

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA

SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES
ALÉRGICAS EM LACTENTES

CURITIBA

2016

PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA

SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES
ALÉRGICAS EM LACTENTES

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna, no curso de Pós-graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, UFPR.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

CURITIBA
2016

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e mestre Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho pela incansável dedicação e orientação durante esses anos, por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, pelo tanto que se dedicou a mim, não somente por ter me ensinado, mas por ter me feito aprender.

A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominá-los terão os meus eternos agradecimentos.

Meus agradecimentos aos amigos Dra. Izabel Cristina, Dr. Antonio Conti e Marilza Conti e Angelica Rocha de Freitas Melhem, companheiros durante esse trabalho e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

Às alunas e colegas de especialidade Jocelaine Dall'Agnol, Luana Bernardi e Fernanda Antoniu pelo grande apoio e auxílio durante o trabalho.

Ao Prof. Dr. Herberto José Chong Neto e à Dra. Fabiana Andrade pela disponibilidade e colaboração durante a finalização desse trabalho.

Aos Dr. Carlos Antônio Riedi, Dr. Odery Ramos e Dra. Vania Carvalho pelas contribuições na qualificação.

À Profa. Dra Mônica Lima pelo auxílio com as análises estatísticas da tese, bem como pela paciência em me atender e esclarecer as dúvidas.

À Universidade Federal do Paraná, ao Programa de Medicina Interna e Ciências da Saúde, e à Universidade Estadual do Centro-Oeste e seus professores e funcionários manifesto apreço pela possibilidade de realização do presente trabalho e por todos os meios colocados à disposição.

Agradeço e reconheço à minha família pelo apoio e amor incondicional ao longo destes anos. Aos meus pais Edna Alves Negrão e Pedro de Moura Filho pelos esforços dedicados à minha formação e minhas irmãs Maria Alice Negrão de Moura e Luísa Negrão de Moura que depositam confiança e os melhores sentimentos em mim. Da mesma forma, ao meu esposo, Valdemir Cassita, que permanece incansavelmente amoroso, disposto e solícito a tudo e meus filhos Ana Júlia de Moura Cassita e Arthur de Moura Cassita e minha sobrinha Clara de Moura Vecino que são meus incentivos sempre, meu muito obrigada.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação e do meu ânimo, o meu muito obrigada.

Por fim, minha eterna gratidão a Deus pelo dom da vida, renovado nas provações e nos sonhos que se concretizam, como este que agora se torna realidade.

Don't ever mistake my silence for ignorance, my calmness for acceptance or my kindness for weakness (Unknown).

"Minha energia é o desafio, minha motivação é o impossível, e é por isso que eu preciso ser, à força e a esmo, inabalável" (Augusto Branco).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	3
1.1.1 GERAL	3
1.2 HIPÓTESE	3
1.3 JUSTIFICATIVA	4
2 REVISÃO DE LITERATURA	6
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 TIPO DE ESTUDO	21
3.1.1 Hipótese de Estudo.....	21
3.1.2 Intervenção.....	21
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	21
3.3 POPULAÇÃO ALVO	21
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO	22
3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM	22
3.7.1 Tamanho da Amostra	23
3.8 PROCEDIMENTOS	23
3.8.1 Coleta de Sangue e Dados Clínicos	23
3.8.2 ImmunoCAP para determinação de IgE.....	26
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
3.10 ÉTICA EM PESQUISA	27
4 RESULTADOS	29
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SEUS EFEITOS	7
FIGURA 2 – ORGANOGRAMA DA COLETA DOS DADOS.....	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS CRIANÇAS DOS GRUPOS PLACEBO E FOS	29
TABELA 2 – FREQUÊNCIAS DAS RESPOSTAS AFIRMATIVAS DAS MÃES AO QUESTIONÁRIO ISAAC - GRUPOS PLACEBO E FOS.....	30
TABELA 3 – FREQUÊNCIAS DAS RESPOSTAS DAS MÃES AO QUESTIONÁRIO ISAAC REFERENTES ÀS CRIANÇAS COM 1 ANO DE IDADE - GRUPOS PLACEBO E FOS.....	31
TABELA 4 – VALORES DE IGE SÉRICA TOTAL (UI/ML) E ESPECÍFICAS (KUA/L) DAS MÃES, NO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL E DAS CRIANÇAS COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS	32
TABELA 5 – FREQUÊNCIAS DE IGE TOTAL E ESPECÍFICAS ELEVADAS NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS	34
TABELA 6 –RESPOSTAS AFIRMATIVAS AO ISAAC E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL E ESPECÍFICAS NOS GRUPOS PLACEBO E FOS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>D. pteronyssinus</i>	- Ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
IgE	- Classe de Imunoglobulina do tipo E
kUA/L	- Unidade de medida para anticorpos IgE específicos
Th1	- Linfócitos T auxiliares do tipo 1
Th2	- Linfócitos T auxiliares do tipo 2
UI/mL	- Unidades Internacionais por mililitro
FOS	- Fruto-oligossacarídeo (prebiótico)
GOS	- Galactooligossacarídeo (prebiótico)

RESUMO

O objetivo foi avaliar o efeito da suplementação dietética com fruto-oligosacarídeos (FOS) para a prevenção de manifestações alérgicas em lactentes. Foi realizado um ensaio aleatorizado, duplo-cego, controlado com intervenção de suplementação dietética com FOS ou placebo (maltodextrina). Chiado foi relatado por mães durante os primeiros 12 meses de vida em 26,3% das crianças no grupo placebo, enquanto que entre as crianças que receberam FOS, 0% tinha um episódio de chiado ($p < 0,001$). Frequência dos sintomas de rinite também foi significativamente maior ($p 0,009$) entre crianças no grupo placebo (40) do que entre as crianças no grupo de FOS (0%). Mediana dos níveis de IgE específica ao ácaro (*Dermatophagoides pteronyssinus*) foram significativamente maiores ($p 0,02$) em mães de crianças que receberam fórmula FOS-suplementado do que nas de lactentes que receberam placebo [0,43 (0,10-126.0) vs 3,71 (0,10-100.0), respectivamente]. O efeito da suplementação dietética com FOS sobre a atenuação ou redução de manifestações alérgicas em lactentes correlacionou-se positivamente com os níveis de anticorpos IgE específicos para seus respectivos alérgenos. Além disso, os níveis de IgE total foram positivamente correlacionados com os níveis de IgE específicos do ácaro. O perfil de sensibilização de alérgeno estava relacionado com a asma, rinite e sintomas de dermatite atópica, que foram significativamente relacionados aos níveis de IgEs específicas para ácaros, leite. A frequência dos anticorpos IgE de ácaro foi significativamente reduzida entre as crianças suplementadas com FOS. A suplementação com FOS previne as manifestações alérgicas em um ano de idade.

Palavras-chave: alérgenos, alergia e Imunologia, imunoglobulina E, prebióticos, doenças respiratórias, hipersensibilidade tipo I.

ABSTRACT

The objective was to assess the effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides (FOS) for the prevention of allergic manifestations in infants. A randomised, double-blind, controlled intervention trial of dietary supplementation with FOS or a placebo (maltodextrin) was conducted. Wheezing was reported by mothers during the first 12 months of life in 26.3% of the children in the placebo group, whereas among the children who received FOS, 0% had a wheezing episode ($p < 0.001$). Frequency of rhinitis symptoms was also significantly higher ($p = 0.009$) among children in the placebo group (40%) than among children in the FOS Group (0%). Median levels of house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*)-specific IgE were significantly higher ($p = 0.02$) in mothers of infants who received FOS-supplemented formula than in those of infants who received the placebo (0.43 (0.10–126.0) vs. 3.71 (0.10–100.0), respectively). The effect of dietary supplementation with FOS on the attenuation or reduction of allergic manifestations in infants was positively correlated with the levels of IgE antibodies specific to their respective allergens. Furthermore, the total IgE levels were positively correlated with the levels of house dust mite-specific IgE. The profile of allergen sensitisation was related to asthma, rhinitis, and atopic dermatitis symptoms, which were significantly related to the levels of IgEs specific to house dust mites, milk. The frequency of house dust mite-specific IgE antibodies was significantly reduced among children fed FOS-supplemented formula. Supplementation with FOS prevents allergic manifestations at one year of age.

Keywords: allergens, allergy and immunology, immunoglobulin E, prebiotics, respiratory diseases, type I hypersensitivity.

1 INTRODUÇÃO

A incidência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas. Estima-se que cerca de 20% da população ocidental sofra de algum tipo de doença alérgica, decorrente de predisposição familiar e fatores ambientais (HERNNEKENS e BURING, 1987; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). A sociedade moderna nos países desenvolvidos, apresenta um perfil de doenças diferente do observado décadas atrás, quando predominavam as doenças infecciosas, principalmente relacionadas aos alimentos, doenças auto-imunes e inflamatórias crônicas. O mesmo ocorre nos países em desenvolvimento, onde esse processo pode coexistir com doenças infecciosas. O fenômeno parece ser consequência das mudanças para hábitos mais higiênicos que resultaram na redução do contato das crianças com micro-organismos, além da predisposição familiar e de fatores ambientais. Contribuíram também para o desenvolvimento de alergias, as imunizações e mudanças na alimentação que, em conjunto, determinam alterações na microbiota intestinal (LIDE, 1994; ELAZAB, MENDY, GASANA *et. al.*, 2013).

A nutrição tem papel de fornecimento de nutrientes, mas o conceito de alimentos funcionais fez com que se associasse à medicina e ganhasse nova dimensão no século XXI. Destaca-se a utilização de alimentos funcionais atualmente estudados, como os prebióticos, em fórmulas infantis e como complementação em outros alimentos.

Prebiótico é um nutriente não hidrolisável, não digerível, e não absorvido na parte superior do trato digestório, com efeito benéfico por estimular uma ou várias bactérias do cólon com propriedades de probióticos e de composição direcionada à saúde. Os prebióticos podem modular a resposta imunológica, mas as evidências a respeito precisam ser mais estudadas. Pelo fato de serem substâncias não digeríveis, a ação dos prebióticos ocorre por meio da estimulação do crescimento ou atividade das bactérias intestinais. Fruto-oligossacarídeos, glico-oligossacarídeos, galactooligossacarídeos, inulina, isomalto-oligossacarídeos são exemplos de prebióticos que estimulam o crescimento de probióticos intestinais, como *Lactobacillus rhamnosus* e bifidobactérias. Fruto-oligossacarídeos (FOS) são suplementos prebióticos que

podem melhorar a resposta imunológica do hospedeiro, ativar a imunidade da mucosa, pela regulação da microbiota gastrointestinal, com o potencial terapêutico sobre doenças alérgicas das vias respiratórias (GIBSON e ROBERFROID, 1995; GROTE, FISHEER, MULLER *et. al.*, 1998).

O consumo do leite materno está associado à baixa incidência de doenças infecciosas e alérgicas em recém-nascidos (RN) e lactentes. A flora intestinal de crianças amamentadas apresenta propriedades anti-infecciosas e, conseqüentemente, constitui fator importante de estimulação para o desenvolvimento pós-natal do sistema imune. O efeito do leite materno na flora intestinal não pode ser atribuído a um único componente (BOEHM e STAHL, 2007).

Os oligossacarídeos são o terceiro maior componente contínuo e abundante presente no leite materno, após a lactose e os lipídeos (MORROW, RUIZ-PALACIOS, JIANG e NEWBURG, 2005) e seu índice no leite materno varia conforme a composição genética da mãe, a duração e o período da lactação (GUDIÉL-URBANO e GONI, 2001). Estudos comparativos das fezes de crianças em aleitamento materno e crianças alimentadas com fórmulas infantis demonstram que crianças amamentadas, ao contrário das demais, apresentam flora intestinal com alta prevalência de bifidobactérias e lactobacilos (COPPA *et. al.*, 2004). Além disso, há evidência de que os oligossacarídeos humanos inibem a adesão e a ação dos patógenos na superfície epitelial, tornando-os importantes componentes de proteção à saúde infantil (BOEHM e STAHL, 2007).

O leite materno promove o crescimento da flora intestinal normal, como bifidobactérias e lactobacilos, por meio da atuação do que se convencionou chamar '*bifidus factor*'. Essa atividade faz-se em função de oligossacarídeos como a glicoproteína que contém glicose, galactose, frutose e N-acetilgalactosamina, que propicia o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos. O aumento da concentração desses microorganismos no trato gastrintestinal é considerado benéfico, acarretando a síntese de moléculas que apresentam efeito antibacteriano e antibiótico, inibição de crescimento de bactérias patogênicas, resistência a infecções intestinais estímulo do sistema

imune contra a invasão bacteriana, prevenção e melhoria dos distúrbios gastrintestinais; a redução de lipídios séricos e prevenção do desenvolvimento de obesidade e câncer (NÓBREGA et. al., 2004).

Os prebióticos são digeridos parcialmente no intestino delgado, fortalecendo o sistema imunológico (BOEHM et. al., 2004), inibem a multiplicação de patógenos e estimulam a proliferação e atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon (MORO et. al., 2004), afetando beneficemente o hospedeiro com o desenvolvimento da flora bifidogênica (COPPA et. al., 2004). Estes componentes atuam mais frequentemente no intestino grosso, embora possam ter também algum impacto sobre os microrganismos do intestino delgado (ANDRYSECA et. al., 2005). Conseqüentemente, os prebióticos são considerados uma fonte natural de energia para o crescimento da flora bacteriana saudável do intestino (AGOSTONI et. al., 2004).

As manifestações alérgicas vêm aumentando nas últimas décadas e, com isso, é notável o aumento do número de pesquisas a respeito da utilização de prebióticos na atenuação de manifestações alérgicas em crianças.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 GERAL

- Verificar o efeito da suplementação alimentar com fruto-oligossacarídeo (FOS) nas manifestações alérgicas em crianças no primeiro ano de vida.

1.1.2 ESPECÍFICOS

- Quantificar os efeitos da utilização de prebiótico (oligossacarídeo) na saúde da criança;
- Avaliar níveis de IgE Total e específicas.

1.2 HIPÓTESE

Parte-se da hipótese de que a suplementação com prebiótico diminui a frequência de alergias em crianças no seu primeiro ano de vida, com um método inédito, avaliando níveis de IgEs relacionando-os com respostas a

questionário validado, para um resultado e evidências mais específicas sobre o tema.

1.3 JUSTIFICATIVA

As doenças alérgicas são frequentes e podem ser graves a ponto de impor risco de vida e prejudicar a qualidade de vida de pacientes afetados.

As estratégias para diminuir a incidência de alergia infantil são diferentes conforme as causas, as quais estão estreitamente associadas com o ambiente. Entre as causas, estão a suplementação alimentar e introdução de procedimentos com a finalidade de prevenir desde o nascimento ou tratar doenças alérgicas mediadas por anticorpos IgE pois é quando se apresenta a oportunidade de interferir no desenvolvimento de sensibilização.

As alergias alimentares podem ser graves e com risco a saúde das crianças, além de serem estressantes para a família do alérgico, tanto pela gravidade dos sintomas, quanto pelo tratamento. As pesquisas demonstram que a prevenção, com uso de prebióticos, podem diminuir até 6% a incidência de manifestações alérgicas se o protocolo de prevenção for iniciado nos primeiros anos de vida da criança (PEREIRA, MOURA e CONSTANT, 2008).

Foi iniciado o protocolo de pesquisa proposto nesse estudo, escolhendo o uso de prebióticos. Há indicação de que os prebióticos têm efeito mais prolongado em relação ao probiótico. Entre os prebióticos, os mais utilizados em pesquisa são GOS e FOS em combinação para mimetizar o leite materno. Nesse caso, foi escolhida a utilização somente de FOS, numa quantidade descrita segura e utilizada pelos laboratórios em lactentes. Devido a facilidade, e custo de sintetização mais acessíveis, maior facilidade de utilização futura em saúde pública. Além disso, a proposta de novos estudos sobre o tema e com diferentes métodos e números amostrais, enfrentando dificuldades financeiras, de pessoal e de execução, nos ajuda a discutir e chegar a uma proposta viável e segura para ajudar crianças em desenvolvimento, através da medicina baseada em evidências, com o objetivo de verificar o uso de prebióticos para a prevenção de manifestações alérgicas em crianças (MOURA e ROSÁRIO, 2013).

A contribuição da assistência e prevenção de manifestações alérgicas aos recém-nascidos é uma das características fundamentais no cenário epidemiológico moderno em que se encontra o Brasil (ROSARIO FILHO, JACOB, SOLE *et. al.*, 2013). Identificar os grupos de risco e introduzir intervenções efetivas que possam resultar em redução da prevalência de doenças alérgicas e redução das manifestações clínicas quando a sensibilização já estiver estabelecida, faz-se necessário. A elaboração de um protocolo de atendimento e suplementação com prebióticos, em especial com fruto-oligossacarídeos, de forma viável e prática em crianças, nas primeiras semanas de vida, pode possibilitar a prevenção de doenças alérgicas em filhos de mães atópicas.

Esta pesquisa justifica-se pela alta prevalência de doenças alérgicas e a necessidade de intervenções preventivas que sejam práticas e efetivas. Além disso, contribuirá para a formação de alunos e profissionais da saúde, possibilitando atitudes mais coerentes. Espera-se que os resultados possam contribuir para aumentar a cobertura dos sistemas de informação e estimular novas pesquisas na área.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O apelo por produtos com características de qualidade que apótem ganhos fisiológicos aos consumidores, além das exigidas vantagens nutricionais, é a nova fronteira de expansão no mercado de alimentos processados. Segundo Fooks e Gibson (2002), os oligossacarídeos estão entre as fibras que proporcionam efeito positivo na composição da microbiota intestinal quando consumidos associados a microrganismos probióticos, como *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacteria spp.* Para Roberfroid (2007), somente os fruto-oligossacarídeos (FOS) e os galactooligossacarídeos (GOS), dentre os oligossacarídeos, possuem características comprovadamente prebióticas. Dentre os oligossacarídeos destaca-se a inulina, cujo uso em alimentos e os efeitos fisiológicos associados aos seres humanos tem sido estudado nas últimas duas décadas. A inulina é reserva de carboidrato em muitas plantas dicotiledôneas. Atualmente é produzida via extração de raízes de chicória e de outros vegetais (RUPEREZ, 1998). O leite humano possui cerca de 7% de carboidratos em sua composição, sendo a lactose responsável por aproximadamente 90% desse total. Uma variedade de 130 diferentes tipos de oligossacarídeos derivados da lactose forma uma complexa mistura de diferentes combinações, com uma concentração que varia entre 5 e 8 g. Os GOS são produzidos a partir da lactose por atividade de transgalactosilação da enzima β -galactosidase. A lactose é hidrolisada em seus monômeros galactose e glicose no organismo humano por uma enzima chamada lactase. Não existem dados oficiais sobre o percentual de brasileiros que sofrem desse problema, no entanto estima-se em mais de 58 milhões a população intolerante à lactose no Brasil (CUNHA et. al., 2007).

Em metanálise, de modo geral, os artigos apontaram para tendência a tendência a menor frequência de manifestações alérgicas nos grupos de terapia com prebióticos. Alguns efeitos adversos foram relatados, como dores abdominais e diarreia, principalmente no uso de simbióticos (MOURA e ROSÁRIO, 2012). Em um desses estudos, dois pacientes do grupo dos

simbióticos inicialmente tenham tido diarreia como efeito colateral (WU, LI e PENG, 2012).

Além das vantagens do uso de GOS associadas ao efeito sistêmico na redução no teor calórico do alimento, no menor risco de formação de cáries e na redução da intolerância à lactose. O composto FOS é um açúcar complexo derivado de plantas que já é comercializado como suplemento nutricional. O FOS é retirado das frutas e vegetais (como banana, cebola, chicória, alho, aspargo, trigo, tomate, entre outros).

Os FOS resistem à hidrólise por meio das enzimas salivares e digestivas intestinais. Possuem valor calórico inferior e contribuem com o funcionamento da fibra alimentar da sua dieta. Os FOS são mais solúveis que as inulinas e são mais usados como aditivo em iogurte e outros produtos derivados do leite.

A figura 1 mostra os efeitos fisiológicos dos probióticos e prebióticos sobre a saúde.

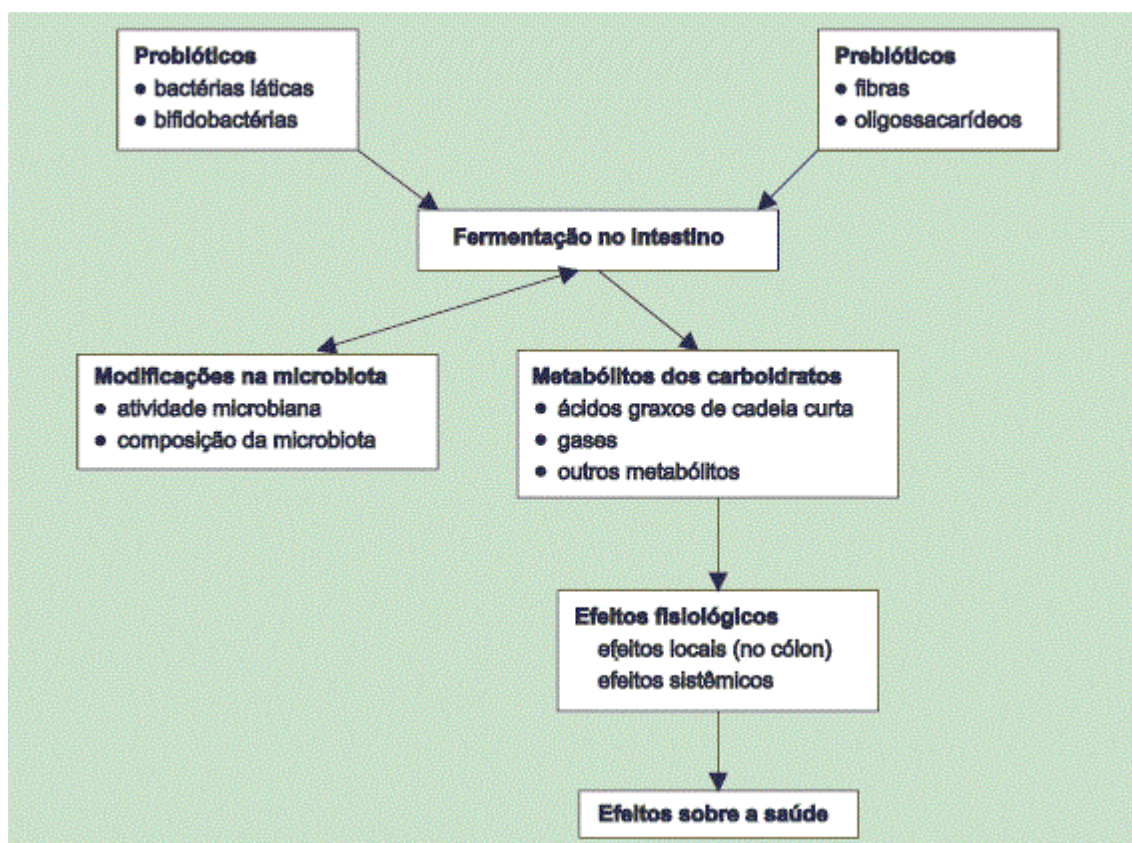


FIGURA 1 – Reações dos ingredientes alimentares probióticos e prebióticos com a microbiota intestinal, relativo aos seus efeitos sobre a saúde. Adaptado de Puupponen-Pimiä et al. (2002)

Estudos indicam a possibilidade da suplementação segura de fórmulas infantis com FOS e GOS, no intuito de facilitar o trânsito intestinal de lactantes no primeiro e segundo semestres de vida (AGOSTONI et. al., 2004). Investigações preliminares indicam que os prebióticos podem ser adjuntos dietéticos úteis para controlar infecções no sistema gastrintestinal e podem ser utilizados para modificar uma composição microbiológica complexa, principalmente quando grupos de lactentes que usam fórmula láctea com adição de prebióticos são comparados a lactentes que recebem fórmula láctea sem prebióticos (MORAIS e JACOB, 2006).

As doenças alérgicas são muito comuns em crianças. Investigar e diagnosticar alergias na infância ainda é um desafio e os testes laboratoriais como a IgE específica e a IgE total podem ajudar.

Segundo o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), a prevalência dessas afecções entre as crianças é de 54,2%. No Brasil, a asma brônquica atinge entre 24,4% e 31,4% da população infantil, a depender da região estudada. Já a rinite alérgica acomete entre 28,8% e 31,7% dos adolescentes (CHONG NETO e ROSÁRIO, 2009).

À semelhança do que ocorre em outras afecções, o diagnóstico das doenças alérgicas baseia-se na história familiar detalhada, tanto para confirmar ou excluir a suspeita quanto para demonstrar os fatores etiológicos. Os exames podem laboratoriais detectar a presença de IgE específica ao alérgeno. De forma menos frequente, há indivíduos que reagem a um elemento e não apresentam IgE específica. Portanto, um diagnóstico em alergia não prescinde do contexto clínico, não devendo ser realizado unicamente com base nos resultados dos testes solicitados (CHONG NETO e ROSÁRIO, 2009).

Quando comparada aos testes cutâneos, ou “prick test”, a IgE específica sérica possui a vantagem de ser isenta de risco e de não sofrer interferência de medicamentos em uso pelo paciente, como antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos. A medida dessa imunoglobulina é utilizada nos casos de suspeita de anafilaxia e risco de reação sistêmica, história de reação grave minutos após o contato com o alérgeno suspeito, presença de lesões cutâneas extensas, que impossibilitam a realização dos testes cutâneos, e de suspeitas

de sensibilização em pessoas com “prick test” negativo. Também tem aplicação em extremos de idade e na gestação, podendo ainda ser usada para substâncias sem extratos padronizados disponíveis para o teste cutâneo. Embora essa categoria de testes seja coloquialmente conhecida por RAST®, o correto é utilizar o termo imunoensaio enzimático IgE-específico, já que a marca em questão refere-se à primeira geração de tais exames. Na medicina diagnóstica, a pesquisa de IgE específica é feita pelo ImmunoCAP®, que emprega polímeros hidrofílicos, aos quais o alérgeno se liga covalentemente, no lugar do papel, usado no RAST®. A capacidade de ligação, na prática, é maior no polímero, tornando o método mais sensível. A sensibilidade e a especificidade variam de acordo com a qualidade do alérgeno utilizado, mas oscilam entre 60-95% e 30-95%, respectivamente. Na prática, os imunoenaios estão disponíveis para alimentos, veneno de inseto, alérgenos ambientais (pólenes, fungos, animais, ácaros e barata), látex e alguns medicamentos. No entanto, convém enfatizar que esses exames são complementares. Tanto é assim que cerca de 10% dos pacientes com testes cutâneos negativos para veneno de inseto apresentam IgE específica para esse alérgeno (CHONG NETO e ROSÁRIO, 2009; DAHER, GALVÃO, ABE e COCCO, 2009).

Para diagnosticar alergia alimentar, o padrão-ouro é o teste de provocação oral, duplo-cego e controlado por placebo. Devido à limitação da utilização desse recurso na prática clínica e à estreita associação entre IgE específica e reações imunológicas a alimentos, há parâmetros estabelecidos entre níveis séricos de IgE específica e chance de manifestação clínica como instrumento para esse diagnóstico. A IgE específica ainda pode ser indicada para confirmar testes cutâneos negativos (CHONG NETO e ROSÁRIO, 2009; DAHER, GALVÃO, ABE e COCCO, 2009).

A IgE total é uma imunoglobulina cuja concentração sanguínea depende da idade. Indivíduos com asma brônquica, rinite ou dermatite atópica apresentam valores maiores do que a população geral. Níveis elevados podem indicar alergia, mas não fazem referência ao alérgeno. Outras causas de aumento de IgE total, além dos quadros alérgicos, incluem parasitoses, neoplasias (mieloma, linfoma de Hodgkin), imunodeficiências primárias

(síndrome hiper-IgE, de Wiskott-Aldrich, de Nezelof), doenças infecciosas (aspergilose broncopulmonar alérgica) e doenças inflamatórias (síndrome de Churg-Strauss, doença de Kawasaki).

A exposição ao antígeno é pré-requisito para o desenvolvimento de alergia alimentar. Podem ocorrer reações alérgicas após a exposição inicial a determinado antígeno e sensibilização de células imunológicas. Os lactentes podem tornar-se sensibilizados ao antígeno eliminado no leite materno e as reações alérgicas podem ocorrer na primeira vez em que ocorre ingestão do antígeno no alimento (ANDERSON, 1994).

A hiperssensibilidade alimentar inclui reações mediadas por imunoglobulina E (IgE) e não-IgE. A maioria das alergias alimentares é reação mediada por IgE do tipo I - possui mecanismo bem conhecido: ocorre combinação de alérgeno com a IgE específica fixada a receptores de alta afinidade FcεRI em mastócitos teciduais encontrados próximos aos vasos sanguíneos, nervos e em pontos subepiteliais, ou seja, locais onde as reações tipo I acontecem. Anticorpos IgE também se ligam a basófilos circulantes que podem liberar mediadores químicos em processo imunopatológico reproduzível através de uma relação de "causa e efeito" (LIDE, 1994; TAYLOR, GIBSON e ROBERFROID, 1995; GROTE, FISHEER, MULLER *et. al.*, 1998; HEFLE e MUNOZ, 1999).

Uma característica dos anticorpos IgE é a forte ligação a mastócitos e basófilos. Um só mastócito ou basófilo tem até meio milhão de moléculas de anticorpos IgE. Os alérgenos fazem ligações cruzadas com IgE pré-formada ligada ao receptor de alta afinidade FcεRI nos mastócitos e basófilos circulantes e ou nas superfícies corporais. Isso gera alteração imediata da membrana do mastócito ou basófilo, talvez resultante de um efeito físico das moléculas do anticorpo para deformar a membrana celular. As conseqüências da ativação dos mastócitos mediada por IgE dependem da dose do antígeno e de sua via de entrada (TAYLOR, HEFLE e MUNOZ, 1999).

O risco de desenvolver alergia alimentar depende do potencial genético do indivíduo, exposição ao alimento (antígeno), permeabilidade da barreira gastrointestinal e fatores ambientais. O risco de uma criança ser atópica é

estimado em 47 a 100% quando os pais são atópicos e apenas 13% quando nenhum dos pais é atópico (ZIEGLER, HELLER e MELLON, 1989).

O desenvolvimento ou existência de uma doença pode ser demonstrado pela incidência, a qual se refere ao número de novos casos surgidos em determinada população e em determinado intervalo de tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Esse estudo fornece informações sobre a frequência e as características das doenças de uma população em tempo específico (HERNNEKENS e BURING, 1987).

A incidência de alergia alimentar parece diminuir com a idade. Lactentes com menos de 2 anos de idade, exceto recém-nascidos, têm maior probabilidade de desenvolver alergias alimentares que crianças maiores ou adultos, pelo fato do sistema imunológico ainda não estar completamente funcionando, não sendo capaz de identificar e neutralizar os alérgenos que entram no organismo. As estimativas da incidência de alergia alimentar na população variam de 5 a 8% em crianças a 1,5% em adultos (PLAUT, 1997; SAMPSON, 1997).

Amendoins, castanhas (avelãs e castanha de caju), frutas cítricas, legumes, leite de vaca, mariscos (camarão, lagostim, lagosta e caranguejo), nozes, ovos de galinha, peixes, soja e trigo são alérgenos alimentares reconhecidos. (BOUSQUET, LOCKEY, MALLING *et. al.*, 1998).

A alergia alimentar, semelhante à dermatite atópica e asma, é mais provável ocorrer em crianças com história familiar de doença atópica. Em estudo prospectivo de recém-nascidos de famílias com história de doença atópica, foi observado que 25% desenvolveram alergia alimentar entre o nascimento e 7 anos de idade. O estudo demonstra que é difícil separar o efeito da amamentação sobre o desenvolvimento de alergia alimentar. Outros estudos prospectivos não conseguiram mostrar efeito protetor do leite humano e anticorpos específicos em sensibilização de lactentes. As investigações sobre o papel do aleitamento materno sobre alergia a alimentos específicos podem ter sido influenciadas por outras variáveis dietéticas tais como a duração e o grau de aleitamento materno exclusivo (FRANK, GREER, SCOTT *et. al.*, 2008).

Durante a última década, a compreensão das doenças alérgicas provocadas por alimentos e suas manifestações clínicas, tem aumentado substancialmente. Embora a base da terapia para ambas, alergias alimentares mediadas por IgE e alergias alimentares não mediadas por IgE, permaneça baseada em se evitar os alimentos responsáveis pela sensibilização (SAMPSON, 2003; CHEHADE, 2007).

No Brasil, a alergia alimentar é mais comum em crianças. Estima-se que a prevalência seja de aproximadamente 6% em menores de três anos e de 3,5% em adultos e estes valores parecem estar aumentando. A prevalência é maior em indivíduos com dermatite atópica (DA); aproximadamente 35% das crianças com DA, de intensidade moderada a grave, têm alergia alimentar mediada por IgE e 6 a 8% das crianças asmáticas podem ter sibilância induzida por alimentos. A alergia alimentar por leite de vaca, ovo, trigo e soja geralmente desaparecem na infância; ao contrário, alergia a amendoim, nozes e frutos do mar podem ser mais duradouras e permanecer por toda a vida. As reações graves e fatais podem ocorrer em qualquer idade, mesmo na primeira exposição ao alimento, como no caso de lactentes amamentados ao seio que se tornam sensibilizados por proteínas que as mães ingerem e são excretadas no leite materno. Os indivíduos mais susceptíveis são adolescentes e adultos jovens com asma e alergia previamente conhecida a amendoim, nozes ou frutos do mar. As reações adversas aos aditivos alimentares são raras (abaixo de 1%). Os aditivos mais implicados em reações adversas são os sulfitos (asma), o glutamato monossódico e a tartrazina (urticária) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA, 2008).

O desenvolvimento das doenças alérgicas, entre elas rinite, asma, dermatite e conjuntivite atópicas, resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. Merecem destaque os alérgenos inaláveis ou aeroalérgenos presentes no domicílio, geralmente provenientes dos ácaros da poeira doméstica, cães, gatos, fungos, e insetos (SOUZA, 2013).

Nas últimas décadas, mudanças de estilo de vida, em diversas partes do mundo, como sedentarismo, maior tempo em ambiente intradomiciliar,

pouca ventilação e poluição tem levado a um aumento progressivo da prevalência e morbidade destas doenças, principalmente em crianças (CHONG NETO, ROSÁRIO e SOLÉ, 2011).

Resultados do ISAAC fase III (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) – estudo epidemiológico internacional realizado para verificar a prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em crianças – indicam que a prevalência de asma ativa entre crianças de 6 a 7 anos no Brasil é de 24,3% e entre adolescentes de 13 e 14 anos é de 19,0%. Em relação à rinite alérgica e conjuntivite foi demonstrada prevalência de 12,6% para crianças de 6 e 7 anos e de 14,6% para adolescentes de 13 e 14 anos. Observando os dados da região sul, foram encontradas as seguintes prevalências: asma ativa de 20,6% para 6 e 7 anos e 19,3% para 13 e 14 anos. Quanto à rinite, as prevalências são maiores com 19,3% para 6 a 7 anos e 29,2% para 13 a 14 anos (SOLÉ *et. al.*, 2008).

A presença de testes cutâneos positivos ao extrato de *D. pteronyssinus* com o questionário ISAAC modificado, demonstrou uma prevalência de rinite alérgica de 12,2% para escolares e de 25,4% para adultos em Curitiba (ESTEVES, ROSÁRIO e ZAVADNIAK, 2000). Estes dados epidemiológicos confirmam a alta prevalência destas doenças indicando a necessidade do diagnóstico e intervenção corretos.

Apesar de nem todos os asmáticos serem alérgicos, a alergia é responsável por mais de 90% dos casos de asma em crianças e adultos jovens (GERRITSEN *et. al.*, 1990). Nesses pacientes, denominados atópicos, ocorre um processo inflamatório no qual predominam as reações mediadas por anticorpos da classe IgE, além de reações não dependentes de IgE, onde o linfócito T é o principal mediador. O mecanismo alérgico inicia-se com exposição do indivíduo a um alérgeno específico. Células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas e outras) apresentam este alérgeno aos linfócitos Th2. Essas células agem sobre linfócitos B induzindo a produção de anticorpos IgE específicos contra o epítipo responsável pelo reconhecimento desta estrutura antigênica, mecanismo este mediado principalmente pela interleucina 4 (IL-4) (BARNES, 2009).

Quando o indivíduo é exposto novamente ao alérgeno ocorre aumento na produção de IgE específica, que vai se ligar principalmente a receptores de alta afinidade na membrana de mastócitos, além de outras células como basófilos, eosinófilos, macrófagos e plaquetas. Desta forma, ocorre liberação de mediadores químicos por estas células, tanto pré-formados como neo-formados, levando a migração de eosinófilos e outras células inflamatórias que contribuem para o desencadeamento e a manutenção de sintomas. Portanto, a resposta inflamatória alérgica envolve a participação de diversos tipos de células. O sistema nervoso autônomo atua secundariamente neste processo, que inclui ainda alterações estruturais no epitélio das vias aéreas (BARNES, 2009).

Estudos epidemiológicos demonstram que a asma e a rinite estão fortemente associadas. Embora existam diferenças entre ambas, as vias respiratórias são afetadas por um processo inflamatório único, possivelmente evolutivo, o que sugeriu o conceito de uma via aérea única. Os novos conhecimentos acerca dos mecanismos subjacentes a inflamação alérgica das vias aéreas possibilitaram melhorar as estratégias terapêuticas (BROZEK *et. al.*, 2010).

O mecanismo da rinite alérgica é semelhante ao da asma ocorre processo inflamatório, habitualmente mediado pela IgE, após a exposição da mucosa respiratória aos alérgenos. Os sintomas imediatos ao contato com o antígeno incluem espirros, prurido e rinorréia aquosa e são provocados por mediadores pré-formados liberados pelos mastócitos, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina e o fator estimulador de plaquetas. Com a evolução da reação alérgica, a migração de eosinófilos e outras células inflamatórias levam aos sintomas crônicos, evidenciados principalmente pela obstrução nasal causada pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (III CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES, 2012).

Estudos como o ISAAC demonstram grande variabilidade regional e mundial na prevalência de doenças alérgicas, sugerindo que fatores ambientais sejam determinantes nestas diferenças (SOLÉ *et. al.*, 2008; SOLÉ *et. al.*, 2010).

A importância relativa de cada grupo de alérgenos varia em diferentes partes do mundo, dependendo de fatores geográficos e climáticos. Em uma mesma região, com o passar dos anos, ocorrem mudanças no predomínio de certos aeroalérgenos. No entanto, a maioria dos pacientes é sensibilizada a um ou mais alérgenos encontrados no ambiente em que vivem (NASPITZ *et. al.*, 2004; CRIADO e WALDANSEN, 2008).

Assim, é fundamental o levantamento periódico dos aeroalérgenos presentes na região de atuação do alergista. O conhecimento da distribuição de alérgenos em cada localidade é útil no diagnóstico, por meio da escolha adequada dos testes cutâneos alérgicos bem como no tratamento, pela imunoterapia alérgeno específica. Também propicia o controle da padronização e qualidade dos extratos alergênicos. Além disso, as determinações de aeroalérgenos no ambiente são importantes para elucidar a relação entre a exposição aos alérgenos e sensibilização ou tolerância (VAN REE, 2007).

A sociedade moderna, nos países desenvolvidos, apresenta um perfil de doenças diferente do observado décadas atrás, quando predominavam as doenças infecciosas. A incidência de doenças alérgicas tem aumentado nas últimas décadas. Estima-se que cerca de 20% da população ocidental sofre de algum tipo de doença alérgica, principalmente as relacionadas aos alimentos, auto-ímmunes e inflamatórias crônicas. O mesmo ocorre nos países em desenvolvimento, onde esse processo pode coexistir com doenças infecciosas. O fenômeno parece ser consequência das mudanças para hábitos mais higiênicos que resultaram na redução do contato das crianças com micro-organismos, além da predisposição familiar e de fatores ambientais. Contribuíram também para o desenvolvimento de alergias, as imunizações e mudanças na alimentação que, em conjunto, determinam alterações na microbiota intestinal (MORAIS e JACOB, 2006 e SOUZA *et. al.*, 2010).

A alimentação mudou muito nas últimas décadas. A nutrição continua desempenhando seu papel de fornecimento de nutrientes, mas o conceito de alimentos funcionais faz com que essa ciência se associe à medicina e ganhe nova dimensão no século XXI (SALGADO, 2001 e HAULY, FUCHS e FERREIRA, 2005).

Prebiótico é um nutriente não hidrolisável e não absorvido na parte superior do trato digestório, não digerível, com efeito benéfico por estimular uma ou várias bactérias do cólon com propriedades de probióticos e de composição direcionada à saúde (MORAIS e JACOB, 2006 e CHEN e WALKER, 2005). Fruto-oligossacarídeos, glico-oligossacarídeos, galactooligossacarídeos, inulina, isomalto-oligossacarídeos são exemplos de prebióticos que estimulam o crescimento de probióticos intestinais, como *Lactobacillus rhamnosus* e bifidobactérias (WILLIAM e GRINDLAY, 2010; MINIELLO e MORO, 2003 e KUNZ et. al., 2000).

Fruto-oligossacarídeos (FOS) são suplementos prebióticos que podem melhorar a resposta imunológica do hospedeiro, ativar a imunidade da mucosa, pela regulação da microbiota gastrointestinal. Uma área que não tem sido investigada, porém é o potencial terapêutico de prebióticos sobre doenças alérgicas das vias respiratórias. Resultados de estudo sugerem que a suplementação dietética com FOS pode prevenir/melhorar a inflamação alérgica das vias aéreas induzida por alérgenos de ácaros (YASUDA et. al., 2010).

O leite humano é rico em oligossacarídeos. A adição de prebióticos em fórmulas infantis não parece prejudicial, mas as evidências de sua eficácia são insuficientes para tal recomendação (VANDERPLAS et. al., 2011).

A adição de oligossacarídeos e prebióticos específicos às fórmulas pode reduzir infecções e atopia em lactentes saudáveis. Benefícios em longo prazo dos pró e prebióticos sobre o sistema imunológico em desenvolvimento ainda precisam ser melhor estudados (VANDERPLAS et. al., 2011).

A composição da microbiota intestinal é essencial para o desenvolvimento do sistema imunológico. Estudos epidemiológicos demonstraram o fortalecimento do sistema imunológico do recém-nascido pelo leite humano e a conseqüente resistência natural às infecções comuns do trato respiratório e digestório, e prevenção de doenças alérgicas e imunológicas. No leite humano oligossacarídeos promovem microbiota intestinal com predomínio de lactobacilos e bifidobactérias (MORAIS e JACOB, 2006). A mistura de 90% de galactooligossacarídeos de cadeia curta (GOS) e 10% de fruto-

oligossacarídeos de cadeia longa (FOS) mimetiza os efeitos prebióticos do leite humano. GOS e FOS são resistentes à digestão e podem ser detectados nas fezes de lactentes amamentados ao seio. Mesmo aqueles que recebem fórmulas lácteas e suplemento com GOS / FOS têm microbiota semelhante aos amamentados ao seio (CHEN e WALKER, 2005).

Estudo randômico, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, onde foi adicionado prebióticos à fórmula láctea em prole de pais com doenças atópicas com o objetivo de reduzir a incidência de dermatite atópica. A fórmula escolhida era de proteínas do soro do leite de vaca extensamente hidrolisadas, suplementadas com 0,8g GOS/FOS por 100mL ou maltodextrina como placebo 0,8g/100mL. No período de 6 meses do estudo, 9,8% no grupo GOS/FOS desenvolveram dermatite atópica e 23,1% no grupo placebo. A suplementação com GOS/FOS resultou em aumento do número de bifidobactérias mas sem influência em lactobacilos (MORO et. al., 2006).

O efeito prebiótico e imunomodulador de GOS/FOS é comparável aos oligossacarídeos do leite humano (ROBERFROID, 2007). O aleitamento materno é a única intervenção dietética capaz de prevenir infecções e sua consequente morbi-mortalidade na infância (FIELD, 2005 e M'RABET et. al., 2008). Este papel é atribuído aos vários componentes biologicamente ativos e ao efeito prebiótico (bifidogênico) sobre a microbiota intestinal. Os oligossacarídeos do leite humano além do efeito prebiótico interagem diretamente com as células imunológicas e inibem a adesão de patógenos ao epitélio intestinal. A maior massa de tecido linfóide do organismo está no trato digestório, denominada GALT (gut-associated lymphoid tissue), interage com as bactérias intestinais selecionadas por células dendríticas e células epiteliais. A microbiota participa na indução de tolerância oral, processo dirigido a antígenos específicos, após sua ingestão, por células T regulatórias (Treg) (CHIRDO et. al., 2011).

Os mesmos grupos estudados na prevenção de dermatite atópica em crianças com história familiar de doenças atópicas, foram avaliados para ocorrência de infecções nos primeiros 6 meses de vida pela modificação da microbiota intestinal. O grupo suplementado com prebióticos teve menos

infecções em geral, menos infecções respiratórias e menos prescrições de antibióticos, particularmente entre 4 e 6 meses de idade. Observou-se aumento significativo no número de bifidobactérias no grupo que recebeu prebióticos (ARSLANOGLU et. al., 2008). Em crianças em risco de desenvolver atopia, este efeito preventivo permaneceu nos primeiros 24 meses e com redução das manifestações da dermatite atópica após os 2 anos de idade (ARSLANOGLU et. al., 2008 e PASSERON et. al., 2006). Embora não indiquem os mecanismos da prevenção de infecções estes resultados confirmam esta ação dos prebióticos (BRUZZESE et. al., 2009). A dose de 0,8g/100mL de oligossacarídeos foi testada e mostrou-se mais ativa que 0,4g/100mL na redução da consistência das fezes e aumento do pH fecal e no número de bifidobactérias (ZIEGLER et. al., 2007 e MORO et. al., 2002).

Há especulação se a mistura de oligossacarídeos possa modular o equilíbrio Th2 / Th1 suprimindo as ações relacionadas aos linfócitos Th2 e as doenças alérgicas (VOS et. al., 2007). A suplementação de fórmulas com prebióticos não altera parâmetros do desenvolvimento do sistema imunológico, verificados por imunofenotipagem de linfócitos, dosagem de imunoglobulinas séricas e produção de citocinas nos primeiros 6 meses de vida. Além disso, não foram observados efeitos secundários negativos (VOS et. al., 2007 e RAES et. al., 2010).

A prevalência de dermatite atópica aumentou nas últimas décadas (SOLÉ et. al., 2006). Uma das hipóteses para justificar este aumento foi a modificação no padrão de colonização intestinal na infância com impacto no sistema imunológico (RAES et. al., 2010).

Revisão das evidências a partir de estudos randomizados em prevenção e tratamento da dermatite atópica e alergia alimentar pelo uso de prebióticos mostrou resultados conflitantes. Apesar de pró, pré e simbióticos teoricamente serem candidatos para prevenção e tratamento da dermatite atópica, os resultados não são conclusivos para embasar a recomendação do seu uso nesta condição clínica (VAN DER Aa et. al., 2010).

Artigos relacionados ao tema e publicados nos últimos 7 anos foram selecionados para uma revisão sistemática; foi nesse período que surgiram os

estudos com a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas (LEE, SETO e BIELORY, 2008). São raros os eventos adversos da suplementação, embora tenham sido encontrados relatos de dores abdominais e diarreia quando foram utilizados simbióticos (MOURA e ROSÁRIO, 2013).

Os estudos com probióticos que têm como desfecho primário as doenças alérgicas, por sua vez, são mais numerosos. Grande parte dos estudos avalia o papel dos probióticos na prevenção de doenças alérgicas e, não, em seu tratamento (SHADID et. al., 2007). Até por esse fato mostram evidência mais robusta, especialmente na prevenção da dermatite atópica em lactentes de risco, resultado confirmado inclusive por metanálise recente (MORAIS e JACOB, 2006). Por sua vez, a utilização de prebióticos (GOS:FOS 9:1) durante o terceiro trimestre de gestação levou a aumento de bactérias bifidogênicas no trato gastrointestinal materno, mas não se observou efeito semelhante na microbiota e nem mudanças em marcadores imunológicos da criança (CUMMINGS et. al., 2010).

As descobertas da importância do desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida sobre o equilíbrio da resposta imunológica em longo prazo aumentaram de forma significativa o interesse no desenvolvimento de pesquisas para elucidar os mecanismos, componentes e nutrientes envolvidos nesse processo, destacando-se a suplementação com prebióticos e probióticos (LEE, SETO e BIELORY, 2008; MULROW, LANGHORNE e GRIMSHAL, 1997 e HIGGINS et. al., 2003).

Entretanto, trata-se, ainda, de um número limitado de estudos, com tempo de seguimento relativamente curto, em sua maioria cerca de poucos meses ou até dias. Novos trabalhos com seguimento mais longo são necessários para verificar a manutenção dos efeitos benéficos e a segurança da utilização de prebióticos. Para outras doenças alérgicas, além da dermatite atópica, ainda há poucos estudos que permitam avaliar os resultados benéficos dos prebióticos de modo consistente e preconizá-los na prática clínica (MOURA e ROSÁRIO, 2013).

Revisão dos estudos mostrou evidências de benefícios da

suplementação precoce de prebióticos na prevenção da dermatite atópica em crianças de alto risco para alergias. Em relação ao tratamento coadjuvante de dermatites atópicas moderadas ou graves mediadas por IgE com o uso de prebióticos ainda há poucas evidências disponíveis e os resultados são conflitantes. Estudos que permitam período mais prolongado de observação dos indivíduos suplementados, avaliação da segurança dos produtos e os efeitos em longo prazo também são necessários (MOURA e ROSÁRIO, 2013).

Embora haja tendência na redução das manifestações alérgicas com o uso suplementar de prebióticos, não há evidências suficientes para afirmar que esse tratamento é eficaz para a prevenção da alergia em crianças (MOURA e ROSÁRIO, 2013).

Em conclusão, a suplementação de prebióticos mimetizando o leite materno, pode reduzir a frequência de infecções e atopia em lactentes saudáveis. Benefícios em longo prazo dos prebióticos sobre o sistema imunológico em desenvolvimento ainda precisam ser melhor demonstrados (CHEN e WLAKER, 2005; VANDERPLAS et. al., 2011; ROBERFROID, 2007; CHIRDO et. al., 2011 e VAN DER Aa et. al., 2010).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randômico, duplo cego, controlado para verificar o efeito da suplementação alimentar com FOS na atenuação ou redução das manifestações alérgicas em crianças.

3.1.1 Hipótese de Estudo

Considerando a natureza relacional dos ensaios clínicos, a variável suplementação alimentar foi posicionada como variável independente e as manifestações alérgicas como variável dependente ou de desfecho. Parte-se da hipótese de que a suplementação com prebiótico diminui a frequência de alergias em crianças no seu primeiro ano de vida.

3.1.2 Intervenção

A intervenção constituiu-se na suplementação alimentar com maltodextrina (Grupo Placebo) ou FOS (Grupo de Estudo).

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no período compreendido entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 no Hospital Santa Tereza na cidade de Guarapuava e Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia do Hospital de Clínicas - UFPR.

3.3 POPULAÇÃO ALVO

Crianças nascidas no Hospital Santa Tereza na cidade de Guarapuava. Nasceram, por ano, aproximadamente 1.095 crianças na Maternidade do Hospital Santa Tereza, com média de 3 nascimentos de crianças saudáveis por dia.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A atopia é uma tendência pessoal ou familiar para manifestar reações de hipersensibilidade. Os critérios de inclusão foram crianças de mães atópicas (com respostas positivas no questionário), nascidas a termo (idade gestacional – IG – maior ou igual a 38 semanas) e sem intercorrências neonatais, cujas

mães aceitaram participar do estudo por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, após explicação verbal detalhada sobre a pesquisa, durante as últimas consultas do pré-natal.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram os seguintes: baixo peso para a idade gestacional ou de mães HIV positivas, com doenças associadas, malformação congênita, e cardiopatias diagnosticadas, filhos de mães diabéticas.

3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Cento e quinze gestantes de 1.000 que foram convidadas a participar do estudo. Foram incluídas mães atópicas, fazendo regularmente o pré-natal, com gravidez sem riscos, com exames de sangue solicitados e analisados pelo ginecologista e sem riscos para diabetes e sem HIV positivo, e que aceitaram participar da pesquisa voluntariamente.

3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

As 115 gestantes foram randomizadas para pertencer ao Grupo Placebo ou Grupo de Estudo. Foi solicitado à empresa patrocinante da suplementação que fossem elaborados sachês com placebos e prebiótico (fruto-oligossacarídeo) com a mesma aparência para manter a característica duplo cega da pesquisa. Foi seguida uma lista de números randômicos para inclusão dos indivíduos no estudo, fornecida pela empresa. Os sachês foram fornecidos gratuitamente para as mães das crianças. Foram fornecidos 180 sachês a cada criança, a partir do início do aleitamento materno não exclusivo ou a partir do momento em que a mãe não conseguisse mais amamentar, sempre estimulando e respeitando o aleitamento materno exclusivo. Cada sachê tinha 8g de FOS ou maltodextrina; eram consumidos 1 (um) sachê por dia; as mães recebiam as instruções de utilização por meio de ligações telefônicas, ou na Clínica Escola de Nutrição e/ou em suas residências. A utilização foi controlada por meio de anotações em formulários, avaliação da aceitação da criança por

contato telefônico e pessoalmente, onde eram coletados os sachês vazios e entregue o restante até próximo contato.

3.7.1 Tamanho da Amostra

As estimativas da incidência de alergia alimentar na população variam de 5 a 8% em crianças a 1,5% em adultos (SAMPSON, 1997; PLAUT, 1997); considerando que a população é finita, ou seja, a prevalência e incidência não são altas e não se conhece a população de crianças alérgicas por cálculos estatísticos foi definido por estatística que deveriam ser analisadas 92 crianças, as quais seriam divididas em dois grupos de 46 crianças. O erro de estimativa alfa adotado foi de 5% e erro beta de 20%, com intervalo de confiança de 95% e uma perda de 15%.

Em lógica indutiva amostral, deveríamos ter o mínimo de 44 indivíduos de cada grupo (FOS e Placebo) para esperar uma diferença de 20% de manifestações alérgicas nos que tomaram placebo, para 1% de manifestações alérgicas nos que tomaram FOS.

3.8 PROCEDIMENTOS

O protocolo do estudo foi aplicado e coordenado pela pesquisadora responsável. Também foram capacitados alunas voluntárias do curso de nutrição e aluno do curso de administração para a realização do trabalho.

3.8.1 Coleta de Sangue e Dados Clínicos

Foram selecionadas gestantes atópicas nas últimas consultas do pré-natal, foi aplicado o questionário validado *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) (anexo 4).

O questionário ISAAC foi aplicado, após TCLE assinado, por médico às gestantes logo antes do parto, durante as últimas consultas do pré-natal, para verificação de alergias e, em caso de mãe atópica, com o consentimento da mesma. As 3 perguntas principais consideradas foram: você ou a criança (com 1 ano de idade) teve chiado no peito (sibilos) nos últimos 12 meses?; nos últimos 12 meses você ou seu filho tiveram problemas de nariz, acompanhados

por olho lacrimejante e coceira nos olhos?; nos últimos 12 meses você/seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

A coleta de dados foi feita no Hospital Santa Tereza na cidade de Guarapuava, com a ajuda de profissionais voluntários auxiliares da pesquisa. Os auxiliares da pesquisa foram profissionais que trabalham na maternidade e no hospital e que receberam capacitação para as atividades previstas. Os mesmos receberam informações de como se desenvolveriam as atividades relacionadas à pesquisa para a realização de técnicas adequadas em cada fase da mesma.

O médico fez a punção venosa para obter o sangue da mãe e do cordão umbilical de sua respectiva criança nascida e incluída na pesquisa, no momento do parto, daquelas com preenchimento e assinatura anteriores do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Logo após a punção e coleta de 4 mL do sangue do cordão umbilical e da mãe, o mesmo foi armazenado em isopor com “gelox” e transferido para o Hemocentro de Guarapuava-PR. Após retração do coágulo, as amostras foram centrifugadas a 3500 rpm e 1 a 2 mL do soro aliquotados para congelamento e armazenados em freezer a -80°C.

Realizado coleta de sangue para verificar níveis séricos de IgE total e específicas para alérgenos do leite de vaca, clara de ovo, gramíneas, *Dermatophagoides pteronyssinus*, pêlo de cachorro, pêlo de gato, juntamente foi colhido sangue do cordão umbilical das crianças ao nascimento e das suas respectivas mães. Uma amostra de 4mL de sangue venoso periférico, para dosagens de IgE total e de anticorpos IgE específicos para os mesmos alérgenos testados nas crianças.

Alunas voluntárias treinadas, vinculadas à universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO, juntamente com a pesquisadora, fizeram os atendimentos das mães e suas respectivas crianças na Clínica Escola de Nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste. Nos casos em que as

mães não compareceram à Clínica Escola de Nutrição com suas crianças, a pesquisadora, juntamente com alunas, foram até suas residências para entrega dos suplementos, e para coleta de dados necessários.

Os sachês foram fornecidos em cálculo semestral (180), pois esperava-se que a mãe conseguisse amamentar exclusivamente seu filho durante 6 meses, sem interferências. Os sachês foram oferecidos no momento do desmame ou da impossibilidade da amamentar. Cada sachê tinha 8g de fruto-oligossacarídeo (FOS) ou maltodextrina e foi consumido 1 (um) sachê por dia. Poderia ser administrado em uma vez ou dividido em mais vezes no dia; as mães recebiam as instruções de utilização na Clínica Escola de Nutrição e/ou em suas residências por ligações telefônicas. Sua utilização foi controlada com anotações em formulários. A avaliação da aceitação da criança foi feita por contato telefônico ou pessoalmente na troca dos sachês vazios pelos cheios. O protocolo de pesquisa proposto nesse trabalho escolheu o uso deste prebiótico FOS por sua segurança em lactentes (CUNHA et. al., 2007).

As mães foram contatadas com ligações telefônicas mensais e em visitas residenciais para a estimulação do aleitamento materno exclusivo para as crianças até os seis meses de idade. As mães que deixaram de amamentar antes desse período por questões individuais foram orientadas a fazer suplementação alimentar da criança a partir desse desmame e as crianças destinadas randomicamente ao grupo de aleitamento com fórmulas e placebo ou grupo fórmulas e adição de oligossacarídeo (fruto-oligossacarídeo – SKL Pharma, Farmoquímica[®]) na dosagem de 8g/litro.

As mães e crianças foram acompanhadas com telefonemas mensais e em visitas agendadas, algumas na Clínica Escola de Nutrição e outras em suas residências. Nas visitas, foi aplicado questionário validado para identificação de doenças alérgicas nas crianças, respondidos pelas mães. Foi coletado o sangue das crianças novamente com um ano de idade para verificação de IgE total e específicas para leite, ovo, gramíneas, açúcar, cachorro, gato.

Na figura 2 apresenta-se o organograma de coleta dos dados.

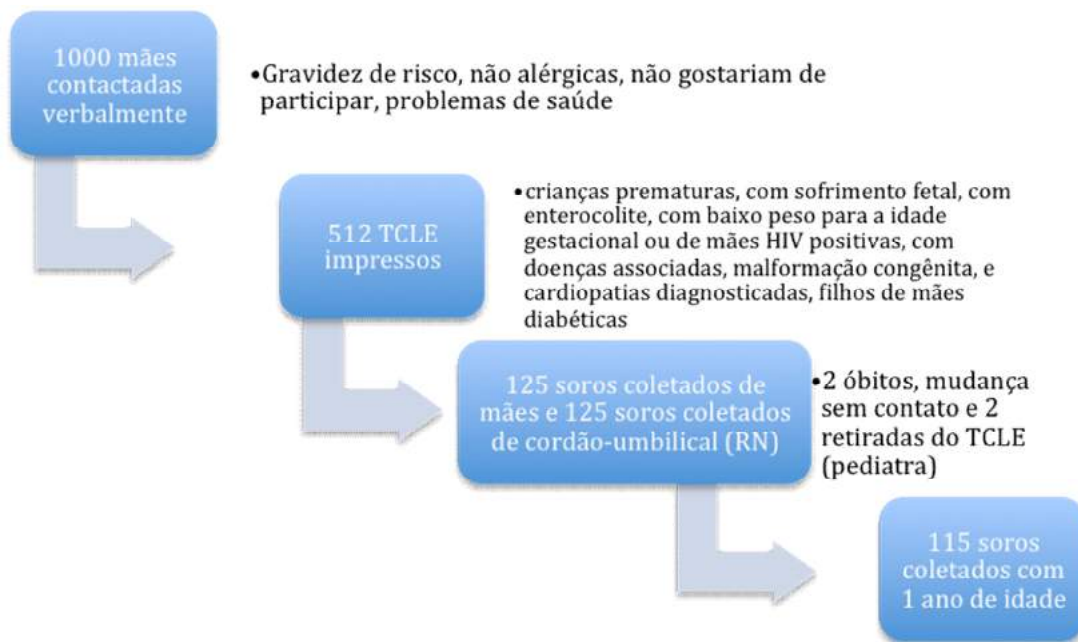


FIGURA 2 – ORGANOGrama DA COLETA DOS DADOS

FONTE: O autor (2016)

Foram contactadas verbalmente 1000 mães que aceitavam saber dos procedimentos da pesquisa e assinavam o TCLE. Depois era aplicado o questionário ISAAC e foram descartadas algumas mães que não eram alérgicas, tinham gravidez de risco, não gostariam de participar ou com problemas de saúde. Ficaram 512 TCLE, com seus questionários, preenchidos e assinados que poderiam ser utilizados, o restante foi descartado. No parto foram descartadas algumas crianças segundo os critérios de exclusão, ficando 125. Com 2 óbitos, 2 retiradas do TCLE e 6 mudanças perdendo o contato, ficaram 115.

Considerou-se IgE específica como presente, quando seus valores foram superiores a 0,70 kUA/L, IgE total superiores a 15,0 UI/mL para cordão, a 60,0 UI/mL para 1 ano de idade e superiores a 160,0 UI/mL para as mães, aumentando o rigor das análises.

3.8.2 ImmunoCAP para determinação de IgE

O ImmunoCAP IgE é um método semi-quantitativo no qual são medidos anticorpos IgE específicos contra o componente de alérgeno em unidades arbitrárias, sendo considerado o padrão-ouro para pesquisas científicas.

Os níveis séricos de IgE total e específicos para os alérgenos de *D.pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, epitélio de cão e gato foram determinados por ensaio ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific®). Este método utiliza o alérgeno covalentemente acoplado à fase sólida de celulose ImmunoCAP, havendo reação na presença anticorpo no soro testado. Assim, após a lavagem da IgE livre do soro, adiciona-se uma enzima (β -galactosidase) unida à anti-IgE específica, incubando-se o ensaio. Retira-se então a anti-IgE livre restante por meio de lavagem, acrescentando-se, na sequência, o agente que desenvolve a reação através da β -galactosidase. Ao final, é determinada a fluorescência que reflete os valores da IgE do soro testado. O método tem alta sensibilidade e especificidade (MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE IgE ESPECIFICA E TOTAL – IMMUNOCAP PHADIA® FONTE: <http://www.phadia.com> (2012)).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm desvio padrão) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas foi realizada pelos testes não paramétricos, teste t de Student, teste de Mann-Whitney, teste de Wilcoxon, Anova de Friedman e regressão logística.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste e qui-quadrado de Pearson com correção de Yates.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

3.10 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO),

ofício n.º 114/2009 – COMEP/UNICENTRO, em consonância com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Anexo 2). Todas as gestantes participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Nos termos de consentimento foram informados: o nome da pesquisa, seus objetivos, os procedimentos a que seriam submetidos, como teste cutâneo alérgico por punção e coleta de sangue; bem como seus riscos potenciais e a possibilidade de desistência da participação no estudo sem sofrer consequências.

4 RESULTADOS

Constituíram a amostra do grupo de estudo 115 crianças e suas respectivas mães. Cinquenta e sete crianças foram randomizadas para o Grupo Placebo (Maltodextrina) e cinquenta e oito para o Grupo FOS (Tabela 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS CRIANÇAS DOS GRUPOS PLACEBO E FOS

CARACTERÍSTICAS	Grupo Placebo (n = 57)	Grupo FOS (n = 58)	P
Sexo (M/F)% 59 (51,3)/56 (48,7)	27 (23,5)/30 (26,1)	32 (27,8)/26 (22,6)	0,50 ²
Peso ao nascimento (g)	3.198,9 ± 425,4	3.235,0 ± 359,3	0,62 ¹
< 2500	4 (7,0%)	2 (3,5%)	0,98 ²
≥ 2500	111 (93,0%)	113 (96,5%)	
Apgar 1 min			
< 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,85 ²
3 a 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
5 a 7	30 (52,6%)	33 (56,9%)	
> 7	27 (47,4%)	25 (43,1%)	
Apgar 5 min > 7	57 (100,0%)	58 (100,0%)	1,00 ²
Parto Cesárea	27 (47,4%)	33 (56,9%)	0,40 ²

FONTE: O autor (2015)

NOTA: ¹Teste t de Student ²Teste qui-quadrado de Pearson/Yates

Os participantes do estudo eram recém nascidos acompanhados até completarem 1 ano de idade.

As 115 mães responderam ao questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), logo antes do parto. Na Tabela 2 estão apresentadas as frequências das respostas afirmativas para cada pergunta referente à alergia. Como respostas negativas nas questões iniciais orientavam a não responder algumas das questões seguintes, as frequências não chegam a 100% quando somadas. A frequência de cada resposta foi calculada com relação ao número de questionários devolvidos corretamente

preenchidos.

TABELA 2 – FREQUÊNCIAS DAS RESPOSTAS AFIRMATIVAS DAS MÃES AO QUESTIONÁRIO ISAAC - GRUPOS PLACEBO E FOS

PERGUNTA QUESTIONÁRIO ISAAC (últimos 12 meses)	Grupo Placebo (n = 57)	Grupo FOS (n = 58)	p
Sibilância	57 (100%)	58 (100,0%)	1,00
1-3 crises	21 (36,8%)	18 (31,0%)	0,64
4-12 crises	11 (19,3%)	6 (10,3%)	0,27
> 12 crises	25 (43,9%)	34 (58,6%)	0,16
Sibilância sono	44 (77,2%)	53 (91,4%)	0,06
< 1 noite/mês	37 (64,9%)	47 (81,0%)	0,08
≥ 2 noites/mês	7 (12,3%)	6 (10,3%)	0,97
Asma	10 (17,5%)	6 (10,3%)	0,39
Rinoconjuntivite	14 (24,6%)	9 (15,5%)	0,32
Rinite	49 (86,0%)	43 (74,1%)	0,17
Manchas com coceira nas dobras	22 (38,6%)	18 (31,0%)	0,51
Eczema	11 (19,3%)	11 (19,0%)	0,84

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates

A sibilância, nos últimos 12 meses, durante o sono foi maior nas mães do grupo suplementado, aproximando-se da significância, não havendo diferença entre os grupos.

As crianças estudadas representavam grupo de risco com probabilidade maior de alergia, filhos de mães alérgicas, com um grupo homogêneo de mães.

Na Tabela 3 está apresentado o resultado do questionário ISAAC respondido pelas mães das crianças com 1 ano de idade para identificar sintomas de doenças alérgicas.

TABELA 3 – FREQUÊNCIAS DAS RESPOSTAS DAS MÃES AO QUESTIONÁRIO ISAAC REFERENTES ÀS CRIANÇAS COM 1 ANO DE IDADE - GRUPOS PLACEBO E FOS

PERGUNTA QUESTIONÁRIO ISAAC (últimos 12 meses)	Grupo Placebo (n = 57)	Grupo FOS (n = 58)	p
Sibilância	15 (26,3%)	0 (0,0%)	< 0,001
1-3 crises	5 (8,8%)	0 (0,0%)	0,06
4-12 crises	3 (5,3%)	0 (0,0%)	0,23
> 12 crises	---	---	---
Sibilância sono	4 (7,0%)	0 (0,0%)	0,12
< 1 noite/mês	4 (7,0%)	0 (0,0%)	0,12
≥ 2 noites/mês	---	---	---
Asma	5 (8,8%)	0 (0,0%)	0,06
Rinoconjuntivite	3 (5,3%)	0 (0,0%)	0,23
Rinite	8 (14,0%)	0 (0,0%)	0,009
Manchas com coceira nas dobras	4 (7,0%)	0 (0,0%)	0,12
Eczema	---	---	---

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates

A sibilância nos primeiros 12 meses foi presente em 26,3% das crianças no grupo placebo, relatado pelas mães, com diferença significativa entre os grupos placebo e FOS. Para rinite, a diferença entre os sintomas relatados também foi significativa, sendo maiores no grupo placebo.

Foram avaliadas a ocorrência de sensibilização e os níveis séricos de IgE total e específicas para leite, *D. pteronyssinus*, clara de ovo, epitélio de gato, pêlo de cão e gramíneas de 115 mães e 115 crianças ao nascimento (cordão umbilical) e com 1 ano de idade (Tabelas 4, 5 e 6).

Na Tabela 4 estão apresentados os valores de IgE, em base logarítmica, das mães e das crianças ao nascimento e com 1 ano de idade, conforme a relação dos logaritmos: 1000 para 3, 100 para 2, 10 para 1, 1 para 0, 0,1 para -1, 0,01 para -2.

TABELA 4 – VALORES DE IGE SÉRICA TOTAL (UI/mL) E ESPECÍFICAS (kUA/L) DAS MÃES, NO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL E DAS CRIANÇAS COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

IGE	GRUPO PLACEBO (n = 57)	GRUPO FOS (n = 58)	p
Mãe			
IgE (total)	2,26 (0,30 a 3,30)	2,33 (0,30 a 3,30)	0,21
Leite	---	---	---
Ácaro	0,43 (0,10 a 126,0)	3,71 (0,10-100,0)	0,02
Ovo	---	---	---
Gato	0,10 (0,10-100,0)	0,10 (0,10-100,0)	0,77
Cão	0,10 (0,10-100,0)	0,10 (0,10-100,0)	0,60
Gramínea	0,10 (0,10-100,0)	0,21 (0,10-100,0)	0,36
Cordão			
IgE (total)	2 (2 a 344)	2 (2 a 456)	0,21
Leite	0,10 (0,10 a 0,10)	0,10 (0,10 a 0,13)	0,33
Ácaro	0,10 (0,10 a 9,26)	0,10 (0,10 a 27,7)	0,34
Ovo	0,10 (0,10 a 0,13)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,87
Gato	0,10 (0,10 a 0,10)	0,10 (0,10 a 0,10)	1,00
Cão	0,10 (0,10 a 0,10)	0,10 (0,10 a 0,10)	1,00
Gramínea	0,10 (0,10 a 0,10)	0,10 (0,10 a 0,10)	1,00
1 ano de idade			
IgE (total)	2 (2 a 265)	2 (2 a 41,0)	0,39
Leite	0,10 (0,10 a 41,8)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,51
Ácaro	0,10 (0,10 a 47,3)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,33
Ovo	0,10 (0,10 a 0,80)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,87
Gato	0,10 (0,10 a 0,22)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,87
Cão	0,10 (0,10 a 6,09)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,87
Gramínea	0,10 (0,10 a 2,06)	0,10 (0,10 a 0,10)	0,87

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Valores expressos em medianas e amplitudes. Teste de Mann-Whitney; considerou-

se IgE específica como presente, quando seus valores foram superiores a 0,71 kUA/L, IgE total superiores a 15,0 UI/mL para cordão, 60,0 UI/mL para 1 ano de idade e superiores a 160,0 UI/mL para as mães.

Teste de Wilcoxon: Grupo FOS: Nascimento versus 1 ano de idade: IgE total: $p < 0,001$; IgE Ácaro: 0,007

O teste de Mann-Whitney verifica se há diferença entre o grupo placebo e o FOS e o teste de Wilcoxon para ver se tem diferença no mesmo grupo em relação ao tempo. Os valores de IgE específica para ácaros nas mães com filhos suplementados com FOS foi significativamente maior do que os valores nas mães cujos filhos receberam placebo.

Os resultados demonstraram que o grupo das mães cujos os filhos utilizaram o FOS era mais alérgico do que o grupo das mães cujas crianças utilizaram o placebo, aumentando a rigorosidade. O grupo foi selecionado por manifestações clínicas e não pela sensibilização que foi analisada depois não sendo conhecida pela pesquisadora.

Na Tabela 5 estão apresentadas as frequências de IgE total e específicas consideradas elevadas na mãe, cordão e com 1 ano de idade nos grupos Placebo e FOS.

TABELA 5 – FREQUÊNCIAS DE IGE TOTAL E ESPECÍFICAS ELEVADAS NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

IGE	GRUPO PLACEBO (n = 57)	GRUPO FOS (n = 58)	p
Mãe			
IgE (total)	30 (52,6%)	37 (63,8%)	0,30
Leite	04 (7,0%)	0 (0,0%)	0,12
Ácaro	29 (50,9%)	44 (74,1%)	0,01
Ovo	01 (1,7%)	0 (0,0%)	0,99
Gato	08 (14,0%)	11 (19,0%)	0,64
Cão	14 (24,6%)	16 (27,6%)	0,87
Gramínea	22 (38,6%)	28 (48,3%)	0,39
Ao nascimento			
IgE (total)	06 (10,5%)	07 (12,1%)	0,97
Leite	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
Ácaro	02 (3,5%)	04 (6,9%)	0,69
Ovo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
Gato	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
Cão	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
Gramínea	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
1 ano de idade			
IgE (total)	05 (8,8%)	0 (0,0%)	0,06
Leite	04 (7,0%)	0 (0,0%)	0,12
Ácaro	06 (10,5%)	0 (0,0%)	0,03
Ovo	01 (1,7%)	0 (0,0%)	0,99
Gato	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,00
Cão	01 (1,7%)	0 (0,0%)	0,99
Gramínea	01 (1,7%)	0 (0,0%)	0,99

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson; considerou-se IgE específica como presente, quando seus valores foram superiores a 0,71 kUA/L, IgE total superiores a 15,0 UI/mL para cordão, a 60,0 UI/mL para 1 ano de idade e superiores a 160,0 UI/mL para as mães, aumentando a rigorosidade as análises

Teste de McNemar: Nascimento versus 1 ano de idade: IgE total: $p < 0,001$; IgE Ácaro: 0,007

Quanto às frequências dos valores considerados elevados para as IgEs, houve diferença significativa, com valores maiores para as mães das crianças suplementadas com FOS para ácaro e valores menores nas crianças com 1 ano de idade já suplementadas com FOS para ácaro. Também ocorreram valores menores, nas crianças com 1 ano após terem sido suplementadas com FOS para as IgEs totais.

Todas as crianças são filhos de mães alérgicas, com 1 ano de idade os níveis de IgE total e específicas entre placebo e FOS não obteve diferença estatística significativa.

Na Tabela 6 estão apresentados os valores de IgE e sua associação com chiado nos últimos 12 meses, espirros e incomodos nasais com lacrimejamento (rinoconjuntivite) nos últimos 12 meses e manchas com coceira na pele nos últimos 12 meses.

TABELA 6 –RESPOSTAS AFIRMATIVAS AO ISAAC E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE TOTAL E ESPECÍFICAS NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

IgE	Placebo			FOS			p1#	p2*	p3
	Chiado#	RC*	DA	Chiado#	RC*	DA			
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)			
Mãe – Total	30 (52,6)	6 (20,0)	12 (54,5)	37 (63,8)	5 (13,5)	12 (66,7)	0,19	0,70	0,25
Leite	4 (7)	---	3 (13,6)	0 (0,0)	---	0 (0,0)	0,48	---	0,05
Ácaro	29 (50,9)	1 (12,5)	10 (45,4)	43 (74,1)	1 (11,1)	15 (83,3)	0,07	0,50	0,01
Ovo	1 (1,7)	---	---	0 (0,0)	---	---	0,48	---	---
Gato	8 (14)	---	3 (13,6)	11 (19,0)	---	7 (38,9)	0,57	---	0,61
Cão	14 (24,6)	---	6 (27,3)	16 (27,6)	---	4 (22,2)	0,80	---	0,83
Gramínea	22 (38,6)	1 (16,7)	8 (36,4)	28 (48,3)	2 (28,6)	9 (50,0)	0,27	0,87	0,34
1 ano - Total	5 (8,8)	1 (7,3)	---	0 (0,0)	---	0 (0,0)	0,10	---	0,02
Leite	4 (7)	1 (2,4)	---	0 (0,0)	---	0 (0,0)	0,48	---	0,05
Ácaro	6 (10,5)	---	---	0 (0,0)	---	---	0,02	---	---
Ovo	1 (1,7)	---	---	0 (0,0)	---	---	0,48	---	---
Gato	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cão	1 (1,7)	---	---	0 (0,0)	---	---	0,48	---	---
Gramínea	1 (1,7)	1 (2,4)	---	0 (0,0)	0 (0,0)	---	0,48	1,00	---

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Associação testada com o teste exato de Fisher para verificar diferença entre a proporção de casos classificados como positivo para cada IgE total ou específicas com chiado, rinoconjuntivite e asma nos grupos placebo e FOS; p1: diferença entre os grupos em relação ao chiado; p2: diferença entre os grupos em relação a rinoconjuntivite p3: diferença entre os grupos em relação a dermatite atópica; Chiado (asma), RC (Rinoconjuntivite, rinite), DA (dermatite atópica).

A associação foi testada com o teste exato de Fisher para verificar diferença entre a proporção de casos classificados como positivo para cada IgE total ou específicas com chiado, rinoconjuntivite e asma nos grupos placebo e FOS. No grupo placebo 52,6% das mães com chiado tinham IgE total positivo versus 63,8% no grupo FOS, sem diferença significativa para $p < 0,19$; --- indica que não houve casos.

Considerando as 3 respostas principais do questionário da pesquisa com respostas positivas associadas com as IgEs com frequências elevadas considerando-se IgE específica como presente, quando seus valores foram superiores a 0,70 kUA/L, IgE total superiores a 15,0 UI/mL para cordão, a 60,0 UI/mL para 1 ano de idade e superiores a 160,0 UI/mL para as mães, aumentando a rigorosidade das análises; com valores significativamente diferentes, houve menos coceiras (DA) para leite e mais coceiras (DA) e chiados (aproximado à significância) para açúcar nas mães com filhos suplementados com FOS e menos coceiras para IgE total, leite e açúcar e menos chiado para açúcar nas crianças com 1 ano de idade após suplementadas com FOS do que nas crianças que receberam o placebo. As variáveis independentes como suplementação (placebo ou FOS), renda (nível sócio-econômico), tempo de aleitamento materno não exclusivo (tempo de uso de fórmulas), tipos de leite utilizados (vaca ou outros), tipo de parto (cesárea ou normal), uso de medicamentos (uso de antialérgicos ou antibióticos), avaliação dos pesos das crianças e pesos das mães (avaliação antropométrica) foram analisadas por regressão logística e não houve interferência dessas variáveis nos resultados finais estatisticamente significativos. Modelos de regressão logística foram usados para ajustar os resultados para o chiado e açúcar nas mães, bem como para verificar se as outras variáveis foram dependentes de variáveis avaliadas utilizando o STATA v.9.2 (Statacorp, EUA). Resultados do valor-p (probabilidade) das regressões logísticas para a verificação da influência dos demais fatores na suplementação e resultados estatisticamente significativos do trabalho, com Intervalo de Confiança (IC) de 95% e nível de significância (α) de 0,05.

5 DISCUSSÃO

Neste ensaio controlado aleatorizado, primeiro no país e estado do Paraná, foi visto que a frequência da IgE de ácaro diminuiu significativamente quando a criança foi suplementada com fruto-oligossacarídeo. Estes resultados contrastam com alguns estudos anteriores sugerindo que os prebióticos sozinhos podem reduzir risco de eczema em crianças (MORO et. al., 2006; ARSLANOGLU et. al., 2012; GRUBER et. al., 2010 e VON BERG et. al., 2013). Também contrasta com estudo onde não encontraram nenhum efeito sobre os níveis de IgE totais ou específicos, ou uma gama de outros marcadores imunológicos em 6 meses. Encontrou-se alguns efeitos imunes positivos, no entanto, esses achados imunes devem ser interpretados com cuidado.

Este trabalho mostra a experiência de recrutamento e acompanhamento de 125 crianças nascidas entre janeiro de 2011 a dezembro de 2012 na maternidade do Hospital Santa Teresa de Guarapuava - PR. Os principais desafios enfrentados no período foram manter o acompanhamento por 1 ano, sem faltas nas avaliações clínicas programadas; tornar conhecida à equipe todos os procedimentos corretos, avaliar e coletar os exames propostos e acompanhar os casos participantes. Dos 125 pacientes recrutados, 115 puderam ter os resultados de seus acompanhamentos analisados. Violação do protocolo (critérios de exclusão), óbitos (2 casos) e perda de *follow-up* foram os motivos da redução de 8% da amostra inicial.

Há forte evidência de que as origens do risco de doença alérgica encontra-se em desenvolvimento no útero: variantes genéticas associadas a alergia, juntamente com o ambiente uterino – influenciado pelas exposições maternas e experiências – produzem diferenças fenotípicas já visíveis ao nascimento entre os que podem desenvolver doença alérgica ou não. Atualmente, os melhores preditores da asma na infância têm um grau de imprecisão, o que sugere que ainda não se identificou a gama completa de variações, exposições e efeitos de interação que explicam o risco de alergias. No entanto, apesar disso, a maior capacidade de definir a trajetória da doença nos primeiros pontos de desenvolvimento para intervenções é no início da vida, talvez ainda no útero, oferecendo maior oportunidade para prevenção primária da doença alérgica (LOCKETT et. al., 2015).

Novas evidências sugerem que, no início da vida, complexas interações ocorrem entre infecções respiratórias virais e sensibilização de aeroalérgenos em indivíduos geneticamente suscetíveis (ou seja, sobreposição de reações inflamatórias), desencadeando respostas imunes e inflamação das vias aéreas que são características de asma persistente (HOLT, 2015). Martinez sugeriu que a prevenção primária da asma pode tornar-se possível através de produtos bacterianos, como extratos de liofilizados orais de bactérias, com base em estudos em crianças criadas em fazendas, mostrando uma diminuição da prevalência de asma durante os anos escolares, que pode ser devido à ativação de células T reguladoras (MARTINEZ, 2011). Paralelamente a isto, Larsen et. al. encontraram uma resposta imune anormal à patogenicidade da bactéria que coloniza as vias respiratórias no início da vida em crianças que sofrem de asma em idade escolar, destacando o papel do início de respostas imunes (LARSEN, 2014).

O número de pesquisas sobre a utilização de prebióticos na redução de manifestações alérgicas, principalmente em crianças, vem crescendo nos últimos anos, haja vista a necessidade de amenizar os sintomas, promover protocolos de prevenção e tratamento para melhorar a qualidade de vida dessas crianças e suas famílias. Ainda assim, a diversidade de métodos e protocolos diferenciados nas pesquisas acaba diminuindo a possibilidade de extrapolação dos resultados, pois cada pesquisa deve adequar-se à sua realidade e possibilidades.

O propósito dessa pesquisa foi utilizar prebiótico em crianças até 1 ano de idade, fase ideal para intervenção para prevenção de doenças e alteração do metabolismo para que possa trazer benefícios ao longo da vida. E diante dos diversos métodos, acolheu-se o mais preciso e possível diante do tempo, custo e realidade local para que os dados pudessem, assim, mesmo na dificuldade de comparação, complementar resultados de pesquisas já realizadas.

Os profissionais da área da saúde devem constantemente buscar informações, com evidências científicas dos efeitos obtidos com a utilização de prebióticos para efetuar a prescrição desses suplementos. Nesse contexto, o comportamento crítico parece importante, pois apesar da existência de efeitos promissores, alguns carecem de estudos definitivos, o que deve impulsionar profissionais a realizar mais pesquisas. Além disso, aconselha-se verificar a relação custo-benefício na prescrição dessa suplementação em crianças, uma vez que se

promove uma aquisição das bifidobactérias remanescentes (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

Em adição, a indústria de alimentos deve ter cautela na incorporação de oligossacarídeos prebióticos em produtos alimentícios ou em fórmulas lácteas para crianças, uma vez que efeitos provenientes da sua utilização em longo prazo ainda não estão esclarecidos (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

Ao adicionar prebióticos às suas formulações, o objetivo da indústria de alimentos é tentar fazê-las parecer o máximo possível com o leite humano, de modo a atender à demanda nutricional da utilização em crianças que não recebem ou que recebem parcialmente esse alimento, fundamental para o desenvolvimento nos primeiros anos de vida. Dessa forma, modifica-se a flora intestinal e seus efeitos bacteriológicos, reproduzindo os benefícios funcionais do leite humano. Os prebióticos podem ser usados a partir do nascimento. Entretanto, são poucos os dados publicados sobre a avaliação de sua utilização em produtos alimentícios para crianças (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

Foi verificado um menor número de casos de alergias em três de quatro estudos, incluindo melhora na incidência de eczema atópico – porém a faixa etária estudada foi variável, dificultando a extrapolação dos resultados encontrados. Infecções diversas foram avaliadas em apenas um estudo, que verificou melhora; infecções respiratórias com melhora em seis (100%) dos estudos realizados, indicando que a suplementação com prebióticos parece reforçar direta ou indiretamente o sistema imunológico dos lactentes. Apesar dos resultados apresentados apontarem para efeitos de tendência benéfica nesses quadros mórbidos, mais estudos são necessários para avaliar a dimensão desses benefícios, uma vez que a suplementação possivelmente auxilia o controle de doenças e poucos estudos foram realizados com esse fim até o momento (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

Em doze (92%) dos 13 estudos que investigaram o ganho ponderal e o crescimento das crianças não constataram alterações com a utilização da suplementação. Entretanto, um deles verificou deficiência de crescimento em pré-púberes, mesmo após o término da suplementação. Tal situação indica a necessidade de novas investigações para verificar os possíveis efeitos em diversas idades em longo prazo (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

A faixa etária pesquisada e as doses administradas são muito variadas, sendo que há a indicação apenas da ausência de desconforto mediante a administração da suplementação. Dentre as quantidades toleradas e com respostas positivas à suplementação encontramos: 10g/L durante 28 dias em prematuros em nutrição enteral 0,74 e 3g durante 28 dias em lactentes amamentados com idade média de 32,5 semanas; 1,5 e 3g durante sete dias em lactentes com idade entre 2 a 6 semanas 0,2 e 0,6g/100mL em lactentes saudáveis; 0,8g/100mL durante três semanas em lactentes constipados com idade entre 3-20 semanas; 0,4g/dL durante 14 dias em prematuros saudáveis 4g/L durante 112 dias em lactentes saudáveis com idade inferior a 4 meses 0,4g/100mL durante 14 dias em neonatos saudáveis com até 14 dias de vida. Com base nestes dados, percebe-se a necessidade de elaborar e executar pesquisas que verifiquem essa tolerância em diferentes faixas etárias, em quantidades variadas do suplemento e considerando as características clínicas de saúde em que as crianças se encontram. Sem isso, não parece possível inferir definitivamente qual seria a dose segura de prebióticos a ser administrada às crianças suplementadas (MILLANI, KONSTANTYNER e TADDEI, 2009).

Moura e Rosário (2013), identificaram 8 ensaios clínicos duplo-cegos, randômicos e controlados por placebo com prebióticos e simbióticos. Destes, selecionou-se aqueles que tinham como desfecho primário doenças alérgicas e limitados a lactentes ou crianças. Observou-se que existem, nos estudos abordados, tamanhos amostrais relativamente pequenos, os quais trazem menor precisão, e conseqüentemente, intervalos de confiança com maior amplitude. Foram incluídos na revisão três trabalhos com prebióticos; todos utilizaram a mistura GOS:FOS (9:1) em fórmulas infantis em lactentes nos primeiros meses de vida. Os efeitos positivos encontrados foram que a suplementação alterou a microbiota intestinal, promovendo efeito bifidogênico, e a suplementação reduziu a incidência de doenças alérgicas (eczema atópico, broncoespasmo de repetição e urticária) nos primeiros dois anos de vida em crianças com risco para atopia. Estudos que aprofundaram o conhecimento sobre os componentes imunomoduladores do leite materno, posteriormente relacionados a benefícios na redução de doenças alérgicas, resultaram na especulação da eficácia de probióticos e prebióticos. Os ensaios clínicos procuraram avaliar de que forma a administração desses componentes, de maneira isolada ou associada, seja como medicamentos ou adicionados a alimentos,

poderia interferir em desfechos relacionados à atopia. Os oligossacarídeos são, em quantidade, o terceiro maior componente do leite humano, atrás das gorduras e lactose. O acréscimo de oligossacarídeos às fórmulas infantis promove benefícios na resposta imunológica em longo prazo, como maior produção de IgA (Imunoglobulina A) e menor incidência de doenças alérgicas. É possível detectar diversos oligossacarídeos semelhantes em fezes e urina de lactentes amamentados ao seio, o que indica que devam ter funções locais e sistêmicas (ROBERFROID, 2007). Citocinas derivadas dos linfócitos Th1, Th2 e Treg são transportadas para a circulação sistêmica via linfonodos mesentéricos, proporcionando efeitos sistêmicos de proteção (LEE, SETO e BIELORY, 2008). São raros os eventos adversos da suplementação, embora tenham sido encontrados relatos de dores abdominais e diarreia quando foram utilizados simbióticos (PASSERON et. al., 2006 e WU, LI e PENG, 2012).

No estudo aqui proposto, apenas uma mãe relatou desconforto de uma criança, fazendo a retirada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por indicação médica, não sendo o prebiótico o causador do desconforto, pois não foi utilizado, o pediatra indicou a retirada antes do uso. A mãe mostrou os sachês antes da utilização para o pediatra e ele indicou a retirada do termo.

Avaliar o estado nutricional de recém-nascidos de mães atópicas, bem como estimar a prevalência de manifestações alérgicas nessas crianças, relacionando com o estado nutricional faz-se necessário. Em estudo, concluiu-se que o tempo de aleitamento materno exclusivo é abaixo do recomendado, a maioria das crianças estava eutrófica, sendo que as manifestações alérgicas não influenciaram no estado nutricional das mesmas (MOURA et. al., 2012). Apesar do tempo de aleitamento materno exclusivo ter sido abaixo do recomendado, média de 4 meses, o início da suplementação em diferentes tempos não interfereu nos resultados. Mesmo assim, o número de sachês de FOS ou Placebo era o mesmo para todos, cada um recebeu 180 sachês logo após o desmame, justamente para que a mãe fosse estimulada a amamentar exclusivamente até o sexto mês da criança, como recomendado, e somente depois iniciasse a suplementação.

Estudo randômico acrescentou prebióticos à fórmula láctea em prole de pais com doenças atópicas para reduzir a incidência de dermatite atópica. A fórmula de

proteínas do soro do leite de vaca extensivamente hidrolisadas suplementada com 0,8g GOS/FOS por 100mL. No período de 6 meses do estudo, 9,8% no grupo GOS/FOS desenvolveram DA enquanto que 23,1% no grupo placebo iniciaram a dermatite. A suplementação com GOS/FOS resultou em aumento do número de bifidobactérias mas sem influência em lactobacilos (ARSLANOGLU et. al., 2008). Os resultados para coceira (DA) e chiado (asma), quando foi associado os resultados positivos do questionário e IgEs, foram significativamente menores para leite e açúcar nas crianças com 1 ano de idade já suplementadas no grupo FOS. Estudos de MORO e ARSLANOGLU demonstraram dados parecidos com relação à diminuição de DA em crianças, sendo acrescentado nos resultados deste estudo a diminuição da asma em crianças para leite e açúcar depois de suplementadas.

Vários estudos recentes têm impulsionado mudança de opiniões predominantes, e o valor de se evitar o alérgeno no início da vida, que era uma vez uma pedra angular de recomendações preventivas, agora é questionável. Finalmente, há intenso interesse em exposições em início de vida com micróbios que afetam o desenvolvimento de mecanismos de tolerância e de sensibilização alérgica. O crescimento das crianças em ambientes com ricas exposições microbianas está associada com menos riscos de doença alérgica. Dentro da agricultura, contato com estábulos e o consumo de leite da fazenda estão associados com resultados clínicos favoráveis. Recentemente, há dados para indicar que exposição microbiana diversificada e a colonização gastrointestinal no início da vida estão associados com um risco reduzido de doença alérgica. Desenvolvimento de forte influência da flora gastrointestinal no desenvolvimento de respostas imune sistêmicas pode ser devido a grande área de superfície do trato gastrintestinal, com densa colonização bacteriana e a grande quantidade de ambos linfóide e células mielóides e tecidos em proximidade com a mucosa intestinal. Bactérias probióticas, como lactobacilos e bifidobactérias são considerados geralmente seguros porque eles são parte da microflora gastrintestinal humana normal e têm sido utilizados extensivamente na indústria de queijo e iogurte. Mesmo assim, as complicações infecciosas são, ocasionalmente, reportadas (GERN, 2015).

Prebióticos são suplementos nutricionais designados para promover o crescimento e a função de bactérias com benéficos efeitos. Alterando a composição do microbioma gastrointestinal, prebióticos têm potencial para modificar o

desenvolvimento imunológico no início da vida. Estudo alemão que utilizou fórmula de oligossacarídeos para o primeiro ano de vida levou a redução de 44% na dermatite atópica, mas não na sensibilização alérgica. Em ratos, ácidos graxos de cadeia curta podem promover o desenvolvimento células T reguladoras e mecanismos de tolerância, e fibras e oligossacarídeos na dieta podem ser digeridos por subconjuntos de bactérias intestinais para aumentar as concentrações de ácidos de cadeia curta. Esses estudos sugerem que, para o máximo de benefícios, prebióticos podem ser administrados juntamente com probióticos com correspondente funções metabólicas para maximizar os efeitos em metabólitos com efeitos benéficos no desenvolvimento imune (GERN, 2015).

Há especulação se a mistura de oligossacarídeos possa modular o equilíbrio Th2 / Th1 suprimindo as ações relacionadas aos linfócitos Th2 e as doenças alérgicas. A suplementação de fórmulas com prebióticos não altera parâmetros do desenvolvimento do sistema imunológico, verificados por imunofenotipagem de linfócitos, dosagem de imunoglobulinas séricas e produção de citocinas nos primeiros 6 meses de vida. Além disso, não foram observados efeitos secundários negativos. O estudo serve como referência para futuras pesquisas sobre efeitos de prebióticos sobre o desenvolvimento do sistema imunológico (VOS et. al., 2007). Já no estudo de VOS, demonstravam-se os possíveis benefícios dos prebióticos na saúde e bem-estar de crianças, os quais, alguns foram demonstrados nos resultados aqui apresentados.

Os avanços são recentes na compreensão da estrutura e função da comunidade microbiana e há necessidade de melhorar o conhecimento dos mecanismos pelos quais mudanças na microbiota podem afetar vários distúrbios. Um desafio para a compreensão do impacto funcional das comunidades microbianas na saúde e a falta de facilidade é a heterogeneidade destas comunidades e o fato de que sua composição pode ser influenciada por vários fatores, incluindo genética, nutrição, tratamento com antibióticos, infecção e colonização microbiana sequencial no período neonatal. Neste contexto, prebióticos e/ou probióticos são uma estratégia para manipular a composição microbiana e resposta imune do hospedeiro (VIEIRA et. al., 2013).

No estudo de Moro et. al. (2006), ensaio prospectivo, duplo-cego, aleatorizados, controlados por placebo; 259 lactentes em risco de atopia foram matriculados. Um total de 102 crianças no grupo prebiótico e 104 crianças no grupo placebo concluíram o estudo. Oligossacarídeos podem alterar o desenvolvimento pós-natal de imune influenciando a constituição de flora bacteriana gastrointestinal. O objetivo foi investigar o efeito de uma mistura prebiótica de galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos na a incidência da dermatite atópica (AD) durante os primeiros seis meses de vida em bebês alimentados fórmulas com alto risco de atopia. Alimentação com mamadeiras foi iniciado, o lactente foi aleatoriamente para um dos dois grupos de proteínas hidrolisadas fórmula (0,8g/100 mL) prebióticos ou maltodextrina como placebo). Todos os bebês foram examinados por evidências clínicas da dermatite atópica. Em um subgrupo de 98 crianças, foi analisado a flora intestinal. Dez crianças (9,8; 95 CI 5,4 – 17,1) no grupo de intervenção e 24 lactentes (23,1; 95 CI 16,0 – 32,1) no grupo controle desenvolveram dermatite atópica. A gravidade da dermatite não foi afetada pela dieta. Embora o mecanismo deste efeito requeira mais investigação, parece provável que oligossacarídeos modulem o desenvolvimento do sistema imunológico no período pós-natal, alterando microbiota intestinal e têm um papel potencial na prevenção primária de alergia durante a infância.

Em relação ao estudo de MORO (2006), a pesquisa aqui executada, teve uma população menor, como um fator limitante, mas ainda sim englobou, diante das dificuldades financeiras, de tempo e pessoal, além dos dados clínicos, a dosagem de IgE total e 6 IgEs específicas, possibilitando uma análise de mais doenças alérgicas, não apenas Dermatite Atópica, e com um tempo de acompanhamento maior. Com relação especificamente da DA, os resultados desta pesquisa, corroboram os de MORO, visto que as manifestações de DA foram menores nas crianças com 1 ano de idade suplementadas com FOS, quando associados os resultados dos questionários e IgEs para leite e total.

Em outro estudo de Arslanoglu et. al. (2008), uma mistura de (GOS) e (FOS) foi ministrada para reduzir a incidência de dermatite atópica e episódios infecciosos durante os primeiros 6 meses de vida. Esta dupla proteção ocorreu durante o período de intervenção. No estudo teve por objetivo verificar se estes efeitos

protetores foram duradouros para além do período de intervenção. Foi feito um estudo prospectivo, randômico, duplo-cego, placebo-controle em recém-nascidos de termo saudáveis com uma história parental de atopia onde foram suplementados ou com GOS/FOS (prebiótico) (8g) ou com maltodextrina (placebo) (8g) durante os 6 primeiros meses de vida. Após este período de intervenção, o acompanhamento continuou até 2 anos de vida sendo avaliados pontos de extremidade com incidência cumulativa de manifestações alérgicas de 152 participantes, 134 crianças (68 em placebo e 66 no grupo de intervenção). Concluído o acompanhamento, durante este período, os bebês no grupo GOS/FOS tinham menor incidência de manifestações alérgicas. A incidência de dermatite atópica, sibilância recorrente e urticária alérgica foram maiores no grupo placebo (27,9; 20,6 e 10,3, respectivamente) do que no grupo de intervenção (13,6; 7,6 e 1,5) (p 0,005). Lactentes no grupo GOS/FOS tinham menos episódios de diagnóstico médico geral e infecções do trato respiratório superior (p 0,01), febre (p 0,00001) e menos prescrições antibióticas (p 0,05). O crescimento foi normal e semelhante em ambos os grupos. Quanto mais cedo acontece a intervenção dietética com oligossacarídeos prebióticos, maior o efeito protetor contra ambas as manifestações alérgicas e infecções. A proteção dupla observada dura além do período de intervenção que sugere uma imunomodulação. O efeito através da modificação da flora intestinal pode ser o principal mecanismo de ação. Como demonstrado por VOS, Arslanoglu também mostra dados que comprovam a utilização dos prebióticos para o aumento da imunidade de crianças. Os dados demonstrados por Arslanoglu também têm uma diminuição da incidência de DA e asma como no estudo aqui feito.

Em outro estudo, noventa e dois filhos (50 no grupo placebo, 42 no grupo intervenção) completaram o acompanhamento de 5 anos. Em 5 anos, a incidência cumulativa de qualquer manifestação alérgica e dermatite atópica foram significativamente menores no grupo scGOSIcFOS (30,9 e 19,1 respectivamente) comparado ao grupo placebo (66 e 38 respectivamente) (p 0,01 e 0,05). Crianças no grupo scGOSIcFOS tendem a ter uma menor incidência de rinoconjuntivite alérgica e urticária alérgica (4,8 vs 16 para ambas as manifestações, p 0,08). Não houve diferença na incidência cumulativa de sibilância recorrente. As prevalências em 5 anos, grupo de intervenção foram significativamente menor para qualquer

manifestação alérgica persistente e rinoconjuntivite (4,8 e 2,4 respectivamente) comparado com placebo (26 e 14 respectivamente) (p 0,01 e 0,05). Prevalência de dermatite atópica persistente tende a ser menor no grupo de intervenção (12, p 2,4 vs 0,09). Embora o grupo intervenção tivesse 75% de redução na prevalência de chiado persistente (4,8 vs 14), não foi mostrado nenhum significado. Oligossacarídeos prebióticos (scGOSIcFOS), quando iniciados precocemente na vida têm um efeito protetor contra as manifestações alérgicas em lactentes de alto risco. A proteção persiste além da infância até 5 anos de vida, para a dermatite atópica e rinoconjuntivite alérgica. Estudos de acompanhamento a longo prazo em populações maiores são necessários para avaliar o potencial efeito preventivo dessa mistura sobre a asma (ARSLANOGLU, 2012).

Em comparação ao estudo de Arslanoglu et. al. (2012), esta pesquisa teve uma população parecida, com um tempo de acompanhamento menor, mas com dados dos questionários e os resultados de exames de sangue com IgE total e 6 IgEs específicas. Os resultados de chiados e coceiras desta pesquisa são semelhantes aos de Arslanoglu et. al. (2008), visto que as coceiras e chiados foram menores com 1 ano de idade suplementadas com FOS, quando associados os resultados dos questionários e IgEs e resultados semelhantes quanto a DA em relação ao estudo de Arslanoglu et. al. (2008).

Em uma coorte de nascimento (fatores de risco para asma e alergia nos trópicos), analisando suas relações com chiado no peito, foram analisadas IgE total e específicas medidos por ImmunoCap em mães e crianças em quatro diferentes pontos entre 0 e 42 meses. Parasita da infecção foi avaliado por exame de fezes. Os resultados demonstraram que os níveis séricos de IgE materna total (OR: 2,43, 95 CI: 1.09 a 5,43; p 0,03) e fatores sociodemográficos foram associados com valores altos no sangue IgE total. Taxas de prevalência de sensibilização de IgE foram altas; em 3 anos de idade, eram 33,3, 18,6 e 26,5 para *B. tropicalis*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e ascaris, respectivamente. Indicadores de condições anti-higiênicas eram fatores de risco de sensibilização de ascaris em crianças. Uma fraca associação estatística entre IgE para *B. tropicalis* específicos e chiado foi encontrado (OR: 1,47 95 CI: 1,00 – 2,28, p? 0,05). Em uma comunidade socioeconomicamente desfavorecida dos trópicos, a sensibilização a alérgenos foi muito frequente no início

da vida, especialmente para *B. tropicalis*. De acordo ao esperado com a hipótese da higiene, as condições eram fatores de risco para sensibilização do alérgeno (ZAKZUK et. al., 2013).

Ao contrário do esperado, no estudo aqui proposto, fatores sociodemográficos não influenciaram com significância estatística nos resultados de IgEs e respostas positivas do questionário, talvez necessitando de uma amostra maior. Mas foi encontrada uma associação estatística significativa entre IgE para ácaro, chiado e coceira nas crianças com 1 ano de idade, confirmando os dados em que a DA e asma diminuem com a suplementação com fruto-oligossacarídeo.

A prevenção primária da dermatite atópica é difícil. O estudo de GRÜBER (2010) teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação de crianças e fórmulas de transição com prebiótico e imunomoduladores como oligossacarídeos sobre a ocorrência de dermatite atópica no primeiro ano de vida. Recém-nascidos a termo saudáveis de 5 países europeus com risco baixo para atopia foram recrutados antes da idade de 8 semanas, ou tendo começado com fórmula alimentar ou sendo amamentados exclusivamente (grupo de amamentação). Lactentes alimentados com fórmula foram randomizados para ingerir uma fórmula regular que contém uma mistura específica de oligossacarídeos neutros e derivados de pectina normal ou oligossacarídeos ácidos (grupo fórmula prebiótico), e fórmula sem oligossacarídeos (grupo fórmula controle). Um total de 414 lactentes foram randomizados para o grupo prebiótico e 416 bebês para o grupo controle. Um total de 300 crianças seguiram no grupo de amamentação exclusiva. Até o primeiro aniversário, a dermatite atópica ocorreu em menos crianças do grupo prebiótico (5,7) do que do grupo controle (9,7), de forma significativa. A incidência cumulativa de dermatite atópica no grupo prebiótico foi mais baixa que no grupo amamentação (7,3). Por meio de análise de regressão de Cox, a taxa de dermatite atópica foi significativamente menor no grupo prebiótico do que no grupo controle. O número necessário para evitar 1 caso de dermatite atópica, por suplementação de prebióticos foi 25 crianças. A suplementação com fórmula com uma mistura específica de oligossacarídeos foi eficaz como prevenção primária de dermatite atópica em crianças de baixo risco de atopia (GRÜBER, 2010).

No estudo de Grüber (2010) foi utilizado um método um pouco diferenciado com relação à suplementação, como foi feito no estudo aqui proposto, aumentando a investigação de produtos associados e isolados, trazendo dados mais específicos. A amostra de Grüber foi maior do que a utilizada neste estudo, mas somente para dermatite atópica e somente com análises clínicas, diferente deste estudo em que foram analisados dados de questionário clínico validado para asma, rinite e dermatite atópica (chiado, rinoconjuntivite e coceira) associados às análises de IgEs total e específicas para leite, ácaro, ovo, gato, cão e gramínea, aumentando a necessidade de pessoal, tempo, maior custo e maior acompanhamento da utilização do suplemento. Mesmo assim, aqui também, a suplementação com prebiótico foi eficaz como prevenção primária de dermatite atópica, mas em crianças de alto risco de atopia.

O estudo de GRÜBER tem uma amostra maior com dados mais sensíveis, somente para dermatite atópica, o que difere deste estudo que avaliou por questionário (asma, rinite e DA) e associado a análise de IgE. O estudo de GRÜBER corrobora com este estudo em relação à diminuição de DA em crianças suplementadas com prebiótico sendo a diminuição aqui no estudo de 13,6% (p 0,05) por IgE específica de leite e 10,5% (p 0,02) em IgE específica para ácaro. Já difere deste estudo, pois aqui encontramos uma diminuição para chiado na IgE específica para ácaro para DA e asma (p 0,02 e 0,01). Este trabalho, apesar da amostra ser menor, avaliou também a sensibilização a diferentes alérgenos.

O desenvolvimento da microbiota intestinal nos primeiros anos de vida é um processo dinâmico influenciado pela nutrição inicial de vida. Bactérias pioneiras colonizando o trato intestinal infantil e a diversificação progressiva de um ecossistema estável tem papel crucial no estabelecimento de interações do anfitrião-micróbio essenciais para simbiose ideal. Estes processos de colonização e simbiose podem influenciar profundamente a saúde ao longo da vida. Desenvolvimentos de métodos recentes na intervenção microbiológica permitem uma visão detalhada dos fatores envolvidos neste processo e podem elucidar seus papéis em um intestino saudável e maturação imune. Padrões podem conduzir à identificação de associações microbianas específicas envolvidas no desenvolvimento de doenças imunológicas na idade adulta, tais como asma e doenças atópicas. A nutrição

representa o papel central nos primeiros anos de vida na microbiota humana, por meio do desenvolvimento, imunidade e metabolismo, oferecendo subsídios promissores para prevenção e tratamento de tais doenças (WOPEREIS, 2014). Fornece uma visão do geral do desenvolvimento do intestinal da microbiota, sua relação bidirecional com o sistema imunológico e seu papel no impacto sobre a saúde e doença, com ênfase em alergia, no início da vida.

Em modelo multivariado, incluindo todos os preditores associados com IgE total alta de cordão umbilical na análise univariada, só a IgE total materna elevada a baratas e animal de estimação permaneceu significativamente associada com este resultado. Além disso, IgE total elevada materna em interação com sensibilização para qualquer um da recombinação não reativa cruzada para alérgenos também foi fortemente associada com IgE total alta no cordão após o ajuste para covariáveis. Não foram encontradas relações estatísticas significantes entre IgEs de mães e cordão. Alta IgE total de cordão estava inversamente associada com sibilância recorrente (aOR: 0.26, 95 CI: 0.08 a 0,88, p 0,03), após ajuste por sexo, asma materna e status socioeconômico. Havia positividade de IgEs para ácaro, gato e cão no primeiro ano de vida, corroborando com os dados significantes deste estudo para ácaro. A análise de regressão logística da relação de sensibilização para ácaro na poeira com sibilos mostrou nenhuma associação com sibilos recorrentes. A sorologia para IgEs específicas sugere que a sensibilização genuína para ácaro é comum na população iniciando nos primeiros anos de vida (ZAKZUK, 2013).

As limitações deste trabalho foram a seleção das mães participantes da pesquisa, considerando somente as que tinham sintomas de asma e ou rinite, prole de alto risco para desenvolverem alergia; não foram estudadas as crianças de “baixo” risco ou seja, sem antecedentes familiares alérgicos. Outras variáveis que poderiam interferir no resultado não foram controladas, como exposição ambiental a pólenes ou ácaros da poeira doméstica. No entanto, a randomização contorna estas interferências pois ambos os grupos de estudo estariam sujeitos à iguais condições e por regressão logística foi demonstrado que não interferiram nos resultados significativos.

Foi encontrada uma associação entre as IgEs totais elevadas e moderadas para ácaro dos cordões ao nascimento com IgEs totais positivas para ácaro, moderadas e muito altas para cão e muito altas e moderadas para gramíneas nas mães. Ou seja, 9 crianças que tiveram IgEs positivas no cordão umbilical, tinham suas respectivas mães com IgEs moderadas, muito altas ou elevadas para ácaro, cão, gato e/ou gramíneas. Uma outra criança, fora desse grupo, com IgE total elevada ao nascimento é a mesma que teve IgE elevada para ácaro com 1 ano de idade depois de ter sido suplementada com placebo.

O tempo de amamentação foi variável entre os participantes, mas através de regressão logística foi demonstrado que não interferiram nos resultados. Um viés que não pode ser controlado na avaliação final dos resultados é que todos os participantes ao assinar o termo de consentimento sabiam que faziam parte de uma pesquisa com o objetivo de verificar se a suplementação alimentar com FOS reduziria a incidência de alergia nas crianças (efeito reverso). A avaliação de níveis de IgE específica objetivamente tira a expectativa das participantes em revelar a presença de sintomas de alergia ao responderem o questionário.

Dados emergentes relacionados com comunidades bacterianas às vias aéreas superiores em lactentes e susceptibilidade a doenças graves do trato respiratório baixo fornecem pistas tentadoras relativas à função potencial destes organismos nas fases iniciais do desenvolvimento de asma, mas, neste escopo, levantam mais perguntas do que respondem. Por que isto é mais comum em crianças que posteriormente tem sensibilização de aeroalérgenos? Existe um limiar crítico de produção de IgEs específicas que deve ser ultrapassada antes da inflamação de vias aéreas desencadeada inicialmente por patógenos virais ou bacterianos? Compreensão mais profunda destas questões irá desenvolver num futuro próximo, nessa excitante área de pesquisa de asma, expansões científicas (HOLT, 2015).

6 CONCLUSÃO

O efeito da suplementação alimentar com FOS diminuiu as manifestações alérgicas em crianças no primeiro ano de vida em relação às sensibilizações de DA e asma a leite e açúcar. Os efeitos da utilização de prebiótico (oligossacarídeo) não trazem desconfortos e trazem benefícios na saúde da criança. O efeito da suplementação alimentar com FOS na atenuação ou redução de manifestações alérgicas em crianças se relacionaram positivamente com os níveis de IgE específicas para seus respectivos alérgenos. Houve relação do perfil de sensibilização alérgica com sintomas alérgicos, principalmente quanto à presença de asma, rinite e dermatite atópica, que se relacionaram de forma significativa aos níveis de IgE específica para açúcar e leite. A frequência da IgE de açúcar diminuiu significativamente quando a criança foi suplementada com fruto-oligossacarídeo.

A suplementação com FOS traz uma alternativa prática e acessível para a prevenção de manifestações alérgicas em crianças, podendo ser fornecido isoladamente ou adicionado aos alimentos industrializados para que os incômodos das reações alérgicas sejam minimizados e aumentem a qualidade de vida dessas crianças, podendo ser utilizado como um protocolo de atendimento viável na saúde pública.

REFERÊNCIAS

AGOSTONI, C., AXELSOSON, I., GOULET, O. et. al. **Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.** J Pediatr Gastroenterol Nutr; 39:465-73, 2004.

ANDERSON, J.A. **Tips when considering the diagnosis of food allergy.** Top Clin Nutr, 9:11; 1994.

ANDRYSECA, M.V.; BRAGAZZI, S.; CASSINA, C.V. et. al. **Fructooligosacáridos en el organismo.** Diaeta (B Aires); 23:25-40, 2005.

ARSLANOGLU S.; MORO G.E.; BOEHM G. **Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protect formula fed infants against infections during the first 6 months of life.** J Nutr. 2007;137:2420–4.

ARSLANOGLU, S.; MORO, G.E.; BOEHM, G. et. al. **Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life.** J Biol Regul Homeost Agents, Jul-Sep;26(3 Suppl):49-59; 2012.

ARSLANOGLU, S.; MORO, G.E.; SCHMITT, J. et.al. **Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life.** J Nutr, 138:1091-5; 2008.

BARNES, P.J. Pathophysiology of allergic inflammation. In: **Middleton's Allergy Principles and Practice.** 7a ed. St Louis: Mosby-Year Book, p. 455-72, 2009.

BOEHM, G.; JELINEK, J.; STAHL, B. et. al. **Prebiotics in infant formulas.** J Clin Gastroenterol; 38:S76-9, 2004.

BOEHM, G.; STAHL, B. **Oligosaccharides from milk.** J Nutr; 137:847S-9S, 2007.

BOUSQUET, J. KHALTAEV N., CRUZ A.A. et. al. **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008.** Allergy, v. 63 (Suppl. 86), p. 8–160, 2008.

BOUSQUET, J.; LOCKEY, R.; MALLING, H.J. et. al. **Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases.** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol, 81(5), nov 1998: 401-405.

BROZEK, J.L.; BOUSQUET, J.; BAENA-CAGNANI, C.E. et. al. **Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision.** J Allergy Clin Immunol, 126: 466–76; 2010.

BRUZZESE, E.; VOLPICELLI, M.; SQUEGLIA, V. et. al. **A formula containing galacto-and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study.** Clin Nutr 2009; 28:156- 6.

CHEHADE, M. **IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007.** Curr Opin Allergy Clin Immunol, 7:264–268; 2007.

CHEN, C.C.; WALKER, W.A. **Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states**. *Adv Pediatr*, 52:77-113; 2005.

CHIRDO, F.G.; MENÉNDEZ, A.M.; PORTELAC, M.L.P.M et.al. **Prebiotics in infant health**. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:49-55.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO, N.A. **Studying specific IgE: in vivo or in vitro**. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 37:31-5; 2009.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO, N.A.; SOLÉ, D.; Latin American ISAAC Group . **Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are from Other Parts of the World**. *Allergy Asthma Immunol Res*. Forthcoming Poted online 2011.

COPPA, G.V.; BRUNI, S.; MORELLI, L. et. al. **The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides**. *J Clin Gastroenterol*; 38:S80-3, 2004.

CRIADO, R.; WANDALSEN, N. Fatores ambientais em Alergia. In: **Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 57-64, 2008.

CUMMINGS, J.H.; ANTOINE, J.M.; AZPIROZ, F.. et. al. PASSCLAIM-gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004;43:118-73. **Rev Paul Pediatr**; 28(1):86-97. 2010.

CUNHA, L. R.; SOARES, N. F. F.; ASSIS, F. C. C. et. al. **Desenvolvimento e avaliação de embalagem ativa com incorporação de lactase**. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 27, sup. 1, p. 23-26, 2007.

DAHER, S.I.; GALVÃO, C.; ABE, A. et. al. **Diagnóstico em doenças alérgicas mediadas por IgE**. *Rev Bras Alergia Imunopatol [Internet]*. Jan-Fev. n. 1, p.7, v.32, 2009.

ELAZAB, N.; MENDY, A.; GASANA, J. et. al. **Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials**. *Pediatrics*; 2013.

ESTEVES, P.C.; ROSÁRIO, N.A.; ZAVADNIAK, A.F. **Prevalence of perennial and seasonal rhinitis in Curitiba, Brazil**. *Allergy & Clinical Immunology International*, v. 18 (Supp 2), p. 138, 2000.

ESTEVES, P.C.; TRIPPIA, S.G.; ROSÁRIO FILHO. N.A. et. al. **Validation of ISAAC questionnaire for perennial and seasonal allergic rhinitis in Curitiba**. *Revista brasileira de alergia e imunopatologia* Vol.22 - N. 4 - Jul/Ago 1999.

FIELD, C.J. **The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants**. *J Nutr*. 2005;135:1-4.

FOOKS, L.J.; GIBSON, G.R. **Probiotics and modulators of the gut flora**. *Br J Nutr*, Cambridge, v. 88, n. 1, p. S39-S49, 2002.

FRANK, R.; GREER, M.D.; SCOTT, H. et. al. and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology PEDIATRICS. **Effects of Early Nutritional**

Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. American Academy of Pediatrics, (jan); 121(1). 2008.

GERN, J.E. **Promising candidates for allergy prevention.** J Allergy Clin Immunol , Volume 136 , Issue 1 , 23 – 28; 2015.

GERRITSEN, J.; KOETER, G.H.; MONCHY, J.G.R. et. al. **Allergy in subjects with asthma from childhood to adulthood.** J Allergy Clinical Immunol, v. 85, p.116-25, 1990.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. **Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics.** J Nutr: 125: 1401–12. 1995.

GROTE, M.; FISCHER, S.; MÜLLER, W.D. et. al. **In situ localization of a high molecular weight cross- reactive allergen in pollen and plant-derived food by immunogold electron microscopy.** J Allergy Clin Immunol, 101:250. 1998.

GRÜBER, C.; VAN STUIJVENBERG, M.; MOSCA, F. et. al. **Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants.** J Allergy Clin Immunol, v. 126, n. 4, p. 791-797, 2010.

GUDIÉL-URBANO, M.; GONI, I. **Oligosacaridos de la leche humana: papel en la salud y en el desarrollo del lactante.** Arch Latinoam Nutr; 51:332-9, 2001.

HAULY, M.C.O; FUCHS, R.H.B; FERREIRA, S.H.P. Suplementação de iogurte de soja com frutooligossacarídeos: características probióticas e aceitabilidade. Revista de Nutrição. 2005, v.18. n.5.

HERNNEKENS, C.H.; BURING, J.E. **Epidemiology in Medicine.** Boston: Little, Brown and Company; 1987.

HIGGINS, J.P.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J. et. al. **Measuring inconsistency in meta-analyses.** BMJ, 2003;327(7414):557-560.

HOLT, P.G. **The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage.** J Allergy Clin Immunol, v. 136, n. 1, p. 15-22, 2015.

KATZ, Y.; RAJUAN; N.; GOLDBERG, M.R. et. al. **EARLY EXPOSURE TO COW'S MILK PROTEIN IS protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy.** J Allergy Clin Immunolo, v. 126, n. 1, p. 77-82. e1, 2010.

KUNZ, C.; RUDLOFF, S.; BAIER, W. et. al. **Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects.** Ann Rev Nutr. 2000;20:699-722.

LARSEN, J.M.; BRIX, S.; THYSEN, A.H. et. al. **Children with asthma by school age display aberrant immune responses to pathogenic airway bacteria as infants .** J Allergy Clin Immunol. 133, 1008 – 13. 2014.

LEE, J.; SETO, D.; BIELORY L. **Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis.** J Allergy Clin Immunol;121:116-21. 2008.

LIDE, D.R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics.** CRC Press, Boca Raton, USA , 74 ed. 1994.

LOCKETT, G.A.; HUOMAN, J.; HOLLOWAY, J.W. **Does allergy begin in utero?** Pediatr Allergy Immunol, 26: 394–402; 2015.

M'RABET, L.; VOS, A.P.; BOEHM, G. et. al. **Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life.** J Nutr. 2008;138:S1782–90.

MARTINEZ, F.D. **New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon.** J Allergy Clin Immunol, 128, 939 – 45; 2011.

MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE IgE ESPECÍFICA E TOTAL – IMMUNOCAP PHADIA® FONTE: <http://www.phadia.com> (2012). (02 fev. 2015).

MILLANI, E.; KONSTANTYNER, T.; TADDEI, J.A.A.C. **Efeitos da utilização de prebióticos (oligossacarídeos) na saúde da criança.** Rev. paul. pediatr., São Paulo , v. 27, n. 4, p. 436-446, Dec. 2009 .

MINIELLO, V.L.; MORO, G.E.; ARMENIO, L. **Prebiotics in infant milk formulas: new perspectives.** Acta Pediatr.2003;441:68-76.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Obesidade e desnutrição.** Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/alimentacao/documentos/obesidade_desnutricao.pdf (18 abr. 2004).

MORAIS, M.B.; JACOB, C.M. **O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica.** J Pediatr (Rio J); 82:S189-97, 2006.

MORO, G.; ARSLANOGLU, S.; STAHL, B. et. al. **A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age.** Arch Dis Child.;91:814–9. 2006.

MORO, G.; MINOLI, I.; MOSCA, M. et. al. **Dosage-related bifidogenic effects of galacto and fructooligosaccharide in formula-fed term infants.** J Pediatr Gastroenterol Nutr; 34:291-5. 2002.

MORROW, A.L.; RUIZ-PALACIOS, G.M.; JIANG, X. et. al. **Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea.** J Nutr; 135:1304-7, 2005.

MOURA, P.; ROSÁRIO, N.A. **The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment.** Immunity, Inflammation and Disease. v. 1, issue 1, p. 63-69. 2013.

MOURA, P.; ROSÁRIO, N.A. **Uso e prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento de doenças imuno-alérgicas.** Higiene Alimentar, v. 29, p.17-19, 2015.

MOURA, P.; ROSÁRIO, N.A. **Utilização dos prebióticos em fórmulas infantis.** Nutrição e Pediatria, ano III, n. 1, p. 4-6, 2012.

MOURA, P.; ROSÁRIO, N.A.; MELHEM, A.R.F. et. al. Manifestações alérgicas e sua relação com a alteração do estado nutricional em recém-nascidos. CD de anais, trabalho científico. Rio de Janeiro: **World Nutrition**, 2012.

MULROW, C.; LANGHORNE, P.; GRIMSHAW, J. **Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews.** Ann Intern Med, 1997;127:989-995.

NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D.; JACOB, C.A. et. al. **Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project - PROAL.** Jornal de Pediatria (Rio J), v. 80, p. 203-10, 2004.

NÓBREGA, F.J.; TRABULSI, L.R.; KELLER R. et. al. **Efeitos do prebiótico (oligossacarídeo) em leite em pó modificado na flora intestinal: comparação com leite em pó modificado sem prebiótico em estudo duplo-cego.** Rev Paul Pediatr; 22:205-11, 2004.

PASSERON, T.; LACOUR, J.P.; FONTAS, E. et. al. **Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years.** Allergy: 61: 431–7. 2006.

PASTORINO, A.C. **Estudo da prevalências de asma e doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição a fatores de risco em escolares de 13-14 anos na região oeste da cidade de São Paulo.** Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo: 2005.

PEREIRA, A.C.S.; MOURA, S.M.; CONSTANT, P.B.L. **Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos.** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 29, n. 2, p. 189-200, jul./dez. 2008.

PLAUT, M.D. **Workshop synopses: New directions in food allergy research.** J Allergy Clin Immunol;100:7. 1997.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R.; AURA, A.M.; OKSMANCALEDENTY, K.M. et. al. **Development of functional ingredients for gut health.** Trends Food Sci. Technol., Amsterdam, v.13, p.3-11, 2002.

RAES, M.; SCHOLTENS, P.A.M.J.; ALLIET, P.H. et. al. **Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics.** Pediatr Allergy Immunol: 21: 377–85. 2010.

ROBERFROID, M. **Prebiotics: the concept revisited.** J Nutr 2007; 137(3 Suppl 2):830S-837S.

ROBERFROID, M.R. **Prebiotics: the concept revisited.** J Nutr, Bethesda, v. 137, n. March, p. 830S-837S, 2007.

ROSARIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; SOLE, D.; CONDINO-NETO, A. et. al. **Pediatric allergy and immunology in Brazil**. *Pediatr Allergy Immunol*;24:402-9. 2013.

RUPÉREZ, P. **Bifidogenic oligosaccharides**. *Food Science and Technology International*, Thousand Oaks, v. 4, n. 4, p. 237-243, 1998.

SALGADO, J.M. **Impacto dos alimentos funcionais para a saúde**. *Nutrição em Pauta*. 2001; 48:10-7.

SAMPSON, H.A. **Food Allergy: accurately identifying clinical reactivity**. *J Allergy Clin Immunol*;111:540-547. 2003.

SAMPSON, H.A.; HO, D.G. **Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents**. *J Allergy Clin Immunol*;100(4):444. 1997.

SHADID, R.; HAARMAN, M.; KNOL, J. et. al. **Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity - a randomized, double-blind, placebo-controlled study**. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1426-37.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. **Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007**. *Rev. bras. alerg. imunopatol*; 31(2). 2008.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C. et. al. ISAAC-Grupo Brasileiro. **Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Fase 3**. *J Pediatr*. 2006; 82:341-6.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN et. al. **Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status?** Brazilian ISAAC's Group. *J Asthma*. v. 45, n. 1, p.19-25, 2008.

SOLÉ, D.; MALLOL, J.; CAMELO-NUNES, I.C. et. al. **Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three**. Latin American ISAAC Study Group. *Pediatr Allergy Immunol*. v. 21, n. 2, p. 127-36, 2010.

SOUZA, F.S.; COCCO, R.R.; SARNI, R.O.S. et. al. **Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas**. *Revista Paulista de Pediatria [Internet]*. 2010 Mar;28(1):86–97.

SOUZA, C.C.T. **Padrão de alérgenos inaláveis na poeira domiciliar de pacientes atópicos em Curitiba**. (Tese de doutorado). Curitiba (Paraná): Universidade Federal do Paraná, 2013.

STAM, J.; VAN STUIJVENBERG, M.; GARSSSEN, J. et. al. **Mixture of three prebiotics does not affect vaccine specific antibody responses in healthy term**

infants in the first year of life. *Vaccine*;29:7766-72. 2011.

TAYLOR, S.L.; HEFLE, S.L.; MUNOZ, F.A. **Food allergies and avoidance diets.** *Nutr Today*; 34(1):15. 1999.

VAN DER Aa, L.B.; HEYMANS, H.S.; VAN AALDEREN, W.M.; SPRIKKELMAN, A.B. **Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence.** *Pediatr Allergy Immunol*: 21: 355–67. 2010.

VAN REE, R. **Indoor allergens: Relevance of major allergen measurements and standardization.** *J Allergy Clin Immunol*, v.119, p. 270-7, 2007.

VANDENPLAS, Y.; VEEREMAN-WAUTERS, G.; DE GREEF, E. et. al. **Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children.** *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:292-300.

VIEIRA, A.T.; TEIXEIRA, M.M.; MARTINS, F.S. **The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity.** *Front Immunol*. 4:445. 2013.

VON BERG, A.; FILIPIAK-PITTROFF, B.; KRAMER, U. et. al. **Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study.** *J Allergy Clin Immunol*, 131(6):1565-73.e5, 2013.

VOS, A.P.; M'RABET, L.; STAHL, B. et. al. **Immune modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates.** *Crit Rev Immunol*;27:97–140. 2007.

WALLACH, J. **Interpretações de exames laboratoriais.** 7.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

WENDELL, A.L.; ROSÁRIO, N.; LEITE, N. **III Consenso Brasileiro sobre Rinites.** *Braz J Otorhinolaringol*;75:6-51. 2012.

WILLIAM, H.C.; GRINDLAY, D.J. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 2. **Disease prevention and treatment.** *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:223-7.

WOPEREIS, H.; OOZEER, R.; KNIPPING, K. et. al. **The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis.** *Pediatr Allergy Immunol*: 25: 428–438. 2014.

WU, K-G.; LI, T-H.; PENG, H-J. **Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety.** *The British journal of dermatology [Internet]*. ;1661:129–36. 2012.

YASUDA, A.; INOUE, K.I.; SANBONGI, C. et. al. **Dietary supplementation with fructooligosaccharides attenuates airway inflammation related to house dust mite allergen in mice.** *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 ;23:727-35.

ZAKZUK, J.; ACEVEDO, N.; CIFUENTES, L. et. al. **Early life IgE responses in children living in the tropics: A prospective analysis.** *Pediatr Allergy Immunol:* 24: 788–797. 2013.

ZIEGLER, E.; VANDERHOOF, J.A.; PESTCHOW B. et. al. **Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infant.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:359-64.

ZIEGLER, R.S.; HELLER, S.; MELLON, M.H. **Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study.** *J Allergy Clin Immunol;* 84(1):72. 1989.

ZUCCOTTI, G.; MENEGHIN, F.; ACETI, A. et. al. **Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis.** *Allergy;* 70: 1356–1371. 2015.

ANEXOS

ANEXO 1– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PROGRAMA DE DOUTORADO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE – INFLAMAÇÃO ALÉRGICA

TELEFONES: (41) 3360-7938

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA, nutricionista e aluna do curso de pós-graduação da Universidade Federal do Paraná, nível Doutorado, sob orientação do Professor Dr. Nelson Rosário Filho, estou desenvolvendo pesquisa intitulada **“Relação entre suplementação alimentar e alergias em recém-nascidos”**.

O objetivo da pesquisa é Avaliar a relação da suplementação com a incidência de manifestações de alergias em recém-nascidos. Além disso, pretendo descrever e estimar a prevalência de alergias ao nascimento, com um ano de idade. A coleta de dados será desenvolvida no hospital, durante os atendimentos habituais, e em local próprio para a aplicação de questionários semestrais. Nessa oportunidade, será realizada a tomada de dados individualmente e confirmados seus nomes completos e datas de nascimento, cuja duração média prevista para a tomada de dados é de 15 minutos por pessoa. Também será coletado o sangue durante o pré-natal, do cordão umbilical e com um ano do bebê, sem trazer nenhum risco ou custo. Você receberá ligações mensais para acompanhamento do aleitamento materno e orientações. Aconselha-se o aleitamento exclusivo durante os primeiros seis meses após o parto, após o desmame completo ou parcial, com a introdução de novos alimentos, forneceremos sachês, após a aplicação dos questionários, de um tipo de açúcar para que introduzam na alimentação de seus filhos, conforme futura orientação profissional. Não há riscos na participação da pesquisa, o único desconforto possível será com a agulha para a coleta de sangue, que será juntamente com seu pré-natal e no seu filho quando estiver com um ano de idade; a amostra de sangue será descartada após sua utilização para a análise. A coleta de sangue será realizada no braço das gestantes e lactentes e no cordão umbilical a ser descartado no recém-nascido; a mãe não deve permitir a mudança para evitar qualquer risco não previsto na pesquisa; é um procedimento invasivo e doloroso e será punccionado apenas uma vez nas gestantes e lactentes, nos recém-nascidos não haverá punção.

O produto a ser ingerido não oferece riscos na sua utilização, promovendo, em alguns casos, somente uma fermentação e possível desconforto intestinal, como qualquer outro açúcar. Espera-se que, com esse procedimento, os casos de manifestações de alergias, tão incômodas em seus filhos, sejam diminuídos. Os procedimentos serão realizados por mim, Priscilla Negrão de Moura ((42) 9976-4908) ou pelo médico voluntário da pesquisa que lhe atender. A recusa em participar desse trabalho não implicará no desligamento da criança aos seus atendimentos no hospital, postos de saúde ou qualquer outra penalidade. Salienta-se que os resultados coletados irão compor um banco de dados para outras pesquisas.

Eu, _____, RG n.º _____, abaixo assinado, responsável pela criança _____, confirmo ter recebido e entendido as informações sobre a pesquisa a ser desenvolvida, e ciente dos direitos abaixo relacionados, autorizo minha e a participação da criança da qual sou responsável e cedo, também, os direitos do levantamento de dados para serem divulgados em eventos científicos e periódicos.

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e a criança deixar de participar do estudo, sem que isso traga qualquer prejuízo para ela.
3. A segurança de que será preservada a identidade do entrevistado e a privacidade das informações.
4. A garantia da não ocorrência de qualquer tipo de ônus para a criança e para mim (por ex: riscos, desconfortos ou gastos de qualquer natureza).
5. A garantia de seguir todas as exigências que constam na resolução n.º 196, de 10 de outubro de 1996, que regulamenta o desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos e prevendo que todo indivíduo menor de idade deve possuir um termo de consentimento de seu representante legal, para participar como sujeito da pesquisa e o compromisso de me valer da legislação em caso de dano.

Mãe da criança

Priscilla Negrão de Moura

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS – UNICENTRO



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Reconhecida pelo Decreto Estadual nº 3.444, de 8 de agosto de 1997

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COMEP/UNICENTRO

Ofício nº 114/2009 - COMEP/UNICENTRO

Guarapuava, 15 de junho de 2009.

Senhora Professora

Comunicamos que o projeto de pesquisa intitulado “Relação entre suplementação alimentar e alergias em recém-nascidos”, protocolado sob o nº 04293/2009 foi analisado e considerado **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em reunião extraordinária do dia 03 de junho de 2009.

Em atendimento à Resolução 196/96 do CNS, deverá ser encaminhado ao COMEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Pesquisadora: Priscilla Negrão de Moura

Atenciosamente,



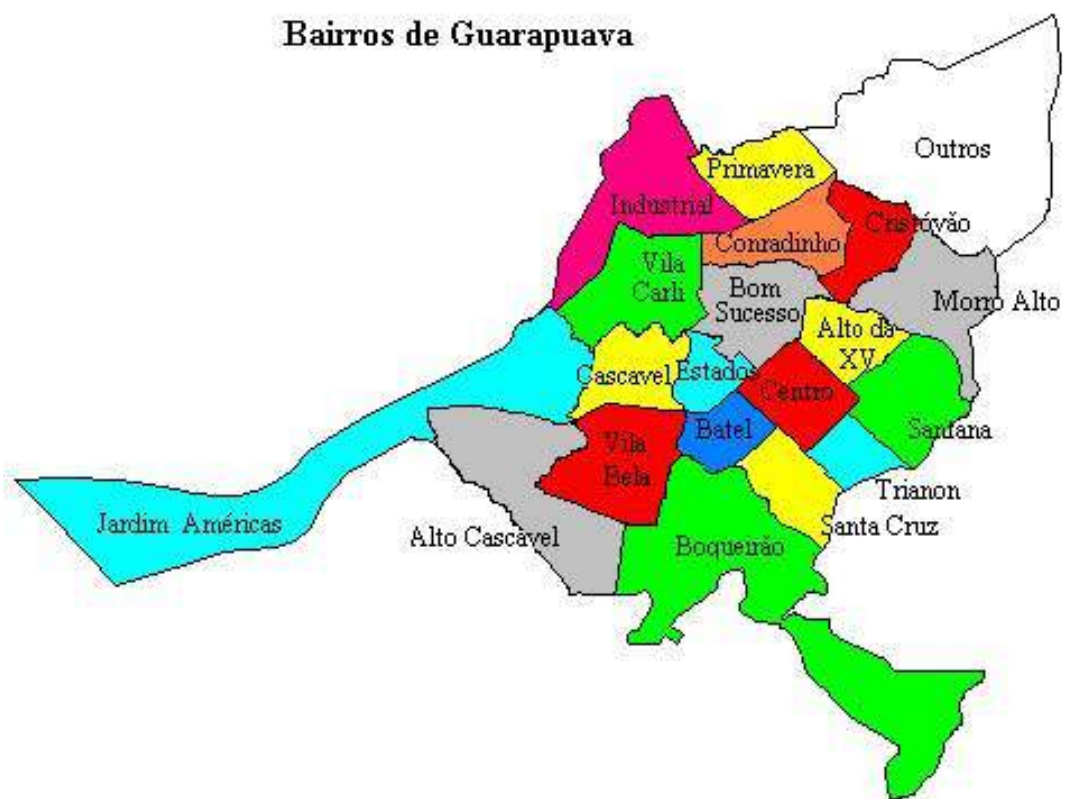
Prof. Ms. Jefferson Olivatto da Silva
Presidente do COMEP/UNICENTRO.

À Senhora
Profa. Priscilla Negrão de Moura
Departamento de Nutrição - DENU/T/G
UNICENTRO.

Home Page: <http://www.unicentro.br>

Campus Santa Cruz: Rua Pres. Zacarias 875 - Cx. Postal 3010 - Fone: (42) 3621-1000 - FAX: (42) 3621-1090 - CEP 85.015-430 - GUARAPUAVA - PR
Campus CEDETEG: Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 - Fone/FAX: (42) 3629-8100 - CEP 85.040-080 - GUARAPUAVA - PR
Campus de Irati: PR 153 - Km 07 - Riozinho - Cx. Postal, 21 - Fone: (42) 3421-3000 - FAX: (42) 3421-3067 - CEP 84.500-000 - IRATI - PR

ANEXO 3 - FIGURA DA DISTRIBUIÇÃO DOS BAIRROS DE GUARAPUAVA VISITADOS



FONTE: INTERNET (2014)

ANEXO 4 – MODELO DO QUESTIONÁRIO ISAAC UTILIZADO

Preencha o espaço indicado. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Local: Hospital Santa Teresa de Guarapuava _____

Data de hoje: ___/___/___ Hora: ___h___ Tel. Residencial: (___) _____ Tel. celular: (___) _____ Outro Telefone para contato: (___) _____ Tel. Comercial: (___) _____ Endereço: _____

Seu nome: _____

Sua idade: _____ Data do Nascimento: ___/___/___

Nome do Pediatra: _____

Nome do Obstetra: _____

Sexo: (x) Feminino Coleta de sangue (2 amostras): () mãe () cordão

(Assinale todas as suas respostas até o final do questionário)

QUESTIONÁRIO 1

- 1) Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não

Se você respondeu não, passe para a questão número 6.

- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não

- 3) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?
Nenhuma crise ()

1 a 3 crises ()

4 a 12 crises ()

Mais de 12 crises ()

- 4) Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?
Nunca acordou com chiado ()

Menos de 1 noite por semana ()

Uma ou mais noites por semana ()

- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?
() Sim () Não

- 6) Alguma vez na vida você já teve asma?
() Sim () Não

- 7) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?
() Sim () Não

- 8) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
() Sim () Não

QUESTIONÁRIO 2

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado.

- 1) Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?
() Sim () Não

Se a resposta foi não, passe para a questão 6.

- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?
() Sim () Não

- 3) Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?
() Sim () Não

- 4) Em qual dos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu).
() Janeiro () Maio () Setembro

() Fevereiro () Junho () Outubro

() Março () Julho () Novembro

() Abril () Agosto () Dezembro

- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?
Nada ()

Um pouco ()

Moderado ()

Muito ()

- 6) Alguma vez na vida você já teve rinite?
() Sim () Não

QUESTIONÁRIO 3

- 1) Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?
() Sim () Não

Se a resposta foi não, passe para a questão 6.

- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele?
() Sim () Não

- 3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás do joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?
() Sim () Não

- 4) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?
() Sim () Não

- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado á noite por causa dessa coceira da pele?
Nunca nos últimos 12 meses ()

Menos de 1 noite por semana ()

Uma ou mais noites por semana ()

- 6) Alguma vez na vida você já teve eczema?
() Sim () Não

QUESTIONÁRIO 4

- 1) Você alguma vez teve problemas com espirros, corrimento de nariz ou nariz trancado sem estar com gripe ou resfriado?
() Sim () Não

Se você respondeu Não na pergunta 1, vá para a pergunta 6.

- 2) Nos últimos 12 meses você teve problema de espirros, corrimento de nariz ou nariz trancado sem estar com gripe ou resfriado?
() Sim () Não

Se você respondeu Não na pergunta 2, vá para a pergunta 6.

- 3) Nos últimos 12 meses você teve problemas de nariz, acompanhados por olho lacrimejante e coceira nos olhos?
() Sim () Não

- 4) Nos últimos 12 meses você teve problemas de nariz em quais meses: (pode marcar mais de um)

() Janeiro () Maio () Setembro

() Fevereiro () Junho () Outubro

() Março () Julho () Novembro

() Abril () Agosto () Dezembro

- 5) Nos últimos 12 meses quanto o problema de nariz interferiu nas suas atividades diárias?
() Em nada () Um pouco () Moderadamente () Muito

- 6) Você já teve rinite alérgica?
() Sim () Não

- 7) Você alguma vez teve alergia do pólen na primavera?
() Sim () Não

ANEXO 5 – TABELA DE INTERVALOS E NÍVEIS DE ALÉRGENOS DOS RESULTADOS DAS IgEs ESPECÍFICAS (kUA/L)

Classe	Intervalo	Nível de Alérgeno
Classe 0	Inferior a 0,35	Indetectável
Classe 1	0,35 a 0,70	Muito baixo
Classe 2	0,71 a 3,50	Baixo
Classe 3	3,51 a 17,50	Moderado
Classe 4	17,51 a 50,00	Elevado
Classe 5	50,01 a 100,00	Muito alto
Classe 6	Superior a 100,00	Muito alto

ANEXO 6 – TABELA DE INTERVALOS E NÍVEIS DE ALÉRGENOS DOS RESULTADOS DAS IgEs TOTAIS (UI/mL)

Classe	Intervalo	Nível de Alérgeno
Até 1 ano	<15,0	Normal
1 a 5 anos	<60,0	Normal
6 a 9 anos	<98,0	Normal
10 a 15 anos	<200,0	Normal
>15 anos	<160,0	Normal

ANEXO 7 – TABELA DE CRUZAMENTO DE DADOS DOS INDIVÍDUOS SEGUNDO VALORES E CLASSIFICAÇÃO DAS IgEs

Termo	RN IMUNOGLOBULINA E - IgE	RN Classificação IgE	RN IgE ESPECÍFICO (D1) - Ácaros - D. pteronysinus	RN Classificação D1	1 ano IgE ESPECÍFICO (D1) - Ácaros - D. pteronysinus	1 ano Classificação D1	Mãe IMUNOGLOBULINA E - IgE	Mãe Classificação IgE	Mãe IgE ESPECÍFICO (D1) - Ácaros - D. pteronysinus	Mãe Classificação D1	Mãe IgE ESPECÍFICO (E1) - Epitélios - Caspa e pelo de gato	Mãe Classificação E1	Mãe IgE ESPECÍFICO (E5) - Epitélios - Casca e pelo de cão	Mãe Classificação E5	Mãe IgE PAINEL (GX2) - Gramíneas	Mãe Classificação GX2	Suplementação
3	27,7	Elevado			13,7	Moderado											M
13	456	Elevado	27,7	Elevado													F
19	22,6	Elevado													14,3	Moderado	F
27	51,9	Elevado	9,15	Moderado			417	Elevado									F
36	72,6	Elevado					1890	Elevado									F
101a	41,9	Elevado	5,1	Moderado			1853	Elevado	1,4	Baixo			3,66	Moderado	32	Elevado	F
115	39,9	Elevado					361	Elevado	5	Moderado					87,2	Muito alto	M
144	19	Elevado															F
147			1,02	Baixo													F
156	15,1	Elevado					456	Elevado					100	Muito alto			M
161	344	Elevado	9,26	Moderado													M
163	19,2	Elevado					591	Elevado									M
8C	157	Elevado					187	Elevado	63,9	Muito alto	100	Muito alto			14,3	Moderado	M
ETD	188	Elevado					320	Elevado	84,2	Muito alto					100	Muito alto	F
ZB5	61,7	Elevado					355	Elevado	39	Elevado					100	Muito alto	F

GRÁFICOS

O Gráfico 1 ilustra a distribuição e medianas da IgE na mãe, cordão e com 1 ano de idade. Não se observou diferença na concentração sérica entre os grupos placebo e FOS.

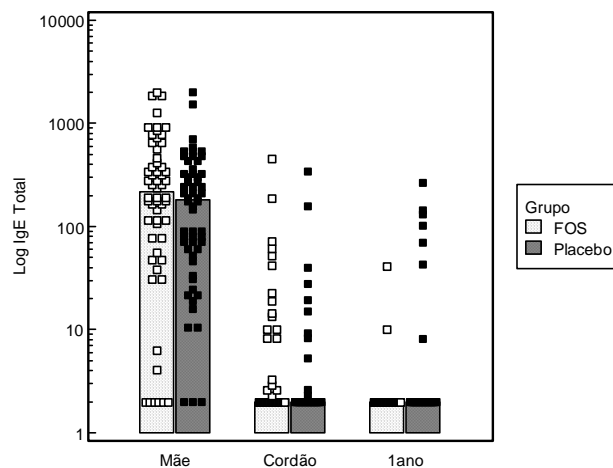


GRÁFICO 1 – IGE TOTAL NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,21$; cordão: $p = 0,21$; 1 ano: $p = 0,39$

Não se observou, igualmente, diferença na concentração sérica da IgE específica para o leite de vaca entre os grupos (Gráfico 2).

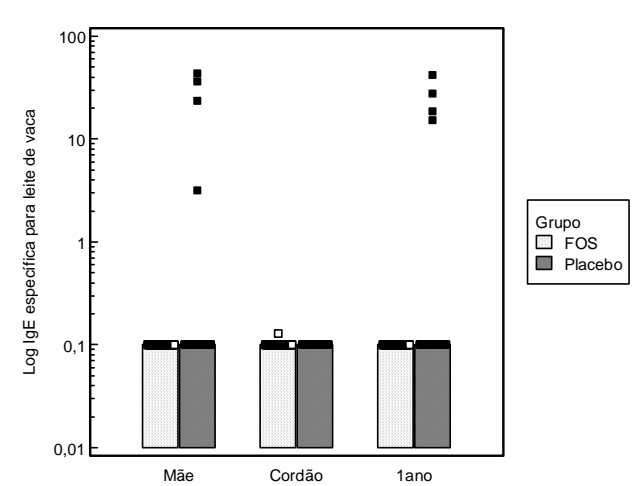


GRÁFICO 2 – IGE ESPECÍFICA PARA LEITE DE VACA NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

A: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,51$; cordão: $p = 0,87$; 1 ano: $p = 0,51$

Para o Dermatophagoides Pteronyssinus observou-se mediana de IgE maior entre as mães do grupo FOS (Gráfico 3).

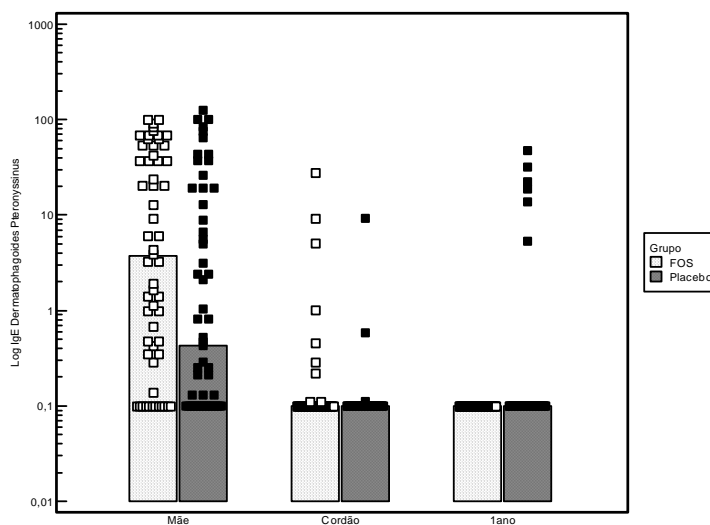


GRÁFICO 3 – IGE ESPECÍFICA PARA DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,02$; cordão: $p = 0,34$; 1 ano: $p = 0,33$

Para a IgE específica da clara de ovo as medianas foram iguais entre os grupos na mãe, cordão e com 1 ano de idade (Gráfico 4).

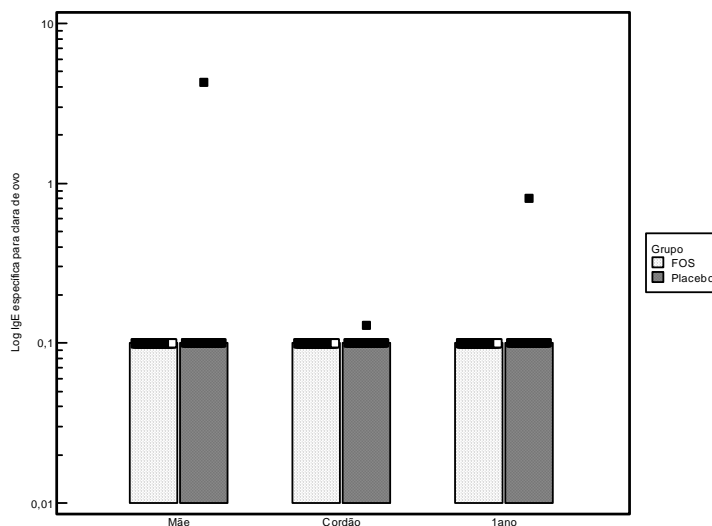


GRÁFICO 4 – IGE ESPECÍFICA PARA CLARA DE OVO NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,87$; cordão: $p = 0,87$; 1 ano: $p = 0,87$

Para a IgE específica de pelo de gato não se observou diferença entre os grupos (Gráfico 5).

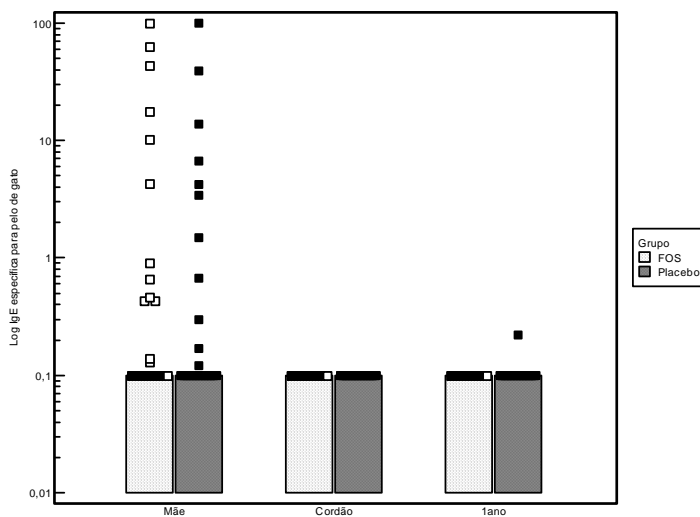


GRÁFICO 5 – IGE ESPECÍFICA PARA PELO DE GATO NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,77$; cordão: $p = 1,00$; 1 ano: $p = 0,87$

O mesmo de observou para a IgE específica de pelo de cão (Gráfico 6).

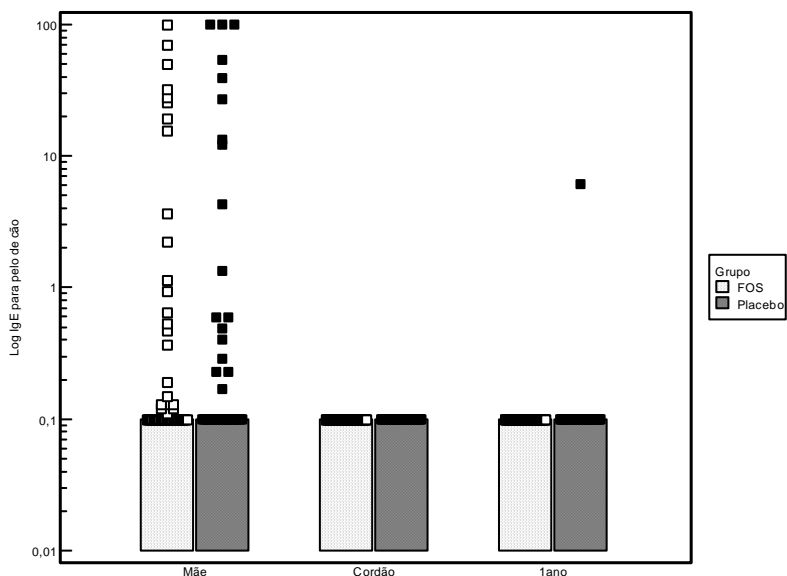


GRÁFICO 6 – IGE ESPECÍFICA PARA PELO DE CÃO NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO

DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,60$; cordão: $p = 1,00$; 1 ano: $p = 0,87$

Para IgE específica para gramínea também não se observou diferença entre os grupos (Gráfico 7).

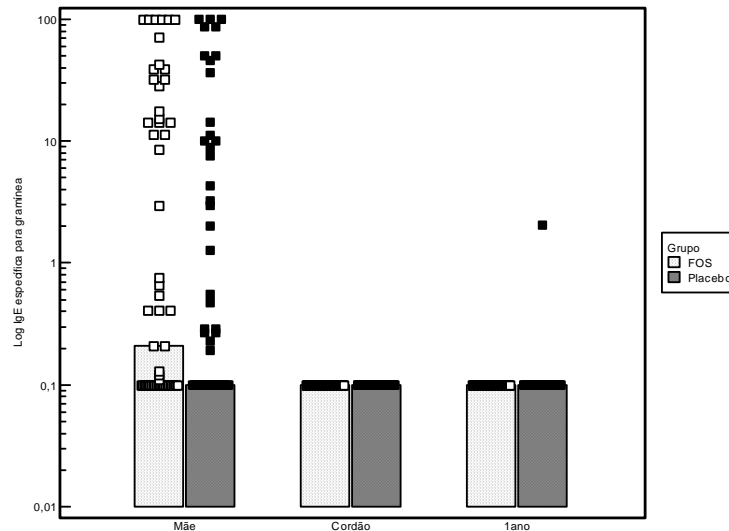


GRÁFICO 7 – IGE ESPECÍFICA PARA GRAMÍNEA NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NOS GRUPOS PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Teste de Mann-Whitney: mãe: $p = 0,36$; cordão: $p = 1,00$; 1 ano: $p = 0,87$

O Gráfico 8 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE total nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 5 crianças do grupo Placebo apresentaram IgE total elevada, no grupo FOS 2 delas. No grupo placebo em 3 casos na mãe e no cordão havia IgE aumentada, mas na criança não. No grupo FOS o mesmo foi visto em 4 casos.

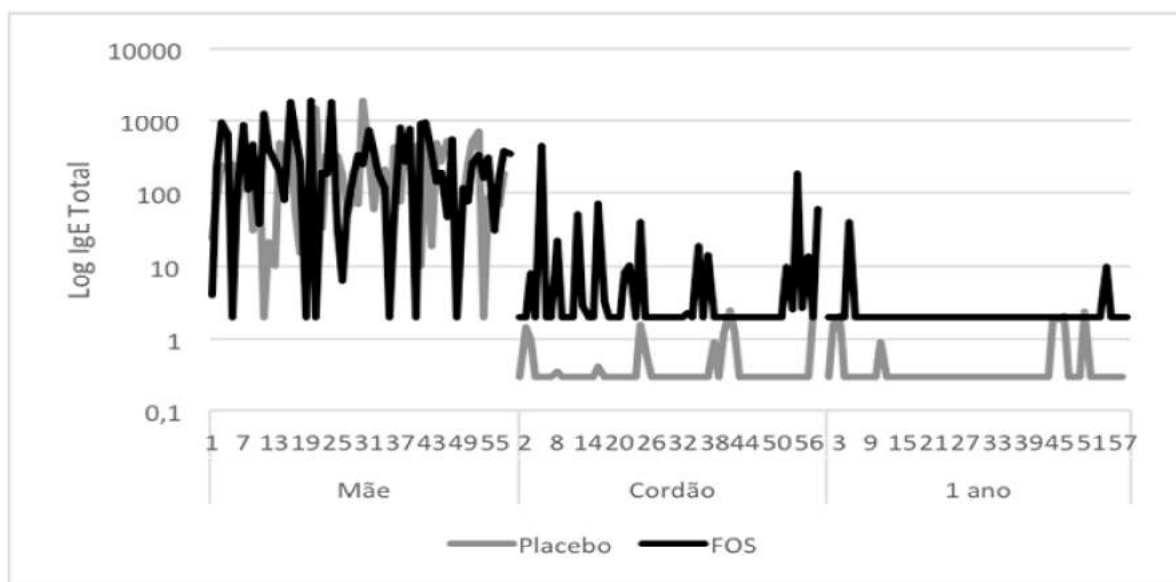


GRÁFICO 8 – IGE TOTAL NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 9 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para leite de vaca nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 4 crianças do grupo Placebo apresentaram IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 4 mães tinham IgE para leite aumentada, mas nenhum deles no cordão e nas crianças as 4 com IgE elevada. No grupo FOS, todos com IgE baixa.

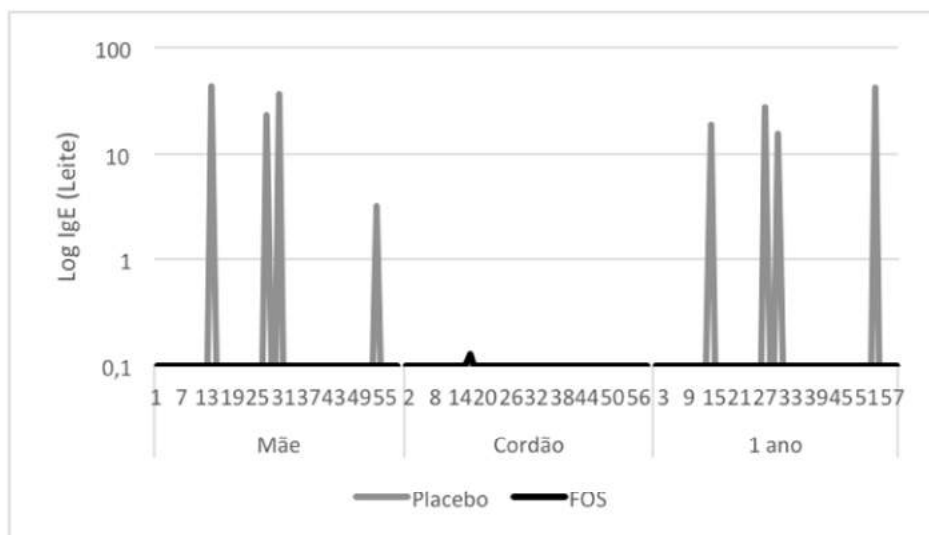


GRÁFICO 9 – IGE ESPECÍFICA PARA LEITE DE VACA NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 10 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para *Dermatophagoides Pteronyssinus* nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 6 crianças do grupo Placebo apresentaram IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 1 mãe com IgE positiva e também no cordão, mas na criança não. No grupo FOS, 3.

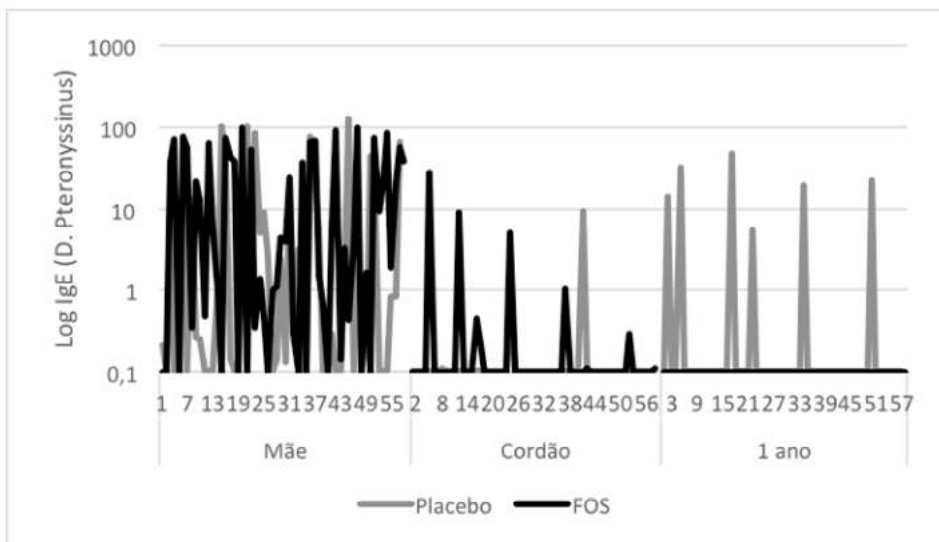


GRÁFICO 10 – IGE ESPECÍFICA PARA DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 11 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para clara de ovo nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 1 criança do grupo Placebo apresentou IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 1 mãe com IgE positiva, negativa no cordão e depois positiva na criança.

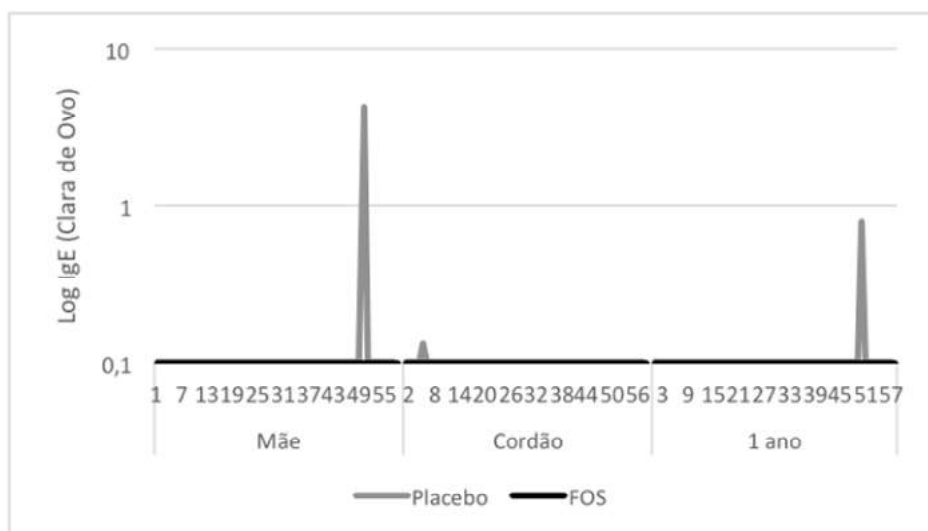


GRÁFICO 11 – IGE ESPECÍFICA PARA CLARA DE OVO NA MÃE, CORDÃO E COM

1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 12 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para pelo de gato nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 1 criança do grupo Placebo apresentou IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 8 mães com IgE positiva, mas negativa no cordão e com 1 ano. No grupo FOS, 11.

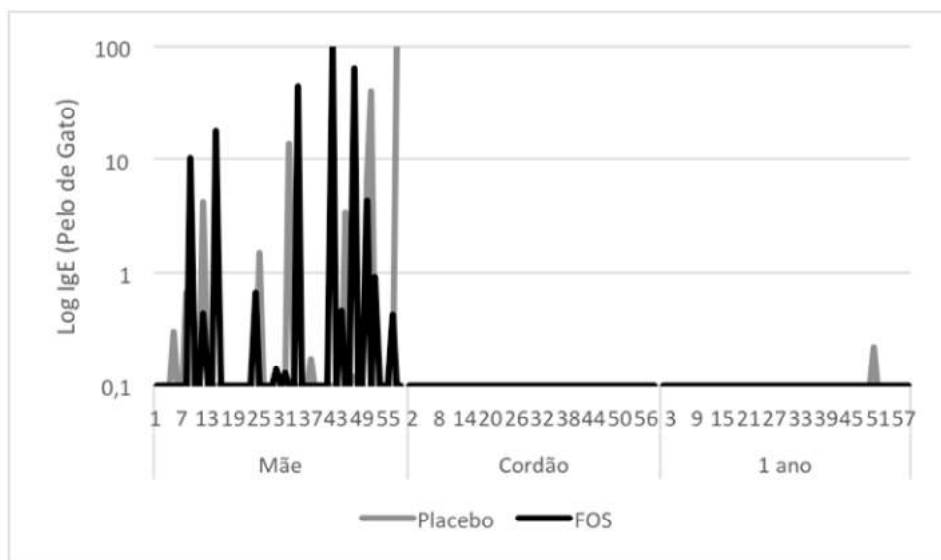


GRÁFICO 12 – LOG DE IGE ESPECÍFICA PARA PELO DE GATO NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 13 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para pelo de cão nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 1 criança do grupo Placebo apresentou IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 14 mães com IgE positiva, todos negativos no cordão e 1 positivo com 1 ano. No grupo FOS 16 positivos na mãe e depois negativo no cordão e com 1 ano.

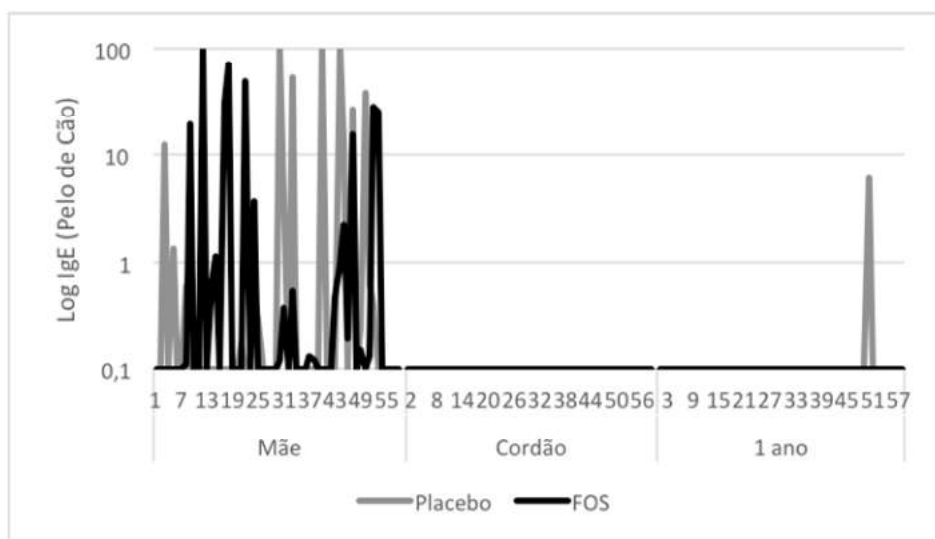


GRÁFICO 13 – IGE ESPECÍFICA PARA PELO DE CÃO NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

O Gráfico 14 ilustra o perfil da concentração sérica de IgE específica para gramínea nos grupos Placebo e FOS. Com 1 ano 1 criança do grupo Placebo apresentou IgE elevada, no grupo FOS nenhuma. No grupo placebo 22 mães positivas, mas negativo no cordão e com 1 ano. No grupo FOS 28.

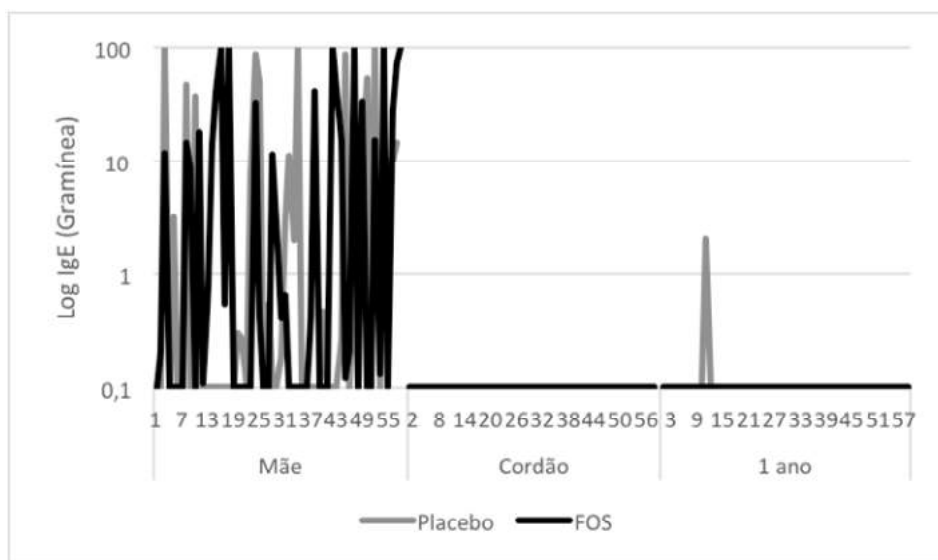


GRÁFICO 14 – IGE ESPECÍFICA PARA GRAMÍNEA NA MÃE, CORDÃO E COM 1 ANO DE IDADE NO GRUPO PLACEBO E FOS

FONTE: O autor (2015)

Planejamento e Desfecho

Tema: Alergias

Problema: Aumento das manifestações alérgicas na população

Hipótese da pesquisa: Suplementação com FOS diminui manifestações alérgicas

Hipótese estatística: Quem é suplementado com FOS tem menos manifestações alérgicas do que quem não é suplementado

Planejamento: (Variável Assimétrica)

População-alvo: crianças de 0 a 1 ano filhos de mães alérgicas

#=probabilidade de manifestações alérgicas

Variável explicativa: suplementação com FOS (variável qualitativa nominal dicotômica)

Variável resposta: manifestações alérgicas (variável qualitativa nominal dicotômica)

Variáveis de confundimento: tempo de aleitamento materno exclusivo (variável quantitativa contínua), tempo de aleitamento materno não exclusivo (variável quantitativa contínua), tipo de aleitamento com outros leites (qualitativa nominal politômica), tempo de aleitamento materno com outros leites (variável quantitativa contínua).

Lógica dedutiva:

$H_0 \#Fos = \#Placebo$

ou

$H_1 \#Fos < \#Placebo$

Estudo: experimento clínico, aleatorizado/randomizado, duplo-cego, prospectivo (coorte - prevalência).

Teste:

Lógica indutiva

Amostra: No mínimo 44 indivíduos de cada grupo (FOS e Placebo) para esperar uma diferença de 20% de manifestações alérgicas nos que tomaram placebo, para 1% de manifestações alérgicas nos que tomaram FOS.

alfa=0,05

beta=0,20

Será verificado se p será menor que alfa, para sustentar a hipótese.

Pretende-se diminuir alergias no grupo suplementado com oligossacarídeos.

Publicações

- I.Publicação de artigo especial relacionado ao tema “Utilização dos prebióticos em fórmulas infantis” na Revista Nutrição & Pediatria Ano III, n.º 1/2012.
- II.Short oral communication e resumo publicado em anais em evento internacional World Nutrition 2012.
- III.Manuscript entitled "The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment" in its current form for publication in Immunity, Inflammation and Disease (Wiley). Online ISSN 2050-4527, "In press". Received: 23 June 2013; Revised: 13 August 2013; Accepted: 15 August 2013; Immunity, Inflammation and Disease (2013); doi: 10.1002/iid3.8
- IV.MOURA, P. N.; FILHO, N. R. . O uso de prebióticos e probióticos na prevenção e tratamento de doenças imuno-alérgicas. Higiene Alimentar, v. 29, p. 17-19, 2015.
- V.Prêmio Danone - Ciência nos Primeiros 1.000 dias, na categoria PESQUISA CLÍNICA, Centro de Pesquisa da Danone Early Life Nutrition. 2015. Apresentação em Utrecht, Holanda, Nutricia Early by Life.


Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da Resolução da UFPR - nº 65/09 – CEPE.

Ao primeiro dia do mês de abril do ano de dois mil e dezesseis, às oito horas e trinta minutos, no Auditório do Departamento de Clínica Médica no 11º andar, do prédio central do HC/UFPR, teve início a avaliação da Defesa da Tese de Doutorado da PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS EM LACTENTES”. A sessão foi aberta pelo Professor Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e da aluna concluinte, que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos professores: Dra. Fabiana Antunes de Andrade (UFPR), Dra. Débora Silva Chong (UFPR), Dr. Herberto José Chong Neto (UFPR), Dr. Carlos Antonio Riedi (UFPR) e Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho - Orientador (UFPR). A candidata dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora, em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos com lavratura do Parecer Conjunto, que considerou o trabalho **aprovado** e sem modificações substanciais na forma e conteúdo, e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse na forma do que se legalmente institui, foi a presente ata lavrada pela secretaria Valeria Knapp e assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.


Dra. Fabiana Antunes de Andrade


Dra. Débora Silva Chong


Dr. Herberto José Chong Neto



Dr. Carlos Antonio Riedi


Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho





PARECER

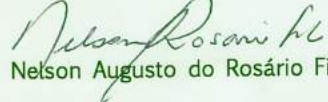
Ao primeiro dia do mês de abril do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dra. Fabiana Antunes de Andrade (UFPR), Dra. Débora Silva Chong (UFPR), Dr. Herberto José Chong Neto (UFPR), Dr. Carlos Antonio Riedi (UFPR) e Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho - Orientador (UFPR), exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS EM LACTENTES". A Banca examinadora considerou que a aluna, apresentou trabalho adequado para tese, e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das argüições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dra. Fabiana Antunes de Andrade


Dra. Débora Silva Chong


Dr. Herberto José Chong Neto

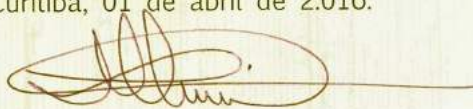

Dr. Carlos Antonio Riedi


Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que **PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA**, apresentou e defendeu seu trabalho de conclusão, intitulada: **“SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS EM LACTENTES”**, aprovada pela banca examinadora, composta pelos Professores: **Dra. Fabiana Antunes de Andrade (UFPR)**, **Dra. Débora Silva Chong (UFPR)**, **Dr. Herberto José Chong Neto (UFPR)**, **Dr. Carlos Antonio Riedi (UFPR)** e **Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho - Orientador (UFPR)**. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de Doutora em Medicina Interna, com a publicação da tese, em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 01 de abril de 2016.



Professora Dra. Iara Taborda de Messias - Reason
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado/UFPR.



HISTÓRICO ESCOLAR DOUTORADO EM MEDICINA INTERNA

Nome: **PRISCILLA NEGRÃO DE MOURA**

Carteira de Identidade: **6413544-9** Órgão Expedidor: **SSP-PR** Data de Expedição: **05/02/1992**

Curso: **Doutorado em Medicina Interna**


Início: **02/2012**

Término: **02/2016**

Sexo	Nascimento /Cidade/Estado	Nacionalidade
F	17/10/1976 NOVA ESPERANÇA - Pr	Brasileira

Créditos em Disciplinas Obrigatórias:	Carga Horária	Créditos	Conceito
- Epidemiologia Clínica	45	03	A
- Bioestatística	60	04	A
- Metodologia do Ensino Superior	60	03	A
- Metodologia da Pesquisa Científica II	60	04	A
Créditos em Disciplinas Optativas			
- Investigação Clínica em Doenças imunoalérgicas	30	02	A
Créditos em Disciplinas de Conteúdo Variável (Aprovados pelo Colegiado) : Estudos não previstos na Estrutura Curricular aprovado pelo colegiado.			
- I Jornada Científica do PPGM-Interna	08	01	A
- Metodologia e Bioestatísticas Essenciais e Aplicadas	12	02	A
-			
Créditos em prática de docência (3 créditos para o mestrado e 6 Doutorado)			
- Prática de Docência	90	06	A
Créditos não Previstos na Estrutura Curricular Máximo de 5 no Mestrado e 10 para Doutorado (Aprovado pelo Colegiado)		11	A
Carga Horária	365 horas	Créditos	45

TÍTULO DA TESE: "SUPLEMENTAÇÃO DE PREBIÓTICO NA PREVENÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS EM LACTENTES", aprovada pela banca examinadora, composta pelos Professores: Dra. Fabiana Antunes de Andrade (UFPR), Dra. Débora Silva Chong (UFPR), Dr. Herberto José Chong Neto (UFPR), Dr. Carlos Antonio Riedi (UFPR) e Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho - Orientador (UFPR).
Defendeu em 01 de abril de 2.016.


Professora Dra. Iara Taborda de Messias
Coordenadora de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da UFPR.

Prof. Dra. Iara T. de Messias-Reason
Coord. do Programa de Pós-Graduação
em Medicina Interna - Mestrado
& Doutorado - UFPR