

Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteínas Alimentares em Idade Pediátrica

Food protein-induced enterocolitis syndrome in childhood

Cátia Patrícia Silva Queirós

ORIENTADA POR: Dr^a CARLA VASCONCELOS

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

A síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares é uma alergia alimentar não mediada por imunoglobulinas do tipo E que surge em idade pediátrica e que se manifesta com sintomatologia gastrointestinal. Normalmente caracteriza-se pela ocorrência de vômitos e diarreia, 1 a 4 horas após a ingestão do alimento desencadeador. Reportada como uma doença rara, estudada em poucos países, com diagnóstico demorado, muitas vezes confundido com outras doenças comuns nesta idade, e cuja fisiopatologia não está totalmente conhecida.

A presente revisão temática tem como objetivo reunir informação científica relevante sobre a doença e a sua terapêutica. Foram utilizadas, para pesquisa, bases de dados internacionais e nacionais, incluindo artigos originais e artigos de revisão sobre o tema, sem limitação nos anos de pesquisa.

Trata-se de uma alergia alimentar, onde o tratamento passa pela eliminação do alimento desencadeador da alimentação da criança até que esta ganhe tolerância imunológica, e que pode ter impacto negativo na saúde e na qualidade de vida da criança e dos seus cuidadores. Por isto, deve ser acompanhada por uma equipa multidisciplinar, que inclui o nutricionista, de modo a minimizar esse mesmo impacto.

É necessário compreender melhor o mecanismo imunológico por de trás desta doença de modo a permitir um diagnóstico mais específico e, consequentemente, mais rápido que minimize as consequências negativas da doença.

Palavras-Chave: SEIPA, Alergia alimentar não mediada por IgE, Alimento desencadeador, Tolerância imunológica.

Abstract

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non IgE-mediated food allergy that occurs in pediatric age and its manifestation includes gastrointestinal symptoms. Vomiting and diarrhea usually occur 1 to 4 hours after eating the trigger food. It is reported as a rare disease, studied in very few countries, with a prolonged time diagnosis, often confused with other diseases common at this age, and whose pathophysiology is not fully understood.

This thematic review aims to gather relevant scientific information about the disease and its treatment. For this purpose, international and national databases were used, including original articles and review articles on the topic, without limiting the years of publication.

It is a food allergy where the treatment requires the elimination of the trigger food from the child's diet until it gains immunologic tolerability and that may generate a negative impact on health and quality of life of the child and their caregivers. Therefore, it must be accompanied by a multidisciplinary team, including nutritionists, in order to minimize the impact of this disease.

It is necessary to better understand the immune mechanism behind this pathology in order to allow a more specific and, consequently, faster diagnosis. And this way, minimize the consequences of the disease.

Keywords: FPIES, Non IgE-mediated food allergies, Trigger food, Immune tolerance.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AA- Alergia Alimentar

AC- Alimentação Complementar

AD- Alimento Desencadeador

FI- Fórmula Infantil

GI- Gastrointestinal

IgE- Imunoglobulina do tipo E

IL- Interleucina

LV - Leite de Vaca

PPO - Prova de Provocação Oral

SEIPA- Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteínas Alimentares

Sumário

Resumo e Palavras-Chave	i
Abstract and Keywords.....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução	1
Metodologia.....	1
Caracterização da doença	2
Apresentação clínica	3
SEIPA Aguda	3
SEIPA Crónica.....	3
SEIPA Atípica	4
SEIPA em Adultos	4
SEIPA durante a amamentação exclusiva	5
Patofisiologia	5
Epidemiologia	6
Diagnóstico	7
Alimentos desencadeadores.....	8
Tratamento	8
Uso de fórmula infantil	9
Alimentação complementar	10
Tolerância imunológica	11
Impacto da SEIPA	12
Na qualidade de vida.....	12
No risco de deficiências nutricionais	13
No risco de dificuldades alimentares	13

SEIPA em tempos de Pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2.....	14
Análise crítica e Conclusão	15
Agradecimentos	16
Referências	17

Introdução

A síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares (SEIPA) é uma alergia alimentar (AA) não mediada por imunoglobulinas do tipo E (IgE) manifestada, normalmente, em idade pediátrica. Trata-se de uma doença cuja sintomatologia, surge normalmente 1 a 4 horas após a ingestão do alimento, denominado por alimento desencadeador (AD) e é, maioritariamente, do tipo gastrointestinal (GI). O tratamento da SEIPA passa pela eliminação do AD da alimentação da criança até que esta ganhe tolerância imunológica e neste caso o alimento pode e deve ser reintroduzido. Ao longo dos anos tem sido reportada como uma doença rara cujos dados epidemiológicos não estão estudados em todos os países. É uma doença que surge num período de desenvolvimento importante da criança e que tem impacto negativo na qualidade de vida, quer da criança, quer da família. A presente revisão temática tem como objetivo reunir a evidência científica relativa a esta doença, incluindo a terapêutica nutricional, assim como, identificar os temas onde existe necessidade de investigação futura.

Metodologia

Para a realização do presente trabalho foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Scopus*, *Google Scholar* e os Repositórios Científicos de Acesso Aberto de Portugal, utilizando-se os seguintes termos de pesquisa “*FPIES*”, “SEIPA”, “Alergia Alimentar não mediada por IgE”, “*Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children*” e “*Nutritional management of FPIES*”, selecionando artigos originais e artigos de revisão sobre o tema sem restrição nos anos de pesquisa. Também foram consultadas as referências mais

pertinentes dos artigos selecionados. O software utilizado para a gestão das referências bibliográficas foi o *EndNote X9.3.3*.

SEIPA- Caracterização da doença

Uma AA pode ser definida como uma reação adversa na saúde decorrente de uma resposta imunológica específica a um alimento, o alimento desencadeador da reação, que ocorre de forma reprodutível a cada exposição ao mesmo. As AA podem ser classificadas como alergias mediadas por IgE, AA mistas e AA não mediadas por IgE.⁽¹⁾ A SEIPA é classificada como uma AA não mediada por IgE, ou seja, não existem IgE específicas ao AD (exceto na forma atípica).⁽²⁾ Esta reação imunológica é induzida pelas proteínas do AD, com o aparecimento sobretudo de sintomatologia GI que varia consoante a forma de apresentação clínica.^(3, 4) Manifesta-se essencialmente em crianças com idades inferiores a 2 anos.^(2, 5, 6) A idade de aparecimento tem grande variabilidade, dependendo do AD, surgindo normalmente e em média, aos 5,5 meses de idade.⁽⁷⁾ A reação pode ou não acontecer após a primeira ingestão do alimento e, após o ganho de tolerância imunológica, não existem relatos de que haja novamente uma reação.⁽⁶⁾ Pode existir alergia a um único alimento ou a mais que um, sendo a primeira a mais frequente.⁽²⁾ Como possíveis fatores de risco para a SEIPA são descritos, o sexo masculino, a presença de atopia familiar e o parto por cesariana.^(6, 7) É ainda descrita que a introdução de fórmula infantil (FI) à base de Leite de Vaca (LV)\Soja nas primeiras semanas de vida aparece positivamente associada ao aparecimento de SEIPA a esses alimentos. Como fator protetor é descrito o aleitamento materno.⁽⁸⁾ As comorbilidades mais comuns são outras AA e não alimentares mediadas por IgE, e as menos comuns, a esofagite eosinofílica e a síndrome de

Down. As duas últimas comorbilidades requerem mais evidência científica, uma vez que foram relatadas em poucos estudos.⁽⁸⁾

Apresentação clínica

A apresentação clínica é determinada pela frequência de ingestão e pela dose do AD consumido.⁽²⁾

SEIPA Aguda

É a apresentação clínica mais comum, caracterizando-se pelo aparecimento de vômitos abundantes 1 a 4 horas após a ingestão do AD. Surge também palidez, letargia e pode ainda ocorrer diarreia, normalmente sem sangue, entre 5 a 10 horas, podendo aparecer até 24h após a ingestão. Apesar de tudo, a sintomatologia fica resolvida em cerca de 24h após a retirada do alimento desencadeador da alimentação.^(2, 4, 6) Quanto ao tipo de sintomatologia esta pode ter uma apresentação leve a moderada ou severa de acordo com o conjunto de sintomas presentes.⁽²⁾ Acontece quando o AD é consumido de forma intermitente e em doses baixas. Normalmente surge em crianças com mais de 5 meses aquando do início da alimentação complementar (AC).^(2, 4)

SEIPA Crónica

A forma crónica não está tão bem caracterizada quanto a aguda. Como sintomatologia mais frequente surgem os vômitos intermitentes e progressivamente mais intensos, iniciando-se 1 a 4 horas após e prolongando-se até dias depois. Surge também diarreia com sangue até 24 horas após ingestão. Se a sintomatologia se prolongar pode provocar a má evolução ponderal,⁽⁶⁾ e pode também ser necessário alimentação por via parentérica para descanso do sistema digestivo.⁽⁴⁾ Após a retirada do AD, os sintomas ficam resolvidos entre 3 a 10 dias,

e há a recuperação ponderal.⁽²⁾ Tanto nesta forma, como na forma aguda, pode ocorrer desidratação, acidose metabólica, hipotensão e choque hipovolémico podendo ser necessária a admissão destes doentes nos cuidados intensivos.⁽²⁾ Relativamente à apresentação da sintomatologia esta pode ser leve ou severa.⁽²⁾ Quando, após um período de evicção do AD há uma nova ingestão sem haver tolerância imunológica, a sintomatologia que surge é do tipo aguda.⁽⁶⁾ Aparece reportada, maioritariamente, em crianças com menos de 4 meses de idade e está presente quando há o consumo regular do AD com doses constantes, como por exemplo, no caso do LV\soja em fórmulas infantis (FI).⁽²⁾

Em anexo A apresentam-se os critérios para o tipo de sintomatologia da forma aguda e crónica da SEIPA.

SEIPA Atípica

A forma atípica é descrita como a forma mais rara desta doença e por isso, está pouco caracterizada. Ocorre quando são detetadas IgE específicas ao AD nestes doentes.⁽⁹⁻¹¹⁾ Estima-se que aconteça entre 5 a 30% dos doentes e é maioritariamente associado ao LV nas FI. Relativamente à idade em que ocorre o ganho de tolerância parece ser, nestes casos, superior, comparativamente a outros tipos de SEIPA.⁽⁴⁾ A sintomatologia normalmente é semelhante à SEIPA crónica podendo também ocorrer manifestações cutâneas e em acasos muito raros, reações anafiláticas.⁽⁴⁾

SEIPA em Adultos

Nesta apresentação clínica, a doença surge em idades superiores aos 18 anos e a sintomatologia é, normalmente, do tipo aguda. O AD mais reportado é o grupo do pescado, especificamente, o marisco e parece ser mais comum no sexo feminino.^(4, 12)

SEIPA durante a amamentação exclusiva

Nesta forma, os casos reportados são muito raros. A maioria das crianças são assintomáticas quando o AD é consumido pela mãe e esta amamenta em seguida. No entanto, no Japão há relatos que este tipo de apresentação clínica representa cerca de 30% do total de crianças com SEIPA e é somente descrita para o LV. Outros estudos reportam que este valor é menor que 5% do total de casos. Os sintomas que surgem são sobretudo cólicas, refluxo gastroesofágico, diarreia e irritabilidade, sendo estes pouco específicos podendo ser relacionados com inúmeras outras patologias. Por isto, trata-se de uma apresentação clínica de difícil caracterização e diagnóstico. (4, 13-15)

Patofisiologia

O mecanismo imunológico desta doença não se encontra totalmente esclarecido. Ao longo dos anos têm vindo a surgir várias teorias explicativas, surgindo a hipótese do envolvimento do sistema imunitário inato pela ativação, após reação ao AD, dos eosinófilos, dos monócitos, dos neutrófilos e das células “*natural Killer*” face ao nível basal (sem reação).⁽⁴⁾

Surgiu também a hipótese do envolvimento do sistema imunológico adaptativo mediado por células T, associando a SEIPA a uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, visto que, não são detetadas IgE específicas ao AD após reação, e a sintomatologia surge tardiamente. Constatou-se também um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, das interleucinas (IL) 5, 13 e 19 e do fator de necrose tumoral alfa quando a doença está ativa, comparativamente ao período em que há o ganho de tolerância. Verificou-se também que há alguma tendência para um aumento da IL-10 quando se ganha tolerância, pensando-se que

esta IL possa ser responsável por este facto.⁽⁴⁾ Como não está padronizada a realização de biópsias e/ou endoscopias nestes doentes, não é possível obter informação sobre quais os mecanismos imunológicos que ocorrem ao nível da mucosa intestinal. No entanto, quando estas são realizadas, verifica-se que, após reação ao AD, há inflamação da mucosa, principalmente no íleo e no cólon, e esta inflamação é apontada como o mecanismo responsável pelo aumento da permeabilidade dos fluídos e consequentemente pelo tipo de sintomatologia GI.^(2, 11)

Epidemiologia

Os dados que existem relativamente a esta doença são escassos e apresentados apenas por alguns países. Isto acontece, primeiramente porque a classificação internacional da doença só surgiu em 2015, e anteriormente, existiam diferentes classificações e diferentes critérios de diagnóstico da doença havendo uma heterogeneidade nos critérios de inclusão nos estudos realizados, pelo que, muitas vezes não são comparáveis entre si. Só em 2017 surgiram as primeiras diretrizes propostas por um consenso internacional de especialistas para o diagnóstico e tratamento desta doença. Assim, surge a hipótese de que a SEIPA tenha sido subdiagnosticada até esta data e, por isso, tenha uma prevalência subestimada.⁽⁸⁾ Relativamente à Europa, os dados que existem são apenas relativos a alguns países e estimam uma incidência, em Espanha, de 0.7%.⁽¹⁶⁾ Em Itália, a prevalência é de 19%⁽¹⁷⁾, na Grécia de cerca de 0.47%^(8, 18), e no Reino Unido observa-se uma incidência de 0.36%.⁽¹⁹⁾ Apresenta-se em anexo B informações relativas a dados epidemiológicos da SEIPA na Europa. Em Portugal, estes dados são escassos, e não existem publicações com dados epidemiológicos nacionais apenas foram

publicados dados locais ou relatos de casos isolados. Estes dados encontram-se em anexo C.

Diagnóstico

O principal método de diagnóstico é baseado na recolha detalhada da história clínica do doente, não existindo testes laboratoriais específicos para esta doença. A recolha da história clínica deve conter informação sobre as reações adversas ocorridas anteriormente com a ingestão de alimentos, quais os alimentos envolvidos, se ocorreu reprodutibilidade nas reações, o tempo de surgimento de sintomatologia e o tipo da mesma. Esta informação é comparada com critérios de diagnóstico atualmente em vigor, apresentados em anexo D.⁽²⁾ Como método de confirmação de diagnóstico é feita a prova de provocação oral (PPO) usada nos casos em que a história clínica não permite a identificação do AD e em dois casos particulares: no caso da SEIPA aguda, se existir apenas um único episódio de reação adversa à ingestão do alimento; e no caso da SEIPA crónica, como método obrigatório de confirmação de diagnóstico.⁽²⁰⁾ A PPO é realizada segundo o protocolo atualmente em vigor e se positiva, o diagnóstico é confirmado.⁽²⁾ Em anexo E, apresenta-se o protocolo de realização da PPO e em anexo F os critérios de classificação da mesma. O diagnóstico pode ser demorado por ser confundido com outras patologias, visto que, a sintomatologia é pouco específica e encontra-se presente noutras doenças que também são muito comuns em idades pediátricas. No anexo G são apresentadas as principais patologias que podem ser confundidas com a SEIPA, bem como, o que há em comum e as principais diferenças.^(2, 7)

Alimentos desencadeadores

Qualquer alimento pode induzir esta doença, mas os mais comuns aparecem associados ao tipo de apresentação clínica e à região geográfica. Variam de país para país porque dependem do seu padrão alimentar que influencia o início e a sequência de introdução dos alimentos da AC.⁽⁴⁾ No anexo B e no C podem ser consultados os AD mais reportados em alguns países da Europa e em Portugal, respetivamente. No caso da SEIPA aguda os alimentos mais descritos são o arroz e a aveia, a cevada, o milho, o ovo, o grupo do pescado, a banana e o tomate, o feijão verde, a lentilha, a batata doce, a batata branca, a abóbora, o amendoim, a ervilha de grão, o frango, o peru, a carne bovina e o probiótico *Saccharomyces boulardii*.⁽²¹⁾ Relativamente ao grupo do pescado, este aparece mais reportado nos países com maior adesão ao padrão mediterrânico, pois nestes, este é um dos grupos de alimentos primeiramente introduzidos.⁽⁴⁾ Os peixes mais frequentes são a pescada europeia, seguida do areeiro-de-quatro-manchas, o linguado e o bacalhau.^(22, 23) No caso da SEIPA crónica, o AD mais reportado é o LV e a Soja nas FI.⁽⁴⁾ Estima-se que cerca de 60% das crianças reajam apenas a um alimento, cerca de 33.3% reajam entre 2 a 3 alimentos e apenas 0.1% reaja a mais que 3 alimentos.⁽⁴⁾ Existe ainda reatividade cruzada entre alguns alimentos desencadeadores, apresentando-se em anexo H, uma tabela com os principais AD e a reatividade cruzada observada entre eles.⁽²⁾

Tratamento

O tratamento a curto prazo das reações agudas provocadas pela ingestão do AD é realizado de acordo com o tipo de sintomatologia apresentada, necessitando de intervenção hospitalar com hidratação intravenosa e, potencialmente, a utilização de um fármaco antiemético (em crianças com mais de 6 meses), quando

a sintomatologia das reações é moderada a severa. Quando é leve, a reidratação oral em meio domiciliar parece ser suficiente. ⁽²⁾ O tratamento a longo prazo passa pela eliminação do AD da alimentação da criança até que haja o ganho de tolerância imunológica. É necessário um acompanhamento multidisciplinar, incluindo o Nutricionista, de modo a garantir um correto desenvolvimento da criança. ^(2, 4, 6, 24) Deve ser fornecido ao doente e aos seus cuidadores, no momento da eliminação do AD, todas as informações relativas ao alimento em questão, as preparações culinárias onde este se encontra e os produtos alimentares em que é incluído como ingrediente. As orientações atuais não recomendam o consumo do alimento na forma cozinhada. ^(2, 21) Deve ser ainda dada informação sobre alternativas ao AD, de modo a minimizar o risco de deficiências nutricionais. Esta informação encontra-se em anexo I.

Uso de Fórmula Infantil (FI)

No caso de crianças que consumam FI à base de LV\Soja e lhes seja feito o diagnóstico de SEIPA a esses alimentos, deve ser, primeiramente, avaliada a possibilidade de amamentação. Caso não seja possível é recomendado que a FI inicial seja substituída por uma extensamente hidrolisada, que é na maioria dos casos bem tolerada. Caso não seja tolerada, casos muito raros, esta última deve ser substituída por uma fórmula elementar de aminoácidos. ^(2, 6) A substituição da FI à base de LV pela FI à base de Soja, ou vice-versa, no caso de diagnóstico de SEIPA a uma delas pode ser considerada com a condição de ser realizada com supervisão médica devido ao risco de reatividade cruzada verificada entre o LV e a Soja. ⁽²⁾

Alimentação complementar (AC)

O termo AC inclui a introdução de qualquer alimento sólido ou líquido para além do leite materno ou da fórmula infantil sempre que o leite materno/ fórmula industrial não é suficiente para alcançar as necessidades nutricionais do bebé.⁽²⁾

Crianças com esta doença devem seguir as recomendações gerais relativas ao período de início da AC, entre os 4 e os 6 meses, mantendo a amamentação, se possível. Durante a AC, deve haver o incentivo para a introdução diversificada dos alimentos, variando texturas e sabores. Não há evidência científica que o atraso de início da AC para além dos 6 meses seja um fator protetor para o aparecimento das AA, no entanto, não se recomenda que esta comece antes dos 3 a 4 meses pois, para além de estar relacionada positivamente com o aumento do risco de AA, os sistemas GI e renal da criança não se encontram totalmente maturados.⁽²⁾

²⁵⁾ Relativamente à sequência de introdução, esta deve ser feita primeiramente com os alimentos de baixo risco, seguida dos de risco moderado e por fim os de alto risco. Estes alimentos encontram-se categorizados segundo grupos de risco, em que este risco é baseado na experiência clínica e nos estudos publicados que referem, por cada grupo alimentar, aqueles alimentos que não foram reportados como AD, que foram pouco reportados e aqueles que são os principais alimentos reportados, respetivamente. No grupo dos alimentos de alto risco, a introdução de novos alimentos deve ser espaçada de pelo menos 4 dias.⁽²⁾ Encontra-se, em anexo J, a distribuição dos alimentos pelos grupos de risco. A introdução alimentar deve ser, idealmente, realizada de forma singular para que seja mais fácil a identificação do AD no caso de ocorrência de reação.⁽⁶⁾

No caso de diagnóstico de SEIPA a um alimento e em que a criança continue a ser amamentada, não está recomendada a eliminação do AD da alimentação

materna se esta permanecer assintomática e com boa evolução ponderal. Se a criança após as mamadas apresentar sintomatologia e se, ao longo do tempo, existir má evolução ponderal deve ser ponderada a eliminação do AD da alimentação materna e verificado, se há cessação da sintomatologia. No caso de a sintomatologia persistir mesmo com a eliminação do AD da alimentação materna deve ser discutido e ponderado a descontinuação do aleitamento materno e posterior substituição por uma FI extensamente hidrolisada. No entanto, casos em que há a passagem do alérgeno através do leite materno são raramente reportados. (2, 4, 6)

Tolerância imunológica

O ganho de tolerância imunológica verifica-se com a realização de uma PPO e quando o resultado desta é negativo. O ganho de tolerância depende do AD, da presença de IgE específicas ao AD e da presença de outras alergias, sendo o primeiro fator aquele que parece ter mais impacto. (2, 6, 24)

A periodicidade ideal da realização da PPO não se encontra definida e depende do país em questão, da importância nutricional e social do AD, e da aprovação dos cuidadores para a realização da prova.⁽²⁾ É recomendável que a PPO seja realizada a cada 12 a 18 meses após a última reação, no entanto, deve ser analisado caso a caso.^(2, 6) Depois de se verificar tolerância, o alimento pode e deve ser reintroduzido na alimentação com ou sem supervisão médica dependendo da severidade das reações anteriores.⁽²⁾ Relativamente ao LV, o ganho de tolerância é relatado entre os 18, os 24 e os 30 meses, havendo estudos que relatam que, quando há concomitantemente a presença de IgE específicas ao LV, a idade pode estender-se para além dos 36 meses e até aos 61 meses. (2, 6, 7, 21) Para a soja a

tolerância é adquirida em média aos 12 meses de idade havendo relatos de tolerância entre os 6 meses e os 80 meses.^(2, 21) Para o grupo dos cereais, em média a tolerância ocorre aos 18 meses de idade, especificamente para a aveia aos 48 meses de idade e para o arroz aos 56 meses.^(6, 7) Relativamente à carne, a idade média apontada é de 60 meses e, nesta idade, cerca de 50% das crianças apresenta tolerância.⁽²⁴⁾ Quanto ao ovo e ao pescado, a tolerância adquirida ocorre em idades superiores aos 18 meses de idade, havendo narrações iguais ou superiores aos 60 meses.^(6, 7, 21)

Impacto da SEIPA

Na qualidade de vida

A qualidade de vida pode ser definida como a percepção individual da vida em contexto cultural, no sistema de valores em que vive e a sua relação com os seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Esta doença surge durante o período de desenvolvimento das preferências alimentares que influenciarão as preferências futuras e também o desenvolvimento social.⁽²⁶⁾ Pode ser avaliada pela aplicação de questionários que envolvam vários domínios e avaliem a percepção da(os) criança\seus cuidadores face à doença, bem como, o impacto da mesma na sua vida. Desta forma, permite à equipa médica perceber em que domínio há mais dificuldades para que, se forneça a informação necessária de forma a minimizar o impacto negativo da doença.^(27, 28) Em crianças com AA não mediadas por IgE são escassos os estudos que avaliam a qualidade de vida, no entanto, nos dados que existem verificou-se que os fatores que têm impacto mais negativo são: o número de AD excluídos da alimentação, a presença de outras comorbilidades e o tipo de sintomas GI. Na dinâmica familiar, o impacto negativo da doença verifica-se nas atividades diárias da família com condicionamento na preparação das refeições familiares, e/ou na ida a restaurantes ou a convívios,

limitando também a parte social tanto da criança como da família; na função física e emocional o impacto negativo está relacionado com a angústia provocada pela longa duração entre o momento do início dos sintomas até ao diagnóstico, com a ansiedade por possíveis ingestões acidentais e com possíveis dificuldades alimentares presentes nestas crianças.^(28, 29)

No risco de deficiências nutricionais

Os fatores que podem aumentar o risco de deficiências nutricionais são o facto da terapêutica da doença ser a eliminação do AD até ao ganho de tolerância (e este risco dependendo do tipo de alimento e da duração do período de evicção), a pouca diversidade alimentar durante a AC provocada pelo receio de novas reações e , por fim, por possíveis dificuldades alimentares existentes.⁽²⁾ Por tudo isto, a evidência científica mostra que, as crianças com AA têm maior risco de desenvolver deficiências energéticas, proteicas, vitamínicas - défice de vitaminas A e D e minerais - cálcio, ferro e zinco.⁽²⁾

No risco de dificuldades alimentares

Relativamente às dificuldades alimentares nas crianças, a existência destas depende do tipo de sintomas GI, da idade de início da doença, do ambiente social envolvente e do número de restrições alimentares necessárias.⁽²⁶⁾

Especificamente na SEIPA, verifica-se existência de um risco aumentado de aversão alimentar e de baixo ganho de peso. Relativamente à aversão alimentar esta, está relacionada com o medo de ingestão de novos alimentos levando a grande seletividade na escolha alimentar.⁽²⁶⁾ Recentemente, um estudo apontou que um fator de risco para a aversão alimentar é a presença de alergias múltiplas (≥ 3 alimentos) e para o baixo ganho de peso, o LV e a Banana serem os AD.⁽³⁰⁾

Existem estratégias gerais que podem ser usadas para combater estas dificuldades alimentares resultantes da doença, e estratégias específicas para a seletividade alimentar, como a estratégia designada como “Encadeamento dos alimentos” e para o medo da ingestão dos alimentos, estratégia designada de “Divisão de responsabilidades”. No entanto, estas últimas carecem de evidência científica quanto à sua efetividade nas alergias alimentares.⁽²⁶⁾ Estas estratégias encontram-se descritas em anexo K.

SEIPA em tempos de Pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2

O principal objetivo, neste caso, é evitar idas ao hospital decorrentes da necessidade de intervenção médica provocada por uma reação aguda ao AD e que aumente o risco de contaminação pelo vírus. A pandemia pode dificultar o acesso aos bens alimentares, reduzir o número de alimentos disponíveis e por isso, aumentar o risco de compra de produtos que contenham o AD, aumentando também o risco de uma nova reação.⁽³¹⁻³³⁾ Relativamente aos doentes que tenham apresentado no passado reações moderadas a severas ou com alergias múltiplas recomenda-se que se atrase a introdução dos alimentos do grupo de alto risco, no entanto, não é apresentada a periodicidade ideal de atraso devendo analisar-se caso a caso.⁽³¹⁾ No caso de doentes que estejam a ser amamentados ou que consumam FI e que tenham uma janela de oportunidade para o início da AC reduzida, a introdução de novos alimentos deve começar também pelo grupo de baixo risco e deve prolongar-se entre 5 a 10 dias, começando com doses baixas do alimento e dobrando a dose a cada refeição dada duas vezes por dia até que a porção normalmente consumida seja atingida na totalidade. A introdução deve ser descontinuada se surgirem sintomas e deve ser contactada a equipa médica responsável.⁽³¹⁾ A realização de PPO só deve ocorrer em casos em que a introdução

do alimento seja necessária e esta introdução não possa ser realizada em casa.⁽³³⁾

Para a avaliação da tolerância recomenda-se que, se possível, se aguarde até ao até à diminuição do risco de contágio.⁽³¹⁾

Análise crítica e Conclusão

A SEIPA é uma alergia alimentar pouco caracterizada e por isto, há a necessidade de mais investigação científica em vários aspetos, nomeadamente, quanto ao mecanismo imunológico que se encontra por de trás da doença e cujo conhecimento permitiria no futuro desenvolver um método de diagnóstico mais específico e, conseqüentemente, mais rápido diminuindo a ansiedade e a preocupação decorrentes do prolongamento desse tempo. É, ainda necessário que a investigação seja padronizada, ou seja, que os desenhos dos estudos e os critérios de diagnóstico sejam uniformizados para que, desta forma, a informação retirada possa ser comparável. Um outro aspeto importante é que, aquando da identificação dos AD, deve ser privilegiado o detalhe sobre qual o alimento em si e não apenas o grupo a que este pertence.

Embora as crianças atinjam a vida adulta sem a doença porque ganham tolerância imunológica, como esta ocorre num período de rápido desenvolvimento é necessário que seja assegurado todo o suporte à criança e à família. Pois, por exemplo, a seletividade alimentar provocada pelo receio de uma nova reação a um alimento pode manter-se, mesmo enquanto adulto, perpetuando perturbações psíquicas adjacentes a esta situação. Torna-se, então, importante a elaboração de normas de orientação de diagnóstico para que as instituições de saúde de última linha possam atuar de forma uniformizada, permitindo um diagnóstico diferencial mais rápido e assertivo no que respeita à conduta do tratamento.

Agradecimentos

À Doutora Maria José por tudo aquilo que é possível agradecer. Sorte a minha por ter cruzado a minha vida.

À minha mãe por me incentivar a ir sempre sem medo atrás dos meus sonhos.

Aos meus irmãos pelo companheirismo e pela infância.

Ao João, pelo amor e apoio incondicional.

À Olívia, ao Vítor, ao tio Armindo e à Rafaela pelo exemplo do que é ser família.

Aos meus amigos que me acompanham desde a infância, às amigas da faculdade e aos amigos da minha residência.

À Professora Inês Pádua pela atenção e disponibilidade na procura bibliográfica, assim como, à Doutora Marta.

À Dr^a Carla Vasconcelos pela orientação e partilha de conhecimento.

Referências

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1):41-58.
2. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4):1111-26.e4.
3. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28(1):6-17.
4. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(1):24-35.
5. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29(6):697-703.
6. Mehr S, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations. *Med J Aust*. 2019; 210(2):94-99.
7. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57(2):261-71.
8. Baker MG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: epidemiology and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20(2):168-74.
9. Caubet JC, Cianferoni A, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49(9):1178-90.
10. Petrosino MI, Scaparrotta A, Di Filippo P, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in children: what's known? What's new? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018; 50(3):99-107.
11. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(5):1108-13.
12. Du YJ, Nowak-Węgrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(6):736-38.
13. Ntoupmpara M, Sotiriadou F, Fotoulaki M. Acute-on-chronic food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant. *Clin Case Rep*. 2019; 7(1):71-73.
14. Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Scala G. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164(3):207-9.
15. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):679-80.
16. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1):430-33.

17. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1257-65.
18. Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, Manolaraki I, Douladiris N, Papadopoulos NG. Remission Patterns of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in a Greek Pediatric Population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180(2):113-19.
19. Ludman S, Harmon M, Whiting D, du Toit G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(3):290-4.
20. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):4.
21. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(4):411-18.
22. Infante S, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, Rodríguez-Fernández A, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Not necessarily a restricted diet. *Allergy*. 2018; 73(3):728-32.
23. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, Barni S, Longo G, Novembre E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(8):731-6.
24. Bingemann TA, Sood P, Järvinen KM. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(1):141-52.
25. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1):119-32.
26. Chehade M, Meyer R, Beauregard A. Feeding difficulties in children with non-IgE-mediated food allergic gastrointestinal disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122(6):603-09.
27. Greenhawt M. Food allergy quality of life and living with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16(3):284-90.
28. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Panepinto JA, Foong RM, Bryon M, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1):8.
29. Davis CM, Kelso JM. Food Allergy Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(1):53-64.
30. Su KW, Patil SU, Stockbridge JL, Martin VM, Virkud YV, Huang JL, et al. Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome: A retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(5):1430-37.e11.
31. Nowak-Wegrzyn A, Cianferoni A, Bird JA, Fiocchi A, Caubet JC. Managing food protein-induced enterocolitis syndrome during the coronavirus disease 2019 pandemic: Expert recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020
32. Groetch M, Durban R, Meyer R, Venter C, Nowak-Wegrzyn A. Dietary management of food protein-induced enterocolitis syndrome during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020

33. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(5):1477-88.e5.

Anexos

Índice de anexos

Anexo A: Critérios para o tipo de sintomatologia da SEIPA	22
Anexo B: Epidemiologia da SEIPA na Europa	23
Anexo C: Epidemiologia da SEIPA em Portugal.....	25
Anexo D: Critérios de diagnóstico da SEIPA	26
Anexo E: Protocolos de realização da Prova de Provocação Oral	27
Anexo F: Critérios de classificação da Prova de Provocação Oral	28
Anexo G: Diagnóstico diferencial	29
Anexo H: Reatividade cruzada entre alimentos desencadeadores.....	31
Anexo I: Alimentos desencadeadores e alimentos alternativos	32
Anexo J: Grupos de risco dos alimentos desencadeadores.....	33
Anexo K: Estratégias de auxílio nas dificuldades alimentares	34

Anexo A: Critérios para o tipo de sintomatologia na SEIPA

Tabela 1- Tipo de sintomatologia na SEIPA

Tipo de sintomatologia na SEIPA Aguda	
Leve a Moderada:	Severa:
Fatores clínicos:	
<u>Necessários:</u> - Vômitos 1 a 4 horas após (podendo ir de 30 min a 6 horas); pode existir 1 a 3 episódios de vômitos intermitentes com conteúdo biliar; - Decréscimo do nível de atividade física; - Palidez; - A criança tolera a hidratação oral em domicílio para recuperação dos sintomas. <u>Opcional:</u> - Diarreia, normalmente até 24h após, podendo ser, ocasionalmente, com sangue.	<u>Necessários:</u> - Vômitos 1 a 4 horas após (podendo ir de 30min a 6 horas); existindo vômitos intensos e repetitivos com pelo menos 4 episódios com conteúdo biliar; - Alteração do comportamento com decréscimo do nível de atividade física e aparecimento de letargia; - Palidez; - Letargia; - Requerimento de hidratação intravenosa para recuperação dos sintomas. <u>Opcionais:</u> - Hipotensão; - Distensão abdominal; - Hipotermia; - Diarreia com sangue, normalmente 24horas após; - Necessidade de hospitalização decorrente de episódios de reação.
Dados laboratoriais	
- Aumento do número de leucócitos com neutrofilia; - Trombocitose; - As fezes podem conter leucócitos, eosinófilos e um teor mais aumentado de hidratos de carbono.	- Aumento do número de leucócitos com neutrofilia; - Trombocitose; - Acidose metabólica; - Metahemoglobinemia; - As fezes podem conter leucócitos, eosinófilos e um teor mais aumentado de hidratos de carbono.
<u>Nota:</u> Para classificar a doença segundo o tipo de sintomatologia é requerido que os fatores clínicos necessários estejam presentes, sendo que, a presença dos dados laboratoriais depende da instituição onde é realizada a prova de provocação oral, pois em muitos casos não é possível a sua realização.	
Tipo de sintomatologia na SEIPA Crônica	
Mais suave:	Severa:
- Acontece quando o alimento é ingerido em doses baixas, por exemplo, na alimentação complementar ou na passagem de alérgenos através do leite materno. <u>Sintomatologia:</u> vômitos intermitentes e\ou diarreia; normalmente sem desidratação e sem acidose metabólica; na maioria dos casos, está presente má evolução ponderal.	- Acontece quando o alimento é ingerido de forma regular, por exemplo, numa fórmula infantil. <u>Sintomatologia:</u> vômitos intermitentes e progressivamente mais intensos, diarreia (maioritariamente com sangue); pode ocorrer desidratação e acidose metabólica.
<u>Referência:</u> Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.	

Anexo B: Epidemiologia da SEIPA na Europa

Tabela 2- Dados epidemiológicos da SEIPA na Europa

Descrição do Estudo: Autores\País\Desenho do estudo	Descrição da amostra	Apresentação clínica\Tipo de alergia	Média de idade de início de sintomas\ Média de idade de diagnóstico	AD (ordem decrescente)
Alonso et al.⁽²⁾ Espanha Estudo prospectivo (2015 a 2016) Unicêntrico	Incidência cumulativa de 0.7% Total de 1142, 8 tinham a doença. 5 rapazes e 3 raparigas	Aguda- 5 doentes Crónica- 1 doente 1doente com SEIPA Atípica 100% reação a um único alimento	Início de Sintomas: 7.62 meses Idade de Diagnóstico: --	LV (FI)> Pescado> Gema de ovo
Scopo et al.⁽³⁾ Itália Estudo retrospectivo (2004 a 2010) Multicêntrico	Prevalência de 19% Total de 5234, 66 tinham a doença. 40 rapazes e 26 raparigas	100% SEIPA aguda 85% reação a um único alimento 15% reação a múltiplos alimentos (grupo do pescado).	Início de Sintomas: 5.7 ±5.1 meses Idade de Diagnóstico: 14.1 ±14 meses	LV (FI)>Pescado> Ovo>Arroz> Soja > Aves de capoeira > Leite de cabra> Milho
Ludman et al.⁽⁴⁾ Reino Unido Estudo retrospectivo (2010 a 2013) Unicêntrico	Incidência de 0.36% Total de 14 800, 54 tinham a doença. 32 rapazes e 22 raparigas	92.6% SEIPA aguda 7.4% SEIPA crónica 70% reação a um único alimento. 30% reação a múltiplos alimentos	Início de Sintomas: 8 meses Idade de Diagnóstico: --	LV (FI)>Pescado> Ovo> Soja> Trigo\Frango> Banana\Aveia> Carne de vaca\Cenoura\Arroz> >Maça\Mirtilos\Milho\Manga \Pêssego\Abacaxi\Batata branca\Abóbora\Morango
Xepapadaki et al.⁽⁵⁾ Grécia Estudo retrospectivo (2010 a 2017) Unicêntrico	Prevalência de 0.47% 52.7% do sexo masculino	100% SEIPA aguda Tipo de alergia: --	Início de sintomas: LV: 5.2 meses Arroz: 7.3 meses Frango:7.5 meses Peixe: 15.8 meses Ovo: 18.7 meses Idade de Diagnóstico: 12.4meses	LV (FI)>Pescado> Arroz> Ovo> Frango

Legenda:

-- : Não mencionado
AD: Alimento desencadeador
FI: Fórmula infantil
LV: Leite de Vaca

Nota:

A menção no AD “Pescado” é devida à não especificação na referência bibliográfica do tipo de peixe que desencadeia a reação, apresentando apenas o nome do grupo alimentar.

Referências:

Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(4):1111-26.e4.

1. Baker MG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: epidemiology and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20(2):168-74.
2. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1):430-33.
3. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(8):1257-65.
4. Ludman S, Harmon M, Whiting D, du Toit G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113(3):290-4.
5. Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, Manolaraki I, Douladiris N, Papadopoulos NG. Remission Patterns of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in a Greek Pediatric Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; 180(2):113-19.

Anexo C: Epidemiologia da SEIPA em Portugal

Tabela 3- Dados epidemiológicos da SEIPA em Portugal

Descrição do Estudo: Autores \Região\De-senho do estudo	Descrição da amostra	Apresentação clínica\ Tipo de alergia	Média de idades de início de sintomas\ Média de idade de diagnóstico	AD (ordem decrescente)
Palhinha et al.⁽¹⁾ Lisboa Estudo retrospectivo (2015 a 2018) Unicêntrico	Prevalência: -- Identificados 23 doentes 54% do sexo feminino	21 doentes com SEIPA aguda 2 doentes com SEIPA crónica 1doente com SEIPA atípica 22 doentes com reação a um único alimento	Início de sintomas: 6.5 ± 4 meses. Intervalo de tempo até diagnóstico: 15 meses.	LV (FI)> Pescado> Trigo\Soja\ Grão\ Batata branca \ Cenoura
Paula P.⁽²⁾ Coimbra Estudo retrospectivo (2014 a 2017) Unicêntrico	Prevalência: -- Identificados 7 doentes 4 raparigas e 3 rapazes	7 doentes com SEIPA aguda Tipo de alergia: --	Início de sintomas:<12meses. Intervalo de tempo até diagnóstico: 8.8 meses	Pescado> LV (FI) > Clara de ovo\Moluscos
Janeiro et al.⁽³⁾ Lisboa Relato de um caso clínico (2017)	Sexo masculino	SEIPA aguda Reação a um único alimento	Início de sintomas:6 meses Idade de Diagnóstico: 16meses	Batata branca
Madureira et al.⁽⁴⁾ Santo Tirso Relato de um caso clínico (2016)	Sexo feminino	SEIPA aguda Reação a um único alimento	Inicio de sintomas:5 meses Idade de Diagnóstico: --	Batata branca

Legenda:

-- : Não mencionado

AD: Alimento desencadeador

FI: Fórmula infantil

LV: Leite de Vaca

Nota:

A menção no AD “Pescado” é devida à não especificação na referência bibliográfica do tipo de peixe que desencadeia a reação, apresentando apenas o nome do grupo alimentar.

Referências:

- 1.Palhinha A, Trincão D, Neves A, Romeira A, Alves C, Pinto P. Síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares - a nossa realidade [Resumos das comunicações orais e posters]. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica; 2018. [atualizado em: 2018]. 19. Disponível em: https://www.spaic.pt/rpia/arquivos?ano_publicacao=2018&volume_publicacao=26&numero_publicacao=3.
- 2.Paula PSB. Food protein-induced enterocolitis syndrome in pediatric ages. Faculdade de Medicina de Coimbra; 2018. Disponível m: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/82395/1/VERSÃO%20FINAL.pdf>.
- 3.Janeiro MC, Costa CA, Pinto PL, Prates S. Enterocolite induzida por proteínas alimentares: uma etiologia rara. Revista portuguesa de medicina geral e familiar. 2017. 346. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12262>.
- 4.Madureira C, Lopes T, Fernandes A, Jacobob S, Sequeira A, Carvalho F. Os Vômitos da Segunda-Feira: Um Caso de Alergia à Batata [Caso clínico]. Acta Pediátrica Portuguesa. 2016. 367. Disponível em: <https://pjp.spp.pt/article/download/6897/7458>.

Anexo D - Critérios de diagnóstico da SEIPA

Tabela 4- Critérios de diagnóstico da SEIPA

SEIPA Aguda	
Critério principal:	Critérios secundários:
Vômitos 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito de causar a reação e ausência de sintomas respiratórios e cutâneos clássicos de alergias mediadas por imunoglobulinas tipo E.	1. Dois ou mais episódios repetitivos de vômitos após a ingestão do alimento suspeito; 2. Episódios de vômitos 1 a 4 horas após a ingestão de um alimento novo; 3. Letargia extrema após uma suspeita de reação ao alimento desencadeador; 4. Palidez marcada após uma suspeita de reação ao alimento desencadeador; 5. Necessidade de observação por uma equipa médica após uma suspeita de reação ao alimento desencadeador; 6. Necessidade de fluídos intravenosos após uma suspeita de reação ao alimento desencadeador; 7. Diarreia nas 24 horas posteriores a uma suspeita de reação ao alimento desencadeador (normalmente entre 5 a 10 horas); 8. Hipotensão; 9. Hipotermia.
Nota: Para a realização de diagnóstico é necessário que haja o cumprimento do critério principal e de pelo menos 3 critérios secundários. Se ocorrer um episódio único de reação a um alimento, deve ser fortemente considerado a hipótese de realização de uma prova de provocação oral para confirmação de diagnóstico da doença.	
SEIPA Crónica	
Critério principal: Resolução da sintomatologia dias após a eliminação do alimento desencadeador e que quando introduzido novamente (sem existir tolerância) surgem vômitos 1 a 4 horas após a ingestão e diarreia em 24 horas (normalmente entre 5 a 10 horas).	
Referência: Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.	

Anexo E - Protocolo de realização da Prova de Provocação Oral

Tabela 5- Protocolo de realização da Prova de Provocação Oral

Protocolo de realização da prova de provocação oral	
<u>Dose administrada do alimento:</u> Entre 0.06 g a 0.6 g do alimento, administrada em 3 doses iguais a cada 30 minutos.	<u>Dose administrada em proteína:</u> Cerca de 0.3g de proteína por cada quilograma de peso, administrada em 3 doses iguais a cada 30 minutos.
<u>Recomendação na primeira PPO:</u> Não ultrapassar a dose máxima de 10g do alimento (100ml se líquido).	<u>Recomendação na primeira PPO:</u> Não ultrapassar a dose máxima de 3 g de proteína do alimento.
Em cada prova deve haver a observação do doente 4 a 6 horas após o início da mesma.	
<u>Notas:</u> - A ponderação para a realização da prova de provocação oral deve ser feita com base no rácio risco\benefício, discutido com a equipa médica; - A realização da prova de provocação oral requer supervisão médica e acesso imediato para administração de fluídos intravenosos no caso de ocorrer reação; (alguns especialistas recomendam que seja colocado o acesso intravenoso antes de iniciar a prova); - Se o doente tiver imunoglobulinas do tipo E específicas ao alimento a ser testado, a administração deve ser de forma mais gradual e de acordo com o protocolo para as alergias alimentares mediadas por imunoglobulinas do tipo E com um período de observação mais alargado; - Se após a administração da dose mais baixa não se observar reação 2 a 3 horas após alguns especialistas recomendam a administração da dose restante de uma só vez com observação posterior de 4 horas.	
<u>Referência:</u> Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.	

Anexo F - Critérios de classificação da Prova de Provocação Oral

Tabela 6- Critérios de classificação da Prova de Provocação Oral

Prova de provocação oral	
Critério principal:	Critérios secundários:
Vômitos 1 a 4 horas após a ingestão do alimento suspeito de causar a reação e ausência de sintomas respiratórios e cutâneos clássicos de alergias mediadas por Imunoglobulinas do tipo E.	1.Letargia; 2.Palidez; 3.Diarreia 5 a 10 h após a ingestão do alimento desencadeador; 4.Hipotensão; 5.Hipotermia; 6.Aumento do número de neutrófilos em cerca de ≥ 1500 da contagem basal.
Notas: 1. O diagnóstico é confirmado através de um resultado positivo, isto é, quando é cumprido o critério principal e dois ou mais critérios secundários; 2. Nem todas as unidades de saúde têm a capacidade de realizar a contagem de neutrófilos em tempo útil, e por isso, pode ser um parâmetro facultativo; 3. O uso de fármacos antieméticos faz com os vômitos, a letargia e a palidez não aconteça ou que aconteça de forma menos marcada; 4. A equipa médica pode decidir o diagnóstico apenas com o critério principal cumprido, no entanto, para fins de realização de investigação deve ser cumprido o critério principal e pelo menos 2 critérios secundários.	
Referência: Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.	

Anexo G- Diagnóstico diferencial

Tabela 7- Diagnóstico Diferencial

Diagnóstico diferencial		
Patologia	Fatores semelhantes à SEIPA	Fatores diferenciadores da SEIPA
Infeções		
Gastroenterite infecciosa	Vômitos e diarreia.	Episódios únicos da doença com presença de febre não relacionados com um alimento específico;
Sépsis	Letargia súbita; vômitos; hipotensão; hipotermia e neutrofilia.	A administração de fluídos intravenosos não é suficiente para a recuperação do doente.
Obstruções gastrointestinais anatómicas		
Doença de <i>Hirschsprung</i>	- Vômitos; - Má evolução ponderal.	- Há atraso na passagem do mecônio com distensão abdominal marcada; - Vômitos com conteúdo biliar.
Enterocolite necrosante	Letargia; vômitos; diarreia com sangue; neutrofilia periférica.	- Os doentes são normalmente mais novos ou são recém-nascidos e apresentam evolução de sintomatologia mais rápida; - As fezes são com sangue e apresentam gás na parede abdominal visível através da realização de radiografia.
Má rotação intestinal e volvo	Vômitos; fezes com sangue; desidratação e choque hipovolêmico; má evolução ponderal;	- Vômitos com conteúdo biliar; distensão abdominal; - A administração de fluídos intravenosos não é suficiente para a recuperação do doente.
Intussuscepção	Vômitos; diarreia com sangue; letargia e palidez.	Dor abdominal intensa sem associação a um alimento específico.
Estenose pilórica	Vômitos recorrentes que podem provocar desidratação.	- Sem diarreia; - Diagnóstico por ultrassom.
Transtornos gastrointestinais		
Doença celíaca	- Má evolução ponderal; - Diarreia crônica; - Vômitos.	- Não há relação temporal entre a sintomatologia e a ingestão do alimento; - Presença de malabsorção progressiva; - Existência de marcadores serológicos para a doença.
Refluxo gastrointestinal	Vômitos.	- Os vômitos são crônicos e não são, normalmente, severos (não levam a desidratação); - Não há sintomatologia intestinal.
Intolerância à lactose	Diarreia com a ingestão específica do alimento.	Sintomatologia associada ao consumo de leite ou derivados lácteos.
Doenças alérgicas		
Eosinofilia esofágica	- Provocada por um alimento específico; - Vômitos; má evolução ponderal.	Disfagia\ desconforto na deglutição.

Proctocolite Induzida por Proteínas Alimentares	• Fezes com sangue ou muco associada a fórmula infantil à base de leite de vaca.	• Sem má evolução ponderal; • Resolução por volta de um ano de idade.
Enteropatia Induzida por Proteínas Alimentares	• Má evolução ponderal; vômitos intermitentes ou diarreia com a ingestão específica de um alimento.	• Malabsorção; • Sem letargia ou palidez; • Sem desidratação; • Sem acidose metabólica; • Diagnóstico confirmado por endoscopia e biópsia.
Outras		
Transtornos neurológicos	• Letargia.	• Não há relação com um alimento específico.
Imunodeficiências primárias	• Diarreia crônica; • Acidose metabólica; • Letargia.	• Sem relação específica com um alimento.
Erros inatos do metabolismo	• Má evolução ponderal; acidose metabólica; letargia.	• Desenvolvimento lento de sintomatologia neurológica que pode ser irreversível.
Referências: Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2019; 57(2):261-71.		

Anexo H- Reatividade cruzada entre alimentos desencadeadores

Tabela 8- Reatividade cruzada entre os principais alimentos desencadeadores

Reatividade cruzada		
Alimento desencadeador	Alimento com reatividade cruzada	Ocorrência observada
Leite de Vaca (FI)	Soja (FI)	<30% a 40%
	Alimentos sólidos*	<16%
Soja (FI)	Leite de Vaca (FI)	<30% a 40%
	Alimentos sólidos*	<16%
Alimentos sólidos	Outros alimentos sólidos	<44%
	LV (FI) ou Soja (FI)	<25%
Leguminosa	Soja	<80%
Cereais: arroz; aveia	Outros cereais	Cerca de 50%
Aves de capoeira	Outras aves da capoeira	<40%
Legenda: FI: Fórmula Infantil LV: Leite de vaca		
Notas: 1. Por alimento sólido é denominado qualquer alimento para além das fórmulas infantis; 2. Normalmente quando é tolerado um alimento, alergias a alimentos pertencentes ao mesmo grupo são raramente reportadas.		
Referência: Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.		

Anexo I - Alimentos desencadeadores e alimentos alternativos

Tabela 9- Alimentos desencadeadores, principais constituintes e alimentos alternativos

Alimento desencadeador	Principais constituintes	Alimentos alternativos
Fórmula infantil à base de Leite de Vaca	<u>Proteína</u> ; Gordura; <u>Cálcio</u> ; Magnésio; Fósforo; Iodo Vitaminas A; B2; B5; B6; B12; <u>D</u> .	Fórmula extensamente hidrolisada; Leite materno. Se crianças com > 2anos e se estas tolerarem: bebidas vegetais fortificadas de soja; arroz; cânhamo; amêndoa; aveia e coco.
Fórmula infantil à base de Soja	Cálcio; Fósforo; Magnésio; Ferro; Zinco; Vitamina B1; B2; B6; Folato.	Fórmula extensamente hidrolisada; Leite materno.
Cereais: Arroz; Aveia; Cevada; Trigo	Hidratos de carbono; <u>Zinco</u> ; Magnésio; Fósforo; Potássio; Frequentemente enriquecidos com: <u>Ferro</u> ; Vitamina B1; B2; B7; <u>Colina</u> ; Folato; Cálcio; Selénio.	Farinhas enriquecidas de quinoa, trigo sarraceno, <i>millet</i> e milho. Hortícolas de folha verde.
Ovos	Proteína; Ferro; Selénio; Vitamina B1; B5; B7; Colina; Folato.	Carnes.
Pescado	Proteína; Iodo Se gordos: Vitamina A; D; Colina; Ácidos gordos ómega 3.	Carnes; Sal iodado (quantidade igual às recomendações gerais para a idade); Sementes de linhaça e sésamo.
Aves de Capoeira: Frango; Peru; Cordeiro	<u>Proteína</u> ; Selénio; Fósforo; Potássio; <u>Ferro</u> ; <u>Zinco</u> ; <u>colina</u> ; Vitamina B12.	Carne de vaca; Carne de Porco.

Notas:

1. Ao escolher fontes de ferro vegetais (fontes de ferro não *heme*), estas devem ser acompanhadas de fontes de vitamina C para melhorar a sua absorção;
2. A sublinhado apresentam-se os nutrientes mais preocupantes naquele alimento quando este é retirado da alimentação;
3. O leite materno nas crianças com mais de 6 meses de idade, por si só, não é fornecedor suficiente de vitamina D, ferro, zinco e proteína, pelo que, a partir desta idade é necessário que inicie a alimentação complementar.

Referência:

Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.

Anexo J- Grupos de risco dos alimentos desencadeadores

Tabela 10- Classificação dos alimentos desencadeadores por grupos de risco

Classificação dos alimentos por risco			
Intervalo de idades de introdução	Alimentos de baixo risco	Alimentos de risco moderado	Alimentos de alto risco
Hortícolas			
4-6 meses	Brócolos; Couve-flor; Pastinaca (cherovia); Nabo; Abóbora.	Cucurbita; Cenoura; Batata branca; Feijão verde.	Batata doce; Ervilha de grão.
Frutas			
6-8 meses	Mirtos; Morangos; Ameixas; Melancia; Pêssego; Abacate.	Maçã; Pera; Laranja.	Banana.
Fontes de Ferro			
8-12 meses	Cordeiro; Cereais fortificados: Quinoa; <i>Millet</i> .	Carne bovina; Cereais fortificados: Milho e Trigo.	Cereais infantis fortificados de arroz e aveia.
Outros			
≥12 meses	Nozes e manteiga de sésamo; girassol ou outras.	Amendoim.	Leite; Soja; Aves de capoeira; Ovo; Pescado.
Notas: 1. O intervalo de idades para a introdução deve sempre ser flexível e ter em consideração o contexto social da criança e o seu desenvolvimento; 2. O agrupamento dos alimentos segundo grupos de risco é baseado na experiência clínica e na informação científica publicada; 3. O aleitamento materno deve ser exclusivo até aos 4/6 meses de idade com continuação da amamentação até ao primeiro ano de vida (se possível e mutuamente desejado pela mãe e pelo filho); 4. Deve ser feito o diagnóstico e prevenção da deficiência de ferro e possível anemia em crianças dos 0 aos 3 anos regularmente; 5. Se há tolerância de um alimento dentro do grupo é de grande probabilidade que tolere os restantes alimentos.			
Referência: Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4):1111-26.e4.			

Anexo K- Estratégias de auxílio nas dificuldades alimentares

Tabela 11- Estratégias para combater dificuldades alimentares

Estratégias para combater dificuldades alimentares		
Gerais	• Manter as refeições com duração máxima de 30 minutos; • Preferir um ambiente calmo onde não haja distrações, como por exemplo, o uso de televisão ou outros aparelhos eletrônicos; • Servir porções adequadas à idade; • Incentivar que a criança explore a comida e que se alimente a si mesmo; • Repetir os alimentos que foram recusados até 15 vezes mais.	
Específicas	Para a seletividade de ingestão:	Para o medo de ingestão alimentar:
	<u>Encadeamento dos alimentos:</u> Esta estratégia usa a inclusão de novos alimentos por etapas de introdução com pelo menos uma das características sensoriais semelhantes à dos alimentos que a criança aceita, incluindo a textura, a cor e a temperatura e ir introduzindo outras novas características de forma gradual. <u>Exemplo:</u> A criança só come batatas fritas em palitos ou embaladas → Característica sensorial: alimento crocante, de cor bege. <u>Etapas 1:</u> Oferecer frango panado e a batata frita com outra forma (rodela) (Manteve: característica crocante e a cor bege; Introduziu: forma e sabor diferente). <u>Etapas 2:</u> Manter o frango panado e a batata frita e adicionar um molho, como por exemplo, um molho de queijo, húmus ou outro. (Manteve: Todas as características anteriores; introduziu: textura nova com o molho). <u>Etapas 3:</u> Oferecer fatias de frango, sem a pele crocante com um molho da carne a acompanhar. (Manteve: cor e o sabor do frango e a textura de um molho; introduziu: nova textura da carne e novo sabor do molho). <u>Nota:</u> Esta estratégia deve ter em consideração os princípios de uma alimentação nutricionalmente equilibrada e saudável e deve, sempre que possível, ter os ingredientes e os métodos de culinária mais adequados a esse propósito.	<u>Divisão da responsabilidade:</u> Nesta estratégia existe a divisão das responsabilidades, bem como, a explicação das mesmas à criança. A responsabilidade do cuidador é determinar quando é que é servida a alimentação, quais os alimentos servidos e o local onde são servidos. A responsabilidade da criança é determinar se vai comer a comida apresentada e qual a quantidade. Desta forma, pretende-se que o cuidador não exerça pressão para a criança comer e que apresente uma alimentação saudável e adequada às necessidades da mesma tendo também em conta as suas preferências alimentares. A base desta estratégia é a confiança entre ambas as partes, em que o cuidador confia que a criança é capaz de gerir a quantidade do alimento que quer ingerir e que esta precisa de tempo para aceitar um alimento como sendo seguro. A criança confia que os alimentos fornecidos pelo cuidador são seguros e por isso, são oferecidos regularmente e que haverá oferta de novos alimentos para que a criança quando se sentir preparada os consuma.
Referência: Chehade M, Meyer R, Beauregard A. Feeding difficulties in children with non-IgE-mediated food allergic gastrointestinal disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122(6):603-09.		

