

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

ACURÁCIA DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DAS ALERGIAS ALIMENTARES

ELABORAÇÃO

- Profa Dra Renata Rodrigues Cocco

REVISÃO TÉCNICA

- Profa Dra Norma de Paula Rubini
- Prof Dr Dirceu Solé

São Paulo – SP

2019

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores representam uma Sociedade Científica de especialidades, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, entidade sem fins lucrativos, e o fazem de forma voluntária, sem qualquer recebimento de honorários. Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

- Pergunta: O teste de provocação oral com alimentos apresenta acurácia e segurança no diagnóstico das alergias alimentares?

- Recomendação quanto ao uso da tecnologia: favorável.
- Considerado padrão ouro no diagnóstico das alergias alimentares, o teste de provocação oral consiste na oferta dos alimentos e/ou placebo em doses crescentes e intervaladas, em ambiente apropriado e sob supervisão médica. Não existem métodos laboratoriais até o momento que substituam ou tenham eficácia semelhante ao teste oral. Pacientes com suspeita de reação adversa imunologicamente mediada (imunoglobulinas E ou linfócitos T) apresentam indicação formal para o teste de provocação oral para estabelecimento ou exclusão do diagnóstico.
- População-alvo: pacientes com suspeita clínica de alergia alimentar
- Tecnologia: Testes de provocação oral com alimentos
- Comparadores: mensuração de IgE específica *in vivo* (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata – “prick” teste) e/ou *in vitro* (IgE sérica específica – fluorescência enzimática/ImmunoCAP®).
- Local de utilização da tecnologia: hospitalar/ambulatorial.
- Processo de busca e análise de evidências científicas: bases de dados Pubmed/Medline e metodologia GRADE.
- Resumo dos resultados dos estudos selecionados: as diretrizes internacionais apontam os testes de provocação oral como padrão ouro no diagnóstico das alergias alimentares. Apesar do refinamento dos testes laboratoriais para mensuração de IgE, nenhum exame substitui o teste de provocação oral para o diagnóstico.
- Qualidade da evidência: moderada

1. Contexto

O diagnóstico das alergias alimentares, doença de prevalência crescente no Brasil e no mundo, respalda-se na anamnese, testes de mensuração de imunoglobulina E (IgE específica) e testes de provocação oral.

Se por um lado a anamnese criteriosa é fator imprescindível para a identificação de possíveis suspeitas de reações a alimentos, isoladamente não estabelece com segurança o diagnóstico de alergias, visto que o número de doenças que mimetizam os mesmos sintomas é amplo e podem envolver outros agentes etiológicos além dos alimentos (ex: anafilaxia, dermatite atópica).

Os testes de mensuração de IgE específica *in vivo* (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou “prick” teste) e *in vitro* (ImmunoCAP®) apresentam baixo valor preditivo positivo, o que significa que grande parte dos pacientes não apresentam correlação clínica com resultados positivos dos testes.

O teste de provocação oral, considerado padrão ouro no diagnóstico das alergias a alimentos, consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob a supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas. Sua realização na prática clínica, no entanto, é escassa, entre outros fatores, pelos custos envolvidos.

Equívocos relacionados ao diagnóstico de alergias alimentares estão diretamente correlacionados a reações alérgicas potencialmente graves ou prejuízo de qualidade de vida secundário a dietas de restrição desnecessárias.

1.1. Objetivo do parecer

O objetivo desse PTC foi avaliar as evidências científicas disponíveis para a avaliação da utilidade na prática clínica do teste de provocação oral com alimentos

no algoritmo diagnóstico das alergias alimentares.

1.2. Motivação do parecer

A motivação deste parecer é a incorporação na saúde suplementar dos testes de provocação oral, que são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico de alergia alimentar e que já são realizados nos Sistema Único de Saúde (SUS). Não se trata de uma nova tecnologia, mas sim de procedimento diagnóstico estabelecido e recomendado em todos os *guidelines* e diretrizes nacionais/internacionais.

2. Introdução

Nas últimas décadas tem ocorrido um aumento mundial da prevalência, incidência e gravidade das manifestações clínicas relacionadas à alergia alimentar. Estudo nacional multicêntrico recente (PROAL II)¹ apontou um aumento expressivo da sensibilização aos alérgenos alimentares na última década, refletindo uma tendência mundial. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos, apontou um salto de 3,4% (1997-1999) para 5,1% em 2009². Na China, as ocorrências passaram de 3,5% para 7,7% no mesmo período³.

Leite, ovo, soja, trigo, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar respondem por cerca de 80% dos principais alimentos alergênicos; o número de novos alimentos que vêm sendo incorporados a esta primeira lista, no entanto, cresce ano a ano nos consultórios médicos, caso de algumas frutas, gergelim, arroz e milho, entre outros³.

Paralelamente ao aumento da prevalência das alergias alimentares, encontra-se um grande número de “super-diagnósticos”, bem como retardo no diagnóstico acarretando prejuízos para a saúde do paciente e custos adicionais para o sistema de saúde. Uma vez que os sintomas de alergia alimentar estão presentes em outras doenças e visto que o termo “alergia” acaba sendo utilizado equivocadamente, dietas

de restrição são frequentemente instituídas sem necessidade, culminando em estigmas nutricionais, psicológicos e sociais, além de gastos desnecessários com consultas e procedimentos diagnósticos desnecessários. O diagnóstico de alergia alimentar é um desafio na prática clínica para o não especialista, uma vez que não existe nenhum método laboratorial com boa acurácia diagnóstica e os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata também tem um alto risco de resultados falso-positivos. Além disso, ambos os métodos estão indicados somente nas reações alérgicas mediadas por IgE. Não existem tratamentos específicos para as alergias alimentares, tampouco forma de prevenir seu aparecimento.

Entre os pacientes com alergia alimentar, é notória a vasta apresentação clínica, quantidade de fenótipos e envolvimento de diferentes mecanismos imunológicos. A anamnese detalhada é fundamental para direcionar as hipóteses da síndrome clínica relatada, mas não é suficiente para confirmar o diagnóstico.

Entre os testes laboratoriais disponíveis, os únicos que apresentam respaldo científico consistem na mensuração de IgE específica para as proteínas alimentares suspeitas, utilizados apenas nas formas mediadas pela IgE (maior chance de reações graves, potencialmente fatais). A mensuração da IgE específica para o alimento suspeito pode ser realizada *in vivo* (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata - “prick” teste) ou *in vitro* (mensuração de IgE sérica específica por fluorescência enzimática - ImmunoCAP®). A presença de anticorpos, no entanto, não significa reatividade clínica. Em outras palavras, teste positivo não implica na retirada do alimento da dieta do paciente, se não houver história clínica convincente. Os testes laboratoriais devem servir como mais um instrumento para se estabelecer o diagnóstico, mas o teste de provocação oral ainda é considerado a única forma eficaz de se confirmar ou descartar a presença de alergia⁴.

Na análise das evidências científicas, utilizaremos como modelo o leite de vaca, por ser o alérgeno mais prevalente, pela sua importância nutricional na infância, pelo impacto negativo das dietas de restrição sobre a qualidade de vida e

pela documentação da ocorrência de superdiagnóstico na prática clínica. Por outro lado, o princípio, indicações, métodos e acurácia dos testes de provocação para os diversos alimentos alergênicos são similares. Assim sendo, neste PTC, bem como no dossiê econômico, foram avaliados somente estudos investigando a acurácia e custo-efetividade do teste de provocação com leite de vaca.

Embora os testes de provocação com alimentos sejam realizados há décadas em clínicas privadas, hospitais universitários e Sistema Único de Saúde (SUS), sua utilização tem sido restrita pelo fato de o procedimento não estar incluído na lista de procedimentos aprovados no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A experiência nacional acadêmica com testes de provocação com alimentos é reconhecida nacional e internacionalmente, com diversas publicações sobre o tema, notificando sua importância, efetividade e segurança quando realizados em condições controladas. No Brasil, o teste de provocação oral foi incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca em novembro de 2017 pela CONITEC⁵.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico-Científico

População	Intervenção	Comparador	Outcome (desfecho)
Pacientes com suspeita de alergia alimentar	Teste de provocação oral com alimentos	Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste de punção) e/ou IgE sérica específica (fluorescência enzimática/ImmunoCAP®).	Acurácia (sensibilidade e especificidade)

- **Pergunta:** O teste de provocação oral com alimentos apresenta acurácia no diagnóstico das alergias alimentares?

3. População

A população-alvo compreende indivíduos de todas as faixas etárias com hipótese diagnóstica de alergia alimentar com acesso ao sistema de saúde suplementar e elegíveis para a realização de testes diagnósticos. Neste sentido, as indicações precisas seriam:

1. Pacientes com suspeita de reações de hipersensibilidade a alimentos;
2. Pacientes que estejam em restrição alimentar prolongada por suspeita clínica ou com base em testes de sensibilização IgE específico (diagnóstico);
3. Pacientes que necessitem avaliação da remissão da doença (aquisição de tolerância oral).

Os alimentos mais comumente implicados nas reações são leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar. Pela apresentação mais comum na infância, fase de maior preocupação nutricional, os quatro primeiros alimentos serão discutidos neste documento.

A estimativa da prevalência de alergia alimentar em uma determinada população é um desafio porque é muito difícil mensurar a alergia alimentar em larga escala. Alguns estudos empregam inquéritos epidemiológicos baseados em autorreferência, outros métodos de investigação da sensibilização IgE específica e alguns os testes de provocação oral (aberto, simples cego ou duplo-cego). A verdadeira alergia alimentar é definida como uma resposta clínica, mediada imunologicamente, reprodutível, após a exposição a um alérgeno. Apenas o teste de provocação oral pode avaliar e constatar a resposta clínica após a exposição a um alimento³.

Por meio de uma busca nas bases de dados Pubmed/Medline sobre a prevalência destas alergias, utilizamos os seguintes termos: “milk allergy” ou “egg allergy” ou “soy allergy” ou “wheat allergy” e “epidemiology”. Os artigos selecionados foram aqueles que constavam como “revisão sistemática” ou “metanálise” ou “estudo de coorte”, cujo método de investigação da alergia alimentar foi o teste de provocação oral publicados nos últimos 10 anos e em inglês. Após exclusão daqueles que não contemplavam a temática e critérios metodológicos estabelecidos, selecionamos dois artigos: 1. revisão sistemática com metanálise que descreve a epidemiologia dos principais alérgenos alimentares; 2. Um estudo de coorte com mais de 12 mil crianças incluídas que avaliou a prevalência de alergia ao leite em crianças europeias. Os estudos de prevalência estão descritos na tabela 2. Os resultados destes estudos confirmam o leite de vaca como o principal alérgeno na população pediátrica e estimam a prevalência de alergia ao leite na população geral em 0,6% e nas crianças como inferior a 1% ^{5,6}.

Tabela 2: Prevalência de alergia para os principais alérgenos alimentares

Autor, ano	Desenho	População/ alimentos	Métodos	Resultados / Recomendação
Nwaru, 2014 ⁶	Revisão sistemática e metanálise	42 metanálises e 50 estudos descritivos europeus População geral Alimentos avaliados: Leite, ovo, trigo, soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar	Teste de provocação oral em pacientes com suspeita de alergia a algum dos alimentos referidos	Prevalência de alergia a leite, ovo, trigo, soja, amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar (IC*: 95%): Por autorrelato: 6,0%; 2,5%; 3,6%; 0,4%; 1,3%; 2,2% e 1,3%, respectivamente. Após teste de provocação oral: 0,6%; 0,2%; 0,1%; 0,3%; 0,2%; 0,5%; 0,1% e 0,1%, respectivamente. Conclusão: Apesar da significante heterogeneidade entre os estudos, a prevalência autorreferida é significante- mente

				maior do que a prevalência real de alergia da maior parte dos alimentos testados por provocação oral.
Schoemaker, 2015 ⁷	Estudo de coorte - nascimento até 2 anos de idade	n = 12.049 crianças incluídas, 9336 até os 2 anos Alimento avaliado: leite de vaca	Teste de provocação oral em crianças até 2 anos com suspeita de alergia ao leite de vaca	Apesar de ser o alimento mais implicado em alergias alimentares na infância, menos de 1% das crianças até 2 anos apresentam alergia ao leite de vaca

*IC: intervalo de confiança

4. Intervenção

4.1. Definição do teste de provocação oral nas reações a alimentos

O teste de provocação oral (TPO) com alimentos consiste na oferta de doses progressivas do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob a supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética, necessário para resolução dos sintomas clínicos.

É válido ressaltar que os testes de provocação oral estão indicados somente após um período de dieta isenta do alimento suspeito. Uma vez que os sintomas sejam resolvidos, a reexposição controlada se faz necessária para confirmar o diagnóstico; caso contrário, não há necessidade do teste. Além disso, conforme explicitado no guideline de Luyt *et al*⁸, os testes de mensuração de IgE são úteis para se tentar minimizar o uso da provocação oral, especialmente quando corroborados com a história clínica. Testes positivos e história de reação clínica após a ingestão do alimento isolado contraindicam o teste de provocação oral.

De acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo), os testes de

provocação oral são classificados como aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico) ou duplo cego e controlado por placebo, quando nenhuma das partes sabe o que está sendo ofertado.

Os TPO abertos podem ser utilizados para confirmar reações IgE e não IgE mediadas e são, em geral, adequados para fins clínicos. É a primeira opção quando resultado negativo ou sintomas objetivos são esperados. Em crianças menores de três anos com sintomas objetivos, quando supervisionado por médico, é considerado suficiente para diagnóstico, dispensando o duplo cego. Sintomas subjetivos (coceira na garganta, recusa alimentar, náuseas, dores de cabeça, etc.) e também os de início tardio (mais difíceis de serem interpretados), exigem a realização do teste duplo cego e controlado por placebo para esclarecimento diagnóstico, visto que até metade dos TPO abertos considerados positivos não são reproduzidos no duplo cego⁹.

Apesar de ser considerado um método de excelência para diagnóstico, pode envolver riscos. Antes de sua execução, explicação detalhada sobre o procedimento, seus riscos e benefícios e as implicações dos possíveis resultados devem ser detalhados ao paciente e/ou responsáveis. Após orientações, o paciente/família deve assinar termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, a indicação em casos de anafilaxia deve ser criteriosa, considerando a gravidade e comorbidades, e somente quando os testes cutâneos e/ou a dosagem de IgE específica forem negativas. O teste de provação oral, quando bem indicado, realizado em ambiente hospitalar e por profissional capacitado é um procedimento seguro⁹.

É essencial que o paciente esteja em boas condições de saúde antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados inicialmente, como quadros infecciosos e uso de medicamentos.

O aparecimento e persistência de sintomas classificam o TPO como positivo, justificando a interrupção do exame e o uso de medicamentos, quando necessário.

Resultados positivos do TPO implicam em benefícios relacionados à confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, redução do risco de exposição acidental e da ansiedade sobre o desconhecido, além de validar o esforço do paciente e de seus familiares em evitar o alimento. Se negativo, permite o consumo do alimento suspeito, reduzindo risco nutricional e melhorando a qualidade de vida¹⁰.

4.2. Indicação do teste de provocação oral nas reações a alimentos

Nem todos os pacientes com suspeita de alergia alimentar apresentam indicação para o teste de provocação oral. Situações onde a história clínica é incompatível, manifestações clínicas como determinadas manifestações gastrintestinais, tais como as desordens gastrintestinais eosinofílicas e enteropatias por intolerância à proteína, reações adversas de caráter não imunológico (intoxicações alimentares, intolerâncias) e história de anafilaxia associada à presença de IgE específica (*in vivo* ou *in vitro*) descartam ou contraindicam a realização do teste de provocação oral^{8,11,12}.

4.3. Diretriz de Utilização (DUT)

O teste de provocação com alimentos está indicado para o diagnóstico de alergia alimentar nas seguintes condições:

- Investigação de alergia alimentar

Pacientes com sinais e sintomas compatíveis com alergia alimentar e melhora clínica após dieta de eliminação do(s) alérgeno(s) alimentar(es) suspeito(s) por 2 a 4 semanas e/ou evidência de sensibilização IgE específica (“*in vivo*” ou “*in vitro*”)

- Avaliação do desenvolvimento de tolerância oral

Crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de alergia alimentar a alimentos associados à alergia alimentar transitória (leite de vaca, ovo, trigo e

soja), em dieta de exclusão por pelo menos um ano, a partir dos dois anos de idade.

O teste de provocação com alimentos só poderá ser realizado nas seguintes condições:

- Indicado e realizado por médico capacitado para todos os procedimentos técnicos, interpretação dos resultados, reconhecimento e tratamento de reações alérgicas graves;
- e
- Ambiente hospitalar ou ambulatorial em regime de Hospital-Dia, com material de ressuscitação cardiopulmonar prontamente disponível; em casos selecionados (anafilaxia, por exemplo), podem necessitar ambiente de terapia intensiva.

O teste de provocação com alimentos não está indicado nas seguintes situações:

- Manifestações gastrintestinais, tais como as desordens gastrintestinais eosinofílicas e enteropatias por intolerância à proteína, cujo diagnóstico é fundamentado em achados histopatológicos.
- Reações adversas de caráter não imunológico (intoxicações alimentares, intolerâncias)

O teste de provocação oral com alimentos está contraindicado em pacientes com histórico de anafilaxia relacionada a determinado alimento e com evidência de sensibilização IgE específica (*in vivo* e/ou *in vitro*) para este alimento.

4.4. Protocolo do teste de provocação oral

O leite de vaca deve ser ofertado em doses crescentes, iniciando com a menor dose que poderia desencadear sintomas. Na literatura há grande variabilidade de esquemas possíveis de ser utilizados para a realização do TPO⁹. Descreveremos em seguida o esquema proposto por Gushken et al.¹³, tendo em vista que o teste

pode ser realizado num único dia, de fácil aplicabilidade e de custo baixo. Além disso, foi validado em crianças brasileiras e é o protocolo proposto pelo PCDT – alergia à proteína do leite de vaca. No esquema proposto pelos autores, o TPO é realizado em duas fases:

Fase 1:

a) O alimento (leite de vaca ou placebo) é preparado e oferecido à criança por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação; ou

b) O alimento é mascarado de forma que somente o médico saiba o que será oferecido.

A definição se o TPO será realizado da maneira “a” ou “b” deve ser realizada pelo médico. É recomendada a realização da maneira “a” quando há risco de interpretação tendenciosa dos resultados em função da sugestão das pessoas envolvidas.

O leite de vaca e o placebo são adicionados a um veículo e oferecidos em seis doses com aumento do volume em intervalos regulares de 15 a 30 minutos até atingir 360mL, conforme Tabela 4.

Fase 2 (fase aberta):

O alimento é oferecido de forma natural e pode ser identificado pelo paciente, seu responsável e médico.

Tabela 4 – Volume de leite de vaca/fórmula/placebo e do veículo por dose.

Dose	Leite de vaca/ fórmula/placebo (mL)	Veículo (mL)	Dose total
1 ^a .	5	55	60
2 ^a .	10	50	60
3 ^a .	15	45	60
4 ^a .	20	40	60
5 ^a .	25	35	60
6 ^a .	25	35	60
Total	100	260	360

Na fase 1, o alimento-veículo deve ser oferecido em material opaco ou colorido com vistas a mascarar as suas características como cor e odor, tanto do próprio alimento quanto do placebo. Além disso, deverá permitir testar o alimento a ser investigado em pequenas doses, em quantidade suficiente para causar os sintomas, caso a APLV seja confirmada.

Crianças que, na fase 1, não apresentarem sintomas que reproduzem sua história clínica de reações alérgicas, devem seguir com o TPO na fase 2 (fase aberta), em que única dose com 200 mL de leite de vaca deve ser oferecida.

O TPO é considerado positivo quando os sintomas reproduzem, parcial ou integralmente, a história clínica da criança, ou seja, caso haja aparecimento de sintomas objetivos ou significantes (urticária generalizada, *rash* eritematoso com prurido, angioderma, broncoespasmo, estridor laríngeo, coriza, espirros, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, colapso e anafilaxia).

O aparecimento de qualquer um desses sintomas objetivos que reproduzem a história clínica da criança justifica a interrupção do TPO e o uso de medicamentos, caso haja necessidade. No entanto, caso apareçam sintomas subjetivos ou não observáveis (prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal e náusea, disfagia,

sensação de obstrução respiratória, dispneia, alteração de comportamento, prostração, cefaleia, recusa de ingerir o leite ou fórmula), a interrupção do TPO não é necessária.

Após a realização do TPO, a criança deve permanecer no local em observação por, pelo menos, duas horas, e o retorno deverá ocorrer em até sete dias. Além disso, o responsável deverá ser orientado a avisar ao médico responsável quanto ao aparecimento de sinais e sintomas neste período.

4.5. Local de realização

A estrutura ideal para execução do TPO é a do ambiente hospitalar ou ambulatorial que contenha toda estrutura necessária para tratamento de reações alérgicas de diferentes intensidades, incluindo material de reanimação, oxigênio, anti-histamínicos e corticoides, adrenalina e suporte hemodinâmico. A presença de médico e enfermagem preparada é imprescindível. Em casos de testes duplo cego e controlados por placebo, um nutricionista é responsável pelo mascaramento dos alimentos.

Entre os locais com condições para a realização do TPO, encontramos na página da ANS 157 hospitais gerais no território nacional, com acreditação em instâncias nacionais e alguns também com acreditação internacional, passíveis de capacitação para a realização do procedimento.

5. Comparadores

Os exames laboratoriais para mensuração das IgE específicas (*in vivo* ou “prick” teste e *in vitro*, teste sérico por fluorescência enzimática – ImmunoCAP®) consistem nas tecnologias utilizadas para comparação com o teste de provocação oral. Conforme explicitado anteriormente, ambos apresentam baixo valor preditivo positivo, o que significa que grande parte dos pacientes não apresenta correlação clínica com resultados positivos dos testes. Desta forma, devem ser corretamente

interpretados com a consciência de que a positividade pode indicar apenas sensibilização, a reação cruzada pode levar a testes positivos sem relevância clínica e resultados fortemente positivos podem não predizer a gravidade de uma reação⁴.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (“prick” teste) é bastante prático para a pesquisa de sensibilização alérgica no consultório, por profissional capacitado. Não há restrição de idade para a realização do teste, mas admite-se que crianças menores de dois anos de idade podem apresentar menores diâmetros de pápulas quando comparadas a crianças maiores e adultos. Embora seguros, os testes cutâneos devem ser atributos do especialista, pois eventualmente podem desencadear reações sistêmicas⁴. A determinação da IgE específica *in vitro* é bastante útil, especialmente quando o teste cutâneo está contraindicado, nos casos de dermatografismo, comprometimento extenso da pele (ex: dermatite atópica) e/ou uso contínuo de anti-histamínicos. Valores séricos de IgE específica a partir dos quais poderia se prever maior chance de reações clínicas (e minimizar a necessidade do TPO) foram obtidos em diferentes estudos populacionais⁴. No entanto, os valores obtidos são variáveis e diretamente relacionados à população estudada e não podem ser aplicados em nossos pacientes brasileiros.

Não existe qualquer respaldo científico para a utilização de exames para mensuração de IgG específica e suas subclasses. Da mesma forma, embora os testes de ativação de basófilos tenham revelado alguma função na diferenciação dos diferentes fenótipos clínicos, não são recomendados para a prática clínica⁸.

6. Desfechos

Os desfechos avaliados foram a sensibilidade e a especificidade dos diferentes métodos diagnósticos.

7. Seleção dos estudos

A fim de comparar a sensibilidade e especificidade dos testes de provocação oral com os métodos para a dosagem de IgE específica (testes de puntura e dosagem de IgE sérica específica), foi realizada busca na base PubMed/Medline, incluindo os seguintes descritores: “oral food challenges”, “skin prick test” OU “specific IgE”, “diagnosis” e “milk”. Foram encontrados 353 artigos publicados nos últimos 10 anos e em língua inglesa. O critério de seleção para inclusão dos artigos, utilizando a metodologia da Medicina Baseada em Evidências – GRADE, foi baseado no impacto dos trabalhos: revisões sistemáticas, metanálises e guidelines. Entre os 353 trabalhos encontrados, quatro preenchiam os critérios relacionados à temática e metodologia estabelecidas (Figura 1).

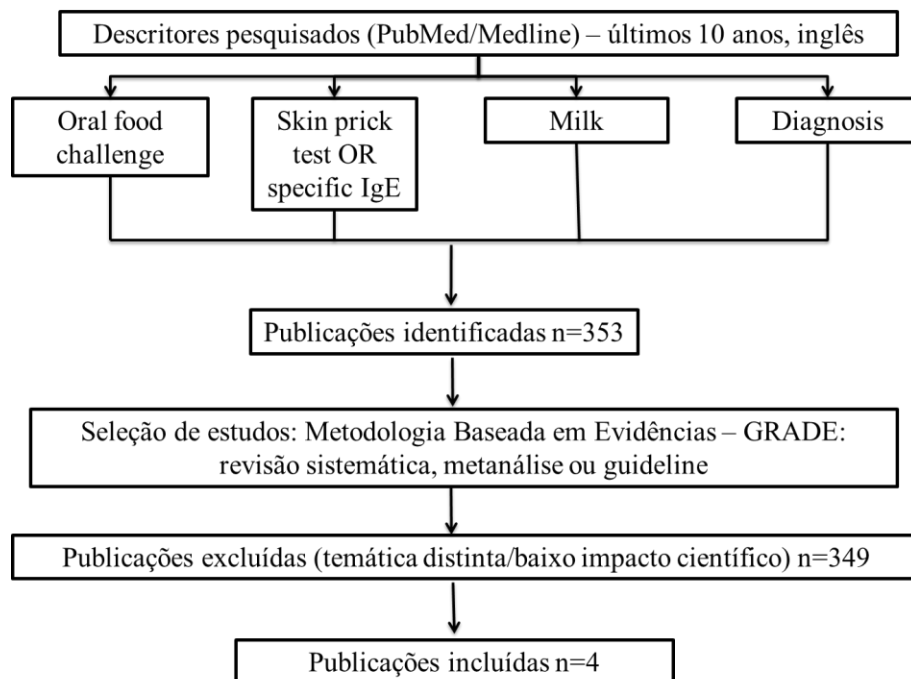


Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados

8. Resultados

8.1. Evidências científicas

Constamos que, embora o teste de provocação oral seja considerado o padrão ouro para o diagnóstico de alergia alimentar, com uso na prática clínica recomendado por todas as diretrizes (nacionais e internacionais) e pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) - CONITEC, o número de estudos de revisão sistemática e meta-análise é pequeno. Isto ocorre, provavelmente, em função da grande heterogeneidade dos estudos, incluindo variações populacionais, perfil de manifestações clínicas, métodos de investigação diagnóstica, etc. Dentre os estudos selecionados, um tratava-se de revisão sistemática / meta-análise, outro de revisão sistemática^{14,15} e dois eram *guidelines* baseados no sistema GRADE (World Allergy Organization – WAO)¹⁶ e ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines¹¹. Incluímos como material complementar o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar 2017¹², o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Alergia à Proteína do Leite de Vaca – CONITEC 2017⁵ e o Guia Britânico⁸. O fundamento para inclusão complementar das diretrizes nacionais baseou-se na importância de analisar as principais recomendações vigentes para o manejo de pacientes com alergia ao leite de vaca no país, com respaldo de sociedades médicas de especialidade. A inclusão do guia britânico justifica-se pela sua praticidade para a aplicação na prática clínica.

Na tabela 3 encontram-se descritas as principais características e resultados dos estudos avaliados.

Tabela 3: Síntese dos estudos selecionados - testes de provocação oral para a investigação diagnóstica de alergia a leite de vaca.

Autor, ano	Desenho/ método	População	Métodos diagnósticos avaliados	Resultados / Recomendação
Fiocchi, 2010 ¹⁶	Guideline Sistema GRADE	Crianças	Dieta de eliminação Testes cutâneos de puntura Dosagem de IgE específica Teste de provocação oral (TPO)	Testes cutâneos de puntura: sensibilidade – 67% especificidade – 74% Dosagem de IgE sérica específica: sensibilidade – 72% especificidade – 57% Teste de provocação oral: padrão-ouro
Luyt, 2014 ⁸	Guideline Sistema GRADE	Crianças	Dieta de eliminação Testes cutâneos de puntura Dosagem de IgE sérica específica Teste de provocação oral	Os autores propõem algoritmo diagnóstico para as reações IgE mediadas utilizando os testes cutâneos de puntura como triagem e indicando o TPO quando o teste cutâneo para o leite de vaca for positivo.
O'Keefe, 2014 ¹⁴	Revisão sistemática 8 estudos	Crianças e adultos	Testes cutâneos de puntura Dosagem de IgE sérica específica Teste de provocação oral	O teste de provocação é um procedimento efetivo e seguro, permanecendo como o pilar do diagnóstico de alergia alimentar
Soares- Weiser, 2014 ¹⁵	Revisão sistemática e metanálise 24 estudos (2.831 participantes)	Crianças e adultos	Testes cutâneos de puntura Teste de contato atópico Dosagem de IgE sérica específica Diagnóstico molecular	Teste de puntura: Sensibilidade – 88% Especificidade – 68% Teste de contato atópico: Sensibilidade – 53% Especificidade – 88% Dosagem de IgE sérica específica: Sensibilidade – 87% Especificidade – 48% Teste de provocação: padrão ouro

Fiochi, 2010¹⁶

O *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines* é uma diretriz internacional elaborada pela World Allergy Organization (WAO). Esta diretriz foi planejada para fornecer aos médicos, em diferentes localidades e cenários, os subsídios para o manejo da alergia ao leite de vaca da suspeita diagnóstica ao tratamento.

As recomendações com relação ao teste de provocação oral com leite são estabelecidas de acordo com diferentes cenários e estão abaixo descritas:

1. Em locais onde o TPO é considerado um requisito para fazer o diagnóstico de alergia ao leite mediada por IgE, é recomendado o TPO com leite de vaca como único teste sem realizar um teste cutâneo como triagem ou um teste adicional para estabelecer um diagnóstico;

2. Em locais onde o TPO não é considerado uma exigência em todos os pacientes com suspeita de alergia ao leite mediada por IgE, em pacientes com probabilidade alta pré-teste de alergia ao leite, é sugerido usar um teste cutâneo de puntura com um valor de corte > 3 mm como teste de triagem para evitar o TPO naqueles em quem o resultado do teste de puntura for positivo;

3. Em locais onde o TPO não é considerado um requisito em todos os pacientes com suspeita de alergia ao leite mediada por IgE, em pacientes com uma probabilidade moderada pré-teste moderada de alergia ao leite, é sugerido o TPO com leite de vaca como o único teste, sem realizar a triagem com teste cutâneo de puntura ou um teste adicional para estabelecer diagnóstico.

4. Em locais onde o TPO não é considerado uma exigência em todos os pacientes com suspeita de alergia ao leite mediada por IgE, em pacientes com probabilidade pré-teste baixa de alergia ao leite, é sugerido usar o teste cutâneo de puntura com um valor de corte > 3 mm como teste de triagem para evitar o TPO naqueles em quem o resultado do teste de puntura seja negativo.

Luyt, 2014⁸

O *guideline* da *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI) foi desenvolvido para a assistência na atenção secundária e terciária. As recomendações foram com base em evidências (GRADE), mas na ausência de evidências foram consideradas as opiniões de experts.

Os autores propõem um algoritmo diagnóstico para as reações IgE mediadas utilizando os testes cutâneos de puntura como triagem e indicando o TPO quando o teste cutâneo para o leite de vaca for positivo, utilizando o ponto de corte de 3 mm para aqueles com história clínica sugestiva e 5 mm para aqueles com história clínica atípica.

O'Keefe, 2014¹⁴

Foi realizada revisão sistemática sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com alergia alimentar, através da análise de 100 estudos sobre diversos aspectos (diagnóstico, prevenção e dessensibilização) e incluindo vários alimentos (leite, ovo, amendoim, trigo, peixe e nozes).

Foram incluídos 8 estudos avaliando o diagnóstico de alergia ao leite de vaca, através de testes de provocação oral (6) testes cutâneos (2) e dosagem de IgE sérica específica (2), sendo que alguns estudos avaliaram dois ou mais métodos. O desenho destes estudos incluiu as seguintes modalidades: retrospectivos (4), prospectivos (2) e transversais (2).

O teste de provocação melhor sensibilidade e especificidade com relação aos demais métodos avaliados.

Os autores concluíram que o pilar de diagnóstico de alergia alimentar permanece inalterado, com o TPO sendo considerado o padrão ouro. Este procedimento, embora consuma tempo e apresente riscos, é seguro quando realizado de forma adequada e contribui para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Soares-Weiser, 2014¹⁵

Soares- Weiser et al.¹⁵ avaliaram, por revisão sistemática e meta-análise, a acurácia dos diferentes métodos diagnósticos para a avaliação de sensibilização alérgica a alimentos (testes de punção, teste de contato atópico e dosagem de IgE específica comparativamente com o método padrão ouro – teste de provocação oral duplo-cego, placebo, controlado).

Dentre os estudos analisados, 14 estudos (n= 928 participantes) avaliaram o diagnóstico de alergia ao leite de vaca, sendo três estudos para teste de contato atópico, cinco para testes cutâneos e seis para dosagem de IgE específica. A estimativa da sensibilidade e especificidade para o teste de contato atópico foi 53% (IC95%33-72) e 88% (76-95%), respectivamente. Para os testes de punção e dosagem de IgE específica, as sensibilidades foram estimadas em 88% (76-94%) e 87% (75-94%) e as especificidades em 68% (56% a 77%) e 48% (36%-59%), respectivamente. Embora havendo algumas heterogeneidades entre os estudos, estas estimativas sugerem que a dosagem de IgE específica detecta em média o mesmo número de casos por 100 pessoas com alergia ao leite de vaca quando comparado ao teste cutâneo, mas resulta em 20 diagnósticos de falso positivo adicionais para cada 100 pessoas sem a alergia ($P < 0,01$). Os autores concluíram que os testes cutâneos por punção e a dosagem de IgE específica são métodos sensíveis, mas não específicos para o diagnóstico de alergia ao leite de vaca.

8.2. Material complementar

Foram avaliados também dois guias práticos de conduta - *Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines* e o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar e o PCDT – Alergia à proteína do leite de vaca - CONITEC

Koletzko, 2012¹¹

Esta diretriz fornece recomendações para o diagnóstico e manejo da suspeita de alergia à proteína do leite de vaca na Europa. Apresenta uma abordagem prática com um

algoritmo de diagnóstico (figura 2) e fundamenta-se em diretrizes baseadas em evidências publicadas até 2011 sobre a alergia ao leite de vaca.

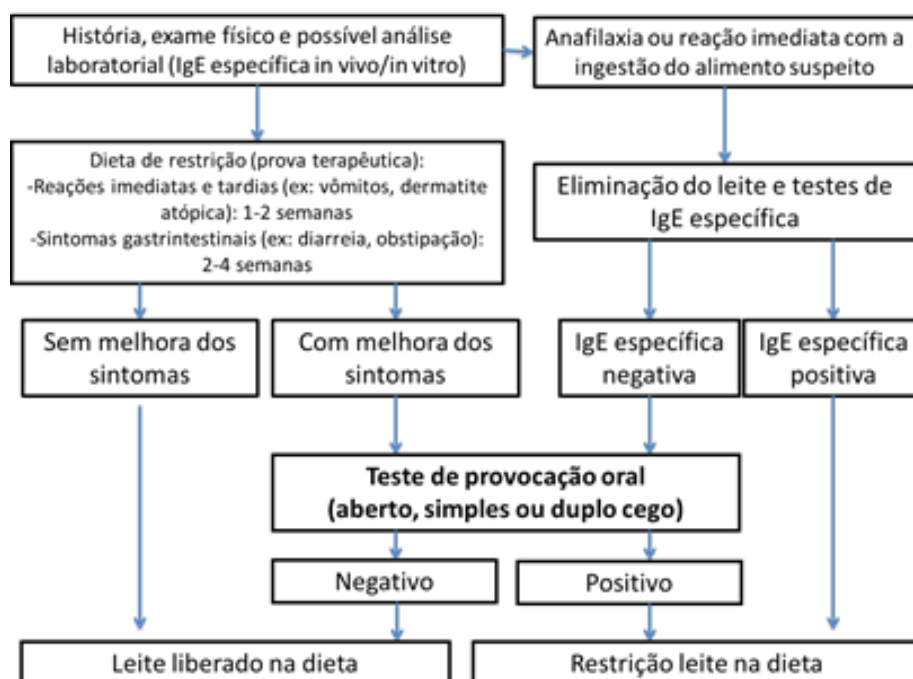


Figura 2: Algoritmo para indicação dos testes de provocação oral em pacientes com suspeita de alergia ao leite de vaca com base em guia prático europeu⁸.

A recomendação desta diretriz é que os testes de provocação oral estão indicados para confirmar o diagnóstico de alergia ou para monitorar a resolução, e são frequentemente necessários devido às baixas sensibilidade e especificidade do teste cutâneo de punção e da dosagem de IgE sérica específica.

O teste de provocação oral também é útil para estabelecer o diagnóstico de processos não mediados por IgE que não podem ser detectado pelo teste cutâneo de punção ou dosagem de IgE sérica específica. Quando realizado em condições apropriadas, o teste de provocação oral é um procedimento extremamente seguro.

Solé, 2017¹²

À semelhança dos *guidelines* internacionais, a ASBAI (Associação Brasileira

de Alergia e Imunologia) publicou em 2018 um Consenso de Alergia Alimentar¹², confirmando a superioridade do teste de provocação sobre demais exames laboratoriais no diagnóstico de reações alérgicas a alimentos. O Guia estabelece como principais indicações do TPO a confirmação ou exclusão de alergias alimentares, a avaliação da aquisição de tolerância oral e de reatividade clínica em pacientes com exames positivos de sensibilização IgE específica e história duvidosa.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Alergia ao Leite de Vaca, 2018 - CONITEC

O PCDT de alergia à proteína do leite de vaca destaca a importância do teste de provocação oral no diagnóstico da alergia ao leite. Ressalta que O TPO é o único método fidedigno, considerado padrão ouro, para estabelecer o diagnóstico de APLV e deve ser realizado sob observação médica e em ambiente com condições mínimas de assistência à criança para o caso de haver reações graves.

A abordagem diagnóstica proposta neste PCDT é a seguinte:

Para a confirmação diagnóstica, é necessário verificar, na ordem apresentada, a ocorrência das seguintes condições:

- 1) Presença de história clínica sugestiva da APLV;
- 2) Desaparecimento dos sintomas em 1 a 30 dias após exclusão da proteína do leite de vaca (fase de exclusão) da dieta. Conforme o tipo de sintoma, o desaparecimento pode ser rápido (urticária, vômitos) ou lento (sangramento intestinal, sintomas de má absorção intestinal na enteropatia alérgica, dermatite atópica);
- 3) Reaparecimento dos sintomas após teste de provocação oral (TPO). O reaparecimento é imediato nos casos de APLV mediada por IgE (em até 2 horas). Nos casos de APLV não medida por IgE, ocorre após duas horas a sete dias.

8.3. Segurança

O teste de provocação oral com alimentos tem riscos potenciais inerentes, incluindo reações alérgicas agudas graves como a anafilaxia; exacerbação de dermatite atópica; e estresse emocional, particularmente em crianças mais velhas, adolescentes e adultos que podem ser mais ansiosos com relação à alergia alimentar.

Quando realizados em condições adequadas, os teste de provocação oral são um procedimento extremamente seguro. Em uma avaliação de 701 TPOs realizada em 521 pacientes, 18,8% provocou uma reação. Apenas 1,7% dos que reagiram exigiram tratamento com epinefrina¹⁷. Calvani et al.¹⁸ relataram resultados: entre 544 TPOs, 48,3% dos pacientes reagiram, embora 65,7% apresentaram reações leves; apenas 2,7% necessitaram de tratamento com epinefrina.

Os testes de provocação oral com alimentos podem ser conduzidos com segurança sob a supervisão de médico capacitado, com as devidas precauções, Alergistas/imunologistas são particularmente bem qualificados para conduzir este procedimento diagnóstico, que é de grande valor na prática clínica. Em pacientes adequadamente selecionados, os riscos potenciais são compensados pelos benefícios da identificação correta dos alimentos causadores das reações adversas, reduzindo o risco de uma reação grave recorrente pelo desconhecimento do agente causal, bem como evitando restrições dietéticas desnecessárias e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida¹⁹.

9. Recomendação e qualidade da evidência

O número de artigos encontrados que contemplassem a temática desejada e enquadrados na definição de artigos de alto impacto científico (metanálises, revisões sistemáticas, estudos clínicos randomizados) é baixo. Contudo, todos os artigos utilizados na análise apresentavam desenho metodológico adequado para a conclusão apresentada e fundamentam a utilização na prática clínica do teste de

provocação oral tanto em reações IgE mediadas, quanto não-IgE mediadas. Artigos de revisão da literatura também foram avaliados durante a confecção deste documento. Apesar de não incluídos na análise de evidências científicas, há uma unanimidade a respeito da superioridade dos testes de provocação oral no diagnóstico das alergias alimentares, quando comparados aos testes de mensuração de IgE específica (“in vivo” e “in vitro”).

Considerando a prevalência de alergia alimentar, o superdiagnóstico de alergia ao leite de vaca e os custos médicos desnecessários com pacientes erroneamente rotulados de “alérgicos”, bem como as evidências disponíveis, esse PTC é a favor da inclusão dos testes de provocação oral no algoritmo diagnóstico das alergias alimentares. Os dados apresentados são suficientemente claros quanto à importância do exame para a confirmação do diagnóstico, superior a todos os comparadores laboratoriais.

- **Recomendação do PTC: a favor**
- **Qualidade da evidência: moderada**

10. Considerações finais

Os testes de provocação oral com alimentos são utilizados e recomendados mundialmente como padrão ouro para o diagnóstico das alergias alimentares. Embora no Brasil sejam realizados no meio acadêmico há vários anos, ainda não estão contemplados na saúde suplementar, apesar de bem estabelecidos pelo serviço de saúde pública (CONITEC⁵). As evidências da literatura e da comunidade científica internacional sugerem que são testes seguros quando realizados por médico experiente em ambiente apropriado e apresentam acurácia superior aos testes de mensuração de IgE específicas.

Desta forma, esse PTC sugere que essa tecnologia seja incorporada ao Rol da ANS, após análise de evidências, cuja qualidade foi classificada como moderada.

Referências Bibliográficas.

1. Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, et al. Increased sensitization to several allergens over a 12-year period in Brazilian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):321-324.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
3. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018; 38: 13-25.
4. Gupta M, Cox A, Nowak-Wegrzyn A, et al. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018; 38: 39-52.
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Alergia à Proteína do Leite de Vaca. CONITEC. Ministério da Saúde. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_APLV_CP68_2017.pdf acesso em fevereiro de 2019.
6. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
7. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72.
8. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
9. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad A, Bahna SL, et al. Work Group Report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 365-383.
10. Kansen HM, Le TM, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges on quality of life: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 527-537.
11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-9.
12. Solé D, Silva LR, Cocco RR, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 – parte 2 – Diagnóstico, tratamento e prevenção. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):39-82.

13. Gushken AK, Castro AP, Yonamine GH, et al. Double-blind placebo controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol.* 2012; 41 (2): 94-101.
14. O'Keefe AW, De Schryver S, Mill J, Mill C, et al. Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review. *J Asthma Allergy.* 2014;7:141-64.
15. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group - The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):76-86.
16. Fiocchi A, Brozek J, Shunemann H, et al. World Allergy Organization – Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Ped Allergy Immunol* 2010; 21: S1-125.
17. Lieberman JA, Cox AL, Vitale M, et al. Outcomes of office-based, open food challenges in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1120–1122.
18. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:755–761.
19. Kansen HM, Le TM, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges on quality of life: a systematic review. *Ped Allergy Immunol* 2018; 29: 527-537.