural history of IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA) and egg

allergy is characterized by spontaneous acquisition of tolerance during childhood, although with highly heterogeneous rates across populations ⁽²²⁾. Studies have reported milk allergy resolution rates of 56% at 1 year of age, 77% at 2 years, and 87% at 3 years ^(23,24), and also later resolution in 81.8% at 6 years ⁽²⁴⁾. In our study, the resolution rate for milk was 89.7% at a median age of 27 months.

For egg allergy, a prospective Australian study and a Japanese study showed later resolution rates of 89% and 73%, respectively, at 6 years of age ^(25,26), whereas a Turkish study reported 64.2% tolerance at 48 months ⁽²⁷⁾, which is similar to our sample; however, in our study, tolerance occurred earlier, at 22 months, further illustrating the heterogeneity across populations ⁽²⁸⁾.

Santos et al. (2023) suggested that baseline specific IgE levels < 3 kUA/L (cow's milk) and < 2 kUA/L (egg) are probably associated with resolution of FA and, therefore, with development of immune tolerance ⁽²⁾. In our study, the cutoff for specific IgE to cow's milk indicative of immune tolerance was 1.4 kUA/L (sensitivity 75%, specificity 28.6%), which is close to the value reported by Zeynal et al. (0.57 kUA/L; sensitivity 75%, specificity 54%) ⁽¹⁴⁾. For egg, the cutoff was 1.1 kUA/L (sensitivity 90.9%, specificity 80.0%), similar to values described in the literature. Measurement of serum specific IgE is important; the lower the specific IgE level, the higher the probability of tolerance, whereas higher levels of specific IgE are associated with a greater risk of persistence of allergy/reactions ^(1,2).

For milk, we found a PPV of 10.7% and an NPV of 90.9%, indicating low disease prevalence in the tested population. Thus, most negative results are true negatives, whereas positive results are less reliable to confirm the occurrence of FA. For egg, the PPV was 71.4% and NPV 94.1%, allowing us to state with higher probability that positive tests indicate absence of immune tolerance to egg at that time and that negative tests indicate that immune tolerance has been reached. This pattern suggests a test with good sensitivity and low disease prevalence.

In addition to nutritional impacts, IgE-mediated FAs can also trigger immediate symptoms such as urticaria, angioedema, gastrointestinal symptoms, and, in severe cases, anaphylaxis^(4,20–22). Gastrointestinal symptoms (vomiting/nausea/regurgitation) followed by pruritus, rash, urticaria, and anaphylaxis were the most frequent manifestations in our study. Similar findings were reported in another OFC study in 75 children with a mean age of 14.4 months, in which cutaneous symptoms were also the most common^(14,24). The procedure was performed in a hospital setting under medical supervision, with gradually increasing doses of the test food, which makes it very safe. When the child developed symptoms related to the test food, the OFC was halted and the pre-established treatment was promptly administered, leading to clinical resolution in all cases, in accordance with AAAAI/EAACI recommendations^(2,3,12,13).

The present study has limitations, particularly the sample size. From 2020 onwards, the number of OFCs performed in the outpatient clinic decreased due to the COVID-19 pandemic. However, this does not invalidate the results obtained. Statistically, a larger sample could reveal differences between medians and determine specific IgE thresholds with higher sensitivity, specificity, PPV, and NPV, especially for milk. These findings underscore the need to assess FA resolution to support dietary expansion and improved quality of life for children⁽²⁹⁾.

In conclusion, this study standardized and systematized the IgE-mediated OFC protocol in a public-health reference center for FA. The specific IgE cutoffs for milk and egg identified in our study provide a practical approach to predicting the development of tolerance and optimizing clinical decision-making, avoiding unnecessary challenges. Our results highlight the efficacy and safety of OFC in identifying patients who can reintroduce previously excluded foods (milk and egg), which are nutritionally dense foods that contribute to recovery from the observed deficits in height and weight.

For future studies, we suggest applying this OFC protocol in other reference centers in Brazil, including a larger number of patients, which would allow for more robust determination of specific IgE cutoffs for milk and egg in the Brazilian population.

REFERENCES

1. Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96.
2. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76.
3. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.e17.
4. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Brazilian Consensus on Food Allergy: 2018 - Part 2 - Diagnosis, Treatment, and Prevention. A joint document developed by the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Association of Allergy and Immunology. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):39-82.
5. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, Marseglia G, Mastroilli V, Sartorio MUA, Santoro A, et al. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. *Nutrients.* 2021;13(1):226.
6. Nocerino R, Coppola S, Carucci L, Paparo L, De Giovanni Di Santa Severina AF, Berni Canani R. Body growth assessment in children with IgE-mediated cow's milk protein allergy fed with a new amino acid-based formula. *Front Allergy.* 2022;3:977589.
7. Guia para a Organização da Vigilância Alimentar e Nutricional na Atenção Primária à Saúde/ Guide for the Organization of Food and Nutrition Surveillance in Primary Health Care BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF; Ministério da Saúde; 2022. 51p.

8. World Health Organization. Who child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: WHO, 2006.
9. de Onis, Mercedes, Onyango, Adelheid W, Borghi, Elaine, Siyam, Amani, Nishida, Chizuru et al. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660 - 667. World Health Organization.
10. WHO. Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
11. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
12. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
13. Sampson HA, van Wijk RG, Binsley-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks W, Dubois AEJ, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T and Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1260-1274.
14. Zeynal U, Erbay MF, Karadağ ŞİK, Özçeker D. Clinical Presentations of IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children and Factors Affecting the Development of Tolerance. *J Curr Pediatr*. 2024;22(3):140-149.

15. Lu HF, Zhou YC, Yang LT, et al. Involvement and repair of epithelial barrier dysfunction in allergic diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1348272.
16. Meyer R, Wright K, Vieira MC, Chong KW, Chatchatee P, Vlieg-Boerstra BJ, Groetch M. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):175-184.
17. Parlak Z, Gürel Dİ, Soyer ÖU, Şekerel BE, Şahiner ÜM. Nutritional risks in children with food allergy. *Turk J Med Sci.* 2023;53(4):845-858.
18. Meyer R, Groetch M, Santos A, Venter C. The evolution of nutritional care in children with food allergies - With a focus on cow's milk allergy. *J Hum Nutr Diet.* 2025 Feb;38(1):e13391.
19. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Persistent cow's milk allergy is associated with decreased childhood growth: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):713-716.e4.
20. Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, Velasco R, Trujillo J. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients.* 2023;15(6):1397.
21. Sangild PT, Vonderohe C, Melendez Hebib V, Burrin DG. Potential Benefits of Bovine Colostrum in Pediatric Nutrition and Health. *Nutrients.* 2021;13(8):2551.
22. Jeong K, Lee S. The Natural Course of IgE-mediated Food Allergy in Children. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(12):504-511.
23. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(s15):23-28.
24. Chong KW, Goh SH, Saffari SE, et al. IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022;40(1):65-71.

25. Peters RL, Guarnieri I, Tang MLK, Lowe AJ, Dharmage SC, Perrett KP, et al. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the Health Nuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):657-665.e13.
26. Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, et al. Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int.* 2016;65(2):153-157.
27. Duman Şenol H, Geyik M, Topyıldız E, Aygün A, Gülen F, Demir E. Factors effecting natural course of egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024;56(3):116-120.
28. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):103-110.
29. Valero-Moreno S, Torres-Llanos R, Pérez-Marín M. Impact of Childhood Food Allergy on Quality of Life: A Systematic Review. *Applied Sciences.* 2024;14(23):10989.

TABLES, FIGURES AND ANNEX

Table 1: Oral Food Challenge Protocol

TIME* (minutes)	Food Intake* (%)	Total consumed (mL)	Amount of milk or egg (grams)	Cumulative dose of protein ingested (grams)	
				Ovo	Leite
00	0,1	0,1	0,01	0,001g	-- 0,001g
15	1	1	0,1	0,101g	-- 0,041g
30	4	4	0,4	0,341g	-- 0,181g
45	10	10	1,0	0,841g	-- 0,521g
60	15	15	1,5	1,591g	-- 1,021g
70	20	20	2,0	2,591g	-- 1,701g
80	25	25	2,5	3,841g	-- 2,551g
90	25	25	2,5g	5,091g	-- 3,401g
Total	100%	100mL	10g	5,091g	-- 3,401g

*The actual starting dose and the interval between doses may vary depending on the patient

Table 2: Clinical characteristics of infants and children undergoing IgE-mediated °OFC for milk and egg in the hospital setting (n = 70)

	Milk (n = 39)	Egg (n = 31)	
	Median (Q1 - Q3)	Median (Q1 - Q3)	p-value*
Age (months)	27 (16 - 51)	22 (15 - 43)	0,611
Age (months) at first symptom	5 (3 - 7)	6 (6 - 8)	0,018
<i>Serum IgE level</i>			
IgE mediado (KUA/L)	1,4 (0,3 - 3)	1,1 (0,2 - 2,5)	0,561
<i>Sex</i>	n (%)	n (%)	p-value**
Female	17 (43,6)	15 (48,4)	0,689
Male	22 (56,4)	16 (51,6)	
<i>Symptoms during OFC</i>			
Vomiting/Nausea/Regurgitation	4 (10,3)	6 (19,4)	0,320
Rash	2 (5,1)	3 (9,7)	0,649
Itching	0 (0)	5 (16,1)	0,014
Anaphylaxis	1 (2,6)	3 (9,7)	0,315
Urticaria	0 (0)	3 (9,7)	0,082
Wheezing	0 (0)	2 (6,5)	0,193
lip edema	0 (0)	1 (3,2)	0,443
Diarrhea	0 (0)	1 (3,2)	0,443
<i>OFC Result</i>			
Negative	35 (89,7)	20 (64,5)	0,018
Positive	4 (10,3)	11 (35,5)	

*Mann Whitney Test.

**Chi-square test was used for sex, and Fisher's exact test for other variables.

°OFC: oral food challenge.

Table 3: Nutritional status classification* of children in the OFC^o for milk and egg (n=70)

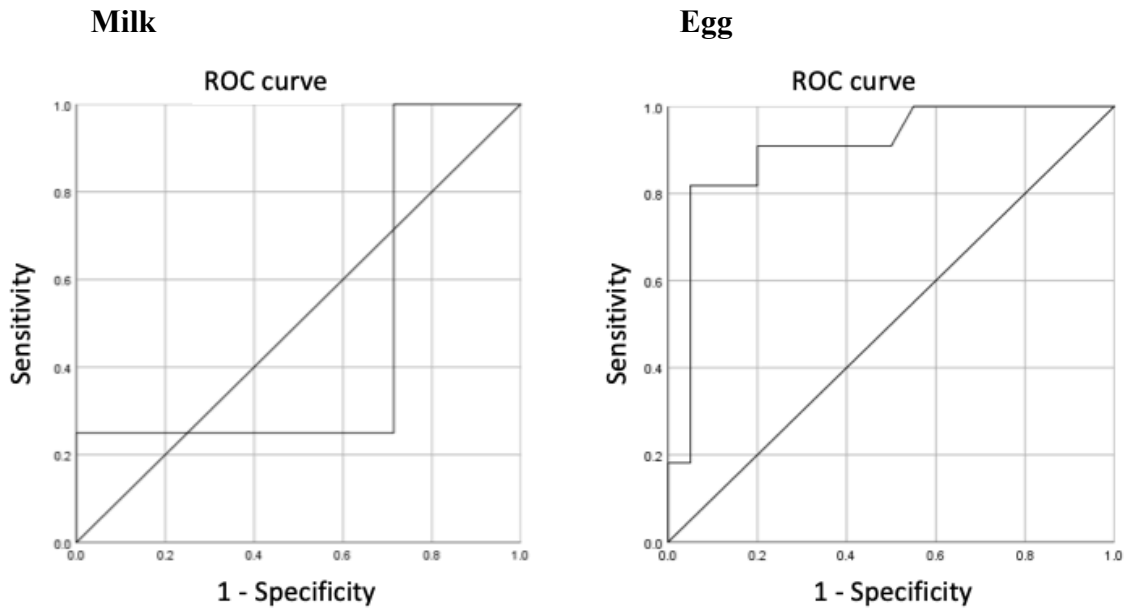
Anthropometric Indices *(WHO – 2006/2007)	Milk (n = 39)	Egg (n = 31)	valor p†
Height/Age			
Appropriate height for age	33 (84,6%)	30 (96,8%)	0,123
Short stature for age	6 (15,4%)	1 (3,2%)	
Weight/Age			
Appropriate weight for age	34 (87,2%)	29 (93,5%)	0,426
Low weight for age	3 (7,7%)	2 (6,5%)	
High weight for age	2 (5,1%)	0 (0,0%)	
Body Mass Index/Age			
Eutrophy	32 (82,1%)	28 (90,3%)	0,470
Thinness	1 (2,5%)	0 (0,0%)	
Risk of overweight	4 (10,3%)	3 (9,7%)	
Overweight	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Obesity	2 (5,1%)	0 (0,0%)	

^oOFC: oral food challenge

* WHO: According to World Health Organization, 2006/2007 ^(8,9)

† Chi-square test – Fisher's correction for height/age classification

Figure 1: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of IgE specific to milk and egg.



Legend: The cutoff value for specific IgE to milk indicative of immune tolerance was 1.4 kUA/L (0.3–3) (sensitivity 75%, specificity 28.6%, positive predictive value [PPV] 10.7%, negative predictive value [NPV] 90.9%), and for egg, 1.1 kUA/L (0.2–2.5) (sensitivity 90.9%, specificity 80.0%, PPV 71.4%, NPV 94.1%).

Annex 1 – Instructions for an OFC

Oral Food Challenge (OFC): What do you need to know?

1. The oral food challenge (OFC) is the most reliable method for diagnosing food allergies. A food challenge is used to confirm a food allergy when the history and results of allergy tests have not been sufficient to confirm or rule out the diagnosis. The OFC is also used to assess whether your child has outgrown the food allergy, that is, whether the allergy has been overcome. To understand the OFC, please read this leaflet carefully.
2. **What is an oral (OFC)?** Is a medical procedure in which a food is ingested in gradually increasing doses under medical supervision.
3. **How long does a visit for an OFC last?** Plan to stay in the hospital for 3 to 6 hours; the average is about 4 hours. Your stay may be longer or shorter depending on your history, the type of food allergy, and what happens during the challenge. If your child has no symptoms during the TPO, they will be monitored for 1-2 hours after the last dose. Depending on the type of allergy, plan to stay under observation for 2-6 hours after the complete ingestion of the food. If the child has a reaction during the challenge, monitoring times vary. If a reaction requires treatment with Adrenaline®, your child may be monitored for several hours. If a reaction is significant or severe, there is a small chance the child will need to be hospitalized for further monitoring and additional medication. Please have a plan B in case you need to stay in the hospital all day.
4. **How to prepare for an OFC?** The child should be well on the day of the challenge. If necessary, contact us to discuss any symptoms of illness, asthma, or allergies. A food challenge may need to be rescheduled if:
 - The child is ill during the week of the challenge, for example, with a fever, viral infection, or antibiotic use.
 - The child has active allergies such as asthma symptoms, atopic dermatitis, or nasal allergies during the week of the challenge.
5. **Guidance regarding medication use:**
 - Discontinue all antihistamines (allergy medications) 7 days before the challenge. Other medications may be discontinued according to your doctor's instructions.
 - Continue all preventive medications used in the treatment of asthma and allergic rhinitis.
 - If the asthma preventive inhaler contains salmeterol or formoterol, discontinue the inhaler 8 hours before the OFC.
 - Do not stop treating an asthma attack or other allergic reactions because the OPT is approaching. If the child needs to use a rescue inhaler, an allergy medication, or even Adrenaline®, contact us to postpone the challenge.
6. **Feeding before the food challenge**
 - The child should not eat anything for at least 4 hours before the challenge. Babies and children under 2 years old can have a light meal 2 hours before the challenge.
7. **What should I bring to the food challenge?**
 - If the food challenge test is negative, it may be necessary to ingest the tested food. Details will be provided by your doctor or nutritionist regarding the specific food to bring.
 - BRING THE FOLLOWING FOOD TO THE CHALLENGE: _____

8. Special Considerations for Children

- Bring something to entertain your child during the visit.
 - Prepare your child for the food challenge by explaining the procedure to them. The language you use can give your child the necessary information to feel more secure during the challenge.
 - Tell your child that they will be doing a TPO (Total Food Challenge) to see if they are allergic to the food or if they have already overcome the allergy.
 - Tell them that the food will be eaten in the hospital and the doctors and nurses will keep them safe.
 - Emphasize to your child that they can bring games and fun activities to the challenge.
 - For young children or “picky eaters,” it is helpful to bring foods they enjoy eating.
 - Bring anything that might make it easier for your child to eat a new food (favorite plates, cups, spoons, treats, etc.).
9. A food challenge is an important part of a food allergy assessment. If you have any questions or concerns about the procedure, please do not hesitate to contact us.
- Because there is a long waiting list for food challenges, please be careful when scheduling the OFC on the most appropriate day for you. Contact us as soon as possible if you need to reschedule.

Annex 2 – Checklist for Oral Food Challenge

- Detailed explanations were provided regarding risks, benefits, and duration of the procedure
- Questions and doubts were fully clarified
- The patient is fasting and an action plan has been prepared
- The consent form was signed in two copies and one copy was given to the family
- The challenge protocol form was completed correctly
- Baseline cutaneous clinical score was calculated before starting the challenge
- Blood pressure was measured
- Action plan and medications are available before starting the challenge
- Intravenous access was obtained (for acute FPIES cases)
- Blood samples for complete blood count and CRP were collected before the challenge (for acute FPIES cases)
- Criteria for interpreting the OFC result are available
- Start OFC according to the previously established protocol
- If the FPIES challenge is positive, collect a new complete blood count + CRP 1 hour later
- Offer the food “in natura” if OFC is negative
- Discharge the patient, if asymptomatic, 2 hours after the last dose
- For patients with atopic dermatitis, call the caregiver 72 hours after the OFC
Name of caregiver _____ Phone () _____

Annex 3: Scoring the challenge outcome

I. SKIN

A. Erythematous Rash- % area involved _____

B. Pruritus

0 = Absent

1 = Mild, occasional scratching

2 = Moderate -scratching continuously for > 2 minutes at a time

3 = Severe hard continuous scratching excoriations

C. Urticaria/Angioedema

0 = Absent

1 = Mild < 3 hives, or mild lip edema

2 = Moderate - < 10 hives but >3, or significant lip or face edema

3 = Severe generalized involvement

D. Rash

0 = Absent

1 = Mild few areas of faint erythema

2 = Moderate areas of erythema

3 = Severe generalized marked erythema (>50%)

II. UPPER RESPIRATORY

A. Sneezing/Itching

0 = Absent

1 = Mild rare bursts, occasional sniffing

2 = Moderate bursts < 10, intermittent rubbing of nose, and/or eyes or frequent sniffing

3 = Severe continuous rubbing of nose and/or eyes, periocular swelling and/or long bursts of sneezing, persistent rhinorrhea

III. LOWER RESPIRATORY

A. Wheezing

0 = Absent

1 = Mild expiratory wheezing to auscultation

2 = Moderate inspiratory and expiratory wheezing

3 = Severe use of accessory muscles, audible wheezing

B. Laryngeal

0 = Absent

1 = Mild >3 discrete episodes of throat clearing or cough, or persistent throat tightness/pain

2 = Moderate hoarseness, frequent dry cough

3 = Severe stridor

IV. GASTROINTESTINAL

A. Subjective Complaints

0 = Absent

1 = Mild complaints of nausea or abdominal pain, itchy mouth/throat

- 2 = Moderate frequent c/o nausea or pain with normal activity
- 3 = Severe - notably distressed due to GI symptoms with decreased activity

B. Objective Complaints

- 0 = Absent
- 1 = Mild 1 episode of emesis or diarrhea
- 2 = Moderate 2-3 episodes of emesis or diarrhea or 1 of each
- 3 = Severe >3 episodes of emesis or diarrhea or 2 of each

V. CARDIOVASCULAR/NEUROLOGIC

- 0 = normal heart rate or BP for age/baseline
- 1 = mild-subjective response (weak, dizzy), or tachycardia
- 2 = moderate-drop in blood pressure and/or >20% from baseline, or significant change in mental status.
- 3 = severe-cardiovascular collapse, signs of impaired circulation (unconscious)

TABLE LEGEND:

GREEN: - Not usually an indication to alter dosing. - Not generally sufficient to consider a challenge positive.

Orange (scores increasing to orange): - Caution, dosing could proceed, be delayed, have a dose repeated rather than escalated. - If clinically indicated, dosing is stopped. - Symptoms that recur on 3 doses, or persist (e.g., 40 minutes) are more likely indicative of a reaction than when such symptoms are transient and not reproducible. - 3 or more scoring areas in orange more likely represent a true response.

RED: - Objective symptoms likely to indicate a true reaction - Usually an indication to stop dosing.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1260-1274

5.2 Artigo 2

HOME-BASED NON-IGE MEDIATED ORAL FOOD CHALLENGE TEST FOR MILK: EXPERIENCE OF A REFERENCE CENTER FOR FOOD ALLERGY

Short Title: Non-IgE Mediated Home Oral Provocation Test For Milk

Journal: International Archives of Allergy and Immunology

IAA-2025-11-25

**HOME-BASED NON-IGE
MEDIATED ORAL FOOD
CHALLENGE TEST FOR
MILK: EXPERIENCE OF A
REFERENCE CENTER
FOR FOOD ALLERGY**

Research Article

MARCELO Coelho NOGUEIRA (Corresponding Author), Wilson Rocha Filho (Co-author), Cintia Cristiane Passos (Co-author), Luana Caroline Santos (Co-author)

Submitted

[Overview](#)

IAA-2025-11-25 Manuscript submission confirmation  Caixa de entrada x



International Archives of Allergy and Immunology <iaa@manuscriptmanager.net>
para mim ▾

qui., 13 de nov., 12:33 (há 12 dias)



Manuscript: IAA-2025-11-25 - HOME-BASED NON-IGE MEDIATED ORAL FOOD CHALLENGE TEST FOR MILK: EXPERIENCE OF A REFERENCE CENTER FOR FOOD ALLERGY

Authors: MARCELO Coelho NOGUEIRA (Corresponding Author), Wilson Rocha Filho (Co-author), Cintia Cristiane Passos (Co-author), Luana Caroline Santos (Co-author)

Date submitted: 2025-11-13

Dear Mr NOGUEIRA

Thank you very much for submitting the above manuscript. Please refer to the manuscript number in all correspondence concerning the manuscript as listed above.

Please ensure that all co-authors confirm that you have the authority to act on their behalf by having them click the verification link on the submission confirmation email they have received.

The manuscript will now be forwarded to our Editors and reviewers and we shall inform you as soon as a decision has been made by the editorial board.

The progress of your manuscript can be followed in the progress report that can be accessed from your account overview.

Sincerely,
The Editorial Office

HOME-BASED NON-IGE MEDIATED ORAL FOOD CHALLENGE TEST FOR MILK- EXPERIENCE OF A REFERENCE CENTER FOR FOOD ALLERGY

Abstract:

Objective: Describe the double-blind, placebo-controlled food challenge test (DBPCFC) non-IgE mediated at home in chronic, mild to moderate, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) triggered by cow's milk.

Methods: A randomized, crossover clinical trial was conducted between 2017 - 2023 at a food allergy outpatient clinic in southeastern Brazil, with retrospective data collection from 2017 to 2021 and prospective data collection from 2022 onward. The diagnosis of chronic FPIES and the calculated protein dose (0.3g/kg) for immune tolerance assessment were based on international consensus guidelines. Patients were randomized to receive: placebo or cow's milk each week with similar organoleptic characteristics to avoid bias. Tolerance was defined as the absence of adverse reactions after DBPCFC. Clinical and anthropometric data were collected. Parents/legal guardians were instructed to complete a symptom diary and return weekly to the outpatient clinic for medical evaluation.

Results: 61 children participated (63.9% male), with median age of 19 months (13.0–28.0). The first symptoms occurred, on average, at 3 months (1.0–9.0) of age. 18% were found to be short for age, 16.4% were underweight for age, 8.2% were overweight. 83.6% of the oral food challenge (OFC) were negative. In the positive cases, no one required medical or hospital care.

Conclusion: The study identified a high percentage of children who developed immunological tolerance. The home OFC protocol for milk adapted to the Brazilian context was feasible. The nutritional impacts commonly caused by prolonged cow's milk exclusion can be minimized by standardizing and implementing home OFC, thereby avoiding hospitalizations.

Keywords: non-IgE-mediated food allergy; double-blind placebo-controlled oral food challenge test; milk allergy; FPIES; allergy

Introduction:

Food allergy (FA) has become more prevalent worldwide, establishing itself as a significant global public health issue ⁽¹⁾. It is one of the leading causes of adverse reactions to food with broad clinical manifestations, classified according to the immunological mechanisms involved: immediate or IgE-mediated reactions; delayed or non-IgE-mediated reactions; and mixed reactions, when both mechanisms are involved ^(2,3). Non-IgE-mediated allergic reactions are immunological responses often associated with cell-mediated responses, such as T lymphocytes and macrophages, which promote inflammation and activate other immune cells ⁽²⁾. In contrast to IgE-mediated FA, the onset of symptoms is delayed, hours or days after food ingestion, making their association with the allergen less evident ^(2,4). In some cases, they overlap

36 with common childhood complaints, such as irritability, crying, colic, gas, gastroesophageal re-
37 flux, diarrhea, constipation, and blood in the stool, which may not necessarily be related to
38 cow's milk protein allergy (CMPA); therefore, differential diagnosis is crucial ⁽⁴⁾. Among non-
39 IgE-mediated allergic reactions, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) and
40 Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP) stand out ^(5,6). FPIAP, also called allergic
41 proctocolitis, is an increasingly reported transient and benign form of colitis that commonly oc-
42 curs in the first weeks of life in healthy breastfed or formula-fed infants. It often manifests with
43 blood and mucus in the stool in healthy infants, and vomiting and diarrhea may occasionally
44 occur. The onset is usually insidious, with a prolonged latent period after food introduction, alt-
45 hough it can rarely be acute, within 12 hours of first contact ^(7,8). A study conducted in Brazil
46 reported that 80% of infants suspected of having FPIAP tolerated cow's milk until an average
47 age of 6 months, suggesting that reintroduction attempts after this period may be considered ⁽⁷⁾.

48 FPIES, unlike FPIAP, presents a heterogeneous presentation and can be classified as
49 acute or chronic. The acute form is characterized by vomiting within 1 to 4 hours after inges-
50 tion of the suspected food. Compared to IgE-mediated cases, anaphylaxis and other cutaneous
51 or respiratory signs of AA are not observed. However, other severe manifestations include leth-
52 argy, hypotonia, pallor, dehydration, metabolic acidosis, shock, hypothermia, and cyanosis.
53 Symptoms usually resolve within 24 hours, but in many cases, medical/hospital care is required
54 ⁽⁶⁾.

55 Chronic FPIES typically occurs in infants during the first few months of life, often fol-
56 lowing the introduction of solid foods or formula. The time between ingestion and symptoms
57 ranges from a few hours to a few days, and in 65-80% of cases, the cause is a single food, pri-
58 marily cow's milk or soy ^(6,9). Symptoms range from mild to moderate to severe, such as inter-
59 mittent vomiting and/or diarrhea, and in severe cases, dehydration and metabolic acidosis ⁽⁴⁾.

60 The diagnosis of non-IgE-mediated AA is primarily clinical and can be challenging.
61 Traditional allergy tests, such as skin prick tests and specific IgE levels, may not be helpful. In
62 most cases, compatible symptoms are identified, followed by their disappearance or reappear-
63 ance when the suspected food is eliminated or reintroduced, respectively ⁽¹⁰⁾. Therefore, the
64 evaluation involves a detailed clinical history and, in many cases, controlled oral food chal-
65 lenge (OFC) ^(3,9,11,12). Most international guidelines (European Academy of Allergy and Clinical
66 Immunology - EAACI, World Allergy Organization - WAO, Diagnosis and Rationale for
67 Action against Cow's Milk Allergy - DRACMA, European Society for Pediatric Gastroenterol-
68 ogy, Hepatology and Nutrition - ESPGHAN) suggest, for the assessment of immune tolerance
69 in chronic FPIES, performing OFC every 12 to 18 months after the last reaction ^(8,13,14,15).

70 Although OFC guidelines are well-defined and considered the gold standard for diagno-
71 sis and tolerance assessment, there is still a lack of clinical protocols for performing the double-
72 blind placebo-controlled food challenge test (DBPCFC) at home, since hospitalization involves
73 a series of costs, such as daily room fees, In addition to expenses related to medical procedures
74 and fees for the healthcare professionals involved, some recommendations should be followed
75 for implementing home OFC, such as supervision by guardians in mild to moderate non-IgE-
76 mediated CMPA and a review of the medical history by the medical team to ensure there are no
77 immediate reactions, sensitization, or significant atopic dermatitis, which increase the risk of
78 severe reactions. If there are any doubts, a specific IgE test should be performed. Home re-ex-
79 posure is contraindicated if the patient has a severe dermatological condition, signs of IgE-me-
80 diated manifestations, acute FPIES, or severe manifestations, or multiple FA ⁽¹⁶⁾.

81 In this context, this article aims to describe the experience of a referral center in FA
82 with DBPCFC non-IgE-mediated at home in chronic, mild to moderate, FPIES triggered by
83 cow's milk.

84 **Methods**

85 It was a randomized, crossover clinical trial of pediatric patients with non-IgE-mediated
86 milk allergy who were treated at an FA outpatient clinic from 2017 to 2023. Data collection
87 was retrospective from 2017 to 2021 and prospective from 2022 onward. This study was part
88 of a project entitled "Double-Blind, Placebo-Controlled Oral Food Provocation Test, Chronic
89 Retrospective FPIES Model," approved by the Research Ethics Committee of the Minas Gerais
90 State Hospital Foundation (FHEMIG, as in Portuguese). Legal guardians and, when applicable,
91 patients provided informed consent and assent.

92 **Study Location**

93 The study was conducted at a referral outpatient clinic for patients with FA, located in a
94 capital city in southeastern Brazil. The institution provides primary care to patients with sus-
95 pected allergies, either admitted or referred from other outpatient clinics, following a self-ser-
96 vice system. The technical staff consists of a nutritionist, a pulmonologist, a gastroenterologist,
97 a dermatologist, and a nurse.

98 **Inclusion Criteria**

99 All patients diagnosed with non-IgE-mediated FA and mild-to-moderate chronic FPIES
100 who had been milk-free for more than 12 months were treated at the FA outpatient clinic and
101 were eligible for home OFC. The diagnosis of chronic FPIES is based on the resolution of
102 symptoms within days after the elimination of the offending food(s) and acute recurrence of
103 symptoms when the food is reintroduced, with vomiting beginning within 1 to 4 hours and di-
104 arrhea within 24 hours (usually between 5 and 10 hours). The condition can be classified as

105 mild/moderate or severe ^(2,4,17).

106 **Exclusion Criteria**

107 Patients with a confirmed diagnosis of FA whose medical records did not contain the
108 complete information required for this purpose, those who presented an incomplete food chal-
109 lenge test (withdrew from the test before the stipulated deadline), and those diagnosed with
110 acute FPIES, severe FPIES, or FPIAP were excluded from the study.

111 **Identification of Food Allergies**

112 At their first appointment, study participants were evaluated by a multidisciplinary team
113 to review their clinical history, assess symptoms, and determine whether their allergy was IgE-
114 mediated or non-IgE-mediated. If a reproducible history of non-IgE-mediated allergy was con-
115 firmed, and milk had been excluded for more than 12 months, a DBPCFC was performed to
116 assess immune tolerance. All patients were randomized electronically in Excel to receive either
117 a placebo or the test food (cow's milk). The sequence of sessions in which milk or a placebo
118 was administered was randomized (Flowchart: Identification of Food Allergies).

119 On the day of the OFC, clinical and anthropometric data were assessed to characterize
120 the sample, including sex, age at onset of symptoms, proteins responsible for the allergic con-
121 dition, weight, height, and peri-test symptoms.

122 OFC involves two phases (placebo and allergen), each lasting up to 1 week. The mani-
123 festations and severity of chronic FPIES depend on the frequency and dose of the triggering
124 food ^(3,18) and may not develop every time the patient ingests the culprit food. It may be due to
125 its late onset, ingested dose, and atypical presentation, leading to a difficult or even incorrect
126 diagnosis ⁽⁹⁾. The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) recom-
127 mends, in its protocol for FPIES, administering the dose of the protein to be tested between
128 0.06g and 0.6g/kg of body weight, usually 0.3g/kg/day, divided into three equal doses over 30
129 minutes or as a single dose ^(3,9,12). If symptoms are significant in the first week, the patient un-
130 dergoes a 7- to 14-day washout period, during which OFC is discontinued until complete
131 symptom resolution, thereby avoiding bias in clinical interpretation. Therefore, the duration of
132 the challenge is two to four weeks (Flowchart: Identifying Food Allergies) ⁽¹⁹⁾. To minimize
133 harm, parents or legal guardians are instructed to complete a symptom diary and return to the
134 FA clinic weekly. At each visit, the medical team assesses the patient's clinical signs and, if
135 present, analyzes the weekly symptom diary.

136 **Preparation of DBPCFC non-IgE mediated**

137 Skimmed powdered milk was used, which contains 0.3g of protein per gram of product,
138 and the protein dose was calculated as 0.3g/kg/day as recommended by the AAAAI ^(3,12). The

139 absence of fat during OFC facilitates intestinal absorption, does not delay the onset of a possible
140 allergic reaction, and the absence of lactose prevents the risk of a possible intolerance to this
141 carbohydrate^(3,12). The commonly used food vehicle for OFC is the patient's usual food, which
142 can be extensively hydrolyzed or semi-elemental infant formula, elemental or amino acid for-
143 mula, soy protein isolate, or other plant-based milk powder. Therefore, the powdered milk is
144 added to the previously sealed can (vehicle). To prepare the placebo vehicle, cornstarch (80%)
145 and a small amount of sugar (20%) were used. Different proportions were tested until a percent-
146 age was reached that masked the test flavor with the lowest possible sugar dose. The total
147 weight (in grams) of these two foods is identical to the total weight (in grams) of the powdered
148 milk added to the other can (calculated according to each child's weight). For the OFC to be
149 considered blind, both the placebo and the powdered milk vehicles must have identical organo-
150 leptic characteristics. All ingredients were properly homogenized by the nutritionist in charge
151 on the day of the OFC and delivered to the child's guardian. An example of the DBPCFC prepa-
152 ration is described in Table 1.

153 It is important to consider that for children over 1 year of age, who are breastfed, who
154 were not using the infant formulas/plant-based milk powder described above and are already ac-
155 customed to regarding fruit/juice consumption, a 300mL bottle of 100% whole grape juice was
156 used as the vehicle for performing the OFC each week, as suggested by Nowak-Wegrzyn et al.
157 (2009)⁽¹²⁾. There was no need to exclude any child due to a lack of a vehicle for performing the
158 OFC. The powder (milk or placebo) was added to the grape juice. To determine the amount in
159 grams, it was calculated as previously described to be consumed 3 times a day, divided into
160 30/30/40mL, or as a single dose (100mL), for a maximum of 3 consecutive days. In this model,
161 it was not necessary to use sugar to mask the flavor because the natural juice was rich in glu-
162 cose, fructose, and sucrose. It was recommended that once the product was opened, it be kept in
163 the refrigerator at 2°C to 15°C to preserve it and prevent bacterial growth. A double-blind OFC
164 was used because the medical team interpreting the OFC and the child/guardians were unaware
165 of which week the milk protein or placebo was administered, minimizing bias for both the pa-
166 tient and observer. After the challenges were completed, the code was deciphered, and the re-
167 sults were discussed with the parents/patient.

168 **Determination of Nutritional Status**

169 Weight and height data obtained by previously trained professionals were evaluated.
170 Weight (kg) was measured using the IDP7000 digital scale (Caumaq LTDA, Cachoeira do Sul,
171 Rio Grande do Sul, Brazil), with a capacity of 200 kg and a precision of 0.05 kg. Height was

172 measured in meters (m) differently for children under and over two years of age. For children
173 under 2 years of age, the measurement was performed using an infantometer (Seca model 417)
174 with the child lying on a flat, horizontal surface. For children over 2 years of age, a Balmak®
175 anthropometer, attached to the wall with a length of 220 cm and a precision scale of 0.1 cm, was
176 used. The child was not wearing a hat, cap, or head ornaments. Z-scores for body mass index
177 for age, height for age, and weight for age were calculated using the Anthro (WHO, 2006) and
178 AntroPlus (WHO, 2007) software, considering the criteria proposed by the Food and Nutrition
179 Surveillance System (BRAZIL, 2022) ⁽²⁰⁾ based on the growth curves of the World Health Or-
180 ganization - WHO (WHO, 2006/2007) ^(21,22).

181 **Statistical Analysis**

182 The data were initially tabulated in Microsoft Excel (version 2016) and analyzed using
183 the Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student Version (SPSS), version
184 25.0, after consistency analysis. The distribution of quantitative variables was verified using the
185 Shapiro-Wilk test; since they did not follow a normal distribution, they are presented as medi-
186 ans and quartiles. Descriptive analyses of categorical variables were presented in absolute num-
187 bers and percentages.

188 The Chi-square test was applied to compare clinical symptoms and nutritional status in the non-
189 IgE-mediated home-based oral glucose tolerance test. The level of statistical significance of the
190 analysis was 5%.

191 **Results**

192 Sixty-one children participated in the non-IgE-mediated OFC for chronic FPIES to cow's
193 milk at home. 39 (63.9%) were male, with a median age of 19 months (13.0–28.0) on the day of
194 the OFC and a median age of 3 months (1.0–9.0) at the onset of the first symptom.

195 The following were used as vehicles: extensively hydrolyzed formula (34.4%), soy in-
196 fant formula (29.5%), elemental infant formula (amino acids) (16.4%), 100% whole grape juice
197 (14.8%), and other powdered plant-based milk (4.9%).

198 The total daily volume consumed per day had a median of 450 mL over 4 days (2-5) and
199 varied according to each patient, intending to achieve a consumption ratio of 0.3g of protein per
200 kg of body weight per day.

201 18.0% of the children were identified as having short stature for age, 16.4% as having
202 low weight for age, and 8.2% as having excess weight according to body mass index (BMI) for
203 age (Table 2). There was no significant difference in nutritional status according to sex ($p =$
204 0.139), current age ($p = 0.077$), age at first symptom ($p = 0.101$), or OFC result ($p = 0.125$).

205 It is noteworthy that 83.6% of the oral food tests were negative. There was no statisti-
206 cally significant difference in positive versus negative cases according to sex. The symptoms
207 present during the milk test were: diarrhea (6.6%), vomiting/nausea/regurgitation (6.6%), rash
208 (3.3%), and hives (1.6%) (Table 3). No one required medical/hospital care.

209 **Discussion**

210 This work allowed us to describe the clinical experience of an FA outpatient clinic in
211 southeastern Brazil and pointed to a predominance of male children, with the onset of symp-
212 toms in the first months of life and with alterations in nutritional status. In 2022, the OFC was
213 recommended as a standard procedure by the National Commission for the Incorporation of
214 Health Technology (CONITEC) and incorporated into the Brazilian Unified Health System, but
215 only in the context of cow's milk allergy for patients up to 24 months of age in the hospital set-
216 ting⁽²³⁾.

217 Cow's milk is one of the most commonly reported triggers worldwide in cases of non-
218 IgE-mediated FA, such as chronic FPIES. A Chilean and a French multicenter study on chronic
219 FPIES to milk found median ages of symptom onset of 2 months⁽²⁴⁾ and 3 months⁽²⁵⁾, respec-
220 tively, and a predominance of cases in males⁽²⁵⁾, similar to what was found in our study. Typi-
221 cally, this condition occurs when milk is introduced into the diet of babies between 2 and 7
222 months of age^(9,26,27).

223 Chronic FPIES, in the presence of watery diarrhea and intermittent vomiting accompa-
224 nied by below-ideal oral intake, limited food choices, and lack of knowledge related to nutri-
225 tion, can lead to poor weight gain, weight loss, or even inadequate growth^(4,19,28). In our study,
226 we identified alterations in nutritional status: 18% had short stature for age, 16.4% had low
227 weight for age, and 8.2% were overweight, possibly due to the absence of cow's milk in the diet,
228 without adequate replacement, and to the symptoms described⁽⁴⁾. Meyer and colleagues (in
229 2019, studying 430 patients, with a median age of 23 months, under dietary restrictions for AA)
230 detected lower rates of nutritional alterations, except for overweight: 6% with low weight for
231 age, 9% short stature for age, and 8% overweight⁽²⁹⁾.

232 Especially in the context of chronic FPIES, the OFC is considered the "gold standard"
233 for assessing resolution, as there are currently no biomarkers that allow us to predict when toler-
234 ance to the triggering food has been achieved^(4,9). Usually, 12 to 18 months from the last reac-
235 tion is recommended; however, the timing can be influenced by the allergenic food, its im-
236 portance in the diet, and the severity of the previous reaction^(6,9). In our sample, we found a res-
237 olution rate of 83.6%, 16 months after the first symptom, with a median age of 19 months (13-

238 28 months). Some authors have described that most patients with chronic FPIES acquire toler-
239 ance to cow's milk at an earlier age, with a median age of 2 to 3 years, and a resolution rate of
240 88%. At 94%, respectively ^(25,27,30). However, resolution rates vary worldwide. In Asia, 89%
241 resolution was identified at 2 years of age, and in Oceania, 88% at 3 years of age, values close
242 to those of our study. In North America, these values range from 20% to 60%, and in Europe,
243 from 50% to 63% ⁽³¹⁾. This range reinforces that the resolution of food allergy is a complex, in-
244 dividualized process that is not yet fully understood, likely involving multiple factors: the aller-
245 genic food, the specific characteristics of each patient, as well as the reaction mechanism
246 ^(25,27,30).

247 During the home-based food challenge, we identified 10 children (16.4%) who pre-
248 sented with symptoms and were positive. Gastrointestinal and cutaneous symptoms, mild to
249 moderate, that normalized with test interruption and adherence to previous medical guidelines
250 ^(18,32). Clinical manifestations are characterized by gastrointestinal and cutaneous symptoms, and
251 less frequently, respiratory symptoms ⁽²⁶⁾. Evidence from the United Kingdom shows that most
252 infants and children with suspected non-IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA) pre-
253 sent with a "mild to moderate" phenotype, as is common in chronic FPIES ⁽³³⁾.

254 Studies in 2021 describe that in cases of mild/moderate reactions, in addition to the
255 safety and knowledge of their owners regarding the necessary actions in this situation, they can
256 consider treatment at home because reactions during oral hygiene rarely result in hospitalization
257 in the emergency room or intensive care unit ^(5,31,34).

258 In Brazil, a virtual survey was made available to the 2,500 members of the Brazilian
259 Association of Allergy and Immunology, which asked about the practice of OFC, the limitations
260 to performing it, and possible solutions. Only 11.6% of the sample responded to the question-
261 naire. Despite this low participation, the responses indicated that OFC is currently executed pri-
262 marily in the private sector and that the lack of resources and specialized services is the main
263 limitation to its performance, culminating in limited performance of this procedure in Brazil ⁽³⁵⁾.

264 Regarding the use of infant formulas in nutritional management, concomitant reactions
265 to soy are common in about 30-40% of infants with FPIES in the United States; therefore, it is
266 recommended to avoid soy-based infant formula ⁽²⁾. However, in our study, we identified the
267 use of this type of formula in 29.5% of the children, and, therefore, it was maintained as a vehi-
268 cle for performing OFC. Therefore, in the absence of breastfeeding, the use of extensively hy-
269 drolyzed or semi-elemental formulas is recommended. On the other hand, when symptoms do
270 not improve with the extensively hydrolyzed formula, amino acid-based or elemental formulas

271 may be the most appropriate alternatives ^(2,36). In our study, the extensively hydrolyzed and
272 amino acid formulas were used by 34.4% and 16.4%, respectively. A specialized professional
273 must make this decision to ensure adequate and safe nutrition ⁽³⁷⁾.

274 A Japanese study describes symptoms compatible with chronic FPIES to cow's milk in
275 up to 30% of breastfed infants, similar to the Chilean study that identified 31% ^(24,38). In our
276 study, we identified a lower percentage (13.1%) of breastfed children with chronic FPIES, and
277 because the complementary feeding was free of hydrolyzed milk or other types of plant-based
278 milk, 100% whole grape juice was used to add to the powdered milk or placebo, a vehicle de-
279 scribed by the AAAAI in 2009 ⁽¹²⁾.

280 This study has limitations, as evaluating clinical reactions during the OFC depends on
281 the parents/caregivers reporting symptoms each week of the test, and in this case, there may be
282 doubts about the interpretation. However, to minimize this limitation, the study was conducted
283 in a double-blind manner. It should also be noted that between March 2020 and 2022, the
284 COVID-19 pandemic impacted the number of visits to the AA clinic. It is known that a larger
285 sample size can lead to greater reliability in conducting the home OFC. However, all children
286 seen over a long period (7 years) were included here.

287 The experience of the reference center in food allergy care in conducting OFC at home
288 demonstrates the feasibility and safety of the procedure outside the hospital setting, when con-
289 ducted by a specialized team with well-established protocols, careful patient selection, and ade-
290 quate clinical support, contributing to a more accessible and humanized assessment of immune
291 tolerance. The nutritional impacts, commonly caused by prolonged exclusion of cow's milk,
292 could be minimized by standardizing and implementing the OFC. For future studies, it is sug-
293 gested that other specialized centers in food allergy care be included to enable implementation
294 of the OFC within a unified model and, in addition to the clinical approach, to develop tests or
295 biomarkers to determine the optimal time to reintroduce foods into children's diets.

296 **Statement of Ethics:** The study was approved by the Minas Gerais State Hospital Foundation
297 (FHEMIG, as in Portuguese) Research Ethics Committee (CAAE 18934719.2.0000.5119 and
298 complementarity research was approved under 18934719.2.3001.5149 by Federal University of
299 Minas Gerais (UFMG). Parents or legal guardians provided written informed consent, and mi-
300 nors provided assent, as required, in compliance with by FHEMIG and UFMG Research Ethics
301 Committee.

302 **Conflict of Interest Statement:** The authors WRF, MCN and CCP are employed at the institu-
303 tion where the research was conducted. These professional affiliations did not affect the impar-
304 tiality of the study. The authors have no conflicts of interest to declare.

305 **Funding source:** The author LCS presents a Productivity Grant awarded by the National Coun-
306 cil for Scientific and Technological Development (CNPq), the funder had no role in the design,
307 data collection, data analysis, and reporting of this study. The remaining authors or the study did
308 not receive any further funding. This study was not supported by any sponsor or funder.

309 **Author Contributions:** The author MCN participated in conceptualization, data curation, writ-
310 ing – original draft, review & editing, investigation, methodology and formal analysis; WRF
311 participated in conceptualization, project administration, methodology and supervision; CCP
312 participated in data curation, writing – original draft and methodology revision; LCS partici-
313 pated in project administration, writing – review & editing, supervision, investigation, method-
314 ology and formal analysis.

315 **Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are not publicly
316 available due to privacy reasons but are available from the corresponding author upon request.

317 **References:**

- 318 1 Bartha I, Almulhem N, Santos AF. Feast for thought: A comprehensive review of food al-
319 lergy 2021-2023. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:576-94.
- 320 2 Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualiza-
321 ção em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de
322 Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*
323 2025;9(1):5-96.
- 324 3 Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an
325 Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work
326 Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):75-90.e17.
- 327 4 Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI
328 guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023;78(12):3057-76.
- 329 5 Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M, et al. Update on Food-
330 protein induced enterocolitis syndrome. *Acta Biomed* 2021;92(7):e2021518.
- 331 6 AL-Iede M, Sarhan L, Alshrouf MA, Said Y. Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastroin-
332 testinal Food Allergy in Pediatrics: A Review of Current Evidence and Guidelines. *J*
333 *Asthma Allergy* 2023;16:279-91.

- 334 7 Munhoz Aguirre CP, Vasconcelos PSV, Siqueira Caldas JP, Lomazi EA, Bellomo-Brandão
335 MA. Induced proctocolitis: oral food challenge should be done to confirm the diagnosis of
336 cow's milk allergy in neonates? *Arq Gastroenterol* 2022;59:365-369.
- 337 8 Salvatore S, Folegatti A, Ferrigno C, Pensabene L, Agosti M, D'Auria E. To Diet or Not to
338 Diet This Is the Question in Food-Protein Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP) - A Com-
339 prehensive Review of Current Recommendations. *Nutrients* 2024;16(5):589.
- 340 9 Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Akin C, Anvari S, Bartnikas LM, Berin MC, et al. Cur-
341 rent status and future directions in food protein-induced enterocolitis syndrome: An NIAID
342 workshop report of the June 22, 2022, virtual meeting. *J Allergy Clin Immunol*
343 2025;155(2):336-356.
- 344 10 Labrosse R., Graham F., Caubewt J.C. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies
345 in Children: An Update. *Nutrients* 2020;12:2086.
- 346 11 Ibrahim T, Argiz L, Infante S, Arasi S, Nurmatov U, Vazquez-Ortiz M. Oral Food Chal-
347 lenge Protocols in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Systematic Review. *J*
348 *Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13(4):814-832.
- 349 12 Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse
350 Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.
351 Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6
352 Suppl):S365-83.
- 353 13 Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandeplass Y, et al.
354 Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants - An
355 EAACI Position Paper. *Allergy* 2020;75(1):14-32.
- 356 14 McWilliam V, Netting MJ, Volders E, Palmer DJ, Ansotegui I, Arasi S, et al. World Al-
357 lergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy
358 (DRACMA) guidelines update - X - Breastfeeding a baby with cow's milk allergy. *World*
359 *Allergy Organ J* 2023;16(11):100830.
- 360 15 Vandeplass Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, et al. An ES-
361 PGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Al-
362 lergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;78(2):386-413.
- 363 16 Ferreira CHT, Carvalho E, Lustosa AMP, Souza CS, Melo MCB, Tófoli MH, et al. Food
364 Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) / Scientific Department of Gastroenterol-
365 ogy and Scientific Department of Allergy, Brazilian Society of Pediatrics. Rio de Janeiro:
366 SBP, No. 152, May 13, 2024.

- 367 17 Kuan-Wen S, Shreffler WG, Yuan Q. Gastrointestinal immunopathology of food protein
368 induced enterocolitis syndrome and other non-immunoglobulin E mediated food allergic
369 diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:516-523.
- 370 18 Mathew M, Leeds S, Nowak-Węgrzyn A. Recent update in food protein-induced enterocol-
371 itis syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *Allergy Asthma Immunol Res*
372 2022; 14:587–603.
- 373 19 Meyer R, Venter C, Bognanni A, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A, et al. World
374 Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Al-
375 lergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diag-
376 nostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J* 2023;16(7):100785.
- 377 20 Guia para a Organização da Vigilância Alimentar e Nutricional na Atenção Primária à Sa-
378 úde/ Guide for the Organization of Food and Nutrition Surveillance in Primary Health Care
379 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF; Mi-
380 nistério da Saúde; 2022. 51p.
- 381 21 World Health Organization. Who child growth standards: length/height-for-age, weight-for-
382 age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and deve-
383 lopment. Geneva: WHO, 2006.
- 384 22 de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a
385 WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*
386 2007;85(9):660-667.
- 387 23 Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Norma-
388 tiva ANS nº 536, de 2 de maio de 2022.
- 389 24 Moya F, Cid B, Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglou R. Clinical characterization of Chilean pa-
390 tients with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*
391 2021;126(5):602-604.
- 392 25 Lemoine A, Colas AS, Le S, Delacourt C, Tounian P, Lezmi G. Food protein-induced en-
393 terocolitis syndrome: A large French multicentric experience. *Clin Transl Allergy*.
394 2022;12(2):e12112.
- 395 26 Cianferoni A. Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology. *Ann Allergy*
396 *Asthma Immunol* 2021;126(5):469-477.
- 397 27 Pratico C, Mulé P, Ben-Shoshan M. A Systematic Review of Food Protein-Induced Enter-
398 ocolitis Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184(6):567-575.

- 399 28 Groetch M, Baker MG, Durban R, Meyer R, Venter C, Muraro A. The practical dietary
400 management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immu-*
401 *nol* 2021;127(1):28-35.
- 402 29 Meyer R, Wright K, Vieira MC, et al. International survey on growth indices and impacting
403 factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet* 2019;32(2):175-184.
- 404 30 Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enter-
405ocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(2):486.e1–488.e1.
- 406 31 Bird JA, Barni S, Brown-Whitehorn TF, du Toit G, Infante S, Nowak-Węgrzyn A. Food
407 protein-induced enterocolitis syndrome oral food challenge: Time for a change? *Ann Al-*
408 *lergy Asthma Immunol* 2021;126(5):506-515.
- 409 32 Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, et al. Food pro-
410tein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of
411the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):430-433.
- 412 33 Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recogni-
413tion, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy:
414iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guide-
415line. *Clin Transl Allergy* 2017;7:26.
- 416 34 Leonard SA, Sopo SM, Baker MG, Fiocchi A, Wood RA, Nowak-Węgrzyn A. Manage-
417ment of acute food protein induced enterocolitis syndrome emergencies at home and in a
418medical facility. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:482-488.
- 419 35 Oliveira LCL, Franco JM, Reali ACR, Castro APBM, Yang AC, Cançado BLB, et al. Teste
420de provocação oral com alimentos: o panorama brasileiro. *Arq Asma Alerg Imunol*
4212023;7(2):171-180.
- 422 36 Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an
423amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:383–99.
- 424 37 Ribes-Koninckx C, Amil-Dias J, Espin B, Molina M, Segarra O, Diaz-Martin JJ. The use of
425amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: recommenda-
426tions from a group of experts. *Front Pediatr* 2023;11:1110380.
- 427 38 Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, Meguro T, Shimomura M, Morishita H, et al. Increased C-
428reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syn-
429drome. *Pediatr Int* 2016;58:826-30.

Table 1 – Example of the DBPCFC* preparation

1st week (considering, for example, OFC with cow's milk)**

1. Child's weight in kg
 2. Multiply by 0.3g/kg of weight per day. For example, a child weighing 12 kg
 3. Dose: 0.3 g of protein x 12 kg = 3.6 g (milk protein dose)
 4. Multiply by the number of days of OFC. If OFC lasts 4 days:
 5. 3.6g x 4 days = 14.4g of protein to be added to the vehicle
 6. Define the amount of milk powder to be added to the vehicle: each gram of milk powder contains 0.3g of protein; therefore, 48g of milk powder
 7. Consume the homogenized mixture over a period of up to 5 days
-

2nd week (considering OFC with placebo)

1. Child's weight in kg
 2. Add 48g of placebo to the vehicle, consisting of: 38.4g of cornstarch (80%) + 9.6g of sugar (20%)
 3. Consume the homogenized mixture over up to 5 days.
-

*DBPCFC: Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Test

**OFC: Oral Food Challenge

Table 2: Nutritional status classification* of infants and children in the non-IgE mediated home OFC^o for milk (n = 61)

Anthropometric Indices	Participants
	(n = 61)
Height/Age	
Appropriate height for age	50 (82,0%)
Short stature for age	11 (18,0%)
Weight/Age	
Appropriate weight for age	50 (82,0%)
Low weight for age	10 (16,4%)
High weight for age	1 (1,6%)
Body Mass Index/Age	
Eutrophy	46 (75,4%)
Thinness	5 (8,2%)
Risk of overweight	5 (8,2%)
Overweight	4 (6,6%)
Obesity	1 (1,6%)

^oOFC: Oral Food Challenge

*According to WHO, 2006/2007 ^(21,22).

Table 3 – Results of non-IgE mediated home OFC^o for milk (n = 61)

	Test (n = 61)	Placebo (n = 61)	p value*
Symptoms during OFC^o			
Diarrhea	4 (6,6%)	0 (0,0%)	0,119
Hives	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0,999
Vomiting/Nausea/Regurgitation	4 (6,6%)	0 (0,0%)	0,999
Rash	2 (3,3%)	0 (0,0%)	0,496
OFC Result (n = 61)			
Negative	51 (83,6%)	61 (100%)	0,001
Positive	10 (16,4%)	0 (0%)	

*Test chi-square

^oOFC: Oral Food Challenge

Flowchart: Identification of Food Allergies

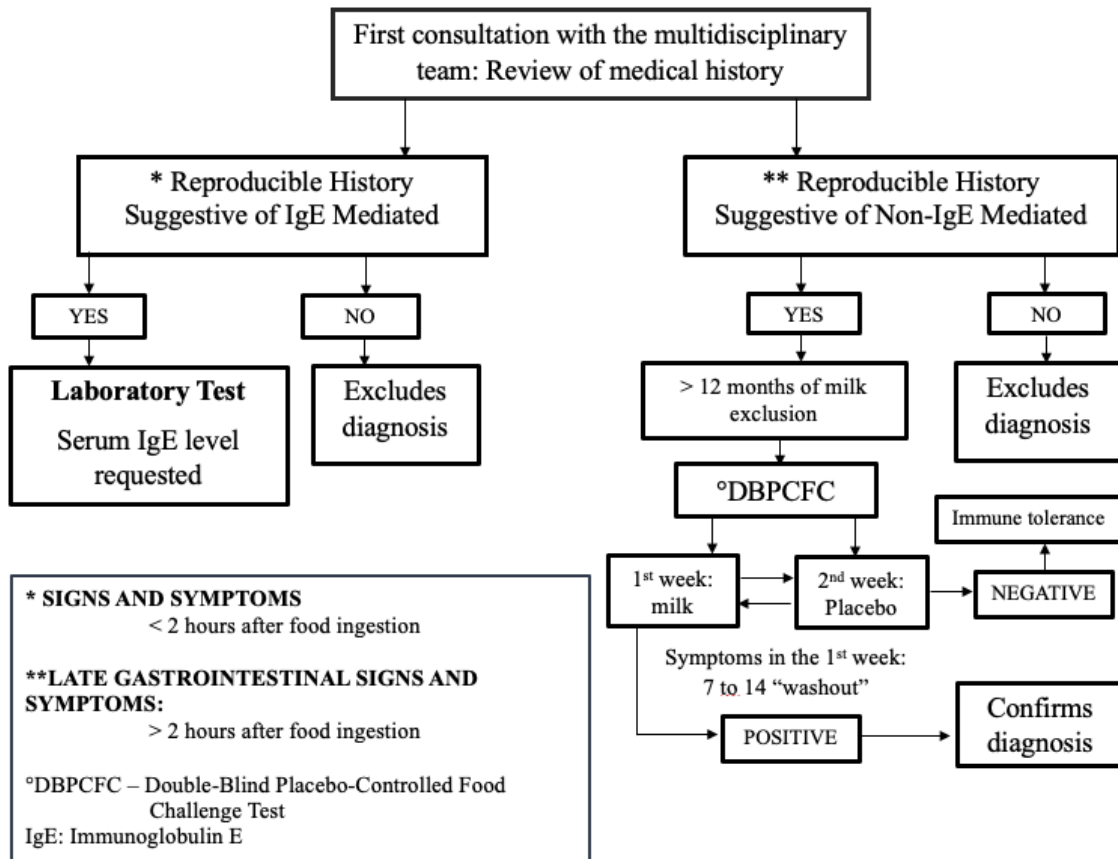


Figure Legend: At the first consultation, participants were evaluated by a multidisciplinary team to review their clinical history and determine whether the allergy was IgE-mediated or non-IgE-mediated. Confirmed cases with a consistent history of IgE-mediated allergy was not included in this study. By the side confirmed cases with a consistent history of non-IgE-mediated allergy, with milk excluded from the diet for more than 12 months. A double-blind, placebo-controlled oral food challenge was performed to assess immunological tolerance. All patients were electronically randomized to receive either placebo or cow's milk. If positive, it confirms the persistence of the allergic condition/diagnosis; negative, immune tolerance.

5.3 Artigo 3

TOLERANCE TO BAKED MILK AND EGG IN BRAZILIAN CHILDREN WITH IGE-MEDIATED ALLERGY

Tolerance to baked milk and egg

Revista de submissão: Jornal de Pediatria

em  **Jornal de Pediatria** Marcelo Nogueira | Sair

Lar [Menu principal](#) [Submeta um manuscrito](#) [Sobre](#) [Ajuda](#)

← Submissões em processamento para o autor ⓘ

Página 1 de 1 ([total de 1 submissão](#))

Resultados por página 10

Ação +	Número do manuscrito	Título ▲	Data inicial de envio ▲	Data de status ▲	Situação atual ▲
Links de ação	JPEDIATRIA-D-25-00549	TOLERÂNCIA AO LEITE E OVO COZIDOS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS COM ALERGIA MEDIADA POR IgE	24 de novembro de 2025	24 de novembro de 2025	Submetido ao periódico

Página 1 de 1 ([total de 1 submissão](#))

Resultados por página 10



Jornal de Pediatria <em@editorialmanager.com>
para mim ▾

01:15 (há 14 horas)



Parece que esta mensagem está em inglês



[Traduzir para o português](#)

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: JPEDIATRIA-D-25-00549

Title: TOLERÂNCIA AO LEITE E OVO COZIDOS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS COM ALERGIA MEDIADA POR IgE

Journal: Jornal de Pediatria

Dear Mr Nogueira,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Jornal de Pediatria. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into Editorial Manager: <https://www.editorialmanager.com/jpediatria/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Jornal de Pediatria

TOLERANCE TO BAKED MILK AND EGG IN BRAZILIAN CHILDREN WITH IGE-MEDIATED ALLERGY

Abstract

Objective: To evaluate oral tolerance to baked milk or egg in children with IgE-mediated food allergy by means of oral food challenge (OFC).

Methods: Descriptive study of children cared for between January/2022 – December/2023 in a multidisciplinary outpatient clinic, with confirmed diagnosis of IgE-mediated FA and serum specific IgE <30kUA/L for milk, <70kUA/L for egg. Under hospital supervision, they received an extensively heated (baked) cake (20–30minutes, 180°C) containing milk and/or egg. The maximum amount reached was 1.4g of milk protein or 2.4g of egg protein. Clinical and anthropometric data were collected. A receiver operating characteristic curve was used to define the IgE cutoff.

Results: Forty-five baked OFCs were performed (25 milk, 20 egg); 64% and 65% were male, with median ages of 71 (50–131) and 68 (42–92) months, respectively. First symptoms appeared significantly earlier in children with milk allergy (4;2–5 months) compared with those with egg allergy (7;6–9 months of life) ($p<0.001$). Overall, 68% of OFCs with baked milk and 65% with baked egg were negative. For milk, the specific IgE cutoff associated with tolerance was 13.9kUA/L (7.9–30.2) (sensitivity 75%, specificity 35.3%, positive predictive value [PPV] 35.3%, negative predictive value [NPV] 75%); for egg, the cutoff was 16.8kUA/L (12.3–27.2) (sensitivity 85.7%, specificity 69.2%, PPV 60%, NPV 90%). Nutritional status showed inadequacies in both groups: low body mass index-for-age and low height-for-age.

Conclusions: Most children allergic to milk and egg, within the established specific IgE cutoffs, are able to tolerate baked forms of these foods.

Keywords: IgE-mediated food allergy; childhood; oral food challenge; baked milk; baked egg; immune tolerance.

INTRODUCTION

Cow's milk and hen's egg are among the most common childhood food allergens, together accounting for a substantial share of immunoglobulin E (IgE) mediated reactions ^(1,2). These reactions range from mild cutaneous manifestations to severe anaphylaxis and pose a major clinical challenge for management ⁽³⁾.

In recent years, evidence has shown that many children with IgE-mediated allergy to milk or egg tolerate these proteins when they are subjected to high temperatures for a sufficient time (extensively heated or baked), as occurs in products such as cakes and muffins ^(4,5,6). One of the first studies to explore tolerance to baked milk and egg as a predictor of overall tolerance to these foods was conducted by Nowak-Wegrzyn and Lemon-Mulé in 2008 ^(7,8). Subsequent work challenged the traditional concept of total milk exclusion in the management of food allergy (FA), demonstrating that continuous intake of baked milk or egg for three months accelerates the development of immune tolerance and may improve quality of life ^(7,8,9). This phenomenon is attributed to conformational denaturation of thermolabile allergenic proteins (such as ovomucoid, casein, and β -lactoglobulin). When exposed to heat, these proteins undergo changes in their three-dimensional structure that may reduce their capacity to bind IgE antibodies. In addition, incorporation of these proteins into a complex food matrix, such as wheat dough, further decreases their allergenicity by limiting exposure of epitopes (the protein regions recognized by the immune system) to the patient's IgE antibodies ^(4,5,9).

A work group report from the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) stated that North American allergists' practices regarding the introduction of baked milk and egg are widely endorsed ⁽⁹⁾. However, it emphasizes that, if these foods are not tolerated, milk or egg should continue to be avoided until a new supervised introduction is attempted, usually 6 to 12 months after the last reaction ⁽¹⁰⁾.

Despite these benefits, introduction of extensively heated forms may be postponed because skin prick tests and serum specific IgE levels are limited in their ability to distinguish children who tolerate baked foods from those who react to all forms of milk or egg. Well-defined cutoff values are lacking, and the oral food challenge (OFC) is considered the gold standard for assessing clinical tolerance to modified forms of allergens ^(11,12,13). Nevertheless, many uncertainties remain and OFC practice is highly variable. There is no consensus on protocol standardization, with wide variation in preparations (protein content), ideal consumption, and cooking time/temperature ⁽⁹⁾.

In this context, the present study aimed to evaluate oral tolerance to baked milk or egg in

children with IgE-mediated food allergy by means of OFC.

METHODS

Study design and setting

This was a descriptive study with a convenience sample of pediatric patients with confirmed IgE-mediated allergy to egg or milk, seen between January 2022 and December 2023 in a reference outpatient clinic in Southeastern Brazil. The institution provides primary care for inpatients with suspected or confirmed FA and secondary care for patients referred from other outpatient clinics, within a spontaneous-demand system. The multidisciplinary team includes two registered dietitian, pulmonologist, gastroenterologist, dermatologist, and nurse.

Inclusion criteria

All patients followed in the outpatient clinic with confirmed IgE-mediated FA to milk or egg, with serum specific IgE levels < 30 kUA/L for milk (Nowak-Węgrzyn et al., 2008) ⁽⁷⁾ and < 70 kUA/L for egg (Lemon-Mulé et al., 2008) ⁽⁸⁾, were included. The legal guardian and the patient, when applicable, signed informed consent and assent forms, respectively. The study was approved by the Research Ethics Committee (protocol 18934719.2.3001.5149).

Exclusion criteria

Patients with confirmed FA whose medical records did not contain the complete information required for the purposes of this study, or who had an incomplete OFC (did not ingest the content protein dose), were excluded.

Description of methods

During multidisciplinary visits, study participants were considered eligible to undergo OFC with baked milk or egg according to their serum specific IgE levels for these foods. Specific IgE antibodies to egg white and cow's milk were measured using ImmunoCAP (Phadia, MA, USA). Component-resolved diagnostics for individual milk and egg proteins were not used because they are not part of routine practice in the service. Studies indicate that specific IgE levels below 30 kUA/L for milk and below 70 kUA/L for egg have a negative predictive value (NPV) of approximately 50%, serving as an indicator for performing the OFC ^(7,8).

To characterize the sample, demographic and clinical information was collected, by the same day of the OFC, including culprit proteins and peritest symptoms, as well as sex and age at symptom onset. In addition, weight and height were measured and evaluated according to the criteria proposed by the Brazilian Food and Nutrition Surveillance System (SISVAN, 2022) ⁽¹⁴⁾, based on the World Health Organization (WHO) growth curves (2006/2007) ^(15,16). The WHO

Anthro and AnthroPlus software programs were used to calculate z-scores for body mass index-for-age (BMI-for-age), height-for-age, and weight-for-age indices, which were then used for nutritional classification^(15,16).

Preparation for the baked IgE-mediated OFC

To prepare the test food, the registered dietitian weighed 120 g of cake batter made with refined wheat flour (vanilla or chocolate flavor). Powdered milk (15 g; 5.1 g of protein) and powdered egg (20 g; 10 g of protein) were added, plus approximately 100 mL of water (yielding 15 units in small silicone cupcake molds). Low fiber wheat flour was used in order to accelerate intestinal digestion and absorption and not delay possible reactions⁽¹⁰⁾.

Immediately after removal from the oven (on average 1 minute), the temperature inside each unit was measured to ensure that it was between 80°C and 90°C. Our experience is that temperatures above 90°C could burn the cake.

The physician responsible for the OFC offered 1 small cake every 15 minutes (each baked cake with 10 g of weight), for a total of 4 units to reach the full dose.

Dose: Each unit contained 0.6 g of egg protein (2.4 g total) and 0.35 g of milk protein (1.4 g total). These doses are within the reference range recommended by the AAAAI committee and international studies^(10,17).

The muffin is the food most commonly used in OFCs with baked milk or egg because it allows standardization of the recipe, temperature, and baking time, in addition to ensuring protein stability. However, we chose to adapt a commonly used baked cake recipe due to cultural aspects in Minas Gerais, to facilitate the family's routine while preserving the described characteristics.

Statistical analysis

Data were initially entered into Microsoft Excel® 2016 and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, Student Version, version 25.0, after consistency checks. The distribution of quantitative variables was assessed by the Shapiro–Wilk test. As the variables did not follow a normal distribution, they are presented as medians and quartiles (Q1–Q3). Descriptive analyses of categorical variables are presented as absolute and relative frequencies.

The chi-square test was used to compare clinical symptoms and nutritional status between boys and girls and according to OFC outcome. When expected frequencies were less than 5 and the matrix was square, Fisher's exact test was used.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to identify cutoff

points for specific IgE levels using two gold standards: classification based on milk OFC outcome (negative/positive) and based on egg OFC outcome (negative/positive). ROC analysis identifies a value on a numeric scale—in this case, specific IgE to baked milk or egg—that best separates individuals who are positive or negative according to the gold standard. The area under the curve indicates the overall diagnostic accuracy at that cutoff. Based on the gold standard and the dichotomy created by the specific IgE cutoff, sensitivity, specificity, PPV, and NPV were calculated. Sensitivity is the proportion of truly diseased individuals (positive by the gold standard) who also have a positive IgE result (above the cutoff), i.e., true positives. Specificity is the proportion of truly healthy individuals (negative by the gold standard) who also have a negative IgE result (below the cutoff), i.e., true negatives.

A significance level of 5% was adopted for all analyses.

RESULTS

A total of 45 children participated in the study, more than 60% of whom were male. Of these, 25 underwent hospital-based OFC with baked milk and 20 with baked egg, with median ages of 71 (50–131) and 68 (42–92) months, respectively. First symptoms appeared significantly earlier in children with milk allergy (4; 2–5 months) than in those with egg allergy (7; 6–9 months of life) ($p < 0.001$). Overall, 68% of OFCs with baked milk and 65% with baked egg were negative. In positive challenges, 8 (32%) for milk and 7 (35%) for egg, vomiting/nausea/regurgitation predominated in the egg group and urticaria in the milk group, with significant differences between groups (Table 1). All symptoms were controlled with immediate medical intervention.

The nutritional status of the sample showed inadequacies (Table 2), particularly in terms of BMI-for-age. Among children with milk allergy, 12% presented thinness and 8% low height-for-age. Among those with egg allergy, 5% presented thinness and 5% low height-for-age. There were no differences in nutritional classification according to sex ($p = 0.139$), age ($p = 0.077$), age at first symptom ($p = 0.101$), or OFC outcome ($p = 0.125$).

The cutoff value for specific IgE to milk was 13.9 kUA/L (7.9–30.2) (sensitivity 75%, specificity 35.3%, PPV 35.3%, NPV 75%), and for egg it was 16.8 kUA/L (12.3–27.2) (sensitivity 85.7%, specificity 69.2%, PPV 60%, NPV 90%) (Figure 1).

DISCUSSION

In this study, there was a predominance of males among patients with milk and egg allergy, with clinical manifestations beginning early in life, which may reflect intestinal immaturity and

the initial period of exposure to allergens. In addition, we documented nutritional repercussions and immune tolerance to baked forms in 68% of children allergic to milk and 65% of those allergic to egg.

The predominance of FA to milk and egg in males observed here is consistent with recent studies that describe a higher prevalence of FA in boys during childhood ^(18,19,20). This sex difference is likely related to specific immunological mechanisms that remain unclear and to the modulatory effects of sex hormones on the Th2 immune response ⁽¹⁹⁾.

The median age at first symptoms, four months for milk and seven months for egg, reflects distinct patterns of food introduction. Milk is usually the first allergen to trigger symptoms because of early exposure through infant formulas, whereas egg is typically introduced later as part of complementary feeding ⁽²¹⁾, in line with national recommendations ⁽²²⁾. There is no evidence that the order of introduction of different solid foods is associated with higher or lower risk of FA. Thus, timely complementary feeding should follow family dietary habits and allow the child to be exposed to all food groups between 6 and 12 months of age ⁽³⁾.

The nutritional profile of the children assessed reveals a relevant impact of prolonged dietary restriction: low height, thinness/underweight, and, in a small proportion, excess weight. Among the specific effects of each allergen, milk allergy appears to be more strongly associated with impaired growth. These findings are consistent with our results and with those of Meyer et al., who, in a study of 430 children with milk and egg restrictions, found 6% with underweight, 9% with short stature, and 8% with overweight ⁽²³⁾. Ercan et al., evaluating 62 children on milk elimination diets, also identified a proportion of children with underweight and low height-for-age, suggesting that nutritional risks are not uniform across different dietary exclusions ⁽²⁴⁾. Therefore, appropriate nutritional substitution, usually guided by a registered dietitian, is essential for child growth and for preventing nutritional disorders. However, an AAAAI committee report in 2023 indicated that only 2 of 72 allergists (2.8%) referred most or all of their patients to a registered dietitian for specific nutritional counseling, highlighting limitations in comprehensive pediatric care ⁽⁹⁾.

Regarding clinical symptoms, in positive OFCs vomiting/nausea/regurgitation predominated in the egg group and urticaria in the milk group, with significant differences between groups, in addition to symptoms such as rash, wheezing, and anaphylaxis, all controlled with immediate medical intervention. These findings reiterate that, although OFC with baked foods is relatively safe, the risk of severe reactions is not negligible ⁽²⁵⁾, reinforcing that, when performed in a hospital setting with a trained team, it is an effective diagnostic strategy for

selecting candidates for gradual reintroduction, expanding dietary freedom and contributing to improved quality of life ^(9,26). In our clinical service, consistent with AAAAI guidelines, regular consumption several times per week is suggested; this practice is recommended by 76.4% and 75% of allergists for extensively heated milk and egg, respectively ⁽⁹⁾.

The resolution rates observed in our study, 68% for milk and 65% for egg, are similar to those reported in recent international series. Studies conducted between 2021 ⁽²⁷⁾ and 2024 ⁽²⁶⁾ confirm that approximately two thirds of children with IgE-mediated FA tolerate baked forms before tolerating the food in its natural form (raw milk/dairy products or boiled, scrambled, or fried eggs) between 7 ⁽²⁷⁾ and 8 ⁽¹⁸⁾ years of age. From an immunological standpoint, intense heating modifies the protein structure of allergens, reducing conformational epitopes and, therefore, reactivity, while preserving linear epitopes capable of promoting induction of tolerance. This controlled exposure may favor the development of regulatory mechanisms, with a progressive increase in IgG4 and a reduction in specific IgE. Although this hypothesis of “natural desensitization” is supported by laboratory evidence, high-quality randomized clinical trials confirming its long-term efficacy are still lacking. Data supporting the influence of baked diets on resolution of egg allergy in tolerant individuals come mainly from observational studies ⁽²⁶⁾.

De Vlieger et al. (2022) conducted a clinical trial in children tolerant to baked egg (median age of 3 years), randomized to a diet based on extensively heated egg with rapid progression to less heated forms over 18 months, or to a longer dietary intervention with extensively heated egg for more than 30 months. There was no difference in the percentage of complete tolerance, which was observed in 80% and 69% of children in the 18- and 30-month groups, respectively, with similar adverse events ⁽²⁸⁾.

ROC curve analysis in our study identified cutoff values for specific IgE levels that probably predict a milder phenotype: ^(9,26) specific IgE to milk ≤ 13.9 kUA/L and to egg ≤ 16.8 kUA/L, with moderate sensitivity and specificity. The higher NPV for egg (90%) suggests that low IgE levels may be a good indicator of tolerance to the baked form. Specific IgE levels are regarded as the strongest predictors for proposing OFCs with baked milk and egg. However, estimates vary across populations, making the establishment of cutoff values difficult. De Boer et al. (2020) evaluated children with average ages of 5 and 6 years and, based on baked milk and baked egg OFC, identified optimal specific IgE thresholds of 9.34–84.9 kUA/L for milk (PPVs 50–100%, NPV 35% at 3.06 kUA/L) and 1.61 kUA/L for egg (50% PPV, without defining a 100% PPV cutoff and 61% NPV at 2.81 kUA/L). These findings may help inform clinical decision-making regarding challenges with baked foods ⁽²⁹⁾.

The present study has limitations, including the small number of participants and the lack of longitudinal follow-up after the OFC. In addition, heterogeneity among studies in the composition and baking time of baked foods hinders direct comparisons. Recent systematic reviews ⁽⁶⁾ have highlighted variable methodological quality and the need for international standardization of OFC protocols for baked foods. In the future, diagnostic tests that incorporate multiple clinical and laboratory factors may help refine risk stratification ⁽²⁶⁾.

The results presented here reinforce the clinical value of OFC with baked milk and egg as a therapeutic tool in the management of these allergies. The resolution rates and safety profile observed support its use in specialized centers with multidisciplinary teams, always under medical supervision and with emergency support available. Incorporation of this approach may reduce dietary restrictions, improve nutritional status, and potentially accelerate the acquisition of immune tolerance, contributing to a more individualized and safer management of FA in childhood.

REFERENCES

- 1 Warren CM, Agrawal A, Gandhi D, Gupta RS. The US population-level burden of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2022;15(4):100644.
- 2 Samady W, Warren C, Wang J, Das R, Gupta RS. Egg allergy in US children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3066–3073.e6.
- 3 Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96
- 4 Mattar H, Padfield P, Simpson A, Mills ENC. The impact of a baked muffin matrix on the bioaccessibility and IgE reactivity of egg and peanut allergens. *Food Chem.* 2021;362:129879.
- 5 Yang J, Kuang H, Xiong X, Li N, Song J. Alteration of the allergenicity of cow's milk proteins using different food processing modifications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;15:1–21.
- 6 Anagnostou A, Mack DP, Johannes S, et al. The Safety and Efficacy of Baked Egg and Milk Dietary Advancement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(9):2468-2480.
- 7 Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342-347.e3472

- 8 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977-983.e1.
- 9 Upton JEM, Lanser BJ, Bird JA, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk and baked egg survey: a work group report of the AAAAI adverse reactions to foods committee. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2335–2344.e4.
- 10 Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):75-90.e17.
- 11 Sirin Kose S, Asilsoy S, Uzuner N, Karaman O, Anal O. Outcomes of Baked Milk and Egg Challenge in Cow's Milk and Hen's Egg Allergy: Can Tolerance Be Predicted with Allergen-Specific IgE and Prick-to-Prick Test? *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(4):264-273.
- 12 Machinena A, Riggioni C, Dominguez O, et al. Are there any biomarkers that can predict tolerance to baked egg in egg allergic children younger than 6 years? *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(4):427-430.
- 13 Krawiec M, Radulovic S, Foong RX, et al. Diagnostic utility of allergy tests to predict baked egg and lightly cooked egg allergies compared to double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy*. 2023;78(9):2510-2522.
- 14 Guia para a Organização da Vigilância Alimentar e Nutricional na Atenção Primária à Saúde/ Guide for the Organization of Food and Nutrition Surveillance in Primary Health Care BRA-SIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF; Ministério da Saúde; 2022. 51p
- 15 World Health Organization. Who child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: WHO, 2006.
- 16 de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-667.
- 17 Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:13-23.

- 18 Esty B, Maciag MC, Bartnikas LM, Petty CR, MacGinnitie AJ, Sheehan WJ, Phipatanakul W. Predicting outcomes of baked egg and baked milk oral food challenges by using a ratio of food-specific IgE to total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Apr;9(4):1750-1752.
- 19 Vininski MS, Rajput S, Hobbs NJ, Dolence JJ. Understanding sex differences in the allergic immune response to food. *AIMS Allergy Immunol.* 2022;6(3):90-105.
- 20 Feng H, Xiong X, Chen Z, et al. Prevalence and Influencing Factors of Food Allergy in Global Context: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(4):320-352.
- 21 Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, et al. Timing of Allergenic Food Introduction and Risk of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(5):489-497.
- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de promoção à Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos, versão resumida. 2.ed. Brasília-DF. 2021.
- 23 Meyer R, Wright K, Vieira MC, Chong KW, Chatchatee P, Vlieg-Boerstra BJ, Groetch M. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):175-184.
- 24 Ercan N, Tel Adıgüzel K. Effect of early childhood cow's milk elimination diet on eating behaviours, nutrition and growth status at age 2-6 years. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):300-309.
- 25 Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, Velasco R, Trujillo J. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients.* 2023 Mar 14;15(6):1397.
- 26 Upton JEM, Wong D, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk and egg diets revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):328-336.e5.
- 27 Kilic M, Çilkol L, Taşkın E. Evaluation of some predictive parameters for baked-milk tolerance in children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(2):53-59.
- 28 De Vlieger L, Nuyttens L, Matton C, et al. Guided Gradual Egg-Tolerance Induction in Hen's Egg Allergic Children Tolerating Baked Egg: A Prospective Randomized Trial. *Front Allergy.* 2022;3:886094.
- 29 De Boer R, Cartledge N, Lazenby S, Tobias A, Chan S, Fox AT, Santos AF. Specific IgE as the best predictor of the outcome of challenges to baked milk and baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1459-1461.e5.

- 30 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). EAACI Guidelines for the diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2023;78(5):1105–1127.

Table 1. Clinical and exposure characteristics of children undergoing hospital-based baked IgE-mediated °OFC (n = 45)

	Baked Egg (n = 20)	Baked milk (n = 25)	valor p*
<i>Sex</i>			
Female	7 (35%)	9 (36%)	0,999
Male	13 (65%)	16 (64%)	
Age (moths)	68 (42 - 92)	71 (50 – 131)	0,239
Age at first symptom (months)	7 (6 - 9)	4 (2 - 5)	<0,0001
<i>Serum specific IgE (kUA/L)</i>	16,8 (12,3 – 27,2)	13,9 (7,9 – 30,2)	0,411
<i>OFC Result</i>			
Negative	13 (65%)	17 (68%)	0,832
Positive	7 (35%)	8 (32%)	
<i>Symptoms during the test</i>			valor p**
Diarrhea	1 (5%)	0 (0%)	0,444
Hives	1 (5%)	7 (28%)	0,045
Itching	2 (10%)	5 (20%)	0,437
Vomiting/Nausea/Regurgitation	6 (30%)	0 (0%)	0,005
Wheezing	1 (5%)	4 (16%)	0,362
Rash	3 (15%)	4 (16%)	0,999
Anaphylaxis	4 (20%)	6 (24%)	0,999

* Chi-square test

**Fisher's Exact Test

°OFC: oral food challenge

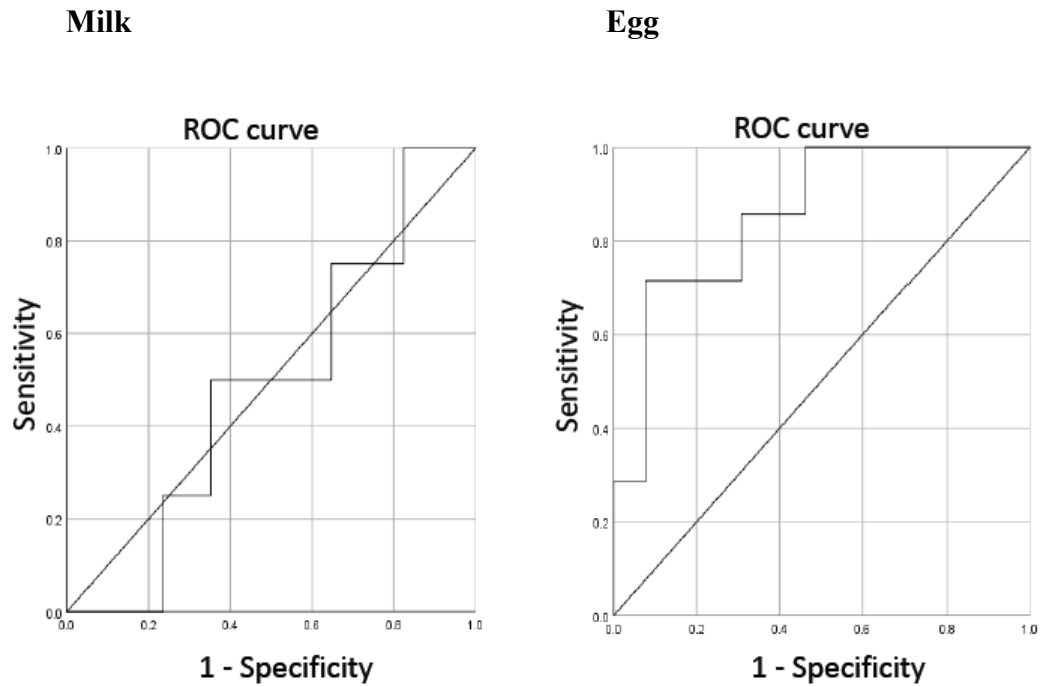
Table 2. Nutritional status of children undergoing hospital-based baked IgE-mediated °OFC with egg and milk (n = 45)

Nutritional Classification (*WHO – 2006/2007)	Baked Egg (n = 20)	Baked Milk (n = 25)	valor p*
Height/Age			
Appropriate height for age	19 (95%)	23 (92%)	0,999
Short stature for age	1 (5%)	2 (8%)	
Weight/Age			
Appropriate weight for age	18 (90%)	23 (92%)	0,495
Low weight for age	1 (5%)	2 (8%)	
High weight for age	1 (5%)	0 (0%)	
Body Mass Index/Age			
Eutrophy	18 (90%)	20 (80%)	0,666
Thinness	1 (5%)	3 (12%)	
Risk of overweight	0 (0%)	1 (4%)	
Overweight	1 (5%)	1 (4%)	
Obesity	0 (0%)	0 (0%)	

° OFC: oral food challenge

*WHO: According to World Health Organization, 2006/2007 ^(15,16)

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for specific IgE to milk and egg.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Este trabalho, desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, teve como eixo central a investigação da alergia alimentar (AA) ao leite de vaca e ao ovo em crianças brasileiras, alimentos centrais na alimentação infantil, com ênfase nos processos de aquisição de tolerância oral e na avaliação de tolerância a esses alimentos extensamente aquecidos em um contexto de serviço público de referência.

A partir dos estudos apresentados, foi possível delinear um panorama abrangente que integra aspectos clínicos, imunológicos e nutricionais do cuidado à criança com AA. Essa constatação reforça o conceito, já sugerido pela literatura internacional, de que a introdução gradual e supervisionada de dieta extensamente aquecida pode representar não apenas uma opção segura de ampliação dietética, mas também um possível modulador da história natural da alergia, contribuindo, possivelmente, para a aceleração da aquisição de tolerância. Nesse cenário, os protocolos estruturados de introdução de alimentos extensamente aquecidos mostraram-se factíveis, com perfil aceitável de segurança, sobretudo quando conduzidos em centros especializados, com equipe treinada e criteriosa seleção dos pacientes. Os resultados referentes à tolerância ao leite e ao ovo em suas formas extensamente aquecidas evidenciaram que uma parcela expressiva das crianças com alergia IgE mediado é capaz de tolerar preparações sob certas condições de tempo/temperatura controlados, mesmo mantendo reatividade às formas não aquecidas (naturais).

A caracterização dos protocolos utilizados para avaliação da tolerância oral em um hospital público infantil brasileiro trouxe contribuições relevantes para o entendimento de como o cuidado em AA vem sendo operacionalizado no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise dos fluxos assistenciais, dos critérios de indicação de testes de provocação oral (TPO) e das estratégias de seguimento permitiu identificar oportunidades de aprimoramento. Destacam-se, a padronização de condutas, a centralidade da equipe multiprofissional e a prioridade dada à segurança do paciente. Entre os desafios, ressaltam-se a necessidade de ampliação de acesso, a carência de recursos humanos especializados e a dificuldade de registro sistemático e longitudinal dos desfechos.

No campo específico das reações não IgE mediadas, a experiência com o TPO domiciliar para leite em pacientes cuidadosamente selecionados com síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES), leve a moderada, aponta para a possibilidade de modelos assistenciais inovadores, que conciliem segurança clínica, racionalização de recursos e maior conforto para as famílias. Os dados obtidos sugerem que, em condições muito bem delimitadas, com cri-

térios rigorosos de elegibilidade, orientação estruturada e canal de comunicação ágil com o serviço de referência, o ambiente domiciliar pode ser um cenário viável para determinadas etapas da reintrodução alimentar. Tal achado é particularmente relevante em um país de dimensões continentais, no qual a distância geográfica e a sobrecarga dos serviços especializados constituem barreiras concretas ao cuidado.

De maneira integrada, os estudos que compõem esta tese contribuem para consolidar a compreensão de que a gestão da AA na infância deve ir além da orientação de exclusão dietética. É necessário avançar para modelos de cuidado centrados na promoção da tolerância, no uso adequado e seguro dos TPO, na individualização das condutas e na construção de protocolos adaptados à realidade do SUS. Ao oferecer dados gerados em uma população infantil brasileira, atendida em hospital público, espera-se contribuir para o preenchimento de uma lacuna importante de evidências locais. Do ponto de vista prático, os achados aqui apresentados podem subsidiar a elaboração ou revisão de protocolos assistenciais de serviços de alergia e imunologia pediátrica, como o da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia na Saúde (CONITEC) que recomendou a incorporação do TPO no Sistema Único de Saúde brasileiro, mas apenas no contexto da alergia ao leite de vaca para pacientes com até 24 meses de vida no ambiente hospitalar. Além disso, almeja-se apoiar a capacitação de equipes multiprofissionais e orientar políticas institucionais voltadas à organização de fluxos de cuidado em AA.

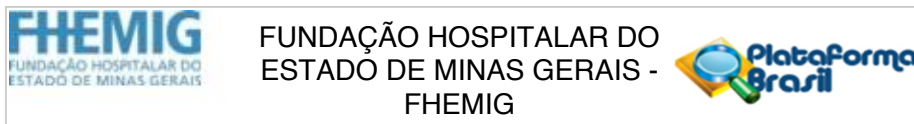
A identificação de que muitas crianças adquiriram tolerância oral e às formas extensamente aquecidas de leite e ovo, quando avaliados de maneira apropriada, abre espaço para estratégias terapêuticas, com potencial impacto positivo sobre estado nutricional, qualidade de vida da criança e de sua família.

É importante reconhecer as limitações deste trabalho. A realização dos estudos em centro de referência e com amostras selecionadas pode restringir a generalização dos resultados para outros cenários assistenciais. O seguimento em longo prazo não foi descrito, o que impede conclusões definitivas sobre o impacto de determinadas intervenções, como o efeito dos alimentos extensamente aquecidos sobre os níveis séricos da IgE ou os impactos no estado nutricional em crianças que voltaram a consumir alimentos antes restritos. Além disso, fatores contextuais, como barreiras socioeconômicas e culturais, não foram explorados e certamente influenciam o acesso, a adesão e os desfechos terapêuticos. Essas limitações, no entanto, indicam caminhos promissores para futuras investigações. Estudos multicêntricos, com maior tamanho amostral e desenho prospectivo, poderão aprofundar a avaliação da segurança e eficácia da introdução de dietas extensamente aquecidas e de estratégias domiciliares de TPO em diferentes faixas etárias e perfis de gravidade.

Também se destaca a necessidade de pesquisas que integrem dimensões clínico-epidemiológicas, nutricionais e psicossociais, em diálogo com a atenção básica e demais níveis de atenção à saúde. Em síntese, esta tese reforça que a AA na infância, particularmente às proteínas do leite de vaca e do ovo, deve ser abordada como condição complexa, que exige cuidado integral, baseado em evidências, contextualizado à realidade do SUS e sensível às necessidades das crianças e de suas famílias, valorizando a segurança, a humanização, ampliação responsável da dieta e a inclusão alimentar. Espera-se que os conhecimentos aqui sistematizados possam contribuir para qualificar a prática assistencial, inspirar novas pesquisas e, sobretudo, melhorar a vida das crianças com AA atendidos em nosso país.

7. ANEXOS

ANEXO A- APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS (FHEMIG)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TESTE DE PROVOCAÇÃO NÃO IgE MEDIADO EM DOMICÍLIO: ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS E RESULTADOS EM UMA POPULAÇÃO PORTADORA DE FPIES CRÔNICA.

Pesquisador: Marcelo Coelho Nogueira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18934719.2.0000.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.556.369

Apresentação do Projeto:

A Alergia Alimentar (AA) é um “evento adverso à saúde decorrente de uma resposta imune específica que ocorre de forma reproduzível na exposição a um dado alimento”. Abrange respostas imunes que são mediadas pela imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou uma combinação de ambas. O foco deste estudo são crianças com APLV não IgE mediada, com diagnóstico médico de síndrome da Enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES). O diagnóstico de FPIES baseia-se principalmente na história clínica. Na ausência de exames laboratoriais fidedignos para diagnosticar AA não IgE mediada, torna-se necessário o Teste de Provocação Oral (TPO) para estabelecer o diagnóstico de FPIES. O uso de teste de provocação oral duplo-cego placebo controlado (TPODCPC) tem sido considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AA há mais de três décadas. Apesar disso, seus materiais e métodos são muito variáveis e ainda não está padronizado quando realizado a nível domiciliar. Para facilitar o seu uso na prática clínica e permitir a comparação com resultados obtidos em vários centros de diferentes partes do mundo tal padronização se faz necessário.

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo descritivo e será realizado no ambulatório de referência especializado no tratamento de pacientes com alergia alimentar do HIJPII em Belo Horizonte - MG (ALLOS). Os dados serão coletados em prontuários físicos em um formulário estruturado e tabulados no software Microsoft Excel e analisado no software SPSS, versão 17.0. As

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.556.369

análises descritivas das variáveis categóricas serão apresentadas em número absoluto e percentual. Para as variáveis contínuas serão apresentadas por média e desvios-padrão, se distribuição normal, ou por mediana, valores mínimos e máximos, se distribuição anormal. A associação entre os sintomas e os resultados apresentados será feita através de análise descritiva das frequências absolutas das variáveis. Determinar a associação dos resultados dos testes de provocação duplo cego placebo controlado em domicílio com sintomas mais frequentes na população com FPIES crônico.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a associação dos resultados dos testes de provocação duplo cego placebo controlado em domicílio com sintomas mais frequentes na população com FPIES crônico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em coleta de dados via prontuários e não há intervenção.
- BENEFÍCIOS: não há benefícios diretos para os pacientes envolvidos, mas há benefícios para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: justificada a dispensa do termo.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Parecer GEP: aprovado.
- Cronograma: adequado.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@themig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.556.369

- Orçamento: Adequado e de responsabilidade dos próprios autores.

Recomendações:

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1361381.pdf	13/08/2019 14:01:31		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/08/2019 14:00:49	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	13/08/2019 14:00:13	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Parecer Anterior	PARECER.pdf	13/08/2019 13:59:22	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TPODCPC.pdf	04/07/2019 09:16:29	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 05 de Setembro de 2019

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: TESTE DE PROVOCAÇÃO NÃO IgE MEDIADO EM DOMICÍLIO: ASSOCIAÇÃO ENTRE SINTOMAS E RESULTADOS EM UMA POPULAÇÃO PORTADORA DE FPIES CRÔNICA.

Pesquisador: Marcelo Coelho Nogueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18934719.2.0000.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.836.513

Apresentação do Projeto:

Estudo já apreciado e aprovado por este CEP, sendo que nesta notificação os autores solicitam EMENDA para prorrogação do prazo de coleta de dados.

Objetivo da Pesquisa:

AUMENTO DO PERÍODO DE COLETA DEVIDO AO CÁLCULO AJUSTADO DA AMOSTRA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Não há geração de novos riscos pois a metodologia não será alterada.

BENEFÍCIOS: Melhora prática para a coleta dos dados, não há benefícios diretos para os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Emenda devidamente solicitada e justificada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Foram apresentados todos os termos necessários.

Recomendações:

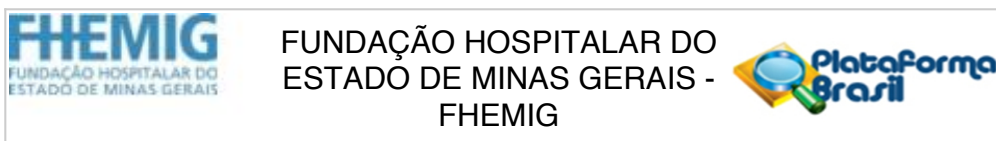
- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100

Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@themig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 3.836.513

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda autorizada com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1498905_E1.pdf	16/01/2020 11:53:06		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/08/2019 14:00:49	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	13/08/2019 14:00:13	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Parecer Anterior	PARECER.pdf	13/08/2019 13:59:22	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TPODCPC.pdf	04/07/2019 09:16:29	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 13 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PAPEL DO TESTE DE PROVOCAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DA ALERGIA ALIMENTAR EM UM HOSPITAL PÚBLICO INFANTIL DO BRASIL

Pesquisador: Marcelo Coelho Nogueira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 18934719.2.0000.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.519.732

Apresentação do Projeto:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1969750_E3.pdf:

Justificativa da Emenda:

Projeto aprovado pelo CEP da FHEMIG e formalizo ementa para inclusão da UFMG como instituição coparticipante. Foi aprovado no doutorado em dezembro/2021 pelo programa Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, orientadora professora Luana Caroline dos Santos.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1969750_E3.pdf:

Caracterizar a metodologia utilizada no diagnóstico da alergia alimentar através do teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) nos casos não IgE mediados, em domicílio, e para os casos IgE mediados no ambiente hospitalar em um hospital público infantil de Belo Horizonte/MG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1969750_E3.pdf:

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@themig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 5.519.732

Riscos: Riscos de constrangimento do paciente e/ou responsável. Será minimizado com o esclarecimento do objetivo do trabalho e a opção de não participação

Benefícios: O estudo é realizado em um centro de referência para tratamento da alergia alimentar, fornecerá informações para o HIJPII e para a literatura sobre a descrição do TPODCPC em domicílio e no ambiente hospitalar e fornecerá dados metodológicos importantes que permitirão a realização de teste de provocação em outros centros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

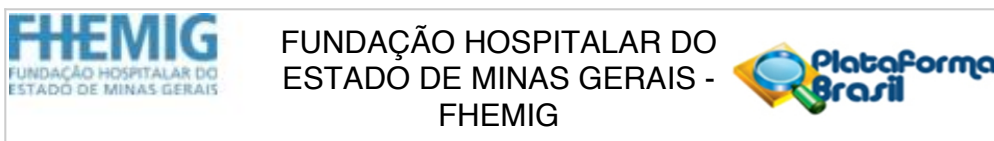
- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: adequado para o perfil da amostra.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Orçamento: adequado.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/2012), o CEP-FHEMIG recomenda aos Pesquisadores:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil;
2. Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da Pesquisa;
3. Apresentar na forma de NOTIFICAÇÃO relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (RELATÓRIO FINAL).

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



Continuação do Parecer: 5.519.732

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1969750_E3.pdf	20/06/2022 13:12:45		Aceito
Parecer Anterior	PARECER.doc	24/05/2022 11:49:35	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/05/2022 11:23:52	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESTE_DE_PROVOCACAO_MODELO_IgE_E_NAO_IgE_MEDIADO.pdf	15/03/2022 14:01:38	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/03/2022 13:55:26	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	13/08/2019 14:00:13	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Julho de 2022

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia Papa João Paulo II, 4001 - 13º andar do Edifício Gerais - Cidade Administrativa
Bairro: Serra Verde **CEP:** 31.630-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3915-9343 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO B- APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PAPEL DO TESTE DE PROVOCAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DA ALERGIA ALIMENTAR EM UM HOSPITAL PÚBLICO INFANTIL DO BRASIL

Pesquisador: Marcelo Coelho Nogueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18934719.2.3001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.818.169

Apresentação do Projeto:

A Alergia Alimentar (AA) é um evento adverso à saúde decorrente de uma resposta imune específica que ocorre de forma reproduzível na exposição a um dado alimento. Abrange respostas imunes que são mediadas pela imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou uma combinação de ambas. O foco deste estudo são crianças com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e alergia ao ovo IgE mediado e não IgE mediado. O diagnóstico de FPIES baseia-se principalmente na história clínica. Na ausência de exames laboratoriais fidedignos para diagnosticar AA não IgE mediada, torna-se necessário o Teste de Provocação Oral (TPO) para estabelecer o diagnóstico de FPIES. O uso de teste de provocação oral duplo-cego placebo controlado (TPODCPC) tem sido considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AA há mais de três décadas. Apesar disso, seus materiais e métodos são muito variáveis e ainda não está padronizado quando realizado a nível domiciliar. Para facilitar o seu uso na prática clínica e permitir a comparação com resultados obtidos em vários centros de diferentes partes do mundo tal padronização se faz necessário. Trata-se de um estudo coorte retrospectivo e prospectivo randomizado e será realizado no HJJP/II em Belo Horizonte/MG. Os dados retrospectivos serão de dezembro de 2017 a dezembro de 2021 e dados prospectivos a partir de janeiro de 2022 a janeiro de 2024. Os dados serão coletados em prontuários físicos em um formulário estruturado e tabulados no software Microsoft Excel e analisado no software SPSS, versão 17.0. As análises descritivas das variáveis categóricas serão

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.818.169

apresentadas em número absoluto e percentual. Para as variáveis contínuas serão apresentadas por média e desvios-padrão, se distribuição normal, ou por mediana, valores mínimos e máximos, se distribuição anormal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar a metodologia utilizada no diagnóstico da alergia alimentar através do teste de provocação oral duplo cego placebo controlado (TPODCPC) nos casos não IgE mediados, em domicílio, e para os casos IgE mediados no ambiente hospitalar em um hospital público infantil de Belo Horizonte/MG

Objetivo Secundário:

Caracterizar o TPO IgE mediado no ambiente hospitalar: modelo aberto, cego simples e duplo cego.

Caracterizar o TPO IgE mediado para dessensibilização alimentar: proteína iperaquecida para o leite e ovo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos de constrangimento do paciente e/ou responsável. Será minimizado com o esclarecimento do objetivo do trabalho e a opção de não participação.

Benefícios:

O estudo é realizado em um centro de referência para tratamento da alergia alimentar, fornecerá informações para o HIJPII e para a literatura sobre a descrição do TPODCPC em domicílio e no ambiente hospitalar e fornecerá dados metodológicos importantes que permitirão a realização de teste de provocação em outros centros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de importância para a área.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 6.818.169

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado - Carta_resposta_CEP.pdf , com descrição de todas as modificações solicitadas na ultima diligencia. Inserido TCLE_TALE.pdf, que contem TALE e TCLE dos participantes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou. S.M.J, favorável a aprovação do presente projeto, apos modificações da diligencia.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1981598.pdf	02/05/2024 22:03:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Testes_de_Provocacao_Oral_IgE_Mediado_E_Nao_IgE_Mediado.pdf	02/05/2024 21:56:24	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.pdf	02/05/2024 21:50:50	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE.pdf	02/05/2024 21:48:09	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	Aprovacao_Camara_Departamental.pdf	31/01/2024 20:19:44	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	Parecer_Consubstanciado_Camara_Departamental.pdf	20/12/2023 08:26:15	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Parecer Anterior	PARECER.doc	24/05/2022 11:49:35	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESTE_DE_PROVOCACAO_MODELO_IgE_E_NAO_IgE_MEDIADO.pdf	15/03/2022 14:01:38	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.pdf	15/03/2022 13:55:26	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.818.169

Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/03/2022 13:55:26	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	13/08/2019 14:00:13	Marcelo Coelho Nogueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 10 de Maio de 2024

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br