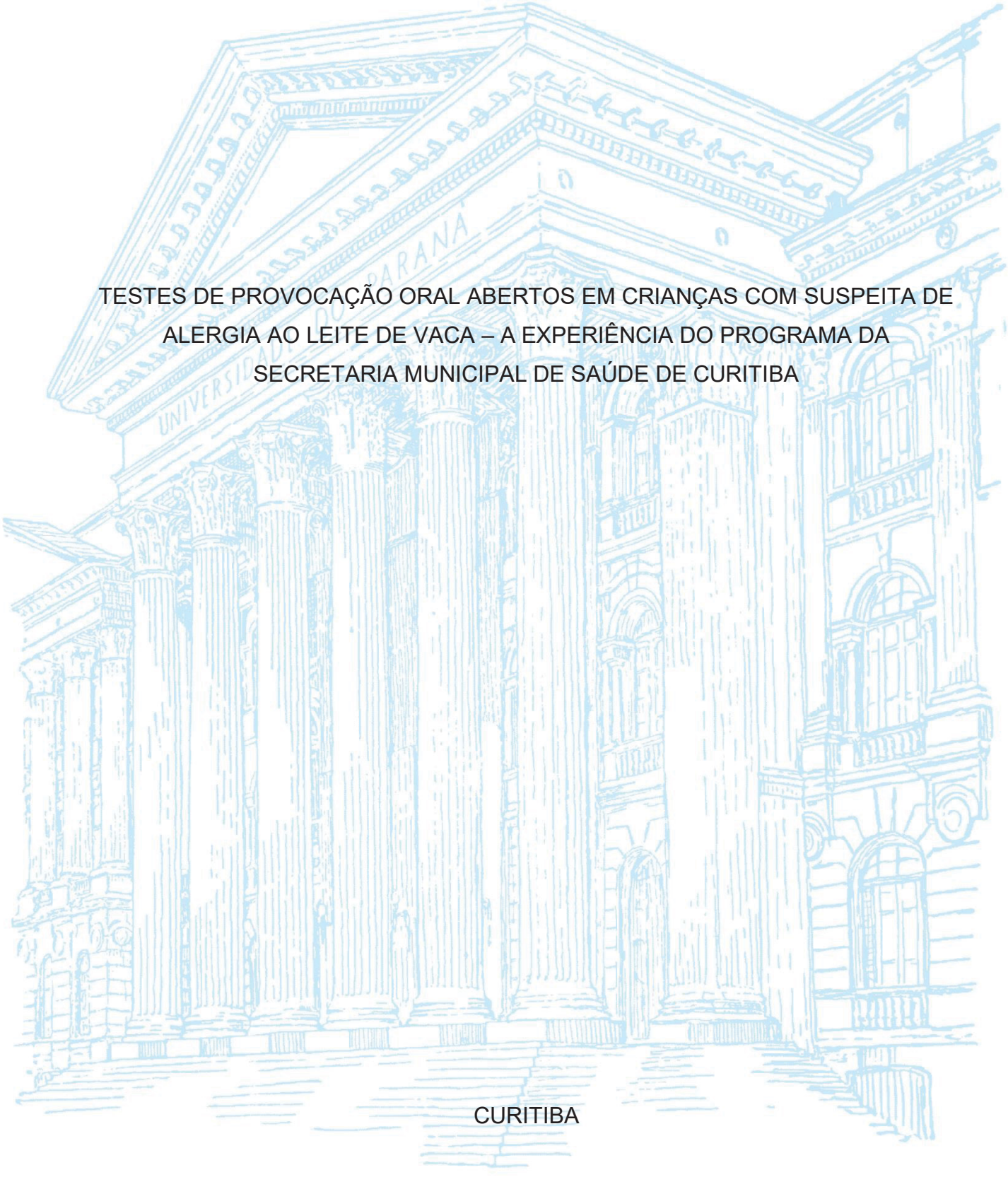
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MANUELA RODRIGUES COIMBRA



TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL ABERTOS EM CRIANÇAS COM SUSPEITA DE ALERGIA AO LEITE DE VACA – A EXPERIÊNCIA DO PROGRAMA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA

CURITIBA

MANUELA RODRIGUES COIMBRA

TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL ABERTOS EM CRIANÇAS COM SUSPEITA DE ALERGIA AO LEITE DE VACA – A EXPERIÊNCIA DO PROGRAMA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Co-orientador: Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz

CURITIBA

2022

C679 Coimbra, Manuela Rodrigues

Testes de provocação oral abertos em crianças com suspeita de alergia ao leite de vaca: a experiência do Programa da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba [recurso eletrônico] / Manuela Rodrigues Coimbra. - Curitiba, 2022.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho.

1. Hipersensibilidade a leite – diagnóstico. 2. Hipersensibilidade alimentar – diagnóstico. 3. Leite – administração oral. 4. Saúde da criança. I. Rosário Filho, Nelson Augusto. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WI 470

Catalogação na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MANUELA RODRIGUES COIMBRA** intitulada: **TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL ABERTOS EM CRIANÇAS COM SUSPEITA DE ALERGIA AO LEITE DE VACA À EXPERIÊNCIA DO PROGRAMA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CURITIBA** , sob orientação do Prof. Dr. NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Dezembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
06/12/2022 18:49:12.0
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
06/12/2022 08:29:03.0
ARNALDO CARLOS PORTO NETO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL FRONTEIRA SUL)

Assinatura Eletrônica
06/12/2022 21:04:47.0
ARISTIDES SCHIER DA CRUZ
Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica
06/12/2022 23:01:51.0
ADRIANE CELLI
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao futuro da humanidade, para que seja mais resolutiva nos cuidados com a saúde das crianças, promovendo uma vida com qualidade e liberdade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido, Rodrigo Hermes, que sempre ao meu lado, soma forças para o meu crescimento e reconhecimento profissionais.

Ao meu filho Max, que já compreende o prazer de aprender sempre mais.

À Katia Garcia, psicanalista extremamente competente, por me acompanhar nesta jornada de amor à profissão, carreira e vida.

À minha rede de apoio: Cleonice, Leandra, Sandra e em especial ao amigo Christofer por cuidar do meu filho Max, de mim e da nossa família.

À toda equipe do PAN / SMS – SUS Curitiba, em especial a Nutricionista Alcioné Mandarino que tem auxiliado e acompanhado os Testes de Provocação Oral realizados nesses anos todos, com muito zêlo, experiência e dedicação.

À Patrícia Pinheiro e Ângela Oliveira pela confiança no meu trabalho e por descobrirem em mim o apoio necessário ao PAN (Programa de Atenção Nutricional).

A todos os profissionais do DAPS (Depº de Atenção Primária à Saúde) da qual fiz parte durante o primeiro ano de pandemia de COVID-19 no Brasil, que me orgulham tanto, e me inspiram a continuar minha dedicação ao SUS e à ciência brasileira.

À professora Mônica Lima, pelas análises estatísticas desta dissertação, mas principalmente pela paciência e pelos ensinamentos em técnicas de redação, metodologia do trabalho científico e métodos estatísticos, pelo carisma e pela família de sucesso. E com isso, agradeço ao Eduardo Cat pelos ensinamentos em tecnologia que me permitiram desenvolver trabalhos *online* com maior eficácia.

Às professoras Leide Parolin Marinoni, Ana Lúcia Sarquis e, sobretudo à Adriane Celli, participante da banca de defesa pública, pelos meus aprendizados durante as aulas de microensino, e correções fundamentais ao texto final desta dissertação.

Aos professores Débora Chong, Carlos Antônio Riedi e em especial a Herberto Chong pelo apoio e auxílio nas discussões envoltas ao artigo científico, bem como na preparação do poster apresentado em congresso internacional e a esta dissertação como um todo.

À amiga e doutora Vânia Oliveira de Carvalho pelo carinho comigo e apoio à admissão ao PPGSCA. Reservo grande admiração a sua personalidade calma e dedicada ao ensino e pesquisa.

Ao meu coorientador, Dr. Aristides Schier da Cruz, por me ajudar a rever a escrita e cálculos estatísticos extras, e mais ainda pelo excelente clima organizacional e parceria de trabalho sem igual. É um enorme prazer trabalhar com você.

Ao meu orientador, professor Nelson Augusto Rosário Filho, referência para o Brasil e para o mundo como cientista mais engajado que conheço em Alergia e Imunologia. De raciocínio científico ímpar, ele não se cansou em me abrir os olhos para outros pontos de vista.

Às amigas médicas e parceiras de caminhada em Curitiba: Christina Feitosa Pelajo, Fabíola Tigrinho, Geórgia Morgenstein Milani, Gisele Kuntze, Lorena Costa, Kerstin Taniguchi Abagge, Mariana Malucelli, Sônia Zulato e Tsukiyo Kamoi, pelo apoio e incentivo ao meu desenvolvimento na atenção aos pacientes com alergia alimentar.

À amiga Laura Maria Lacerda Araújo pelo incentivo à pesquisa científica e por ser meu espelho quanto ao empenho em coletar mariposas residenciais para realizar uma pesquisa científica, além de aceitar sem hesitação à participação como Doutora da banca de qualificação desta dissertação.

Aos Doutores Jackeline Motta Franco e Arnaldo Carlos Porto Neto pelas melhorias que suas sugestões conferiram ao texto, como participantes das bancas de qualificação e Defesa Pública, respectivamente.

Aos residentes de pediatria do Hospital Pequeno Príncipe, aos quais fui preceptora de 2014 até 2020, e que seguem ainda presentes no meu dia-a-dia e que me estimularam tanto a continuar ensinando cada vez mais, e fizeram crescer dentro de mim ainda mais o amor pelo ensino.

E, por fim, e não menos importante, a toda minha família e amigos, cuja via de mão-dupla de Amor e Orgulho, são o meu maior combustível para a vida.

EPÍGRAFE

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais para temer menos”

Marie Skłodowska-Curie

RESUMO

Testes de provocação oral são o padrão-ouro no diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, poucos médicos especialistas o realizam na prática clínica. O presente estudo visa descrever a experiência prática do método em um serviço de referência, seus riscos e benefícios, além das indicações e a interpretação objetiva dos desfechos. Estudo transversal analisou os testes de provocação oral (TPO) supervisionados realizados em crianças com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), entre julho de 2015 e agosto de 2019 pelo Programa de Atenção Nutricional às pessoas com necessidades especiais de alimentação da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (PAN / SMS-Curitiba) através dos dados contidos nas fichas de monitorização padronizadas. Foram realizados 221 TPO em 184 em crianças (99 M: 85 F) com suspeita de APLV, com mediana de idade de 13 meses (IIQ 9-19m) ao primeiro TPO. A mediana de idade do início dos sintomas foi de 3 meses (IIQ 1-5m). Os grupos de estudo foram classificados com base na história prévia em mediados por IgE em 76 (41,3%), 73 (39,7%) como não-mediados por IgE e 35 (19,0%) por mecanismo misto. A chance de manter o aleitamento materno foi 3,5 vezes maior naqueles com história de alergia alimentar mediada por IgE (OR = 3,51, IC 95% = 1,85-6,65, p < 0,01), enquanto que 97,3% dos não-mediados por IgE necessitaram fórmulas terapêuticas, especialmente de alto custo como à base de aminoácidos em 32,4%. Foram observadas reações em 61 (27,6%) TPO, sendo 30 imediatas e 36 tardias. As reações imediatas foram interrompidas na mediana de 75 min (IIQ 1-2h). Duas reações foram consideradas graves (3,3%) e todos foram liberados em menos de cinco horas de observação. Critérios objetivos foram utilizados para avaliar a interrupção do TPO e urticária foi o sinal clínico isolado que mais determinou o desfecho. Reações graves são pouco frequentes e o TPO permite que crianças com suspeita de alergia alimentar reintroduzam com segurança o alimento anteriormente excluído da dieta. Mais estudos são necessários a fim de evitar diagnósticos excessivos especialmente entre os não-mediados por IgE, grupo cujo impacto no aleitamento materno, elevados custos ao SUS e a falta de critérios objetivos para determinação do desfecho ainda necessitam maior atenção.

Palavras-chave: Alergia ao leite de vaca; Diagnóstico de alergia alimentar; Teste de provocação oral; Hipersensibilidade ao leite de vaca; Crianças.

ABSTRACT

Oral food challenges are the gold standard on diagnosis of food allergy. However, few specialists or physicians perform this procedure on clinical practice. The present study will describe the practical experience in a reference center and its risks and benefits, beyond its indications and the objective interpretation of outcomes. Cross-sectional study analyzed supervised oral food challenges (OFC) performed in children with suspected cow's milk allergy between July 2015 and August 2019 by *Nutritional Care Program for People with Special Feed Needs of the Municipal Health Care Department of Curitiba* (PAN / SMS-Curitiba) through data contents in OFC monitorization forms. The study group consisted in 184 children (99 M: 85 F) with suspect cow's milk allergy, who underwent 221 OFC at the median age of 13 months (IQR 9-19m). Median age of suspected food allergy symptoms onset was 3 months (IQR 1-5m). Study groups were composed by 76 (41.3%) suspected IgE-CMA allergy, 73 (39.7%) non-IgE-CMA and 35 (19.0%) both IgE and non-IgE partner subtype regard clinical history. Continued breastfeeding was 3.5 more frequent in IgE-CMA allergy group (OR = 3.51, IC 95% = 1.85-6.65, p < 0,01), while 97.3% of non-IgE-CMA needed therapeutic formulas, especially with higher cost as 32.4% of aminoacid based formulas. There were 61 (27.6%) positive OFC, in which 30 were immediate reactions and 36 late reactions. Immediate reactions had the challenge stopped at the median of 75min (IQR 1-2h). Two of them were considered severe (3.3%) and no one needed to be supervised for more than five hours. Objective symptoms were used to end the challenges and urticaria was the main isolated objective signal to determine outcome. Severe reactions are not frequent and OFC allows the food to be safely introduced into the diet again. More studies are needed to avoid overdiagnosis, especially in non-IgE CMA, and to reduce the impact in breastfeeding, high-cost formulas use and to improve criteria to consider a positive late reaction.

Keywords: Cow's milk allergy; Diagnosis of food allergy; Oral food challenge; Milk hypersensitivity; Children.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ADMISSÕES HOSPITALARES POR ANAFILAXIA INDUZIDA POR ALIMENTOS, NA AUSTRÁLIA, POR FAIXA ETÁRIA, DE 1994 A 2005 (LIEW, WILLIAMSON, AND TANG 2009) 21

FIGURA 2 – OPÇÕES DE DOSES PARA UM TPO AMBULATORIAL. O MÉDICO PODE ESCOLHER ENTRE 4 OU 6 DOSES, DEPENDENDO DA PROBABILIDADE PRÉ-TESTE DE REAÇÃO. DOSES SUGERIDAS A CADA 15 A 30 MIN DE INTERVALO.(BIRD *ET AL.*, 2020) 60

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – DOSES USUALMENTE UTILIZADAS EM TPO 23
QUADRO 2 – DOSES PERCENTUAIS DE ALIMENTOS ASSADOS DO LEITE - PAN/SMS/CURITIBA 2015-2019 60
QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DE ASTIER.....62

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA FAIXA ETÁRIA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 36

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS REFERIDAS NA HISTÓRIA INICIAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 38

GRÁFICO 3 – DOSE TOTAL ACEITA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL DE CRIANÇAS COM E SEM LEITE MATERNO NO MOMENTO DO TPO ... 41

GRÁFICO 4 – DOSE TOTAL DE ALIMENTOS ACEITA DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL 41

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)..... 42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS E MANEJO DIETÉTICO DE ACORDO COM MECANISMO IMUNOLÓGICO SUSPEITO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 37

TABELA 2 – ALIMENTOS UTILIZADOS NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL NOS INDIVÍDUOS COM SUSPEITA DE APLV – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 40

TABELA 3 – REAÇÕES CLÍNICAS IMEDIATAS E TARDIAS AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)... 42

TABELA 4 – FREQUENCA DA POSITIVIDADE DOS TESTES ALÉRGICOS VERSUS DESFECHOS AO TPO 43

TABELA 5 – MEDIDAS DE TENDÊNCIA CETRAL PARA O DIÂMETRO DE PÁPULA DE TCA E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE ESPECÍFICA EM RELAÇÃO AO DESFECHO DO TPO 44

TABELA 6 – DESFECHO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL DE ACORDO COM A HISTÓRIA DE ALERGIA ALIMENTAR – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 44

TABELA 7 – REAÇÕES CLÍNICAS AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL CONFORME GRUPOS DE ESTUDO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019) 45

TABELA 8 - FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES IMEDIATAS AO TPO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 - 2019 46

TABELA 9 - DE RISCO FATORES PARA REAÇÕES TARDIAS AO TPO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019 47

TABELA 10 – HISTÓRIA ALIMENTAR E MANEJO CLÍNICO DE ACORDO COM O DESFECHO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019..... 47

TABELA 10 – HISTÓRIA ALIMENTAR E MANEJO CLÍNICO DE ACORDO COM O DESFECHO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019..... 48

TABELA 11 – FREQUENCA DA POSITIVIDADE DOS TESTES ALÉRGICOS VERSUS DESFECHOS AO TPO 48

TABELA 12 – DIÂMETRO DA PÁPULA DE TCA E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE ESPECÍFICA COM RELAÇÃO AO DESFECHO DO TPO 48

TABELA 13 – CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS COM SINTOMAS PRESENTES E TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL IMEDIATO POSITIVO E NEGATIVO 50
TABELA 14 – SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE REAÇÕES IMEDIATAS..... 77
TABELA 15 – SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE ALERGIA NÃO MEDIADA POR IgE..... 77
TABELA 16 - SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE ALERGIA MEDIADA POR MECANISMO MISTO 78

LISTA DE SIGLAS

APLV - Alergia à Proteína do Leite de Vaca
CMA - Cow's Milk Allergy
IIQ - Intervalo interquartil
IQR - *Interquartile rate*
OR - *Odds Ratio*
TPO - Teste de Provocação
OFC - *Oral Food Challenge*
TCA - Teste Cutâneo Alérgico
PAN - Programa de Atenção Nutricional às Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentação
SMS - Secretaria Municipal de Saúde
TPDCPC - Teste de Provocação Duplo-cego Placebo-controlado
WAO - Organização Mundial de Alergia
WUN - Rede Mundial de Universidades
UC - Urticária de Contato
LV - Leite de Vaca
CM - *Cow's milk*
AAAAI - *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*
EAACI - *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*
ISAAC - *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*
FIP - Fórmula Infantil Padrão
CL - Composto Lácteo
SNSL - Suplemento Nutricional Sem Lactose
FSL - Fórmula Sem Lactose
FS - Fórmula de Soja
FHP - Fórmula Hidrolisada Proteica
FHPSL - Fórmula Hidrolisada Proteica Sem Lactose
FAA - Fórmula de Aminoácidos
ALA - Alfalactoalbumina
BLG - Betalactoglobulina
CAS - Caseína

LISTA DE ABREVIATURAS

g	-	gramas
mL	-	mililitros
IgE	-	Imunoglobulina E

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

1.1 OBJETIVOS 18

2 REVISÃO DE LITERATURA 19

2.1 DIVERSIDADE METODOLÓGICA E PREVALÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR 21

2.2 DIVERSIDADE DOS PROTOCOLOS E DOSES NA REALIZAÇÃO DE TPO 22

2.3 ESTIMANDO RISCO E INDICAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO TPO 24

2.4 TESTES COM ASSADOS 25

2.5 INTERPRETANDO OS DESFECHOS DOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL 26

3 HIPÓTESES 28

4 MATERIAL E MÉTODOS 29

4.1 TIPO DE ESTUDO 29

4.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO 29

4.3 POPULAÇÃO ALVO 29

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 30

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 30

4.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO 30

4.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM 30

4.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO 30

4.8.1 GRUPOS DE ESTUDO CONFORME HISTÓRIA CLÍNICA 30

4.8.2 TESTES ALÉRGICOS REALIZADOS 31

4.8.3 VARIÁVEIS PÓS-TPO 32

4.8.4 GRUPOS DE ESTUDO CONFORME DESFECHOS 32

4.8.5 DEFINIÇÃO DA GRAVIDADE DO DESFECHO 32

4.9 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO 32
4.9.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO 32
4.9.2 ALIMENTOS TESTADOS 33
4.9.3 INTERPRETAÇÃO DOS DESFECHOS 34
4.10 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS 34
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA 34
4.12 ÉTICA EM PESQUISA 35
4.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA 35
4.14 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES 35
5 RESULTADOS 36
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO 36
5.2 TESTES ALÉRGICOS REALIZADOS 38
5.3 INDICAÇÕES PARA REALIZAR O TPO 39
5.4 ALIMENTOS E DOSES TESTADOS 39
5.5 DESFECHOS 42
5.6 FATORES DE RISCO DA HISTÓRIA PRÉVIA 44
5.7 TPO EM CRIANÇAS COM DERMATITE ATÓPICA 49
5.8 QUE REAÇÕES FORAM DEFINIDORAS DE TPO POSITIVO? 49
5.9 URTICÁRIA DE CONTATO 51
5.10 TPO REALIZADO MAIS DE UMA VEZ NO MESMO INDIVÍDUO 51
5.11 DOSE NECESSÁRIA PARA DESENCADEAR REAÇÕES 52
5.12 TRATAMENTO DAS REAÇÕES 52
6 DISCUSSÃO 54
6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS 63
6.2 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS 64
REFERÊNCIAS 66

APÊNDICE 1 – FICHA DE MONITORIZAÇÃO DO TPO 72

APÊNDICE 2 – TCLE MODELO PAN/SMS-CURITIBA 74

APÊNDICE 3 – ESCORE DE BOCK TRADUZIDO 76

APÊNDICE 4 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INICIAIS DETALHADAS PARA CADA GRUPO DE ESTUDO 77

APÊNDICE 5 – CITAÇÕES / RESUMOS / ARTIGOS PUBLICADOS 79

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de alergia alimentar vem crescendo nos últimos anos como uma epidemia mundial que afeta principalmente os países industrializados (PRESCOTT *et al.*, 2013). Em especial, a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) vêm aumentando sua prevalência significantemente nas últimas décadas, afetando principalmente lactentes e pré-escolares, descrita como "*a segunda onda na epidemia de alergia"* (PRESCOTT, S.; ALLEN, 2011).

A determinação desta prevalência, no entanto, varia conforme o método diagnóstico utilizado nos diversos estudos. Inquéritos populacionais e questionários, bem como baseado em testes alérgicos, quando comparados ao Teste de Provocação Oral (TPO) tendem a superdimensionar o diagnóstico de alergia alimentar (PRESCOTT, S. L. *et al.*, 2013).

Sabe-se que o diagnóstico de alergia alimentar é essencialmente clínico, cujo protocolo segue duas etapas: a primeira com a retirada do alimento suspeito e remissão dos sintomas; e a segunda, com o posterior retorno dos sintomas após reintrodução do mesmo. No entanto, esta reintrodução pode ser arriscada, dependendo da suspeita clínica e da gravidade da reação anterior. Sendo que as diretrizes para esta reexposição alimentar podem variar conforme o quadro clínico, orientando a execução do TPO (CHAFEN et al., 2010).

Condições como doenças de base (asma e cardiopatias cianóticas) não-controladas, uso de betabloqueadores, corticosteroides e anti-histamínicos, bem como alta reatividade à caseína (proteína do leite que confere maior risco de reações graves) podem postergar a realização do teste de provocação oral (SOLÉ *et al.*, 2018).

O Programa de Atenção Nutricional às Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentação (PAN) foi instituído em 2006 pela Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (PAN/SMS-Curitiba) e desde então atende a casos de APLV, realizando diagnóstico por meio de TPO e orientação terapêutica dietética para os lactentes. A assertividade diagnóstica é fundamental para evitar dietas desnecessárias e o consumo de fórmulas infantis de alto custo (CONITEC, 2021).

Apesar do PAN já ter completado uma década no município de Curitiba, a maioria dos centros de referência do país apresentam limitações à aplicação do TPO na prática clínica e ainda carecem de protocolo, tendo em vista a falta de padronização do método e a dificuldade de execução. Embora o TPO seja reconhecido na literatura

como o método padrão-ouro, ele é raramente empregado por profissionais de saúde em nosso meio (MENDONÇA *et al.*, 2011). E somente em maio de 2022 entrou para o rol de procedimentos diagnósticos reconhecidos pela ANS. (*https://amb.org.br/brasilia-urgente/ans-inclui-no-rol-duas-tecnologias-incorporadas-ao-sus/)*

A partir de 2015, após publicação do consenso internacional PRACTALL[1] os protocolos de TPO realizados na Unidade de Saúde Mãe Curitibana (USMC) pelo PAN passaram a seguir doses padronizadas, foram instituídos o registro em Ficha de Monitorização de Reações (Apêndice 1) e aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos familiares (TCLE) (Apêndice 2).

A experiência da equipe que realiza o TPO é essencial não somente para indicá-lo com cautela, mas também para definir o momento de interrompê-lo em decorrência de reações e classificar o seu desfecho. Por isso, critérios na interpretação de TPO positivo precisam ser objetivos e supervisionados por equipe treinada (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009).

Após revisão de escore previamente descrito (BOCK *et al.*, 1988), a interpretação dos desfechos durante o TPO se tornou mais confiável (SAMPSON *et al.*, 2012). Um único episódio de vômito ou o surgimento de manchas eritematosas na pele do lactente após o consumo de leite de vaca pela primeira vez, ou urticária de contato (UC) após contato do alimento com a pele, sem ter ocorrido ingestão prévia, pode gerar diagnósticos excessivos (CHAN; PETERS; KOPLIN, 2017). Assim, urticária de contato com o alimento, sem outros sintomas, de resolução espontânea e fugaz, queixas de recusa ou náuseas entre outros sintomas subjetivos podem gerar resultados de desfechos falsos-positivos ao TPO (NIGGEMANN, 2010).

Há inúmeras publicações sobre testes de provocação oral com alimentos no diagnóstico de alergia alimentar (MENDONÇA *et al.*, 2011). No entanto, mais estudos são necessários para melhor relatar os riscos e benefícios do método, bem como as doses testadas e reações esperadas, além de descrever critérios objetivos para a sua interrupção.

Assim, o presente estudo pretende divulgar o protocolo utilizado no TPO para diagnóstico de APLV no PAN/SMS-Curitiba, a fim de encorajar outros especialistas a

1. PRACTALL é uma iniciativa das academias americana AAAAI (*Academy of Allergy, Asthma & Immunology*) e européia EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) para elaboração de consensos em alergologia

realizá-lo e permitir que as crianças com suspeita de alergia alimentar e suas famílias tenham melhor amparo no manejo clínico. Além de revisar riscos e benefícios deste procedimento, tendo em vista o impacto nas políticas públicas e no aleitamento materno.

1.1 OBJETIVOS

Descrever a experiência do PAN (SMS/Curitiba) na realização do TPO aberto em crianças com suspeita de APLV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Verificar frequência e apresentação clínica de reações imediatas e tardias nos TPO abertos;
- ✓ Verificar frequência e apresentação clínica dos indivíduos encaminhados para TPO;
- ✓ Descrever fatores determinantes para a realização do TPO e testes alérgicos realizados;
- ✓ Descrever doses dos alimentos testados e fatores que influenciaram na aceitação;
- ✓ Descrever critérios objetivos para determinação do TPO positivo imediato;
- ✓ Analisar associação entre história clínica prévia e reprodutibilidade dos sintomas durante o TPO.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Os testes de provocação oral são realizados com doses crescentes do alimento suspeito causador da alergia, sob supervisão médica em intervalos regulares, para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessário para resolução dos sintomas (SOLÉ *et al.*, 2018). Podem ser abertos ou simples-cegos ou duplos-cegos. Os testes simples-cego e duplo-cego placebo-controlado (TPDCPC), em que o alimento é mascarado de forma que o paciente não saiba o que está ingerindo, são úteis, principalmente, em crianças a partir da idade escolar, quando o teste pode gerar um medo capaz de desencadear respostas psicossomáticas, como queda de pressão, tosse e até náuseas, vômitos ou diarreia, gerando resultados falsos-positivos. No entanto, nas faixas etárias de lactentes e pré-escolares, os testes de provocação oral abertos são suficientes para confirmar ou descartar o diagnóstico de alergia alimentar (BICUDO MENDONÇA *et al.*, 2012; BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004).

Os quadros clínicos relacionados à alergia alimentar abrangem uma ampla variedade de sintomas que se subdividem em 3 grupos: mediado por IgE, não-mediado por IgE e mecanismo misto. Conforme o Consenso Brasileiro de Alergia alimentar de 2018, nos mediados por IgE, os sintomas são imediatos, surgindo em segundos ou até poucas horas após ingestão do alimento. Podem ocorrer urticária, com ou sem angioedema, ou ter apresentação gastrointestinal, com cólicas, diarreia e/ou vômitos. A anafilaxia ou choque anafilático é a forma mais grave de manifestação dentro deste espectro clínico, e pode manifestar-se por acometimento em mais de um órgão-alvo, cursando com comprometimento sistêmico cardiovascular ou respiratório, tais como hipotensão ou sibilância (SOLÉ *et al.*, 2018).

Os não-mediados por IgE iniciam horas ou dias após ingestão do alimento e acometem preferencialmente o trato gastrointestinal, cursando com diarreia, vômitos, desequilíbrio metabólico e/ou hematoquezia. Os de mecanismo imunológico misto levam a sintomas imediatos e tardios simultaneamente, como o surgimento de dermatite atópica horas e também dias após ingerir o alimento, ou aqueles que apresentam sintomas compatíveis com esofagite eosinofílica (SOLÉ *et al.*, 2018a).

O manejo e os exames diagnósticos solicitados dependem do quadro clínico. Dosagem de IgE específica ou teste cutâneo alérgico (TCA) por puntura auxiliam o

diagnóstico para os grupos mediados por IgE e mistos, o que não se aplica para não-mediados por IgE.

Estudos que utilizam dosagens de IgE específica para estimar a prevalência de alergia alimentar tendem a superestimar o diagnóstico, visto que a sensibilização alérgeno-específica pode ocorrer sem alergia alimentar, sendo esses exames mais úteis na exclusão do diagnóstico (COCHRANE *et al.*, 2009; MENDONÇA *et al.*, 2012; OSBORNE *et al.*, 2011). Portanto, mesmo para os casos mediados por anticorpos IgE, devido à alta probabilidade desses testes alérgicos convencionais gerarem resultados falsos-positivos, o Teste de Provocação Oral (TPO) continua sendo o Padrão-Ouro no diagnóstico de alergia alimentar (CHAN; PETERS; KOPLIN, 2017; CUOMO *et al.*, 2017).

A alimentação equilibrada nos primeiros dois anos de vida de uma criança é fundamental para crescimento e desenvolvimento adequados e é justamente neste período que incide a maior taxa de alergias alimentares na infância. Os lactentes portadores de APLV, impedidos de consumirem proteínas do leite de vaca, requerem fórmulas especiais de alto custo. O impacto em saúde pública do aumento na prevalência de alergia ao leite de vaca, culminou com a necessidade da implantação de programas no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, com objetivos de precisar o diagnóstico, orientar dieta e fornecer fórmulas infantis especiais isentas em proteína do leite de vaca para os lactentes que necessitam complementar o aleitamento materno ou que não podem ser amamentados (CONITEC, 2021).

Atualmente o PAN (SMS/Curitiba) é composto pela equipe de nutrição do NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família), por um pediatra alergista e um pediatra gastroenterologista. Tornou-se centro de referência em Curitiba na aplicação deste método diagnóstico e no manejo dietético e no seguimento de lactentes com suspeita de alergia alimentar, em especial APLV, e recebe encaminhamento e suporte das nutricionistas, que por sua vez são responsáveis pela triagem dos casos nas Unidades Básicas de Curitiba (CURITIBA, Secretaria Municipal de Saúde, 2011).

A equipe do PAN baseia-se em diretrizes sempre atualizadas para melhorar a experiência clínica, excluir diagnósticos equivocados de APLV e assim evitar dietas de restrição desnecessárias, o consumo de fórmulas infantis especiais e demais impactos psicossociais que envolvem os cuidados com uma criança alérgica a alimentos (PRESCOTT, S. L. *et al.*, 2013).

2.1 DIVERSIDADE METODOLÓGICA E PREVALÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR

Nos últimos 30 anos tem sido observado um aumento na prevalência das doenças alérgicas, como asma, rinite e dermatite atópica, confirmado pelo levantamento do estudo mundial ISAAC (MONTEFORT, 2006). Na história "natural" das doenças alérgicas, as alergias alimentares, em especial a alergia à proteína do leite de vaca (APLV), vêm aumentando sua prevalência significantemente nas últimas décadas, afetando principalmente lactentes e pré-escolares (1,8 a 7,5%) (LUYT *et al.*, 2014).

Em 2009, estudo realizado a partir de registros de admissão hospitalar, identificou incremento de até cinco vezes na prevalência de anafilaxia desencadeada por alérgenos alimentares no período de 1994 a 2005 na Austrália (LIEW; WILLIAMSON; TANG, 2009).

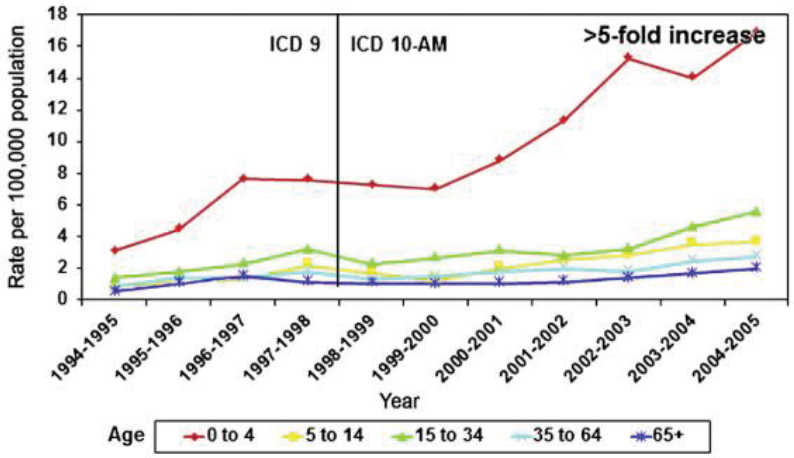


Figura 1 Admissões hospitalares por anafilaxia induzida por alimentos, na Austrália, por faixa etária, de 1994 a 2005 (Liew, Williamson, and Tang 2009)

Em 2013 foi publicada uma revisão de literatura a fim de determinar a prevalência global de alergia alimentar em crianças com base nas informações cedidas pelos países membros da Organização Mundial de Alergia (WAO) e da WUN (*Worldwide Universities Network* – Rede Mundial de Universidades). No entanto, os resultados foram imprecisos e variaram de 1 e 10% de prevalência global de alergia alimentar, e os autores concluíram que a maioria dos estudos publicados ou dados computados não tomaram como base a determinação desta prevalência pela realização de testes de provocação oral, usando muitas vezes o recordatório dos pais, o que superestima o diagnóstico (PRESCOTT *et al.*, 2013).

Um dos exemplos desta discrepância conforme metodologia usada na estimativa da prevalência foram os dados provenientes da Turquia, onde realizaram em primeira etapa um questionário aos pais, que resultou em prevalência de 5,7% (156 / 2739) de autodiagnóstico. Depois os que relataram o diagnóstico de alergia alimentar foram submetidos a testes alérgicos positivos em apenas 48 de 145 indivíduos testados e teste de provocação oral positivo em apenas 22 crianças, conferindo uma prevalência de 0,8% de alergia alimentar (ORHAN *et al.*, 2009).

Em 2010, estudo chinês comparou dados de 1999 e 2009 na cidade de Chongqing, utilizando a mesma metodologia: teste alérgico e teste de provocação oral. Observou-se que a prevalência de alergia alimentar duplicou em uma década, de 3,5% em 1999 para 7,7% em 2009 ($p = 0,017$). O mesmo ocorreu com a prevalência de sensibilização (TCA positivo), que aumentou de 9,9% em 1999 para 18% em 2009. Ovo e leite de vaca seguiram como sendo os principais causadores de alergias alimentares em lactentes, desencadeando, principalmente, manifestações gastrointestinais e cutâneas (HU; CHEN; LI, 2010).

No Brasil, estudos com métodos distintos também foram realizados. Em Uberlândia/MG, em 2013, enquanto por meio de questionário aos pais até 12,4% dos lactentes teriam APLV, após terem sido submetidos ao TPO diagnóstico apenas 1,04% apresentavam quadro confirmado. Ao final, considerando os que provavelmente tinham APLV prévia resolvida, a prevalência foi de 2,61% (GONÇALVES, 2013). Em estudo prospectivo realizado durante oito anos, com 234 crianças, sobretudo com suspeita de alergia a leite de vaca ou ovo (86,6%), predomínio de lactentes do sexo masculino, e com testes alérgicos positivos, que realizaram TPDCPC por suspeita de alergia alimentar, apenas 12,8% confirmaram o diagnóstico (SENNA *et al.*, 2018).

2.2 DIVERSIDADE DOS PROTOCOLOS E DOSES NA REALIZAÇÃO DE TPO

May (1976) descreveu em detalhes os TPDCPC. Foram realizados 70 testes em 38 crianças com asma, cujas mães relavam alergia concomitante a amendoim, e com isso detalhou a relação causa-efeito das reações e manifestações clínicas, sendo observadas as manifestações gastrointestinais e cutâneas como mais prevalentes e refutando a evidência de crises de asma relacionadas à ingestão do amendoim na amostra. A partir desses achados, as manifestações clínicas de alergia alimentar foram melhor compreendidas (GOLDMAN *et al.*, 1963; LOVELESS, 1950).

Somente em 2004 os Testes de Provocação Oral do tipo abertos, sem o mascaramento do alimento, foram considerados confiáveis para o diagnóstico de alergia alimentar em lactentes e assim incluídos em um guia de recomendações, com indicações e contraindicações para sua realização (BINDSLEV-JENSEN *et al.*, 2004).

Em 2006, uma força-tarefa das principais sociedades científicas de alergia e imunologia dos Estados Unidos foi composta para definir as melhores práticas no manejo diagnóstico e terapêutico da alergia alimentar (CHAPMAN *et al.*, 2006). No entanto, nesta revisão sistemática foram obtidas informações relevantes sobre os principais alérgenos relacionados, diagnósticos diferenciais, impacto dos testes alérgicos no diagnóstico, mas pouco foi obtido sobre o detalhamento nos protocolos de Testes de Provocação Oral (TPO).

Em 2009, uma revisão baseada nas experiências clínicas de especialistas nos Estados Unidos e Europa definiu como eram realizados os testes de provocação oral com alimentos na prática clínica e incorporou as bases científicas atualizadas (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009). Até aquele momento, as doses propostas exigiam intervenção de farmácias de manipulação ou laboratórios para o preparo (KEIL *et al.*, 2010).

Somente em 2012, sociedades científicas americanas e europeias uniram esforços na elaboração do PRACTALL, consenso para padronização dos Testes de Provocação Oral com diversos alimentos distintos (SAMPSON *et al.*, 2012). Diferentes práticas foram descritas sobre intervalos entre as doses e não foi possível estabelecer se algum esquema seria superior. Algumas considerações foram feitas: doses iniciais muito elevadas aumentam a chance de reações graves; o intervalo ideal entre as doses seria entre 15 e 20 minutos, pois intervalos maiores poderiam diminuir “dose cumulativa” e aumentar a chance de reações mais graves na dose seguinte; duplicar doses poderia até ser seguro, mas levaria a um procedimento muito demorado para atingir dose final ideal.

Com isso, estabelecer doses multiplicadas por 3 ficou mais acessível para a prática clínica. (Quadro 1)

QUADRO 1 – DOSES USUALMENTE UTILIZADAS EM TPO

Proteína alimentar	Leite de vaca pasteurizado contendo 3,3% de proteína	Proteína do soro do leite a 36%
3 mg	91 mg ~0,1 mL	8,3 mg
10 mg	303 mg ~ 0,3 mL	27,8 mg
30 mg	909 mg ~0,9 mL	83,3 mg

100 mg	3,030 mg ~3,0 mL	277,8 mg
300 mg	9,091 mg ~9,1 mL	833,3 mg
1000 mg	30,303 mg ~ 30,3 mL	2.777,8 mg
3000 mg	90,909 mg ~ 90,9 mL	8.333,3 mg

Fonte: (SAMPSON *et al.*, 2012)

Nesta mesma revisão, os autores concluíram que a dose cumulativa para evitar TPO falsos-negativos seria de 2 g de proteína total, equivalente a aproximadamente 60 mL de leite pasteurizado e 100 mL na Fórmula Infantil. No entanto, relatos de até 5% de falsos-negativos com doses cumulativas de 3500 mg de proteína alimentar já foram descritos (SICHERER; MORROW; SAMPSON, 2000).

Entretanto, observou-se que embora ocorra um determinado limiar de reação durante a realização de um TPO, esta dose observada não é preditora de reações após exposição acidental à mesma dose cumulativa (PETTERSSON *et al.*, 2018).

2.3 ESTIMANDO RISCO E INDICAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO TPO

Sabe-se que o TPO tem como objetivo principal a confirmação do diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, existem condições que contraindicam ou indicam adiamento da sua realização seja por comprometimento atual sistêmico seja pela história de reação grave ao alimento (SOLÉ *et al.*, 2018b).

Testes alérgicos podem ser úteis para estimar chance de reatividade ao TPO nos pacientes com história provável de alergia mediada por IgE. A depender dos níveis de IgE específica ou do tamanho da pápula ao teste cutâneo, tanto com extratos comerciais quanto com o alimento fresco (CUOMO *et al.*, 2017). Em menores de 2 anos de idade, esses valores parecem ter maior utilidade na previsibilidade de reações ao TPO, sendo arriscado submeter o lactente ao TPO se IgE específica para leite de vaca ≥ 5 KUA/L (FRANCO *et al.*, 2018; GARCÍA-ARA *et al.*, 2001) ou diâmetro da pápula do TCA ≥ 8 mm (SPORIK; HILL; HOSKING, 2000). No entanto, ainda em relação à APLV, limiares menores do que estes, IgE específica ≥ 2 KUA/L e diâmetro da pápula no TCA superior a 6 mm, especialmente em indivíduos com história mediada por IgE recente e convincente também devem ter a realização de TPO postergada (PERRY *et al.*, 2004) NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009).

São também considerados fatores de risco para reações ao TPO com alimentos: outras doenças atópicas concomitantes (asma, rinoconjuntivite alérgica ou dermatite atópica), e múltiplas alergias alimentares (LUYT *et al.*, 2014). No caso de reações à proteína do leite de vaca, a gravidade durante uma ingestão acidental

parece ser proporcionalmente maior quanto maior a idade e diâmetro da pápula do TCA (PETTERSSON *et al.*, 2018).

Em contrapartida, nos quadros clínicos não-mediados por IgE, a história prévia de sintomas gastrointestinais tardios tais como diarreia, cólica, constipação, refluxo ou hematoquezia são considerados sintomas leves a moderados de APLV, passíveis de TPO domiciliar de forma gradual, pois correspondem à maioria dos casos suspeitos, que são de baixo risco para reações graves (FERREIRA *et al.*, 2022).

2.4 TESTES COM ASSADOS

Testes de provocação oral com alimentos em sua forma assada ao forno mostraram-se promissores especialmente em crianças alérgicas às proteínas do leite de vaca e ovo, quando mediados por IgE. Sabe-se que o processo de aquecimento dos alimentos pode mudar a conformação estrutural de proteínas, que em alguns casos, pode modificar o reconhecimento antigênico pelo sistema imunológico (FIOCCHI, 2009; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2008).

TPO com alimentos assados ao forno que contenham o alimento suspeito, tais como leite de vaca (LV) ou ovo, em especial quando preparados com massas que formem ligas com o trigo, podem ser realizados, ampliando o cardápio do paciente alérgico e melhorando seu convívio social (KIM *et al.*, 2011). Esses alimentos podem ser bem tolerados em até 70% dos pacientes alérgicos a leite de vaca e ovo, especialmente quando esses indivíduos tem reatividade maior às proteínas termolábeis, proteínas do soro do leite, beta-lactoglobulina e alfa-lactoalbumina, ou ovoalbumina da clara de ovo (CLARK *et al.*, 2010; LEONARD *et al.*, 2015).

Se a criança alérgica está apta ou não a ingerir assados contendo proteína do leite e ovo, exames de triagem com dosagem de IgE específica ou teste de puntura (TCA) podem ser solicitados e a interpretação dos resultados tem sido amplamente discutida com relação aos valores de corte e com relação ao extrato alergênico utilizado ou alimento fresco ou *in natura*, mas ainda não existe um consenso para a população brasileira (CAUBET *et al.*, 2013; LEONARD *et al.*, 2015b; SANTOS *et al.*, 2014; TAN JW *et al.* 2013).

Lemon-Mulé *et al.* (2008) descreveram pela primeira vez a tolerância a alimentos assados do ovo em 70% dos alérgicos a este alimento, na forma de *muffins* ou *waffles*, alimentos que contem ovo na composição até terceiro maior componente na lista de ingredientes. Verificaram que níveis de IgE específica para ovomucoide

negativos nas dosagens de IgE específica tiveram menos do que 10% de chance de reação, enquanto que níveis maiores de 50kU/L tiveram altos índices de reatividade. O consumo regular desses alimentos por pelo menos três meses reduziu os níveis séricos de IgE específica e elevaram IgG4 aumentando a probabilidade de evolução para tolerância imunológica.

No mesmo ano, outra publicação mostrou que reações a alimentos assados ocorreram quando dosagens de IgE específicas estiveram acima de 30,7kU$_A$/L para clara de ovo, 29,30kU$_A$/L para ovoalbumina (OVA) e 10,8kU$_A$/L para ovomucoide (OVM), e os autores concluíram que seria recomendado TPO com assados do ovo do tipo bolos ou *cookies* quando valores de IgE específica para OVM estivessem abaixo de 1 kU$_A$/L (ANDO *et al.*, 2008).

De forma semelhante, a reatividade à caseína, proteína mais resistente ao calor, tem sido descrita como marcador de pior prognóstico, elevando a previsibilidade de reação aos assados, e de persistência da APLV. E contrapartida, foi observado que até 75% dos alérgicos ao leite de vaca toleram o alimento na forma assada e que ter IgE específica para caseína negativa é altamente preditor de tolerância, próximo de 100% (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2008; CAUBET, *et al.*, 2013).

Verificou-se que após consumo regular de pelo menos três a quatro vezes por semana do alimento na forma assada, o indivíduo tem maior probabilidade de cura ou tolerância total ao leite ou ovo após 4 a 6 meses (CUOMO *et al.*, 2017).

Um artigo de revisão reuniu as diferentes condutas com relação aos testes de provocação com pães, *muffins*, bolos, *cupcakes*, biscoitos e *brownies*, desde as indicações para os alérgicos a leite de vaca e ovo, quanto às doses efetuadas e quanto ao preparo do alimento, como tempo e temperatura ideais ao forno, e que o preparo desses alimentos ao forno por pelo menos trinta minutos à 180°C seria suficiente para desnaturar as proteínas termolábeis e reduzir a reatividade clínica (LEONARD *et al.*, 2015).

2.5 INTERPRETANDO OS DESFECHOS DOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL

TPDCPC são mais eficazes que os TPO abertos justamente porque o mascaramento do alimento impede que sintomas subjetivos causados pelo medo do paciente e da família ocorram e o cegamento impede também o receio do próprio

médico e interpretação desses achados como definidores de doença (KOLETZKO *et al.*, 2012).

Com a publicação do consenso PRACTALL (SAMPSON *et al.*, 2012), a revisão do escore de pontos anteriormente descrito (BOCK *et al.*, 1988) tornou a interpretação dos desfechos durante o TPO mais confiável. (Figura 1) Um único episódio de vômito ou o surgimento de manchas eritematosas na pele do lactente após o consumo de leite de vaca pela primeira vez, ou lesões urticariformes após contato do alimento com a pele, sem ter ocorrido a prévia ingestão desse alimento, podem gerar diagnósticos excessivos (CHAN; PETERS; KOPLIN, 2017). Urticária de contato com o alimento, sem outros sintomas, de resolução espontânea e fugaz, queixas de recusa ou náuseas entre outros sintomas subjetivos podem gerar resultados de desfechos falsos-positivos ao TPO (NIGGEMANN, 2010).

Realizar TPO com alimentos em pacientes com dermatite atópica é mais um desafio na interpretação do desfecho. A dermatite atópica (DA) é a dermatose crônica mais comum da infância, afeta entre 10 e 30% das crianças (RODUIT *et al.*, 2012; BERGMANN *et al.*, 2013), tem início precoce no primeiro ano de vida coincidindo com a maior incidência da alergia alimentar, sobretudo alergia à proteína do leite de vaca (APLV). A alergia alimentar, especialmente alergia ao ovo ou APLV, pode estar associada com exacerbação das crises em até 30-40% dos lactentes com DA moderada a grave (WERFEL *et al.*, 2007).

A aplicação de um escore de pontos para avaliação da gravidade dos sintomas pode ser útil na definição de piora clínica após o TPO, especialmente naqueles com dermatites constantemente ativas com lesões liquenificadas crônicas (WERFEL *et al.*, 2007). O SCORAD tem sido o método mais utilizado na avaliação da gravidade da DA (ORANJE *et al.*, 2007). Quando esse SCORE de pontos aumenta rapidamente nas 24 h seguintes ao TPO com o alimento suspeito, provavelmente está confirmada a alergia alimentar. No entanto, esta piora pode ocorrer em até 7 dias (WERFEL *et al.*, 2007).

3 HIPÓTESES

Relacionada à frequência de reações ao TPO:

H1 A minoria dos TPO é positiva e com reações leves de resolução espontânea e, portanto, considerado um teste seguro no manejo e diagnóstico de alergia alimentar.

H0 A Maioria dos TPO é positiva e com reações graves com necessidade de terapia medicamentosa e, portanto, a realização do TPO deve ser evitada.

Relacionada à interpretação das reações ao TPO:

H1 Critérios objetivos são necessários para identificar reações ao TPO e determinar a interrupção do procedimento.

H0 TPO não confere resultados questionáveis (falso-negativo e falso-positivo).

Relacionada à expectativa de reações ao TPO:

H1: As reações ao TPO reproduzem os mesmos sintomas relatados na história clínica.

H0: As reações ao TPO são surpreendentes.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo Observacional Descritivo e Analítico Transversal com coleta retrospectiva de dados.

4.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

Este estudo foi conduzido no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR, durante curso de Mestrado, com coleta retrospectiva de dados a partir de Fichas de Monitorização padronizadas (apêndice 1), de agosto de 2015 a setembro de 2019, com coleta retrospectiva de dados referentes aos dos Testes de Provocação Oral realizados na Unidade de Saúde Mãe Curitibana, pelo PAN/SMS-Curitiba.

4.3 POPULAÇÃO ALVO

O Programa de Atenção Nutricional às Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentação da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (PAN/SMS-Curitiba) fornece ao SUS atendimento a lactentes com suspeita de Alergia a Proteína do Leite de Vaca (APLV), possibilitando diagnóstico correto, orientação terapêutica, manejo dietético e fornecimento de fórmulas infantis especiais pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os critérios de inclusão para atendimento pelo PAN são: apresentar suspeita de APLV ou intolerância à lactose e ser menor de 2 anos de idade; e/ou apresentar desnutrição secundária ou doenças que comprometam o funcionamento do trato gastrointestinal (TGI); e/ou estar em terapia nutricional enteral via sonda (CURITIBA, Secretaria Municipal de Saúde, 2011; CONITEC, 2017).

Aproximadamente 400 lactentes por ano com suspeita de Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) são encaminhados por ano ao PAN, pela equipe de nutricionistas do Núcleo de Apoio ao Programa de Saúde da Família (NASF), na Unidade de Saúde Mãe Curitibana, para os especialistas em alergologia (autora deste estudo) ou gastroenterologia pediátrica para diagnóstico. Porém, apenas uma parcela desses pacientes (~15%) é submetida ao Teste de Provocação Oral (TPO) supervisionado, quando não é possível através da história clínica e dos exames complementares descartar ou confirmar o diagnóstico de alergia alimentar. Alguns pacientes necessitam testes também a outros alimentos suspeitos.

Todos os TPO foram supervisionados pela autora deste estudo e pela nutricionista responsável.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com história clínica sugestiva ou diagnóstico de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) e ter sido submetido ao teste de provocação oral.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes sem história de APLV. Foram excluídos aqueles que realizaram TPO para diagnóstico de outras alergias alimentares, tais como alergia a ovo e feijão, no período.

4.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Desde julho de 2015 todos os testes de provocação oral com alimentos realizados na Unidade de Saúde Mãe Curitibana foram registrados em Ficha de Monitorização do TPO, acrescentada ao Protocolo do PAN. Foram avaliadas todas as fichas de Julho de 2015 até Agosto de 2019.

4.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Todas as Fichas de Monitorização preenchidas por ocasião dos testes de provocação oral, que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas no estudo. Nenhuma técnica de amostragem foi utilizada.

4.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Todas as variáveis de estudo foram extraídas das fichas de monitorização preenchidas no ato dos testes de provocação oral. Nenhuma fonte secundária de dados foi necessária.

Variáveis pré-TPO: idade, sexo, dieta atual (fórmulas infantis, consumo do alimento na forma de assados e aleitamento materno), comorbidades relevantes, descrição dos sintomas iniciais e idade de início dos sintomas, tempo transcorrido da última reação, tempo transcorrido desde admissão ao ambulatório, indicação do TPO (se para diagnóstico ou seguimento / avaliação de tolerância) resultados de exames complementares (IgE específica e/ou TCA), quando realizados.

4.8.1 GRUPOS DE ESTUDO CONFORME HISTÓRIA CLÍNICA

- **Grupo com história clínica sugestiva de mecanismo mediado por IgE** - história de urticária, *rash*, eritema, eczema, angioedema, tosse, sibilância,

rouquidão, diarreia ou vômitos imediatos (segundos a poucos minutos) após ingestão do alimento;

- **Grupo com história clínica sugestiva de mecanismo não-mediado por IgE** - história de vômitos, diarreia ou outros sintomas tardios (horas ou dias) após ingestão do alimento;
- **Grupo com história clínica sugestiva de mecanismo misto** - história de sintomas imediatos e tardios ou dermatite atópica com exacerbação imediata e tardia.

Essa classificação foi aplicada no momento de cada TPO pela médica assistente do PAN e autora do presente estudo, conforme recomendado pelo consenso brasileiro de alergia alimentar (SOLÉ *et al.*, 2018a).

4.8.2 TESTES ALÉRGICOS REALIZADOS

Foram considerados os resultados apenas de exames realizados em até seis meses prévios ao TPO. Dosagens de IgE específicas séricas foram coletadas no laboratório de preferência da família, SUS ou rede de saúde suplementar, para as leite de vaca e frações (caseína, beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbumina). Dosagens séricas maiores de 0,35 KUA/L foram consideradas como teste positivo e níveis séricos maiores do que 100 KUA/L não foram determinados e registrados como igual a 100 para fins de cálculos estatísticos (LUYT *et al.*, 2014).

Os TCA foram performados pela autora e médica alergista assistente, com puntores descartáveis *FDA Allergenic Ltda*, por *prick to prick* (método de teste cutâneo realizado com o alimento *in natura)*, já validado para prática clínica, mas ainda não extensamente aplicado ou utilizado nas pesquisas científicas. A leitura do teste cutâneo segue os padrões internacionais de aferição do tamanho da pápula em milímetros, sendo considerados positivos quando maiores de 3 mm, em comparação ao controle negativo, soro fisiológico.

Dosagens de IgE específicas maiores do que 15 KUA/L ou TCA pelo método *prick to prick* com o alimento *in natura* maior do que 8 mm foram considerados de risco para realização de TPO e, em geral, os indivíduos foram, nestes casos, dispensados de realizá-lo; no entanto, cada caso foi avaliado com relação à história clínica, na indicação da realização do TPO (CUOMO *et al.*, 2017; SPORIK; HILL; HOSKING, 2000).

4.8.3 VARIÁVEIS PÓS-TPO

Alimento testado, volume total ingerido ao final do teste, presença de sintomas imediatos e tardios, tempo de início dos sintomas, medicamentos usados.

4.8.4 GRUPOS DE ESTUDO CONFORME DESFECHOS

Grupo TPO positivo imediato (TPOi) - São considerados Teste de Provocação Oral Positivo quando o paciente ao longo das doses recebidas do alimento apresentou urticária, angioedema, dermatite, coriza, espirros, prurido, sibilos, queda de pressão arterial, vômitos, diarreia ou outros novos sintomas que possam ter sido relacionados ao TPO, levando à interrupção e suspensão do consumo do alimento, com período posterior de observação por 4 a 5 horas.

Grupo TPO positivo tardio (TPOt) - Testes que foram considerados negativos, enquanto supervisionados, mas cujas crianças desenvolveram sintomas após liberado o consumo domiciliar do alimento, após horas ou dias do TPO, com consequente suspensão do seu consumo.

Grupo TPO negativo - Os que passaram o TPO sem sintomas, ou que apresentaram sintomas que não foram relacionados ao alimento e que não impediram seguir a sua ingestão em até 8 semanas após o teste.

4.8.5 DEFINIÇÃO DA GRAVIDADE DO DESFECHO

- **Reações Leves** – sintomas cutâneos ou de vias aéreas superiores; (Apêndice 3)
- **Reações Graves** – sintomas gastrointestinais graves (mais de três episódios de vômitos) (BOCK *et al.*, 1988; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009) ou anafilaxia com sintomas cardiorespiratórios (tais como sibilância ou hipotensão) (CHAN; PETERS; KOPLIN, 2017).

4.9 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

Foram realizados apenas testes de provocação oral do tipo abertos, portanto, família e equipe de saúde sabem qual o alimento está sendo oferecido (SAMPSON *et al.*, 2012).

4.9.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO

Os indivíduos submetidos ao TPO permanecem de 4 a 5 horas em observação na sala de testes que dispõe de balcão para separação dos alimentos e doses, maca

para exame físico, caixa de medicamentos de emergência (adrenalina 1:1000 injetável com kit para injeção e medicamentos anti-histamínicos, corticosteroides e antieméticos). A nutricionista é responsável pelo acompanhamento dos testes e preparo das doses do alimento. Sala para atendimento de emergência no local com desfibrilador e materiais par entubação.

4.9.2 ALIMENTOS TESTADOS

Os Testes de Provocação Oral (TPO) com a proteína do leite de vaca foram realizados com Fórmula Infantil Padrão (FIP), compostos lácteos ou Fórmula Infantil Sem Lactose (FSL) disponibilizadas pelo PAN-SMS / SUS-Curitiba.

As doses propostas para ingestão de fórmulas infantis à base de proteínas do leite de vaca foram baseadas no Consenso PRACTALL (SAMPSON et al., 2012) e seguiram as seguintes doses 0,1 mL – 0,3 mL – 1,0 mL – 3,0 mL - 10,0 mL – 30,0 mL – 90 mL / intervalos de 15 a 30 minutos). Em alguns casos, não-mediados por IgE, a primeira dose foi 1,0 mL, e mais de uma etapa de 30 mL foi repetida.

Testes de provocação oral com leite de vaca também foram realizados com alimentos que contêm leite, porém previamente assados ao forno, como bolachas de leite, pães de leite e bolos com leite em sua composição. As famílias foram orientadas a trazerem alguns desses alimentos de fabricação caseira ou industrializados, com requisitos de conterem a proteína do leite entre os ingredientes listados, dando preferência pelo alimento cujo ingrediente se destaca entre os primeiros cinco ou seis da receita e terem sido assados ao forno por pelo 25 a 30 min a 180º C, conforme recomendados em estudos prévios (CAUBET *et al.*, 2013; LEONARD *et al.*, 2015).

TPO com assados foram indicados em casos de alergia alimentar mediada por IgE, quando as dosagens de IgE específicas para frações proteicas termolábeis (proteínas do soro do leite alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina) foram acima dos níveis encontrados para as frações termoestáveis, no caso, a caseína do leite de vaca (ANDO et al., 2008; NOWAK-WEGRZYN et al., 2008).

Durante todo o período, todos os testes com alimentos assados obedeceram à seguinte regra:

1º Passo: calcular dose total máxima que a criança deva comer (apoio da nutricionista do NASF). Exemplo: calcula-se que 3 fatias de bolo seco com 20 g cada seria uma refeição adequada para a idade.

2º Passo: dividir por 3 sucessivas vezes (5 a 7 vezes seguidas). Exemplo: 60 g (3 fatias) → 20 g (1 fatia) – 6,6 g – 2,2 g – 0,7g – 0,25 g

Portanto, as quantidades de bolo ficam assim:

1ª dose 0,25 g

2ª dose 0,7 g

3ª dose 2,2 g

4ª dose 6,6 g

5ª dose 20 g

6ª dose: à vontade (restaram 30 g do total)

As doses foram registradas com o peso aproximado registrado pela balança de precisão, a qual afere doses a partir de 1g de peso (SATE™, até 5000 g).

4.9.3 INTERPRETAÇÃO DOS DESFECHOS

As reações imediatas que ocorreram durante a supervisão do TPO foram analisadas segundo critérios objetivos para definição de teste positivo ou negativo (BOCK *et al.*, 1988; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009; SAMPSON *et al.*, 2012).

As reações tardias corresponderam a sinais e sintomas relatados pelos pais que após alta, em domicílio, de uma até quatro semanas após o TPO. Os responsáveis foram orientados sobre o que esperar e como proceder em caso de reações.

Em pacientes com dermatite atópica, foi calculado escore de pontos antes e após o TPO com alimentos, através de aplicativo disponível em plataformas digitais PO-SCORAD (Desenvolvedor: *fondation pour la dermatite atopique*).

4.10 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados extraídos das Fichas de Monitorização (apêndice 1) foram digitados em planilha eletrônica do *Microsoft Excel 2010*, cada teste identificado por números. Foram analisadas diferentes planilhas: por alimento testado; pela variável história clínica (mediado por IgE, não-mediado por IgE e mecanismo misto) e pela variável desfecho (TPO positivo, negativo e positivo imediato ou tardio).

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados na forma de mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis quantitativas e número e proporção para as variáveis nominais. Para a estimativa da diferença entre variáveis contínuas foram aplicados os testes de

Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis. Para estimativa da diferença entre as variáveis categóricas foi aplicado o teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates. O risco relativo (RR) foi estimado para avaliar o grau de associação entre as variáveis e o TPO positivo. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas quando $p < 0,05$, em análise bicaudal.

4.12 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número CAAE: 15103119.0.0000.0096 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba sob o número CAAE: 88010318.0.0000.0101.

Houve dispensa de TCLE para análise dos dados obtidos de fichas clínicas, visto que os dados já eram conhecidos pela pesquisadora principal como médica assistente do Programa de Atenção Nutricional e os sujeitos do estudo não sofreram intervenções com o mesmo e pela utilização do TCLE padronizado pelo PAN/SMS na ocasião do atendimento (apêndice 2).

4.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada de conformidade com a Resolução CNS 466/2012, considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na ocasião de submissão do projeto.

4.14 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Os custos da pesquisa foram de responsabilidade exclusiva dos pesquisadores.

5 RESULTADOS

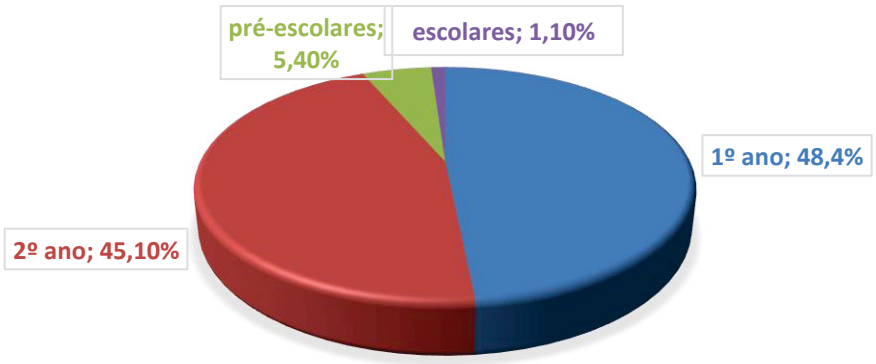
Foram realizados 244 Testes de Provocação Oral com alimentos supervisionados na Unidade de Saúde Mãe Curitibana (USMC) de julho de 2015 a agosto de 2019. Foram selecionados os indivíduos cujas fichas estavam relacionadas ao diagnóstico de APLV.

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

Indivíduos com suspeita de APLV (n = 184), 99 meninos (53,8%) e 85 meninas (46,2%), que realizaram o primeiro TPO na USMC, mediana de idade de 13 meses (IQ = 9-19 m), mediana da idade de início dos sintomas de 3 meses (IIQ = 1-5 m).

Ao primeiro TPO, 172 eram lactentes (93,5%), 10 crianças em idade pré-escolar (2 a 4 anos) (5,4%) e 2 escolares (> 5 anos) (1,1%). O Gráfico 1 ilustra a distribuição dos casos de acordo com a faixa etária ao primeiro TPO.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA FAIXA ETÁRIA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)



Fonte: O autor (2022)

Os indivíduos foram classificados de acordo com a história clínica de alergia alimentar, dos quais 76 (41,3%) foram por suspeita de alergia alimentar mediada por IgE, 35 (19,0%) por mecanismo misto e 73 (39,7%) por alergia não-mediada por IgE.

A idade entre os grupos foi semelhante (p = 0,13) e houve menor frequência de aleitamento materno no momento do TPO entre os casos com história de alergia alimentar não-mediada por IgE (p < 0,001). Entre os casos de alergia alimentar não mediada por IgE houve também menor frequência de história de aleitamento materno exclusivo (p < 0,001), menor idade no início dos sintomas (p < 0,001) e maior frequência de uso de fórmulas terapêuticas (p < 0,001). O uso de fórmula de aminoácidos foi maior no grupo com história de APLV não mediada por IgE (p < 0,001)

e o de soja no grupo APLV mediado por IgE (p < 0,001). Por outro lado, dieta materna isenta foi menos frequente entre os casos com história de alergia mediada por IgE (p < 0,001).

Informações sobre o aleitamento materno estiveram presentes em 175 (95,1%) dos indivíduos de estudo. A chance de manter o aleitamento materno foi 3,5 vezes maior naqueles com história de alergia alimentar mediada por IgE (OR = 3,51, IC 95% = 18,85-6,65, p < 0,001). No momento do TPO, 56,2% dos indivíduos com história de alergia alimentar mediada por IgE ainda estavam em aleitamento materno, enquanto nos demais grupos estas frequências foram de 22,5% e 36,7%, respectivamente (p < 0,001).

As características gerais dos indivíduos com história de mecanismo de alergia mediada por IgE, não-mediada por IgE e mista por ocasião da realização do TPO são apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS E MANEJO DIETÉTICO DE ACORDO COM MECANISMO IMUNOLÓGICO SUSPEITO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

CARACTERÍSTICAS	n = 184	APLV IgE (n = 76)	APLV Não-IgE (n = 73)	M. MISTO (n = 35)	P
Idade [mediana (IIQ)]	13 (9-19)	13 (10-19)	12 (8-16)	13 (10-19)	0,13[1]
Sexo [n (%)]					
Masculino	99 (53,8)	40 (52,6)	38 (52,1)	21 (60,0)	0,71[2]
Feminino	85 (46,2)	36 (47,4)	35 (47,9)	14 (40,0)	
Idade de início sintomas [mediana (IIQ)]	3 (1-5)	5,0 (3,0-6,0)	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (1,0-5,0)	< 0,001[1]
LME[a] [n (%)]	123 (70,3)	67 (91,8)	33 (47,1)	23 (71,9)	< 0,001[2]
Dieta materna[b] [n (%)]	59 (49,2)	18 (29,0)	23 (62,2)	18 (85,7)	< 0,001[2]
LMA no TPO[a] [n (%)]	68 (38,9)	41 (56,2)	16 (22,5)	11 (36,7)	< 0,001[2]
Uso de fórmulas terapêuticas[c] [n (%)]	152 (82,6)	54 (71,1)	71 (97,3)	27 (77,1)	< 0,001[2]
Soja	39 (25,7)	24 (44,4)	10 (14,1)	5 (18,5)	< 0,001[2]
FHP com lactose	46 (30,3)	17 (31,5)	17 (23,9)	12 (44,5)	
FHPSL	33 (21,7)	7 (13,0)	21 (29,6)	5 (18,5)	
FAA	34 (22,4)	6 (11,1)	23 (32,4)	5 (18,5)	

Fonte: O autor (2022)

NOTA: LME (Leite Materno Exclusivo) LMA (Leite Materno Atual) FHPSL (Fórmula Hidrolisada Proteica Sem Lactose) FAA (Fórmula de aminoácidos)

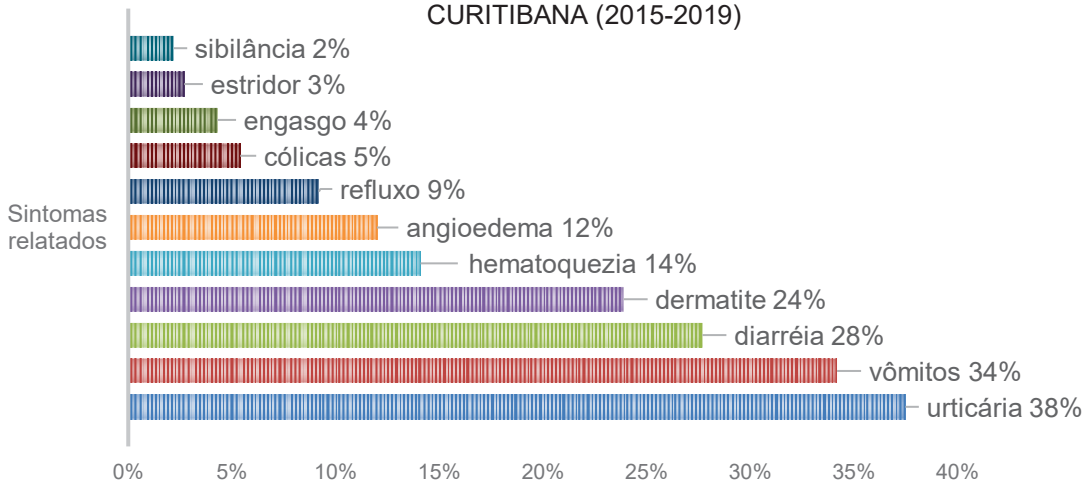
[1]Anova de Kruskal-Wallis, teste post-hoc de Mann-Whitney [2]Teste qui-quadrado de Pearson

[a]n = 175 [b]n = 120 [c]n = 152

APLV IgE: História de APLV mediado por IgE APLV NÃO-IgE: História de APLV não mediado por IgE M. MISTO: Mecanismo misto

A distribuição das principais manifestações clínicas iniciais dos 184 lactentes está ilustrada no Gráfico 2.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS REFERIDAS NA HISTÓRIA INICIAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)



Apesar de apenas 7 (3,8%) terem recebido adrenalina, pelo menos outros 11 lactentes (6,0%) apresentavam história sugestiva de anafilaxia com relato de sibilância ou estridor ou sugestivo de hipotensão, enquanto outros 5 (2,7%) tiveram quadro inicial que cursou com internação hospitalar em leitos de terapia intensiva.

Entre as manifestações mediadas por IgE, foi mais comum apresentar uma manifestação isolada, caracterizada por urticária, enquanto nas não-mediadas por IgE observou-se, com maior frequência, uma ou duas manifestações associadas, caracterizadas por vômitos e diarreia. Entre aqueles definidos como tendo mecanismo misto (n = 35), todos tinham dermatite atópica como sintoma principal, mas também imediatos, como urticária em 4 (11,4%) e tardios como diarreia em 7 (20,0%). Os sintomas referidos por grupo de estudo estão disponíveis para consulta (Apêndice 4).

5.2 TESTES ALÉRGICOS REALIZADOS

Testes alérgicos (TCA ou IgE específicas) foram realizados em 135 indivíduos (73,4%), sendo positivo em 79 (58,5%).

O grupo com suspeita inicial de manifestações clínicas mediadas por IgE realizou mais testes alérgicos (86,8%) e teve maior positividade nos testes (78,8%) quando comparado ao grupo não mediado por IgE, que realizou testes em 49,3% com 19,4% de positividade ($p < 0,001$). Para mecanismo misto (vide item 5.7).

5.3 INDICAÇÕES PARA REALIZAR O TPO

O TPO teve como objetivo confirmar o diagnóstico de alergia alimentar em 51,6% dos indivíduos. Desses, 59/95 (62,1%), realizaram TPO diagnóstico a menos de oito semanas da admissão ao ambulatório (PAN/SMS-Curitiba), porém já passados quatro meses (mediana) da reação prévia (IIQ 2-7m).

Os demais TPO foram realizados para avaliar tolerância, quando já havia teste positivo prévio ou história convincente para APLV. Para avaliar alternativas terapêuticas em cinco, dos quais três testaram fórmula a base de soja e dois com suspeita de APLV não mediada por IgE testaram fórmula hidrolisada proteica (FHP).

Entre aqueles que realizaram TPO para avaliação de tolerância, a determinação de quando realizar o TPO foi baseada principalmente no tempo prolongado transcorrido desde a última reação, correspondendo a 41,5%. No entanto, esta foi a indicação predominante para o grupo não-mediado por IgE (59,0%), enquanto que a redução dos níveis de IgE ou do diâmetro da pápula no TCA fora a principal indicação para o TPO entre aqueles com APLV mediada por IgE (22,1%) ($p < 0,001$). Ingestão acidental foi responsável pela determinação de quando realizar o TPO em 20,6%.

Alimentos assados do leite foram testados em 27 indivíduos na mediana de idade de 14 meses (IIQ 12-19,5). Todos com história clínica compatível de alergia alimentar mediada por IgE (nove indivíduos com história de anafilaxia e onze com história de urticária generalizada) e com testes alérgicos cutâneos ou dosagens séricas de IgE específica para o leite de vaca positivos. A fração de IgE específica para caseína foi determinante na indicação do TPO com assados do leite de vaca e foi dosada em 18/27 (66,7%) com valores na mediana de 0,51 kU/L (0 - 1,24), menores quando comparados às dosagens séricas de IgE específica para as proteínas termolábeis (do soro do leite), as quais tiveram mediana de 4,4 kU/L (IIQ = 2,1 - 14,0) ($p < 0,01$).

5.4 ALIMENTOS E DOSES TESTADOS

Foram realizados 221 TPO no total. Os quais 188 (85,1%) com fórmulas ou compostos lácteos à base de leite de vaca, no intuito de confirmar APLV ou tolerância. Os demais tiveram objetivo de testar alimentos assados ou processados do leite de vaca ou progredir com alternativas terapêuticas (3 com fórmula à base de soja e 2 com fórmula hidrolisada - Pregomin Pepti).

A realização de TPO com fórmula sem lactose foi significativamente mais frequente nos lactentes com história de alergia não-mediada por IgE (53,2%) do que nos lactentes com história de alergia mediada por IgE (8,7%) (p < 0,001).

TABELA 2 – ALIMENTOS UTILIZADOS NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL NOS INDIVÍDUOS COM SUSPEITA DE APLV – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

ALIMENTOS (n = 221)	n (%)	APLV IgE (n=103)	APLV NÃO-IgE (n=79)	M MISTO (n=39)	p
FIP/CL	128 (57,9)	69 (53,9)	32 (25,0)	27 (21,1)	< 0,001
FSL	58 (26,2)	9 (15,5)	42 (72,4)	7 (12,1)	< 0,001
SNSL	2 (0,8)	1 (50,0)	1 (50,0)	0	--
Assados do leite:	27 (12,2)	22 (81,5)	0	5 (18,5)	< 0,001
• Pães de leite	20 (9,0)	16 (80,0)	0	4 (20,0)	< 0,01
• Bolachas	17 (7,7)	15 (88,2)	0	2 (11,8)	< 0,01
• Bolos secos / *Muffins*	16 (7,2)	12 (75,0)	0	4 (25,0)	< 0,01
• Pão de queijo	1 (0,4)	1 (100)	0	0	--
FHPSL	2 (0,8)	0	2 (100)	0	--
Soja	3 (1,2)	2 (66,7)	1 (33,3)	0	--

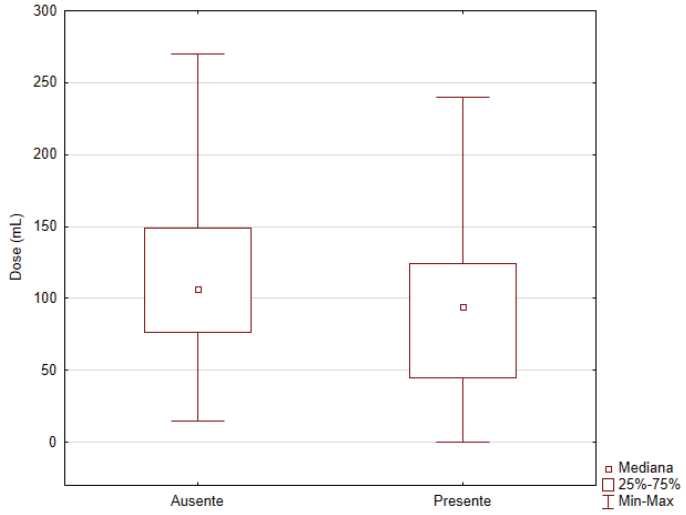
Fonte: O autor (2022)

NOTA: FIP (Fórmula Infantil Padrão) CL (Composto Lácteo) FSL (Fórmula Sem Lactose) FHPSL (Fórmula Hidrolisada Proteica Sem Lactose) SNSL (Suplemento Nutricional Sem Lactose)

Alimentos assados não foram realizados no grupo com história clínica inicial suspeita de mecanismo não-mediado por IgE. Em geral, mais de um alimento por TPO foi testado simultaneamente.

A dose total proposta (134,6 mL) não foi aceita pela maioria dos indivíduos e entre aqueles que tiveram seu TPO concluído, sem reações imediatas, a dose total aceita foi a mediana de 104 mL (IIQ 67-137,9 mL). Os principais motivos da recusa foram a palatabilidade do alimento, sonolência, especialmente em lactentes mais jovens, jejum menor que duas horas antes do TPO, e ter aleitamento materno presente na dieta. Lactentes em aleitamento materno no momento do TPO receberam dose total menor (p < 0,01) (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 – DOSE TOTAL ACEITA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL DE CRIANÇAS COM E SEM LEITE MATERNO NO MOMENTO DO TPO

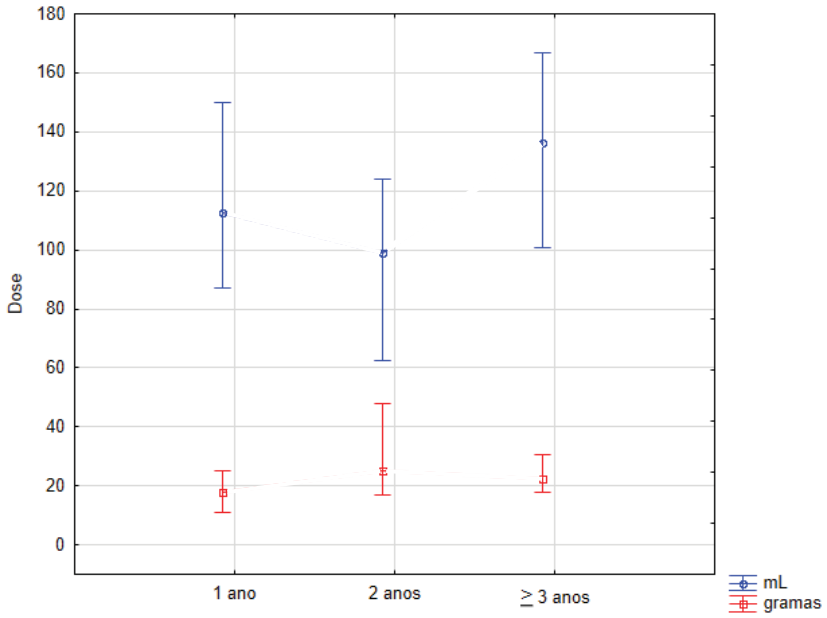


Fonte: O autor (2022)
NOTA: Teste de Mann-Whitney: p = 0,01 n = 156

As doses dos alimentos assados propostas (~60g = 2 oz) também não foram atingidas. Os indivíduos ingeriram 20g (IIQ = 15,5-36 g). E seguiram posteriormente recebendo doses iguais ou superiores em domicílio.

Tanto para a aceitação de fórmulas durante o TPO quanto a dos alimentos assados, não se observou diferença nas doses ingeridas de acordo com a faixa etária (p = 0,09 e p = 0,80) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 – DOSE TOTAL DE ALIMENTOS ACEITA DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA NOS TESTES DE PROVOCAÇÃO ORAL

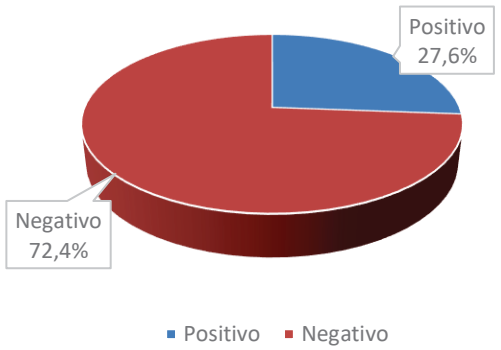


Fonte: O autor (2022)
NOTA: Anova de Kruskal-Wallis: mL: p = 0,09 gramas: p = 0,80

5.5 DESFECHOS

Foram realizados 221 TPO em 184 indivíduos no período. Dos 221 realizados, 61 (27,6%) resultaram positivos, dos quais 30 com reações imediatas (13,6%) e 36 tardias (16,3%), cinco dos quais foram imediatos e tardios. As reações imediatas ocorreram na mediana de 75 minutos após o início do teste (IIQ 1 – 2 h). Os demais 160 TPO (72,4%) resultaram negativos, quando os pacientes evoluíram assintomáticos, com tolerância adequada ao alimento por pelo menos 4 semanas (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)



Fonte: O autor (2022)
NOTA: n = 221

Na análise dos 184 indivíduos submetidos a TPO, 55 (29,9%) tiveram algum TPO positivo no período. Dos 95 indivíduos que realizaram TPO diagnóstico no período, 31 tiveram reações (32,6%). Dos 61 TPO positivos, 31 (50,8%) estavam realizando primeiro teste diagnóstico, e as demais reações ocorreram em indivíduos já com diagnóstico prévio de APLV. Nenhuma reação ocorreu ao TPO com assados do leite.

Na Tabela 3 estão apresentadas as reações clínicas do TPO imediatas (TPOI) e tardias (TPOT). Entre as reações imediatas predominaram urticária (70%) e vômitos (50%); entre as tardias vômitos (30,5%), dermatite atópica (27,8%) e diarreia (22,2%).

TABELA 3 – REAÇÕES CLÍNICAS IMEDIATAS E TARDIAS AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

(continua)

REAÇÕES CLÍNICAS	TPOI n = 30 (%)	TPOT n = 36 (%)	p
Cutâneas	22 (73,3)	16 (53,3)	0,09
Urticária	21 (70,0)	7 (19,4)	< 0,001
Angioedema	3 (10,0)	0	0,05
Dermatite atópica	2 (6,7)	10 (27,8)	0,02

TABELA 3 – REAÇÕES CLÍNICAS IMEDIATAS E TARDIAS AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

(conclusão)

REAÇÕES CLÍNICAS	TPOI n = 30 (%)	TPOT n = 36 (%)	p
Gastrointestinais	15 (50,0)	22 (61,1)	0,37
Diarreia	2 (6,7)	8 (22,2)	0,09
Com assadura	0	4 (11,1)	0,06
Hematoquezia	0	1 (2,8)	0,34
Vômitos	15 (50,0)	11 (30,5)	0,09
Regurgitação	1 (3,3)	2 (5,5)	0,68
Constipação	0	3 (8,3)	0,11
Cólicas / Dor Abdominal	0	5 (13,9)	0,03
Respiratórias	6 (20,0)	2 (5,5)	0,06
Rinoconjuntivite alérgica	2 (6,7)	2 (5,5)	0,73
Tosse	3 (10,0)	0	0,05
Rouquidão	1 (3,3)	0	0,29
Sibilos	1 (3,3)	0	0,29
Cardiovasculares	1 (3,3)	0	0,29
Hipotonia / taquicardia	1 (3,3)	0	0,29
Febre	0	1 (2,8)	0,34

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates TPOI: Teste de provocação oral com reações imediatas TPOT: Teste de provocação oral com reações tardias

Entre os sintomas objetivos que determinaram a interrupção do procedimento nos TPO imediatos positivos, 21 foram devido à urticária persistente, 8 por vômitos e 1 pelo agravamento da DA de forma generalizada.

Testes alérgicos positivos foram mais frequentes entre as reações imediatas enquanto ter testes alérgicos negativos foi mais frequente entre os que tiveram reações tardias (tabela 4).

TABELA 4 – FREQUENCA DA POSITIVIDADE DOS TESTES ALÉRGICOS VERSUS DESFECHOS AO TPO

Testes Alérgicos	TPO Positivo		P
	Reação Imediata n = 30	Reação Tardia n = 31	
Positivo	23 (76,7%)	9 (29%)	< 0,001
Negativo	4 (13,3%)	19 (61,3%)	< 0,001
Não realizaram	3 (10,0%)	3 (9,6%)	0,95

Fonte: O autor (2022)

As quatro reações imediatas que apresentaram testes alérgicos negativos tiveram vômitos como principal manifestação ao TPO e início mais tardio das reações, mediana de 2 horas (IIQ 2 - 2h45min), enquanto que as reações imediatas com testes

alérgicos positivos tiveram a mediana de tempo de reação de 1 hora (45 - 90min) e predomínio de urticária como manifestação principal.

Considerando apenas os indivíduos com testes alérgicos positivos (TCA > 3 mm ou IgEs > 0,35), tanto o diâmetro da pápula do TCA quanto os níveis de IgE específicas foram significantemente maiores entre os TPO positivos imediatos em relação aos tardios (p = 0,01) (tabela 5).

TABELA 5 – MEDIDAS DE TENDÊNCIA CETRAL PARA O DIÂMETRO DE PÁPULA DE TCA E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE ESPECÍFICA EM RELAÇÃO AO DESFECHO DO TPO

Testes alérgicos	Reação Imediata (n = 23)	Reação Tardia (n = 9)	p
TCA (mm)	5,5 (4,5-7,75)	3 (3-3,5)	0,01
IgE específica (kU/L)	4,7 (1,71-17,52)	0,91 (0,84-4,25)	0,01

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Teste de Mann-Whitney Mediana e Intervalo interquartílico

No total, foram confirmados por TPO 21 casos (41,0%) de APLV mediada por IgE, 30 casos (49,2%) de APLV não-mediada por IgE e 10 (16,4%) de mecanismo misto cursando com DA.

5.6 FATORES DE RISCO DA HISTÓRIA PRÉVIA

Conforme esperado, história prévia de alergia alimentar mediada por IgE foi mais frequente no grupo TPO positivo com reações imediatas (p < 0,01), enquanto que história prévia não mediada por IgE foi mais frequente no grupo TPO positivo com reações tardias (p = 0,03) (tabela 6).

TABELA 6 – DESFECHO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL DE ACORDO COM A HISTÓRIA DE ALERGIA ALIMENTAR – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

CLASSIFICAÇÃO	TPO Positivo n = 61 (%)	Reação Imediata n = 30 (%)	Reação Tardia n = 36 (%)	TPO Negativo n = 160 (%)	P
Mediada por IgE[a]	32 (52,4)	22 (73,3)	11 (30,5)	71 (44,4)	< 0,01
Não mediada por IgE[b]	22 (36,1)	5 (16,7)	19 (52,8)	57 (35,6)	0,03
Mecanismo misto[b]	7 (11,5)	3 (10,0)	6 (16,7)	32 (20,0)	0,14

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates [a]um paciente apresentou reação imediata e tardia

[b]dois pacientes apresentaram reação imediata e tardia

A distribuição das reações ocorridas ao TPO, conforme a história prévia, está apresentada na tabela abaixo.

TABELA 7 – REAÇÕES CLÍNICAS AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL CONFORME GRUPOS DE ESTUDO ORAL – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA (2015-2019)

REAÇÕES AO TPO	MEDIADA POR IGE n = 32 (%)	NÃO-MEDIADA POR IGE n = 22 (%)	MECANISMO MISTO n = 7 (%)	p
Imediatas	22 (68,7)	5 (22,7)	3 (42,9)	< 0,001
Tardias	11 (34,4)	19 (86,4)	6 (85,7)	< 0,001
Cutâneas	27 (84,4)	1 (4,5)	7 (100)	< 0,001
Urticária	19 (59,4)	0	2 (28,6)	0,02
Urticária tardia	5 (15,6)	0	1 (14,3)	0,05
Angioedema	3 (9,4)	0	0	0,15
Dermatite atópica	4 (12,5)	1 (4,5)	5 (71,4)	< 0,001
Gastrointestinais	13 (40,6)	20 (90,9)	1 (14,3)	< 0,001
Diarreia	3 (9,4)	5 (22,7)	0	0,17
Com assadura	2 (6,3)	2 (9,1)	0	0,41
Hematoquezia	0 (0,0)	1 (4,5)	0	0,57
Vômitos < 5h	10 (31,3)	5 (22,7)	0	0,09
Vômitos >5h	2 (6,3)	9 (40,9)	0	0,04
Regurgitação	2 (6,3)	2 (9,1)	0	0,41
Constipação	0	3 (13,6)	0	0,30
Recusa e aumento da peristalse	1 (3,1)	1 (4,5)	0	0,57
Cólicas / Dor Abdominal	0	4 (18,2)	1 (14,3)	0,01
Respiratórias	6 (18,8)	1 (4,5)	0	0,23
Rinoconjuntivite alérgica	2 (6,3)	1 (4,5)	0	0,51
Prurido de orofaringe	1 (3,1)	0	0	0,64
Tosse	3 (9,4)	0	0	0,41
Rouquidão	1 (3,1)	0	0	0,64
Sibilância	1 (3,1)	0	0	0,64
Cardiovasculares (palidez, hipotonia, hipoatividade)	0	1 (4,5)	0	0,57
Febre	0	1 (4,5)	0	0,57

Fonte: O autor (2022)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates *comparação da maior com a menor frequência observada TPOI: Teste de provocação oral com reações imediatas TPOT: Teste de provocação oral com reações tardias

Foram determinadas as razões de chances (Odds Ratio) para diversas variáveis da história prévia. A chance de ter tido história de alergia alimentar mediada por IgE entre aqueles que tiveram reações imediatas foi quase 4 vezes maior (OR = 3,73, IC 95% = 1,58-8,81, p < 0,001). A chance de urticária foi 2,5 vezes maior (OR = 2,50, IC 95% = 1,12-5,55, p = 0,02), de angioedema quase 3 vezes maior (OR = 2,94, IC 95% = 1,16-7,44, p = 0,02) e vômitos 2 vezes maior (OR = 2,23, IC 95% = 1,02-4,87, p = 0,04).

A chance de teste alérgico positivo foi 4 vezes maior (OR = 4,46, IC 95% = 1,82-10,90, p < 0,01) e de consumo de assados 3 vezes maior (OR = 3,44, IC 95% = 1,50-7,85, p < 0,001) (Tabela 8).

TABELA 8 - FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES IMEDIATAS AO TPO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 - 2019

CARACTERÍSTICAS E HISTÓRIA CLÍNICA PRÉVIA	TPO IMEDIATO POSITIVO n = 30 (%)	TPO IMEDIATO NEGATIVO n = 191 (%)	ODDS RATIO (IC95%)	p
Sexo masculino	16 (53,3)	106 (55,5)	0,91 (0,42 a 1,98)	0,82
LMA	14/28 (50,0)	67/184 (36,4)	1,74 (0,78-3,88)	0,17
Dermatite atópica	7 (23,3)	57 (29,8)	0,71 (0,29 a 1,76)	0,46
Mediada por IgE	22 (73,3)	81 (42,4)	3,73 (1,58-8,81)	**< 0,001**
Urticária	19 (63,3)	78 (40,8)	2,50 (1,12-5,55)	**0,02**
Angioedema	8 (26,7)	21 (11,0)	2,94 (1,16 a 7,44)	**0,02**
Vômitos	15 (50,0)	59 (30,9)	2,23 (1,02 a 4,87)	**0,04**
Sint. Respiratórios	5 (16,7)	16 (84,0)	2,18 (0,73 a 6,49)	0,15
Sint. Cardiovasculares	1(3,3)	2 (1,0)	3,25 (0,28 a 37,1)	0,34
Mecanismo misto	3 (10,0)	36 (18,8)	0,47 (0,13 a 1,66)	0,24
Não-mediado por IgE	5 (16,7)	74 (38,7)	0,31 (0,11 a 0,86)	**0,02**
Faixa etária < 1 ano	13 (43,3)	78 (40,8)	1,10 (0,50 a 2,41)	0,79
Teste alérgico positivo [a, b]	23 (85,2)	81 (57,9)	4,46 (1,82 a 10,90)	**< 0,01**
Consumo de assados	12 (40,0)	31 (16,2)	3,44 (1,50 a 7,85)	**< 0,001**

Fonte: O autor (2022)
NOTA: LMA (Leite Materno Atual)
[a] dados presentes em 27 (90%) no grupo TPO positivo
[b] dados presentes em 140 (73%) no grupo TPO negativo

Por outro lado, foi menor a chance da ocorrência de história clínica prévia não-mediada por IgE neste grupo, tendo efeito "protetor" para reações imediatas, sendo 2 vezes menor a chance (OR = 0,31, IC 95% = 0,11-0,86, p = 0,02).

Para TPO tardio positivo (tabela 9), LMA e história de alergia alimentar mediada por IgE aparecem como protetor, com chance 3 vezes e 1,5 vezes menor (p = 0,02 e p = 0,03), assim como ter teste alérgico positivo, com nível de significância limítrofe (p = 0,07). A chance de apresentar história não-mediada por IgE 2 vezes maior (OR = 2,32, IC 95% = 1,12-4,79, p = 0,02) e a história da ocorrência de assaduras foi 7 vezes maior (OR = 7,58, IC 95% = 1,62-35,49, p = 0,01).

TABELA 9 - DE RISCO FATORES PARA REAÇÕES TARDIAS AO TPO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019

CARACTERÍSTICAS E HISTÓRIA CLÍNICA PRÉVIA	TPO TARDIO POSITIVO n = 36 (%)	TPO TARDIO NEGATIVO n = 185 (%)	ODDS RATIO (IC95%)	p
Sexo masculino	20 (55,6)	102 (55,1)	1,01 (0,49 a 2,08)	0,96
LMA	7 (19,4)	74 (40,0)	0,36 (0,15-0,86)	**0,02**
Dermatite atópica	14 (38,9)	50 (27,0)	1,71 (0,81 a 3,61)	0,15
Mediado por IgE	11 (30,6)	92 (49,7)	0,44 (0,20 a 0,95)	**0,03**
Vômitos	13 (36,1)	61 (33,0)	1,14 (0,54 a 2,42)	0,71
Mecanismo misto	6 (16,7)	33 (17,8)	0,92 (0,35 a 2,39)	0,86
Não-mediado por IgE	19 (52,8)	60 (32,4)	2,32 (1,12 a 4,79)	**0,02**
Diarréia	11 (30,6)	45 (24,3)	1,36 (0,62 a 3,00)	0,43
Assadura	4 (11,1)	3 (1,6)	7,58 (1,62 a 35,49)	**0,01**
Hematoquezia	6 (16,7)	22 (11,9)	1,48 (0,55 a 3,96)	0,43
Constipação	0	1	NR	--
Distensão abdominal	2 (5,6)	7 (3,8)	1,49 (0,29 a 7,51)	0,62
Baixo ganho de peso	4 (11,1)	14 (7,6)	1,52 (0,47 a 4,93)	0,47
Faixa etária < 1 ano	17 (47,2)	74 (40,0)	1,34 (0,65 a 2,75)	0,42
Teste alérgico positivo [a, b]	12 (37,5)	92 (68,2)	0,50 (0,23 a 1,07)	0,07
Consumo de assados [c]	0	40 (25,3)	0,01 (0,02 a 0,22)	**< 0,01**

Fonte: O autor (2022)

NOTA: [a] dados presentes em 32 no grupo TPO positivo

[b] dados presentes em 135 no grupo TPO negativo

[c] dados presentes em 158 no grupo TPO negativo

Na comparação das características gerais entre os desfechos (TPO positivo *versus* TPO negativo) não houve diferença quanto ao sexo, idade ou manejo dietético. O grupo TPO positivo realizou mais testes alérgicos (p < 0,01) e teve início de sintomas mais precoce (p = 0,05) (tabela 11).

TABELA 10 – HISTÓRIA ALIMENTAR E MANEJO CLÍNICO DE ACORDO COM O DESFECHO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019

(continua)

CARACTERÍSTICAS		TPO negativo (n = 160)	TPO positivo (n = 61)	p
Idade (meses)		14,5 (10-20)	14 (9-18)	0,25[1]
Faixa etária	1º ano	65 (40,6)	26 (42,6)	
	2º ano	81 (50,6)	30 (49,2)	0,92[2]
	Pré-escolares (2-4a)	12 (7,5)	5 (8,2)	
	Escolares (> 5 anos)	2 (1,3)	0	
Sexo				
Masculino		89 (55,6)	33 (54,1)	0,88[2]
Feminino		71 (44,4)	28 (45,9)	
LME		114/153 (74,5)	38/59 (64,4)	0,14[2]
Idade de Início sintomas (meses)		4 (2-6)	3,0 (1-5)	**0,05[1]**
LMA no TPO		62/152 (40,8)	19/59 (32,2)	0,24[2]
Uso de fórmulas terapêuticas		132 (82,5)	52 (85,2)	0,59[2]

TABELA 11 – HISTÓRIA ALIMENTAR E MANEJO CLÍNICO DE ACORDO COM O DESFECHO – UNIDADE DE SAÚDE MÃE CURITIBANA 2015 – 2019
(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	TPO negativo (n = 160)	TPO positivo (n = 61)	p
FHP com lactose (%)	37 (28,0)	22 (42,3)	
FHPSL (%)	25 (18,9)	10 (19,2)	
FAA (%)	28 (21,2)	8 (15,4)	
Dermatite atópica	46 (28,7)	18 (29,5)	0,88[2]
Realizaram testes alérgicos	112 (70,0)	55 (90,2)	**< 0,01**
TCA/IgE positivo	72 (64,3)	32 (58,2)	0,44

Fonte: O autor (2022)
NOTA: [1]Teste de Mann-Whitney [2]Teste qui-quadrado de Pearson
LME (Leite Materno Exclusivo) LMA (Leite Materno Atual) FHP (Fórmula Hidrolisada Proteica) FHPSL (Fórmula Hidrolisada Proteica Sem Lactose) FAA (Fórmula de Aminoácidos)

Dos 221 TPO realizados, 24,4% não realizaram testes alérgicos (TCA ou dosagens de IgE específicas). Destes, apenas seis indivíduos tiveram TPO positivo entre os que não realizaram testes alérgicos prévios, cinco deles com história de APLV não-mediada por IgE. Não houve diferença na positividade dos testes alérgicos com relação ao desfecho positivo ou negativo do TPO (tabela 11).

TABELA 12 – FREQUENCA DA POSITIVIDADE DOS TESTES ALÉRGICOS VERSUS DESFECHOS AO TPO

Testes Alérgicos	TPO positivo n = 61	TPO Negativo n = 160	Total (n = 221)	p
Positivo	32 (52,5%)	72 (45,0%)	104 (47,1%)	0,69
Negativo	23 (37,7%)	40 (25,0%)	63 (28,5%)	0,51
Não realizaram	6 (9,8%)	48 (30,0%)	54 (24,4%)	0,19

Fonte: O autor (2022)
NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson/Yates

E considerando apenas os indivíduos com testes alérgicos positivos o diâmetro da pápula e níveis de IgE específicas também não tiveram diferença quanto ao desfecho do TPO (tabela 12).

TABELA 13 – DIÂMETRO DA PÁPULA DE TCA E NÍVEIS SÉRICOS DE IGE ESPECÍFICA COM RELAÇÃO AO DESFECHO DO TPO

Testes alérgicos	TPO Positivo (n = 32)	TPO Negativo (n = 72)	P
TCA (mm)	5 (3-7)	5 (4-7)	0,52
IgE específica (kU/L)	2,6 (0,9-11)	3,82 (1,43-6,98)	0,97

Fonte: O autor (2021)
NOTA: Teste de Mann-Whitney Mediana e Intervalo interquartílico

5.7 TPO EM CRIANÇAS COM DERMATITE ATÓPICA

55 (29,9%) das crianças eram portadoras de DA, sendo 35 meninos e 20 meninas. As quais, 9 pertenciam ao grupo mediado por IgE, 35 mecanismo misto e 11 do grupo não-mediado por IgE.

Entre os 30 TPO diagnóstico realizadas neste grupo, 21 realizaram a menos de 8 semanas da admissão ao PAN.

No total foram realizados 64 TPO em crianças com dermatite atópica. O TPO foi positivo em 18 testes, 9 com objetivo inicial de confirmar APLV e outros 9 na evolução ou seguimento para avaliação de tolerância imunológica.

As reações variaram entre imediatas (6 em decorrência de urticária), tardias (5 por sintomas gastrointestinais) ou por mecanismo misto, com manifestações imediatas e tardias (2 com piora do quadro de dermatite atópica de forma imediata e 10 com alterações tardias do SCORAD). Apenas 8 TPO foram realizados com SCORAD basal (pré-TPO) maior do que 8,0, SCORAD médio de 20,5 (DP=7,8).

Dois lactentes que tiveram exacerbações agudas da dermatite atópica (t = 1h) tiveram associação com a história clínica de DA e persistiram com agravamento do SCORAD acima de 10 pontos na semana que sucedeu ao TPO, necessitando tratamento farmacológico, além da suspensão do alimento.

Dos 35 lactentes do grupo mecanismo misto (DA), 16 (45,7%) tiveram testes alérgicos positivos e 13 (37,1%) testes alérgicos negativos. Não houve diferença significativa na confirmação de alergia alimentar entre os que tiveram testes alérgicos positivos (4/16 – 25,0%) e os que tiveram testes alérgicos negativos (3/13 – 23,1%) (p = 0,90).

5.8 QUE REAÇÕES FORAM DEFINIDORAS DE TPO POSITIVO?

TPO foram classificados de acordo com a presença ou não de reações clínicas em: grupo com reação clínica e TPO positivo (n = 33) e grupo com reação clínica e TPO negativo (n = 20), a fim de avaliar possíveis diferenças entre a presença de reações clínicas e o desfecho TPO positivo e negativo.

Dentre as reações que mais ocorreram durante o TPO negativo foram urticária perioral ou desencadeada pelo contato cutâneo com o alimento (2 imediatos e 4 tardios, em domicílio) e vômito, até 1 episódio (6 imediatos e 3 tardios).

Reações clínicas presentes e TPO positivo esteve mais frequentemente associado a manifestações como urticária imediata (p = 0,03) e manifestações respiratórias, com nível de significância limítrofe (p = 0,07) (tabela 13).

TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS COM SINTOMAS PRESENTES E TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL IMEDIATO POSITIVO E NEGATIVO

CARACTERÍSTICAS	SINTOMAS PRESENTES COM TPO POSITIVO n = 61 (%)	SINTOMAS PRESENTES COM TPO NEGATIVO n = 20 (%)	p
Sexo masculino	33 (54,1)	10 (50,0)	0,75[1]
LMA[a, b]	19 (32,2)	8 (40,0)	0,51[1]
História de alergia mediada por IgE	32 (52,5)	9 (45,0)	0,58[1]
História de alergia não-mediada por IgE	22 (36,1)	7 (35,0)	0,93[1]
História de alergia por mecanismo misto	7 (11,5)	4 (20,0)	0,30[1]
Idade no TPO, *meses (IIQ)*	14,0 (9-18)	17,5 (11,5-23,3)	0,40[2]
Início sintomas, *meses (IIQ)*	3,0 (1-5)	5 (2-8)	0,32[2]
Tempo última reação, *meses (IIQ)*	6 (4-11,5)	7,5 (3,8-13,5)	0,68[2]
TCA positivo[c, d]	32 (58,2)	8 (72,7)	0,23[2]
Manifestações ao TPO:			
Urticária	27 (44,3)	5 (25,0)	0,13[1]
Urticária imediata	21 (34,4)	2 (10,0)	**0,03**[1]
Urticária tardia	6 (9,8)	4 (20,0)	0,24[1]
Dermatite atópica	10 (16,4)	1 (5,0)	0,21[1]
Vômitos	24 (39,4)	9 (45,0)	0,63[1]
1 episódio	17 (27,9)	9 (45,0)	0,13[1]
2 ou mais episódios	7 (11,5)	0 (0,0)	0,12[1]
RGE	4 (6,5)	1 (5,0)	0,75[1]
Cólicas	5 (8,2)	1 (5,0)	0,65[1]
Constipação	3 (4,9)	2 (10,0)	0,42[1]
Diarreia	10 (16,4)	3 (15,0)	0,91[1]
Manifestações cardiovasculares	1 (1,6)	0 (0,0)	0,52[1]
Rinite / sintomas nasais	4 (6,5)	4 (20,0)	**0,07**[1]
Tosse com sibilos ou estridor	5 (8,2)	1 (5,0)	0,63[1]
Febre	1 (1,6)	1 (5,0)	0,39[1]

Fonte: O autor (2021)

NOTA: [1]Teste qui-quadrado de Pearson/Yates [2]Teste de Mann-Whitney TPO: Teste de provocação oral

[a] grupo com sintomas presentes com tpo positivo: n = 59

[b] sintomas presentes com tpo negativo: n =18

[c] sintomas presentes com tpo positivo: n = 55

[d] sintomas presentes com tpo negativo: n = 11

Urticária ocorrida em domicílio esteve entre os principais sinais clínicos duvidosos. Dos 4 que apresentaram urticária em domicílio, três tiveram hipótese de ocorrência da urticária por outros motivos. No entanto, tiveram a continuidade do TPO interrompida e repetiram o TPO em até 3 a 4 meses depois, sendo então negativos.

5.9 URTICÁRIA DE CONTATO

Todos os 23 lactentes com história prévia de urticária de contato com o alimento tinham suspeita de APLV. 16/19 (84,2%) tiveram testes alérgicos positivos. Dois deles, por segurança (história concomitante de anafilaxia e urticária generalizada com TCA de 7 mm) realizaram apenas TPO com assados do leite. Os demais realizaram TPO com FIP (fórmula infantil padrão) cursando com reações em oito (34,8%).

Seis tiveram reações imediatas, das quais duas com urticária generalizada, três urticária perioral persistente (>40 min ou repete em mais de 2 doses, apêndice 3), e dois cursaram apenas com vômitos imediatos. Dois tiveram apenas reações tardias, um com dermatite atópica e o outro com um episódio de vômito após 5 dias do TPO quando leite entrou em contato com a pele e desenvolveu urticária de contato extensa. Este lactente teve TPO repetido após 1 mês com desfecho de TPO negativo e alta em 2 meses após, com tolerância ao leite de vaca.

Em 10/23 foi observada a tolerância ao alimento assado, sendo que seis foram submetidos ao TPO supervisionado para essa conclusão. O diagnóstico de APLV foi excluído em 12 (54,5%), sendo que nove realizaram o TPO a menos de 6 meses do início dos sintomas e quatro dentro das 8 semanas de dieta de exclusão recomendados para diagnóstico (SOLÉ *et al.*, 2018b).

5.10 TPO REALIZADO MAIS DE UMA VEZ NO MESMO INDIVÍDUO

Em 150 crianças (81,5%) o TPO foi realizado uma única vez, em 31 foram realizados 2 TPO (16,8%) e em 3 crianças realizados 3 TPO (1,6%).

Em 19 lactentes, o TPO com proteína do leite foi repetido após ter resultado positivo na primeira vez e em 14 desses resultou negativo na segunda vez, mostrando aquisição de tolerância, ou resolução do APLV em 73,7%, com a mediana do intervalo de 6 meses (IIQ = 6-10,2) entre os testes. Os outros cinco lactentes repetiram o mesmo desfecho “TPO positivo” após a mediana de 6 meses de intervalo (IIQ = 6-7).

A frequência de realização de mais de um TPO também foi alta entre os que testaram assados do leite de vaca. Desses, 16/27 (59,3%) testaram também a proteína do leite intacta, dentro do período de estudo, com intervalo entre os testes de 4 meses (IIQ = 2,5-5). O tempo entre os TPO nos 34 lactentes que realizaram mais de um TPO no período foi a mediana de 6 meses (IIQ = 4-7). A chance de repetir TPO foi 2 vezes maior entre os TPO positivos do que entre os que tiveram TPO negativo

(RR = 2,34, IC 95% = 1,26-4,33, p < 0,01). Dos 61 TPO positivos, 30 (49,2%) ocorreram em indivíduos que foram submetidos a apenas 1 TPO no período, enquanto que os demais 25 TPO positivos ocorreram entre os que realizaram mais de um TPO. Do total de 160 TPO negativos, 120 (75%) realizaram apenas este único TPO no período e recebeu alta subsequente, em até 2 meses de seguimento, enquanto 28 crianças já haviam realizado outro TPO no período. Apenas 6 crianças realizaram dois testes de provocação oral positivos no período.

5.11 DOSE NECESSÁRIA PARA DESENCADEAR REAÇÕES

A dose necessária para desencadear reações foi a mediana de 44,0 mL (IIQ14,4-80), e não apresentou diferença estatística entre os que receberam fórmulas infantis (13/30), que receberam a mediana de 45mL (IIQ 16,6 - 91,1) ou compostos lácteos, em maiores de 1 ano de idade, os quais tiveram o TPO interrompido com 42,7mL (IIQ11,9 – 68,1) (p = 1,00). Entre os TPO negativos, a dose total ingerida foi a mediana de 104,0 mL (IIQ68-144,4).

Entre as menores doses necessárias para ocorrer reação, seis TPO foram interrompidos com menos de 5 mL do leite ingerido, dois desses com menos de 1,0 mL. Todos os seis tiveram reações imediatas com urticária (dois também com sintomas respiratórios), compatíveis com a história prévia e testes alérgicos positivos.

5.12 TRATAMENTO DAS REAÇÕES

Entre os TPO positivos, nove receberam anti-histamínicos, devido urticária generalizada (definida por mais de 10 pápulas e acometimento de mais de um segmento corporal) ou urticária com angioedema. Entre os 21 indivíduos que manifestaram urticária, sete apresentaram ao menos um episódio de vômito, e outros três sintomas respiratórios (rinite, tosse e sibilância). Apenas um apresentou urticária generalizada com sibilância e necessitou beta-agonista inalatório e adrenalina intramuscular (IM). Os demais receberam apenas anti-histamínico ou tiveram melhora espontânea em poucos minutos.

Um lactente recebeu bromoprida via oral (após 2 episódios de vômitos) e apenas um indivíduo necessitou expansão com solução fisiológica (NaCl 0,9%), devido a taquicardia e hipotonia. Nenhum dos dois tiveram manifestações cutâneas ou respiratórias e ambos pertenciam ao grupo não-mediado por IgE.

Portanto, ocorreram apenas duas (3,3%) reações graves: uma anafilaxia cursando com urticária generalizada e sibilância, e outro, lactente suspeito de

síndrome de FPIES, que cursou com vômitos e hipotensão. Todos melhoraram em até uma hora do tratamento. Nenhum paciente necessitou internação ou permanência em observação por tempo prolongado (>6 h).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo traz detalhes sobre a realização dos Testes de Provocação Oral (TPO), método padrão-ouro no diagnóstico da alergia alimentar, que apesar do reconhecimento da sua importância, ainda é pouco realizado na prática clínica, devido aos riscos inerentes às reações que podem ocorrer na sua realização, bem como da necessidade de um ambiente seguro para tratá-las, mas também pela falta de padronização de doses para sua execução.

A dificuldade na assertividade e precisão diagnóstica em alergia alimentar reduz a qualidade de vida de todos os indivíduos, visto que mesmo os que não são de fato alérgicos, quando são colocados sob suspeita diagnóstica, sofrem as mesmas restrições alimentares, limitações sociais e prejuízos nutricionais e na qualidade de vida. Até que eventualmente o TPO seja realizado, possibilitando a interrupção dos danos causados caso negativo (WARREN; JIANG; GUPTA, 2020).

Dentre os diversos resultados encontrados, destacou-se como consequência maior da suspeita de APLV, a interrupção precoce do aleitamento materno, sobretudo naqueles não mediados por IgE e mecanismo misto, a cujas lactantes são impostas dietas restritivas. Em contrapartida, o diagnóstico de APLV mediada por IgE trouxe proteção ao aleitamento materno continuado além dos doze meses de vida, presente em 56,2% desses lactentes em seguimento no PAN/SMS-Curitiba, superior à prevalência do aleitamento materno continuado até os 9 e 12 meses na população de Curitiba segundo levantamento feito em 2009 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE, 2009).

A orientação adequada da necessidade da dieta para a lactante é, portanto, fundamental na prevenção do impacto do diagnóstico de alergia alimentar (MUNBLIT *et al.*, 2020). Quanto mais precoce a suspeição, maiores os impactos sobre a manutenção do aleitamento materno. Entre os lactentes com suspeita de APLV não-mediada por IgE, a dieta materna restritiva foi orientada em 62,2% e provavelmente por isso 77,5% desses lactentes não estavam mais em aleitamento materno no momento do TPO. Enquanto entre os lactentes com suspeita de APLV mediada por IgE, apenas 29% receberam essa orientação antes do primeiro atendimento. As demais mães foram orientadas a manter o consumo do leite de vaca, e por isso o sucesso em manter o aleitamento materno foi atingido em 56%.

Outra hipótese que pode explicar a perda do aleitamento materno entre os indivíduos com suspeita de APLV não-mediada por IgE pode ser a dificuldade nesses casos em relacionar causa-efeito, visto que as manifestações alérgicas são tardias e a falta de critérios objetivos impede que a mãe lactante avalie a eficácia da sua dieta gerando receios e frustrações (FERREIRA *et al.*, 2022).

Além de menor taxa de manutenção do aleitamento materno, os lactentes com suspeita de alergia alimentar não-mediada por IgE geraram custos mais elevados ao SUS, com fornecimento de fórmulas em 97,3% dos casos suspeitos contra 71,1% dos mediados por IgE. E fórmulas de mais alto custo como as de aminoácidos em 32,4% contra apenas 11,1% de uso desta fórmula entre os suspeitos de APLV mediada por IgE. Portanto, políticas públicas precisam direcionar esforços para aumentar a acurácia do diagnóstico, em especial dos não-mediados por IgE.

Entretanto, é possível que a amostra deste estudo tenha selecionado os casos não-mediados por IgE mais graves ou complexos, pois os casos leves a moderados não-mediados por IgE tem o teste de provocação oral habitualmente realizados em domicílio, como nas proctocolite alérgicas ou nos diagnósticos diferenciais de distúrbios gastrointestinais funcionais (FERREIRA *et al.*, 2022).

Os dados deste estudo demonstraram que, em um número de casos suspeitos de alergia alimentar este diagnóstico não se confirmou, e após o TPO, os indivíduos que não reagiram, continuaram ingerindo o alimento testado. Portanto, a realização do TPO precoce nos lactentes com suspeita de APLV é fundamental para a redução dos danos causados pela restrição alimentar desnecessária e rotulagem diagnóstica equivocada ao lactente em desenvolvimento.

Na presente amostra, o tempo transcorrido entre a ocorrência dos primeiros sintomas e a realização do primeiro TPO foi considerado elevado (10 meses) frente às recomendações diagnósticas praticadas pelos consensos de alergia alimentar (SOLÉ *et al.*, 2018). Apesar disso, 62,1% realizaram TPO diagnóstico a menos de oito semanas da admissão ao ambulatório. No entanto, na prática, muitos TPO são realizados com objetivo de avaliar possível aquisição de tolerância oral ou resolução da alergia alimentar a cada 6 meses após diagnóstico e 48,4% dos TPO realizados no período foram em pacientes sabidamente com APLV prévia e tiveram esse objetivo (SOLÉ *et al.*, 2018).

No presente estudo foi encontrado que os desfechos ao TPO foram de 41% de reações mediadas por IgE, 16,4% de reações mistas (imediatas e tardias) e 49,2%

de não-mediadas por IgE, dados semelhantes aos da Grã-Bretanha no grande estudo de coorte *EuroPrevall*, cujas reações tardias foram predominantes (KEIL *et al.*, 2010; SCHOEMAKER *et al.*, 2015). Bem como o discreto predomínio do sexo masculino entre casos suspeitos e confirmados de alergia alimentar e a prevalência maior de sintomas cutâneos do tipo urticária entre os mediados por IgE. Cabe ainda ressaltar que o *EuroPrevall* foi o maior estudo de coorte para avaliação da incidência de alergias alimentares na Europa até 2010 e encontrou números totais de 358 crianças com suspeita de APLV, das quais, após TPODCCP, 55/248 (22%) confirmaram o diagnóstico, semelhantes aos 29,9% (55/184) encontrados na presente amostra.

A reprodutibilidade dos sintomas ao TPO aumenta a sensibilidade como método diagnóstico e auxilia da interpretação do desfecho. Conforme esperado, a chance de apresentar história prévia mediada por IgE foi quatro vezes maior entre os que tiveram reações imediatas ao TPO e a chance de ter uma história prévia de alergia alimentar não-mediada por IgE foi maior nos que tiveram reações tardias.

Assim confirmando a previsibilidade das reações, nos grupos mediados por IgE e de mecanismo misto, as reações ao TPO tiveram envolvimento cutâneo em 84,4% e 100%, respectivamente. Enquanto que no grupo não-mediado por IgE as reações gastrointestinais predominaram com 90,9% das reações ocorridas.

Fora descrito um escore de sintomas com base na história prévia, o COMISS escore, como uma possibilidade de prever sintomas de alergia alimentar (VANDENPLAS *et al.*, 2015). No entanto, este método somaria pontos provenientes de patologias diferentes e não convergentes dentro do espectro clínico de alergia alimentar. Embora não tenha sido utilizado o escore de previsibilidade proposto, no presente estudo ter dermatite atópica ou sintomas cutâneos presentes em lactentes com suspeita de enteropatia alérgica (história de diarreia, distensão abdominal e vômitos ou regurgitações), por exemplo, não elevou o risco de reações ao TPO. Foi observado que a previsibilidade do tipo de reação ao TPO é possível pela história clínica, sendo mais provável quanto mais típica e reprodutível, especialmente para as reações imediatas e pela ocorrência de urticária ou vômitos na história prévia, que elevaram em duas vezes a chance de reações imediatas ao TPO.

A chance de ter teste alérgico positivo foi também quatro vezes maior entre os que tiveram reações imediatas ao TPO enquanto que tiveram efeito protetor para reações tardias. Destacou-se aqui o aleitamento materno prolongado como o principal

fator de proteção para reações tardias ao TPO, com chance três vezes menor destes desfechos.

Existem níveis de reatividade dos testes alérgicos que correspondem a valores preditivos maiores, que minimizam os riscos inerentes ao TPO, determinando a indicação do TPO, a partir de dosagens séricas de IgE específicas, testes cutâneos com extratos padronizados ou TCA com alimentos frescos (FOONG *et al.*, 2021). No presente estudo, no entanto, não foi possível estabelecer esta associação, pela seleção dos casos transversal e retrospectiva, que excluiu da análise os outros indivíduos que tiveram o TPO contraindicado por terem níveis altos de IgE específica (>15kU/L) ou diâmetro médio da pápula de TCA superior a 8mm, conforme protocolo de segurança adotado pela assistência do PAN/SMS-Curitiba.

As indicações de realização de TPO foram diversas entre os grupos de estudo, bem como a definição de TPO diagnóstica ou de seguimento (ou aquisição de tolerância) tampouco foram bem definidas, modificando a sensibilidade dos testes alérgicos na previsibilidade de reações. Sabe-se que a indicação precisa de quando realizar um TPO influencia diretamente na previsibilidade de reações e na gravidade do desfecho (EIGENMANN *et al.*, 2021).

Apesar dos riscos inerentes ao TPO, a chance de repetir o procedimento também foi maior entre os positivos do que entre os que tiveram teste negativo. Mostrando a importância do TPO negativo em descartar o diagnóstico, mas também do TPO positivo em demonstrar a confiança da família na assistência prestada, a aceitação da possibilidade de controle dos sintomas em ambiente seguro e a alta taxa de aquisição de tolerância imunológica em seis meses (resolução do APLV ocorreu em 73,7% entre aqueles que repetiram o TPO).

Os lactentes submetidos ao TPO com assados do leite tiveram esta indicação principalmente quando os níveis de IgE específica para caseína (fração proteica termoestável) estavam negativos ou abaixo das proteínas soro do leite(termolábeis), tal como observado anteriormente em relação à proporção de reatividade entre os alérgicos ao ovo com níveis de IgE específica necessários para reação três vezes maiores par ovoalbumina equivalente a 30,7kU_A/L (proteína termolábil da clara de ovo), versus 10,8kU_A/L para ovomucoide (proteína da gema, e resistente ao calor), indicando que sensibilização maior às frações termoestáveis do leite e ovo (caseína e ovomucóide) sejam de pior prognóstico e reatividade aos assados (ANDO *et al.*, 2008; LAMBERT *et al.*, 2017).

A segurança da realização do TPO depende também do protocolo de doses utilizado para sua realização (EIGENMANN *et al.*, 2021). Na presente amostra, reações graves ocorreram com doses menores do que 5 mL e 1 mL, portanto, sugerindo que seja recomendado para todos os casos o mesmo protocolo aqui descrito, com doses iniciais de 0,1mL (equivalente a 1,5 a 3,0 mg de proteína alimentar), compatível com 10% da dose necessária para ocorrência de reação (*ED - eliciting dose*) em 50% dos alérgicos ao leite (PURINGTON *et al.*, 2018). No entanto, embora a percepção de que a *ED* em limiares muito baixos sejam de maior risco para desencadear reações graves posteriores, isso não tem sido observado (PETTERSSON *et al.*, 2018). Em meta-análise recente, menos de 5% dos pacientes alérgicos ao leite de vaca reagiam a doses menores que 50 mg de proteína alimentar (~1,5mL de leite de vaca integral). Destes, menos de 5% tinham sintomas graves, e ao repetirem o TPO posteriormente, 80% toleraram limiares até superiores (TURNER *et al.*, 2022).

Foram analisadas as doses totais ingeridas pelos lactentes e observou-se que a dose cumulativa proposta não foi atingida pela maioria das crianças que tiveram seu TPO considerado finalizado, sem interrupções, com ingestão total da mediana de 104 mL (67 – 137,9) de fórmula infantil ou composto lácteo, aproximadamente 1,5 g a 2,0 g de proteína, respectivamente.

O percentual de proteína de 3,3% contido no leite pasteurizado, conforme descrito pelo consenso PRACTALL, é equivalente ao contido nos compostos lácteos e leites em pó e foi extrapolado na presente amostra para mesmas doses em mililitros para Fórmula Infantil Padrão (FIP) ou Fórmula sem Lactose (FSL), ainda que habitualmente contenham de 1,1 a 1,3% de proteína (SAMPSON *et al.*, 2012). Ainda assim, nesta amostra estudada, não houve diferença entre dose necessária para interrupção do TPO após ocorrência de reações, sendo 42,7 mL e 45 mL a mediana de dose total ingerida por aqueles que reagiram ao composto lácteo e fórmula infantil, respectivamente. E, portanto, isso poderia ser extrapolado para que na “vida real” as doses possam ser semelhantes às descritas aqui e muito provavelmente modificadas caso a caso, conforme a gravidade das reações anteriores e doses em que o indivíduo tenha reagido em TPO prévio.

Os casos da presente amostra em que poucos volumes foram aceitos (~15 mL), sem reações, evoluíram, no entanto, com reações imediatas posteriores em domicílio, e, portanto, geraram resultados falsos-negativos ao TPO imediato

concordantes com o observado anteriormente de que apesar de 50% dos indivíduos com APLV reagirem com apenas 1mL ou no incremento para 3mL (ED50 de 30mg), 75% necessita receber ao menos 40mL de FIP como dose cumulativa para desencadear reações (PURINGTON *et al.*, 2018). Entretanto, não ocorreram falsos-negativos com doses totais superiores a 1,0 g de proteína alimentar, embora seja necessário atingir doses cumulativas de no mínimo 1,5 g (BIRD *et al.*, 2020) e 2 g (SAMPSON *et al.*, 2012) para o leite de vaca.

Em 2020 foi publicada a mais recente diretriz da Academia Americana de Alergia e Imunologia (AAAAI) para a condução dos testes de provocação oral no diagnóstico e manejo da alergia alimentar. Neste documento, Bird et al. destacaram que as doses recomendadas para TPO abertos na prática clínica não necessitam ter o mesmo rigor usado nos TPODCCP praticados nos estudos científicos e que pacientes com história de prévia de maior risco devem ter doses iniciais baixas ou até menores do que 1% da dose total estimada; além de fracionamento em 6 doses. Enquanto que para indivíduos cujo TPO tem alta probabilidade de "passar" (TPO negativo), 3 ou 4 doses apenas poderiam ser consideradas (BIRD *et al.*, 2020).

De forma semelhante, nesta mesma revisão, as doses dos alimentos assados do leite, antes mais precisamente recomendadas (LEONARD *et al.*, 2015), foram flexibilizadas para o atendimento assistencial, tendo em vista que podem sofrer variações nos conteúdos proteicos e que a quantidade de alimento estimada pode mudar conforme a aceitação. Por isso se sugere esquema semelhante ao praticado pelo PAN/SMS-Curitiba desde 2015, exemplificado no esquema abaixo.

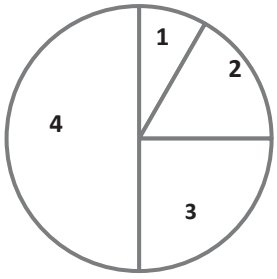
Protocolo de quatro doses	Protocolo de seis doses
Dividir a porção conforme esquema abaixo Dose 1 = 1/12 da porção total Dose 2 = 1/6 da porção total Dose 3 = 1/4 da porção total Dose 4 = 1/2 da porção total  	Dose 1 = 1% da porção total Dose 2 = 4% da porção total Dose 3 = 10% da porção total Dose 4 = 20% da porção total Dose 5 = 30% da porção total Dose 6 = 35% da porção total

Figura 2 - Opções de doses para um TPO ambulatorial. O médico pode escolher entre 4 ou 6 doses, dependendo da probabilidade pré-teste de reação. Doses sugeridas a cada 15 a 30 min de intervalo.(BIRD *et al.*, 2020)

No PAN/SMS-Curitiba, seguiu-se a sugestão de triplicar a dose (SAMPSON *et al.*, 2012), visto que a aceitação avaliada na prática clínica foi de 20 g (IIQ 15-36g) no consumo total durante o TPO. Seguindo o protocolo estabelecido, em que as doses são sucessivamente divididas por três, até que 5 a 6 pedaços sejam separados. Conforme esquema descrito abaixo, porém observa-se que menos da metade recebeu a última dose.

QUADRO 2 - DOSES PERCENTUAIS DE ALIMENTOS ASSADOS DO LEITE - PAN/SMS/CURITIBA 2015-2019

Porção total ~ 20g (IIQ15 – 36g) = ~4 a 5 bolachas ou ~2 fatias de bolo seco ou ~3 fatias de pão
1ª dose = 0,6 até 1% = 0,2 a 0,3g
2ª dose = 1,8 até 3% = 0,6 a 1g
3ª dose = 5,4 até 10% = 2 a 3g
4ª dose = 16,2 até 30% = 6 a 9g
5ª dose = 50% = 10 a 12g
6ª dose = 100% = 20g (opcional e conforme aceitação)

FONTE: O autor (2021)

A fim de prevenir reações graves, o reconhecimento precoce das reações seguindo o escore de *Bock* aqui utilizado, que indica quando interromper, repetir ou postergar a dose durante o TPO, pode ter contribuído para a segurança do procedimento (BOCK *et al.*, 1988; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009).

O TPO aberto quando comparado ao TPDCPC, pode sofrer com desfechos duvidosos mais frequentemente, tanto para reações imediatas, mas principalmente reações tardias. Quando as reações durante o TPO são mediadas por IgE e ocorrem de forma imediata, com surgimento de urticária ou exacerbação aguda da dermatite, com aumento de prurido cutâneo e eritema, o quadro clínico é mais confiável para definição de TPO positivo. No entanto, quando a piora clínica demora mais do que 48 h para ocorrer, a interpretação “causa-efeito” pode ser dificultada (SCHOEMAKER *et al.*, 2015).

A dermatite atópica (DA) tem sido avaliada por pontuação do SCORAD no PAN/SMS-Curitiba considerando-se reação tardia a piora de 10 a 15 pontos no SCORAD até 7 dias após o TPO (SCHRAM *et al.*, 2012). No entanto, ainda são necessários mais estudos com TPDCPC para avaliação da acurácia de 10 ou 15

pontos na gravidade, para diagnóstico de alergia alimentar (WERFEL *et al.*, 2007). Assim como definição do tempo de evolução pós-TPO necessário para encerrar período de análise, visto que o tempo de maior ocorrência de reações pode acontecer dentro de 2h da supervisão do TPO como em até 48h (BERGMANN *et al.*, 2013).

Na avaliação do desfecho do TPO com alimentos já existem ferramentas que tornam o TPO aberto com menor risco de falso-positivo, como a avaliação das reações através do escore de *Bock* (BOCK *et al.*, 1988; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009) modificado utilizado como base para avaliação do desfecho na amostra estudada (Apêndice 3). Neste escore, outros critérios para definição de piora do eczema atópico são utilizadas, como a persistência do prurido, ocorrência de novas placas de eritema e acometimento cutâneo extenso de mais de 50%, necessários para considerar TPO positivo, e esta avaliação foi mais utilizada na definição de TPO imediato positivo, cuja reação é mais evidente, do que a avaliação do SCORAD, que parece ter maior utilidade nas reações tardias.

Na amostra, ocorreram sintomas durante o TPO sem que isto representasse uma reação verdadeira. Ter um único episódio de vômito, sintomas nasais e constipação estiveram mais presentes nos TPO negativos do que entre as reações verdadeiras. Urticária imediata é o sintoma mais característico de desfecho verdadeiro-positivo e neste grupo também foi mais frequente ter mais de dois episódios de vômitos ou sintomas respiratórios entre os desfechos de TPO positivo, em conformidade com o *escore de Bock* (BOCK *et al.*, 1988; NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009). Cabe aqui ressaltar que estes últimos parâmetros não apresentaram significância estatística quando em comparação entre os grupos, muito provavelmente por um erro do tipo II, devido ao tamanho da amostra.

Urticária de contato esteve presente em ambos os grupos, tanto entre TPO negativo quanto TPO positivo. E, portanto, este sinal clínico, quando presente de forma isolada na história clínica prévia, apesar da associação com sensibilização alergênica (testes alérgicos positivos), não deve ser interpretado como definidor de doença. A alergia alimentar precisa também nesses casos ser comprovada através do TPO supervisionado. Medidas para evitar o contato cutâneo do alimento durante o TPO já foram relatadas a fim de se evitar o desencadeamento de urticária de contato sem relação com a ingestão do alimento, que produz resultado falso-positivo ao TPO (NIGGEMANN, 2010; SAMPSON *et al.*, 2012).

Apesar da história prévia de anafilaxia em quase 10% dos lactentes, a ocorrência de reações graves entre os TPO positivos foi baixa (3,3%) em concordância com estudo populacional *HealthNuts*, que analisou em 5276 lactentes de 1 ano de idade as reações relatadas pelos pais *versus* as ocorridas no TPO em alérgicos a amendoim e ovo. O estudo mostrou ser mais rara a ocorrência de reações graves na faixa entre 1 e 4 anos de idade, mesmo entre os que tinham história prévia de sintomas respiratórios (CHAN; PETERS; KOPLIN, 2017).

Apesar de toda anafilaxia ser potencialmente grave, é necessário tecer alguns comentários a respeito das diversas classificações sobre a gravidade das reações (CASTRO, 2014). No ambiente de TPO com alimentos, geralmente não são consideradas reações graves a ocorrência de um vômito mais três pápulas de urticária, por exemplo, mesmo que seja considerado conceitualmente anafilaxia, pelo acometimento de mais de um órgão-alvo após ingestão do alimento causador (BERND *et al.*, 2006). E não requererem interrupção imediata do TPO, segundo o escore de Bock (BOCK *et al.*, 1988). Esta percepção de gravidade nos casos de acometimento de mais de um órgão-alvo já foi levada em consideração no mais recente consenso para o diagnóstico de anafilaxia da WAO, em que se destaca que a definição de anafilaxia não se restringe ao acometimento de mais de um órgão-alvo somente, mas quão extensa é a manifestação (CARDONA *et al.*, 2020).

Assim, classificações quanto à gravidade das reações durante o TPO já foram criadas, como a Classificação de Astier (PETTERSSON *et al.*, 2018).

QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DE ASTIER
Grau 0: nenhum sintoma
Grau I: dor abdominal autolimitada, rinoconjuntivite, urticária (< 10 pápulas), *rash* (eczema)
Grau II: 1 órgão envolvido - dor abdominal persistente, urticária generalizada, angioedema laríngeo, asma leve (tosse ou PFE < 20%)
Grau III: 2 órgãos envolvidos
Grau IV: 3 órgãos envolvidos ou asma que requer tratamento ou edema laríngeo ou hipotensão
Grau V: sintomas respiratórios ou cardiovasculares com necessidade de internação em UTI

Em concordância com a evolução para a necessidade de tratamento medicamentoso, com adrenalina ou reposição de fluidos, os quadros IV e V desta classificação teriam estas indicações muito bem estabelecidas, enquanto que os

graus I e até mesmo III, se leves, podem ter resolução espontânea apenas com a interrupção das doses do TPO. Reforça-se aqui que nenhuma dessas classificações se sobrepõe à avaliação correta dos sinais vitais e atenção ao fluxo habitual do Suporte Básico de Vida, e que qualquer erro ou atraso no rápido manejo terapêutico pode ser fatal (https://www.sbp.com.br/especiais/pals/) (CASTRO, 2014).

Em conclusão, a segurança da realização do TPO envolve ambiente adequado, indicação de quando realizar, com qual alimento realizar, quando repetir ou postergar a próxima dose e quando precisamente interrompê-lo.

6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os 244 TPO realizados em quatro anos não corresponderam à totalidade de pacientes inseridos no programa, visto que nas síndromes clínicas bem definidas não-mediadas por IgE, à exceção de FPIES, a reintrodução do alimento suspeito não necessita supervisão médica (ALLEN *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2022).

Ainda são necessárias ferramentas mais precisas para avaliação dos desfechos tardios nas reações não-mediadas por IgE. Sabe-se que tanto na enteropatia quanto na proctocolite alérgicas, as reações podem ocorrer em até 20 dias ou mais, aumentando a chance da ocorrência de falsos-positivos relacionados com infecções concomitantes ou outros alimentos (FIOCCHI *et al.*, 2016; NOWAK-WĘGRZYN *et al.*, 2015).

A ampliação do número de publicações sobre o assunto na última década auxiliou a criação do protocolo descrito aqui para determinação da realização ou não do TPO supervisionado do tipo aberto em lactentes no PAN/SMS-Curitiba.

Cada vez os protocolos clínicos são mais acessíveis (BIRD *et al.*, 2020) e reaplicáveis em saúde pública, tornando-os ferramentas viáveis e seguras os médicos que atendem alergia alimentar, tanto no SUS quanto na Saúde Suplementar (planos de saúde). O aumento da prescrição desnecessária de fórmulas infantis hipoalergênicas ou terapêuticas gera custos tanto à saúde pública quanto às famílias (SORENSEN *et al.*, 2022). E, portanto, difundir a realização de TPO auxilia na exclusão do diagnóstico de APLV, evitando dietas de restrição desnecessárias, que geram angústia nos pais e familiares e impactam em alto custo para dispensação de fórmulas infantis especiais ao SUS (FIOCCHI *et al.*, 2022).

6.2 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O tipo de estudo, transversal retrospectivo, implica na impossibilidade de avaliar a prevalência do diagnóstico de alergia alimentar. Portanto, para fins de estatísticas globais, será necessário avaliar todos os lactentes referenciados ao serviço, incluindo aqueles que realizam a reintrodução do alimento em caráter domiciliar ou não-supervisionado, como os portadores de sintomas gastrointestinais funcionais, proctocolite e enteropatia alérgicas, como tem sido recomendado (FERREIRA *et al.*, 2022).

A não realização de testes alérgicos em toda população estudada também nos impede de realizar associações confiáveis nos valores de corte nos níveis de IgE específicas ou nos diâmetros das pápulas de TCA que nos permitam analisar valores de sensibilidade ou valores preditivos dos testes. No entanto, os dados da literatura científica e dos achados da amostra limitam a realização de TPO naqueles lactentes com história convincente de alergia alimentar mediada por IgE, especialmente quando os valores de pápula de TCA são superiores a 8 mm de diâmetro. Quando a história é convincente para que TCA seja positivo e a pápula de TCA é negativa, são solicitados via de regra dosagens de anticorpos do tipo IgE específicos para o alimento, permitindo aumentar a sensibilidade para o diagnóstico a alergia alimentar mediada por IgE e ainda com pesquisa de diagnóstico molecular da reatividade as diferentes frações do leite de vaca.

Apesar das diferenças de conteúdo proteico nas fórmulas lácteas usadas, observou-se que não houve diferença nas doses necessárias para reação ou na frequência de um TPO positivo. Limitação maior foi encontrada no conteúdo proteico dos assados do leite, que não foi determinado. No entanto, em todos os casos, foi recomendado que o lactente seguisse ingerindo em casa 3 a 4 vezes por semana o alimento testado e após 8 semanas todos mantiveram-se sem sintomas e iniciaram ampliação do cardápio para outros assados similares, também sem relatos de reações neste grupo estudado. Um grupo maior e mais detalhes sobre esses conteúdos proteicos certamente poderiam guiar outros especialistas a realizarem estes testes de provocação com maior segurança.

TPO positivos imediatos tiveram maior probabilidade de repetir o TPO dentro do período estudado. Os TPO positivos tardios, como representaram baixo risco de repetir um desfecho imediato provavelmente realizaram posteriormente a reintrodução

domiciliar do alimento, o que não permitiu avaliação de aquisição de tolerância global da amostra estudada dentro do período de estudo.

Destaca-se como perspectiva futura a necessidade de melhor definir o diagnóstico das manifestações clínicas nos quadros não-mediados por IgE, através de revisão de critérios mais objetivos para as reações tardias, com maior precisão diagnóstica, através de revisões sistemáticas quanto ao tempo limite para correlação de sintomas como diarreia ou constipação, para que não se tenha interferência com a ocorrência aleatória de associações espúrias com outros diagnósticos diferenciais.

A suspeição que antecede o TPO desde a indicação da dieta também requer padronização. Os quadros clínicos não-mediados por IgE, bem definidos, tais como enteropatia alérgica, proctocolite alérgica e FPIES são mais prováveis de TPO positivo, enquanto que sintomas gastrointestinais isolados ou que se sobrepõem aos fisiológicos e comuns da infância, tais como cólicas ou regurgitações são menos prováveis de serem relacionados a APLV (MUNBLIT *et al.*, 2020).

Embora o TPO seja o padrão-ouro no diagnóstico, a reprodutibilidade de sintomas gastrointestinais após a reintrodução do alimento não comprova o envolvimento do sistema imunológico, pois questões de digestibilidade podem estar envolvidas em muitos dos casos leves a moderados (FERREIRA *et al.*, 2022). O presente estudo identificou este grupo como o de maior impacto negativo deste diagnóstico, tais como o maior risco de perda do aleitamento materno e maior custo para dispensação de fórmulas de alto custo pelo SUS e por isso importância deve ser dada em termos de políticas públicas de saúde a fim não somente de se evitar diagnósticos excessivos de APLV, mas em reduzir a suspeição incorreta.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Katrina J *et al.* Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: An expert panel perspective. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 45, n. 9, p. 481–486, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01546.x

ANDO, Hitoshi *et al.* Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 3, p. 583–588, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.016

BERGMANN, Marcel M *et al.* Evaluation of Food Allergy in Patients with Atopic Dermatitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v. 1, n. 1, p. 22–28, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.11.005

BERND, Luiz A. G. *et al.* Anafilaxia: guia prático para o manejo; Anaphylaxis: practical guide for management. **Rev. bras. alergia imunopatol.**, v. 29, n. 6, p. 283–291, 2006. Disponível em: http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=476808&indexSearch=ID

BINDSLEV-JENSEN, Carsten *et al.* Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 59, n. 7, p. 690–697, 2004. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x

BIRD, J. Andrew *et al.* Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 75-90.e17, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029

BOCK, S Allan *et al.* DBPCFC as an Office Procedure-A Manual. **J Allergy and Clin Immunology**, v. 82, n. 6, p. 986–997, 1988. Disponível em: https://ac.els-cdn.com/0091674988901352/1-s2.0-0091674988901352-main.pdf?_tid=3f0143ff-3467-4c18-b1ab-464fd0b12121&acdnat=1544389400_e459f616f105ca9f2a789faf8db00237

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. **II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal**. [*S. l.: s. n.*], 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s0021-75572009000300001

CARDONA, Victoria *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. **World Allergy Organization Journal**, v. 13, n. 10, p. 100472, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472

CASTRO, Fábio .F.M. **Manual de suporte avançado de vida em Anafilaxia e Asma**. [*S. l.: s. n.*], 2014.

CAUBET, Jean-Christoph *et al.* Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 1, p. 222–224, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.049

CHAN, Joshua C K; PETERS, Rachel L; KOPLIN, Jennifer J. Food Challenge and Community-Reported Reaction Profiles in Food-Allergic Children Aged 1 and 4 Years : A Population-Based Study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 2, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.021

CHAPMAN, Jean A *et al.* Food allergy: a practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 96, n. S1, p. S1–S68, 2006.

CLARK, A. T. *et al.* British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. **Clinical and Experimental Allergy**, v.

40, n. 8, p. 1116–1129, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03557.x

COCHRANE, S. *et al.* Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 64, n. 9, p. 1246–1255, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02128.x

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV). p. 1–47, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.12.001

CONITEC. Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211224_Relatorio_CP109_TPO_APLV.pdf

CUOMO, Barbara *et al.* Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: A systematic review. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, n. 1, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8

CURITIBA, Secretaria Municipal da Saúde. Programa de Atenção Nutricional às pessoas com necessidades especiais de alimentação. 2011.

EIGENMANN, Philippe A. *et al.* Addressing risk management difficulties in children with food allergies. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 4, p. 658–666, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/pai.13455

FERREIRA, Cristina Targa *et al.* **Alergia Alimentar não-IgE mediada : formas leves e moderadas**. [*S. l.: s. n.*], 2022.

FIOCCHI, Alessandro *et al.* **Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines**. [*S. l.: s. n.*], 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40413-016-0125-0

FIOCCHI, Alessandro *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – I – Plan and definitions. **World Allergy Organization Journal**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609

FOONG, Ru Xin *et al.* Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 1, p. 71–80, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.037

FRANCO, Jackeline M. *et al.* Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 94, n. 3, p. 279–285, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2017.10.009

GARCÍA-ARA, Carmen *et al.* Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 107, n. 1, p. 185–190, 2001. Disponível em: https://doi.org/10.1067/mai.2001.111592

GOLDMAN, A; *et al.* MILK ALLERGY: II. Skin Testing of Allergic and Normal Children with Purified Milk Proteins. **Pediatrics**, v. 4, n. 32, p. 572–579, 1963.

GONÇALVES, Luciana C. P. **PREVALÊNCIA DE ALERGIA ALIMENTAR EM LACTENTES DAS ESCOLAS MUNICIPAIS DE EDUCAÇÃO INFANTIL DE UBERLÂNDIA, MG**. 45 f. 2013. 2013. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/12818/1/PrevalenciaAlergiaAlimentar.pdf

HU, Yan; CHEN, Jing; LI, Haiqi. Comparison of food allergy prevalence among

Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. **Pediatrics International**, v. 52, n. 5, p. 820–824, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03166.x

KEIL, T. *et al.* The multinational birth cohort of EuroPrevall: Background, aims and methods. **Allergy**, v. 65, n. 4, p. 482–490, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02171.x

KIM, Jennifer S. *et al.* Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 125-131.e2, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.036

KOLETZKO, S. *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, n. 2, p. 221–229, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482

LAMBERT, R. *et al.* Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 47, n. 6, p. 829–837, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cea.12940

LEMON-MULÉ, Heather *et al.* Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 5, p. 977–984, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.007

LEONARD, Stephanie A. *et al.* Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 3, n. 1, p. 13–23, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.10.001

LIEW, Woei Kang; WILLIAMSON, Elizabeth; TANG, Mimi L.K. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 2, p. 434–442, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.049

LOVELESS, Mary Hewitt. Allergy for Corn and its Derivatives. **The Journal of Allergy**, v. Sixth Annu, p. 500–509, 1950.

LUYT, D. *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 44, n. 5, p. 642–672, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cea.12302

MAY, Charles D. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 58, n. 4, p. 500–515, 1976. Disponível em: https://doi.org/10.1016/0091-6749(76)90194-9

MENDONÇA, Raquel. B *et al.* Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 40, n. 1, p. 25–30, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.aller.2011.02.007

MENDONÇA, Raquel B. *et al.* Teste de provocação oral aberto na confrmação de alergia ao leite de vaca mediada por igE: Qual seu valor na prática clínica? **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 3, p. 415–422, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300017

MONTEFORT, Stephen. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma , allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood ... Articles Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma , allergic rhinoconjunctivitis , and eczema in childhood : ISAA. **The Lancet**, v. 368, n. September, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0

MUNBLIT, Daniel *et al.* Assessment of Evidence about Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 6, p. 599–608, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0153

NIGGEMANN, B. When is an oral food challenge positive? **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 65, n. 1, p. 2–6, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02170.x

NOWAK-WEGRZYN, Anna *et al.* Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 2, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043

NOWAK-WEGRZYN, Anna *et al.* Work Group report: Oral food challenge testing. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6 SUPPL., 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042

NOWAK-WĘGRZYN, Anna *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 5, p. 1114–1124, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.025

NOWAK-WEGRZYN, Anna; FIOCCHI, Alessandro. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 9, n. 3, p. 234–237, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832b88e7

ORANJE, A. P. *et al.* Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 4, p. 645–648, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x

ORHAN, F. *et al.* Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 7, p. 1027–1035, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x

OSBORNE, Nicholas J *et al.* Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 668-676.e2, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.039

PERRY, Tamara T. *et al.* The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 114, n. 1, p. 144–149, 2004. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.009

PETTERSSON, M. E. *et al.* Prediction of the severity of allergic reactions to foods. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, n. 7, p. 1532–1540, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1111/all.13423

PRESCOTT, Susan; ALLEN, Katrina J. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 22, n. 2, p. 155–160, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x

PRESCOTT, Susan L. *et al.* A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 6, n. 21, p. 1–12, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-21

PURINGTON, Natasha *et al.* Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. SEP, p. 1–11, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02057

RODUIT, Caroline *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 1, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.043

SAMPSON, H A *et al.* Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 6, p. 1260–1274, 2012.

SANTOS, Carah *et al.* Comparing The Utility Of Skin Prick Testing Using Commercial Extracts and Fresh Food In Diagnosing Peanut Allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 2, p. AB109, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.402

SCHOEMAKER, A. A. *et al.* Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. **Allergy**, v. 70, n. 8, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1111/all.12630

SCHRAM, M. E. *et al.* EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 1, p. 99–106, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x

SENNA, Simone Nabuco de *et al.* Achados epidemiológicos de alergia alimentar em crianças brasileiras: análise de 234 testes de provocação duplo-cego placebo-controlado (TPDCPCs). **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 3, p. 344–350, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180041

SICHERER, Scott H.; MORROW, Ellen H.; SAMPSON, Hugh A. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 105, n. 3, p. 582–586, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1067/mai.2000.104941

SOLÉ, Dirceu *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 -Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 2, n. 1, p. 01–32, 2018a. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180005

SOLÉ, Dirceu *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 -Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 2, n. 1, p. 39–82, 2018b. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180005

SORENSEN, Katy *et al.* The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study. **Immunity, Inflammation and Disease**, p. 1–12, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/iid3.572

SPORIK, R.; HILL, D. J.; HOSKING, C. S. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 30, n. 11, p. 1541–1546, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00928.x

TAN, J.W. *et al.* Baked Egg Food Challenges—Clinical Utility of Skin Test to Baked Egg and Ovomucoid in Children With Egg Allergy. **Clin Exp Allergy**, v. 43, n. 10, p. 1189–1195, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1542/peds.2014

TURNER, Paul J. *et al.* Reproducibility of food challenge to cow's milk: Systematic review with individual participant data meta-analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 150, n. 5, p. 1135-1143.e8, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.035

VANDENPLAS, Yvan *et al.* A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 104, n. 4, p. 334–339, 2015.

Disponível em: https://doi.org/10.1111/apa.12902

WARREN, Christopher M.; JIANG, Jialing; GUPTA, Ruchi S. Epidemiology and Burden of Food Allergy. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 20, n. 2, p. 1–9, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11882-020-0898-7

WERFEL, T. *et al.* Eczematous reactions to food in atopic eczema: Position paper of the EAACI and GA2LEN. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 62, n. 7, p. 723–728, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x

APÊNDICE 1 – FICHA DE MONITORIZAÇÃO DO TPO

CURITIBA
PREFEITURA DA CIDADE
Secretaria da Saúde

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
CENTRO DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO

PROGRAMA DE ATENÇÃO NUTRICIONAL

APÊNDICE 10 – FICHA DE MONITORIZAÇÃO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO)

Nome do paciente: .....

Idade: ..... Data de nascimento:...../...../..... Data TPO: ..... / ..... / .....

Dieta atual:..... LM:.....

Sintomas prévios devido ao alimento testado: .....

..... TPO prévia: .....

Classificação da alergia: ( ) IgE mediada ( ) Não IgE mediada ( ) Mista

Testes realizados: Prick to prick(..... / ..... / .....).....

IgEs: (..... / ..... / .....) .....

AVALIAÇÃO BASAL PRÉ-TESTE

Comorbidades:.....

Medicamentos em uso / doses: .....

Alterações do exame físico:..... SCORAD:.....

Tax: .....C. FC:.....bpm. FR: .....irpm.

SO2(ar amb):.....%

DOSES E INTERCORRÊNCIAS

PROPOSTA			ACEITAÇÃO		REAÇÕES	
Alimento	Doses Propostas	Intervalo	Horário realizado	Dose realizada	Sintomas	Tratamento

Dose total recebida:

DOSES DAS MEDICAÇÕES EM CASO DE REAÇÃO: **Peso:**

Dexclorferinamina (VO):.....
Loratadina (VO):.....
Prednisolona (VO):.....
Prometazina (IM):.....
Adrenalina (1:1.000U IM).....
Metoclorpramida.....
Ondansetrona.....
Outras.....

CONDUTA IMEDIATA PÓS-TESTE:

ESTADO CLÍNICO PÓS-TESTE

( ) Estável ( ) Exame físico normal ( ) Liberado ( ) Referenciado

Alterações clínicas: .....

CONDUTA

Alimentação: .....

Medicação: .....

(em caso de manifestações tardias)

MANISFESTAÇÕES TARDIAS:

Dia de Início	Sintomas	Conduta

EQUIPE MULTIPROFISSIONAL

Nutricionista: ..... CRN: .....
Assinatura:

Enfermeira: ..... COREN: .....
Assinatura:

Médico(a) responsável: ..... CRM: .....
Carimbo e assinatura:

APÊNDICE 2 – TCLE MODELO PAN/SMS-CURITIBA

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
CENTRO DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO

PROGRAMA DE ATENÇÃO NUTRICIONAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL (TPO)

Nome do paciente: .....
Nome do responsável: .....
Data de nascimento: ..... / ..... / ..... Data do TPO: ..... / ..... / ..... Hora: .....

Eu dou meu consentimento e autorizo o(a) Dr(a).....
a realizar o Teste de Provocação Oral com o seguinte alimento: .....

O que é um Teste de Provocação Oral?

O Teste de Provocação Oral consiste em comer porções do alimento causador da alergia de forma lenta e graduada, sob supervisão médica. O Teste de Provocação Oral, também chamado de Teste de Desencadeamento com Alimentos, é o teste mais preciso para determinar se um alimento precisa ser evitado ou se já não precisa mais ser evitado. O teste deve ser realizado quando seu filho estiver em bom estado geral de saúde e sem uso de medicamentos anti-histamínicos nos últimos 3 dias.

Como será o Teste de Provocação Oral?

Durante o Teste de Provocação Oral serão dadas quantidades muito pequenas do alimento específico que está sendo testado. Se a dose ingerida é bem tolerada, crescentes quantidades do alimento serão oferecidas, sendo a criança monitorada a cada fase.

Seu filho vai ser observado para sintomas como coceira, erupção cutânea, dor abdominal, ou dificuldade em respirar. Se aparecer algum sintoma, seu filho será tratado imediatamente. Na maioria dos casos, isto implicará a utilização de anti-histamínicos como Dexclorferinamina solução oral, Loratadina comprimido e Prometazina injetável e/ou, em alguns casos, Adrenalina para evitar que as reações alérgicas se agravem. Raramente, outros tratamentos são necessários para reações mais graves, tais como hidratação venosa, medicamentos antieméticos.

Em alguns casos, seu médico pode optar por obter um acesso venoso do seu filho até mesmo antes do teste iniciar. Este acesso venoso pode ser utilizado para medicações injetáveis para um tratamento mais imediato.

Em alguns casos, o alimento pode ser modificado para que a criança não perceba seu gosto e aceite-o melhor.

Quais são os riscos e desconfortos de um Teste de Provocação Oral?

Os desconfortos associados ao Teste de Provocação Oral (TPO) são iguais ou, geralmente, mais fracos dos que ocorreram quando o alimento foi ingerido anteriormente e não costumam durar muito tempo, em geral menos de duas horas. Os sintomas podem incluir coceira, coriza, espirros, urticárias, rash cutâneo, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, diarréia, queda de pressão ou chiado no peito. Desfechos mais graves nunca ocorreram sob um TPO supervisionado por médicos.

Medicações e uma equipe treinada estará prontamente disponível para tratar as reações aos primeiros sinais clínicos, tão logo se iniciam.

Quais as alternativas ao Teste de Provocação Oral?

Sabe-se que o Teste de Provocação Oral é o método padrão-ouro no diagnóstico de alergias alimentares e a única ferramenta para avaliação da aquisição de tolerância pelo paciente previamente diagnosticado. Caso não haja a concordância em realizá-lo, a criança terá que manter dieta restrita e isenta do alimento suspeito. No entanto, segundo o protocolo do Programa de Atenção Nutricional, para o fornecimento de fórmulas infantis especiais é necessário que a conduta esteja de acordo com o Consenso Brasileiro sobre Alergias Alimentares (2007) (SOLÉ et al, 2008) e literatura científica vigente.

Fui totalmente esclarecido de como será realizado o Teste de Provocação Oral e quais são seus riscos e benefícios. Tive todas as minhas dúvidas respondidas e esclarecidas. Eu reconheço que a prática da medicina não é uma ciência exata e que nenhuma garantia foi dada dos resultados obtidos.

.....
Assinatura do responsável

....
Assinatura do Médico CRM-PR

.....
Testemunha

APÊNDICE 3 – ESCORE DE BOCK TRADUZIDO

I. PELE
- A. Rash eritematoso - % de área envolvido_____
- B. Prurido
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve ocasional
  - 2 = Moderado – coçar-se continuamente por > 2min em algum momento
  - 3 = Grave – coçar-se vigorosamente (escoriações)
- C. Urticária / Angioedema
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve - < 3 pápulas ou leve edema labial
  - 2 = Moderado - < 10 pápulas, mas > 3, ou edema de lábios ou facial significativo
  - 3 = Grave – envolvimento generalizado
- D. Rash
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve – poucas áreas de eritema "evanescente"
  - 2 = Moderado – áreas de eritema
  - 3 = Grave – Eritema generalizado marcante (>50%)

II. VIAS AÉREAS SUPERIORES
- A. Espirros / Coceira nasal
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve – Espirros raros, ruídos ou coriza nasais ocasionais
  - 2 = Moderado – Espirros < 10x, eritema nasal e/ou ocular intermitente ou coriza ou lacrimejamento nasal/ocular
  - 3 = Grave – Ruborização nasal e/ou de olhos contínua, edema periocular e/ou espirros contínuos, rinorreia persistente

III. VIAS AÉREAS INFERIORES
- A. Sibilância
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve – sibilância expiratória à ausculta
  - 2 = Moderada – Sibilância inspiratória e expiratória
  - 3 = Grave – Uso de musculatura acessória, sibilos audíveis
- B. Laríngeo
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve - > 3 episódios de pigarro ou tosse, dor ou aperto na garganta
  - 2 = Moderado - rouquidão ou tosse seca frequente
  - 3 = Grave – Estridor laríngeo

IV. GASTROINTESTINAL
- A. Sintomas subjetivos
  - 0 = Ausente
  - 1 = Leve – Náusea ou dor abdominal, coceira na garganta
  - 2 = Moderado – Náusea ou dor abdominal frequente sem mudança comportamental / atividade
  - 3 = Irritabilidade notável devido a sintomas GI com alteração do comportamento / atividade
- B. Sinstomas objetivos
  - 0 = Ausente
  - 1 = 1 episódio de vômito ou diarréia
  - 2 = Moderado – 2 a 3 episódios de vômitos ou diarréia ou 1 de cada
  - 3 = Grave - > 3 episódios de vômitos ou diarréia ou 2 de cada

V. CARDIOVASCULAR / NEUROLÓGICO
- 0 = Frequência cardíaca ou PA normal para a idade / basal
- 1 = Leve – Sintomas subjetivos (fraqueza, tontura) ou taquicardia
- 2 = Moderado – Queda da PA e/ou > 20% da PA basal, ou alteração do estado mental
- 3 = Grave – Colapso cardiovascular, sinais de choque (perda da consciência)

LEGENDA:

VERDE:
- Nem sempre indicativo de mudar dose
- Não é geralmente suficiente para considerar um TPO positivo

LARANJA:
- Cuidado, dose pode prosseguir, ser postergada ou ter a dose repetida em vez de escalonada
- Se clinicamente indicado, pode ser interrompido
- Sintomas que ocorrem com 3 doses ou persiste por mais de 40minutos são mais indicativos de reação do que sintomas transitórios ou que não se repetem
- 3 ou mais escores em laranja são mais prováveis de representar uma resposta verdadeira

VERMELHO:
- Sintomas objetivos provavelmente indicam reação verdadeira
- Indicação de interromper TPO

FONTE: (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2009) (H A Sampson et al., PRACTALL, 2012)(BOCK *et al.*, 1988)

APÊNDICE 4 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INICIAIS DETALHADAS PARA CADA GRUPO DE ESTUDO

TABELA 15 – SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE REAÇÕES IMEDIATAS

SINTOMAS	n (%)
Sintomas cutâneos	72 (94,7)
Urticária de contato	22 (29,0)
Urticária perioral	17 (22,4)
Urticária generalizada	38 (50,0)
Angioedema	22 (29,0)
Prurido cutâneo ou dermatite	7 (9,2)
Sintomas gastrointestinais	26 (34,2)
Engasgos	8 (10,5)
Vômitos imediatos	19 (25,0)
Diarréia	3 (4,0)
Regurgitações	2 (2,6)
Respiratórios	12 (15,8)
Rinoconjuntivite alérgica	4 (5,3)
Estridor/Rouquidão	7 (6,6)
Sibilância	3 (4,0)
Tosse	2 (2,6)
Dispnéia	1 (1,3)
Sintomas sistêmicos	3 (4,0)
Palidez	3 (4,0)
Hipoatividade/Síncope	2 (2,6)

NOTA: n = 76

TABELA 16 – SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE ALERGIA NÃO MEDIADA POR IgE

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	n (%)
Sintomas gastrointestinais	73 (100)
Vômitos	42 (57,5)
Diarreia	41 (56,2)
Hematoquezia	21 (28,8)
Baixo peso	14 (19,2)
Regurgitações	13 (17,8)
Distensão abdominal	7 (9,6)
Irritabilidade	7 (9,6)
Cólicas	6 (8,2)
Assadura	5 (6,9)
Sintomas sistêmicos	6 (8,2)
Desidratação	5 (6,1)
Letargia	1 (1,4)

NOTA: n = 73

TABELA 17 - SINTOMAS RELATADOS NA HISTÓRIA DE ALERGIA MEDIADA POR MECANISMO MISTO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	n (%)
Dermatite atópica	73 (100)
Sintomas gastrointestinais	13
Diarréia	7
Hematoquezia	4
Cólicas	3
Vômitos	2
Regurgitações	2
Distensão abdominal	1
Baixo peso	1
Outros sintomas cutâneos	4
Urticária	4
Angiedema	1
Respiratório	1
Rinite	1

NOTA: n = 35

APÊNDICE 5 – CITAÇÕES / RESUMOS / ARTIGOS PUBLICADOS

DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.397

ABSTRACT ONLY| VOLUME 149, ISSUE 2, SUPPLEMENT, AB115, FEBRUARY 01, 2022

Oral Food Challenge In Children Presenting Contact Urticaria To Cow Milk

Manuela Coimbra, Aristides Cruz, Nelson Rosario, MD PhD FAAAAI

347 Oral Food Challenge In Children Presenting Contact Urticaria To Cow Milk

Manuela Coimbra[1], Aristides Cruz[2], Nelson Rosario, MD PhD FAAAAI[3]; [1]Federal University of Paraná, [2]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, [3]Federal University of ParanÃ¡.

RATIONALE: Contact urticaria (CU) with food may be a sign of food allergy, even if the patient has never eaten the food.

METHODS: Transversal study of OFC performed in 22 children under two years of age with with history of CU with milk referred to investigate cow milk allergy (CMA).

RESULTS: 2/22 had never received CM before OFC; 9/22 (40.1%) had exclusively CU; 2/22 (9.0%) atopic dermatitis, 4/22 (18.2%) generalized urticaria (GU), one had choking and three (13.6%) had vomiting. Age of initial symptoms was about 5.5months. In 11/22 (50%) it was possible to perform OFC within 6months of initial symptoms. Sensitization was seen in 16/18 (88.9%), 11/12 positive prick test (≥3mm) and 5/6 positive specific IgE (>0.35kU/L, ImmunoCAP). 2/22 had not underwent OFC, because of history of anaphylaxis and other has GU and with wheal of 7mm at prick test. 29 OFC outcomes were evaluating, 24 with reconstituted milk formula and five baked milk challenges. 6/29 had immediate reactions on OFC and prick test reaction of 6.5mm (5-12mm), in contrast to 4.8mm (0-6mm) in the negative OFC group (p=0,11). 2/22 had late reactions, atopic dermatitis and vomiting. CMA could be excluded in 12/22 (54.5%). Five OFC with baked milk were negative and in three of whom CMA was previously confirmed.

CONCLUSIONS: CU can occur in children sensitized to CM, as a solo manifestation. OFC is useful to determine the diagnosis of CMA in these cases and to permit the ingestion of CM by those not allergic to the food.

SUNDAY