

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v4.58>

EFICÁCIA DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFECTIVENESS OF THE ORAL PROVOCATION TEST IN COW'S MILK PROTEIN ALLERGY: AN INTEGRATIVE REVIEW

SAYD ABRANTES DE LIMA PEREIRA

GRADUANDO EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

JÚLIA ONDRUSCH DE MORAES COSTA

GRADUANDA EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

NICOLE COSTA VARELA

GRADUANDA EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

MARIANA DE OLIVEIRA VITALINO

GRADUANDA EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

ÍTALO FREITAS PEREIRA

GRADUANDO EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

LARISSA DE LIMA PIMENTA

GRADUANDA EM MEDICINA PELA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA¹

NÚBIA KELLY RODRIGUES RIBEIRO

DOCENTE DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, GRADUADA EM FARMÁCIA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, MESTRE EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA²

RESUMO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia mais comum na fase da infância, podendo desencadear a anafilaxia alimentar. Assim, é fundamental que o nível de conhecimento sobre o diagnóstico dessa alergia alimentar seja maior, tendo em vista a dificuldade para o seu diagnóstico e o impacto que a afecção pode gerar na criança. **Objetivo:** determinar a eficácia do teste de provocação oral (TPO) no diagnóstico de Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV). **Metodologia:** a revisão integrativa foi construída a partir da seleção de artigos através da busca eletrônica em algumas bases de dados, na pesquisa foram aplicados alguns filtros e os descritores selecionados foram hipersensibilidade a leite AND teste oral. Dos 22 artigos

selecionados, foram adicionados 13 artigos a esta revisão, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. **Resultados E Discussão:** O diagnóstico de APLV está associado a manifestações clínicas diversas; o TPO é o exame mais específico para verificar a relação entre o consumo de um alimento e o desencadeamento de reações adversas. É realizado sob supervisão de um profissional para vigília de oportunas reações imunológicas exacerbadas, após um período de exclusão dietética desse alérgeno. Após o diagnóstico de APLV, está indicada a exclusão de laticínios com substituição por alternativas dietéticas, para manutenção de nutrição adequada. **Considerações Finais:** a união de um diagnóstico precoce, o uso apropriado do TPO e o acompanhamento nutricional é fundamental para o manejo da APLV no âmbito pediátrico, garantindo a qualidade de vida das crianças em meio a sua condição clínica.

Palavras-chave: diagnóstico; hipersensibilidade ao leite; teste de provocação oral; pediatria.

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common allergy in childhood and can trigger food anaphylaxis. Therefore, it is essential that the level of knowledge of the general population about food allergies is greater, given the lack of information and difficulty in diagnosing it. **Objective:** to determine the effectiveness of the oral provocation test (OPT) in the diagnosis of Cow's Milk Protein Allergy (CMPA). **METHODOLOGY:** the integrative review was constructed from the selection of articles through an electronic search in some databases, some filters were applied in the search and the selected descriptors were hypersensitivity to milk AND oral test. Of the 22 articles selected, 13 articles were added to this review, after applying the inclusion and exclusion criteria. **Results And Discussion:** The diagnosis of CMPA is associated with diverse clinical manifestations; TPO is the most specific test to verify the relationship between the consumption of a food and the triggering of adverse reactions. It is carried out under the supervision of a professional to monitor for exacerbated immunological reactions, after a period of dietary exclusion of this allergen. After the diagnosis of CMPA, it is recommended to exclude dairy products and replace them with dietary alternatives to maintain adequate nutrition. **Final Considerations:** the combination of an early diagnosis, the appropriate use of TPO and nutritional monitoring is fundamental for the management of CMPA in the pediatric environment, guaranteeing the quality of life of children in the midst of their clinical condition.

Keywords: diagnosis; hypersensitivity to milk; oral provocation test; pediatrics.

1 INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum na fase da infância, sendo o terceiro alimento potencialmente causador de anafilaxia alimentar em pacientes pediátricos, ficando atrás de apenas castanha e amendoim (Silva *et. al.*, 2019), consequentemente causando grande impacto na vida do paciente e dos familiares do mesmo, visto que a restrição alimentar é considerável. Muitas vezes a determinada pessoa afetada se sente excluída da sociedade em geral, justamente pelo medo de estar em algum ambiente social e sofrer escapes involuntários. A incidência de APLV é observada em aproximadamente 6% durante o primeiro ano de vida, em que cerca de 50% das crianças apresentam resolução

espontânea até o primeiro ano de vida, e 80% até o quinto ano. A alergia à proteína do leite de vaca também pode ocorrer em crianças alimentadas exclusivamente com leite materno, porém em casos específicos, cerca de 0,5% de incidência. (Silva *et. al.*, 2019)

O diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca é eminentemente clínico, de difícil diagnóstico, visto que a criança tem que receber o leite de vaca ou determinado derivado e apresentar sintomas, como por exemplo vômitos e diarreia, além de não ter mais os sintomas após a retirada. Os principais exames que podem ajudar no diagnóstico são: teste cutâneo de sensibilidade imediata, em que os alérgenos são colocados na pele e é feita a interpretação após 15 minutos. Teste IgE específica sérica e teste de provocação oral (TPO), em que ocorre a oferta progressiva do determinado alimento suspeito, em intervalos, porém na supervisão de um médico, com o objetivo de monitorar possíveis reações alérgicas, após um período de exclusão do determinado alimento. O TPO é o padrão ouro para o diagnóstico de APLV, podendo avaliar também o nível de tolerância do paciente alérgico, além de ser extremamente segura, relativamente econômica, sendo a melhor opção para ser utilizada em crianças, em serviços de atenção especializada do Sistema Único de Saúde. (Silva *et. al.*, 2019)

Diante do que foi visto, é de extrema importância que o nível de conhecimento da população em geral sobre alergia alimentar seja o máximo possível, visto que a falta de informação e a dificuldade de diagnosticar os indivíduos afetados, faz com que certas pessoas se submetam a dietas extremamente restritivas sem embasamento nenhum por falta de um diagnóstico adequado de certa alergia alimentar. (Carvalho, 2022)

Dentro dessa lógica, o trabalho relata a alergia à proteína de leite de vaca como um todo e tem como principal função desenvolver uma revisão de literatura para buscar informações sobre a eficácia do teste de provocação oral para o diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca, buscando os principais fatores de risco associados.

O objetivo do trabalho foi determinar a eficácia do teste de provocação oral (TPO) no diagnóstico de Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV).

2 METODOLOGIA

A revisão integrativa foi realizada a partir da formulação da pergunta de pesquisa: “Qual é a eficácia do teste de provocação oral para o diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca e quais são os fatores de risco associados?”, no período de 19 de outubro a 1 de novembro de 2023, a partir de quando foram selecionados artigos para uma busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE, LILACS, BRISA/RedTESA, Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde e BBO-Odontologia.

Na pesquisa foram aplicados filtros, como: texto completo e assuntos principais, em que foram selecionados hipersensibilidade a leite e hipersensibilidade alimentar. Nenhuma restrição de idioma foi aplicada. Utilizando os descritores hipersensibilidade a leite AND teste oral. Ao final do processo de pesquisa, resultou em 22 artigos; do total de artigos inicialmente rastreados pelos descritores, foram excluídos pelos títulos os artigos duplicados (N = 2). Depois da leitura dos resumos, foram excluídos os trabalhos que não abordavam o tema proposto (N = 5). Foram excluídos os artigos que estavam fora da íntegra (N = 2), em que o texto completo não estava disponível gratuitamente. Inicialmente, tivemos 22 artigos com a pesquisa e depois da aplicação dos critérios de exclusão e inclusão selecionamos 13 artigos para a pesquisa.

Dessa forma, após concluída a revisão do texto integral, foram excluídos da análise qualitativa os estudos que não se adequaram aos critérios inicialmente estabelecidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) afeta 1 a 3% das crianças e é uma das alergias alimentares mais comuns em idade pediátrica. A APLV é classificada de acordo com a reação imunológica às proteínas do leite como mediada por IgE ou não mediada por IgE, embora possa ocorrer uma combinação de ambas as reações, sendo chamada de mista (Kose *et. al.*, 2020; Neves *et. al.*, 2020).

O mecanismo mais comum é o mediado por IgE, a reação apresenta-se em questão de minutos a até duas horas após a ingestão do alérgeno, podendo afetar um ou mais sistemas incluindo reações sistêmicas como anafilaxia. As reações tardias são tipicamente não mediadas por IgE, ocorrendo várias horas após a ingestão do leite de vaca e acometem principalmente o sistema gastrointestinal (Neves *et. al.*, 2020).

Fisiopatologicamente, a alergia alimentar à proteína do leite de vaca pode ser explicada após a exposição a um componente protéico encontrado no leite. Após a exposição, crianças com fatores de risco e geneticamente predispostas irão produzir imunologicamente anticorpos da classe da Imunoglobulina E (IgE) específicos contra a proteína, tornando-se sensibilizadas. Assim, quando há um contato posterior com as proteínas do leite, as imunoglobulinas também chamadas de anticorpos, se ativarão e após interações imunológicas e cascatas de sinalização, desencadearam as reações alérgicas. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da APLV evidencia-se histórico familiar de atopia, nascimento por parto cesáreo, tempo de aleitamento exclusivo entre 4 e 6 meses além da introdução alimentar precoce. (Leitão *et. al.*, 2022).

De acordo com Bajerova (2022), o diagnóstico de APLV está associado fortemente a manifestações clínicas diversas. Tais manifestações envolvem a pele, como a presença de urticária, angioedema, do trato gastrointestinal, causando diarreia, constipação, sangramento retal, vômitos além de sintomas gerais, como dificuldade de crescimento. Esses sintomas são comuns e ocorrem entre 15-20% nos bebês, e podem ocorrer em até 2 horas após ingestão do leite, sugerindo uma resposta imunológica IgE mediada. Os sintomas presentes na alergia à proteína do leite de vaca são inespecíficos e pode tornar o diagnóstico diferencial com outras condições mais desafiadoras. No entanto, na APLV há o acometimento do trato respiratório e manifestações cutâneas, enquanto em outros distúrbios gastrointestinais os sintomas se restringem ao trato gastrointestinal.

Há também a alergia alimentar não mediada por IgE que se caracteriza por diferentes quadros clínicos e sintomas mais tardios, que ocorrem em até 4 semanas após ingestão, sendo o trato gastrointestinal o sistema mais afetado com distúrbios gastrointestinais, proctite alérgica induzida por proteínas alimentares, síndrome de enterocolite, entre outros. (Bajerova *et. al.* 2022; Cuomo *et. al.* 2023).

Logo, torna-se imperioso um diagnóstico precoce e correto. O diagnóstico de APLV mediada por IgE, a história clínica detalhada e a detecção de IgE específica para alérgenos são ferramentas importantes (Franco *et. al.*, 2018). Não obstante, o TPO é o exame mais específico quando se pretende verificar a relação entre o consumo de um alimento e o desencadeamento de reações adversas (Mendonça *et. al.*, 2019). O diagnóstico inadequado de APLV resulta em restrições dietéticas desnecessárias e que acarretam o aumento de custo dos cuidados de saúde, além de possíveis deficiências nutricionais, principalmente nas condições em que não há um suporte dietético adequado. Já o diagnóstico preciso, embora desafiador, é importante para evitar a falta de nutrientes e menor qualidade de vida (Bajerova, 2022).

Embora o TPO duplo-cego e controlado por placebo (TPODCCP) seja o padrão-ouro para o diagnóstico, na prática os testes abertos são geralmente considerados suficientes, particularmente em bebês e crianças pequenas, dado que é eficiente e de menor custo (Brasil, 2022). Além disso, os pais muitas vezes relutam em prosseguir com um desafio alimentar duplo-cego, pois os sintomas de APLV podem reaparecer após o procedimento e seu uso é limitado, visto que é oneroso e pelo tempo necessário para sua realização (Vandenplas *et. al.*, 2018).

Desse modo, a aplicação do teste duplo-cego fica restrita, mas, ainda é muito recomendado para produções científicas e quando apenas sintomas subjetivos são esperados. Entretanto, é de suma importância obter o conhecimento sobre o teste (Horvatic *et. al.*, 2018).

O teste de provocação oral passou a ser inserido no meio clínico por volta da década de 70. O procedimento é realizado por meio do oferecimento de alimento alérgico ou do placebo, durante intervalos crescentes, sob supervisão de um profissional para vigília de oportunas reações imunológicas exacerbadas, após um período de exclusão dietética desse alérgico (Brasil, 2022; Solé *et. al.*, 2018). Ainda de acordo com Brasil (2022), além de confirmar o diagnóstico de APLV, o TPO também é capaz de identificar casos mal diagnosticados de APLV, além de avaliar o nível de intolerância mostrado pelo paciente alérgico, favorecendo a oferta de uma dieta adequada e assim prevenir ausência de nutrientes e contribuindo para o crescimento e desenvolvimento normais.

No contexto literário, as indicações para o TPO são para confirmar ou excluir alguma hipótese de alergia alimentar, avaliar a tolerância de alergias alimentares transitórias, tal como a APLV e/ou determinar a tolerância a alimentos envolvidos em possíveis reações cruzadas (Horvatich *et. al.*, 2018).

O TPO pode ser realizado de 3 maneiras, aberto (paciente e médico cientes), simples cego (TPOSC) (apenas o médico sabe) ou duplo cego e controlado por placebo, quando nenhuma das partes sabe o que está sendo ofertado (Mendonça *et. al.*, 2019).

Ademais, os parâmetros de camuflagem do teste simples-cego, são similares aos do duplo-cego, em suma, a preparação deve mascarar: sabor, odor, aparência e consistência do alérgico oferecido. Como o TPOSC tem as mesmas adversidades do DCCP, o último é mais adequado para afastar qualquer influência por parte do profissional expectante (Vandenplas *et. al.*, 2018).

A formulação de tais receitas é um desafio para os profissionais (NEVES *et al.*, 2020). Segundo Mendonça *et al.* (2019), existem 2 receitas para o TPODCCP no contexto da APLV, a primeira caracteriza-se por usar leite de soja como placebo e sua fórmula placebo consiste em 100mL de bebida à base de soja e 100mL de néctar de maçã, outrossim, a receita real constitui-se por 100mL de leite de vaca+ 50mL de bebida à base de soja+ 40mL de néctar de maçã+ 10mL de essência de baunilha.

Por outro lado, o placebo da segunda bebida compõe-se por 3 colheres de fórmula de aminoácidos livres (FAL) misturadas em 90mL de água+ 2 colheres de FAL misturadas em 60mL de néctar de maçã+ 40mL de néctar de maçã. Similarmente, o teste real é realizado com 100mL de leite de vaca+ 2 colheres de FAL misturadas em 60mL de néctar de maçã+ 40mL de néctar de maçã (Solé *et. al.*, 2018).

O TPO também pode ser realizado com o leite aquecido por 30 minutos em alta temperatura (180 °C) e, se negativo, é possível incluir na dieta o consumo diário de uma receita

contendo as mesmas quantidades de proteína do alimento testado, o que pode favorecer a aquisição futura de tolerância ao LV in natura (Boaventura *et. al.*, 2018).

Sabidamente, é essencial que o paciente esteja em boas condições de saúde antes de ser submetido ao TPO, pois o mesmo pode precipitar sintomas, que são classificados em objetivos e subjetivos e por isso, há a necessidade de os familiares assinarem um termo de consentimento informado (Leitão *et. al.*, 2022).

Compreende-se por subjetivos, as manifestações que têm algum potencial de influência pela mente do indivíduo, ou seja, repulsa pré-estabelecida ao comestível, ou inquietação. Bem como: desconforto abdominal, náuseas, vômito, palpitações, prurido cutâneo, globus faríngeo, disfagia e irritabilidade. Cabe ressaltar, que diante de sinais subjetivos ou não observados pelo médico (relatado pelo paciente), não se justifica a interrupção do procedimento (Horvatic *et. al.*, 2018).

Em contraste com os subjetivos, os objetivos são: urticária, vermelhidão, palidez, angioedema, tosse, sibilância, estridor laríngeo, disfonia, rinorreia, esternuações repetitivas, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia e anafilaxia. O aparecimento e persistência dessas manifestações clínicas caracteriza o exame como positivo, assim, evidenciam a necessidade de interromper o exame (Brasil, 2022).

Além disso, o ambiente para a realização do TPO deve ser adequado para a terapêutica de emergência. Em indivíduos sem história de anafilaxia, não há motivos para internação hospitalar. Nessas situações, o TPO consegue ser feito em ambiente ambulatorial ou em consultório, desde que seja seguro e que não esteja ocupado por indivíduos portadores de afecções transmissíveis. Quando o paciente é diagnosticado com APLV, está indicada a exclusão de laticínios com substituição por alternativas dietéticas, para manutenção de nutrição adequada (Mendonça *et. al.*, 2019).

O tratamento da APLV baseia-se na exclusão do leite de vaca (LV) e seus derivados. A APLV geralmente é transitória e a maioria dos pacientes passa a tolerar o alimento até os três anos de idade. No entanto, cerca de 20% dos pacientes com ALV permanecem alérgicos durante um período mais longo (Boaventura *et. al.*, 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do que foi discutido, é possível entender a relevância clínica da APLV em crianças e como existem diferentes formas de apresentação da alergia, seja IgE mediada ou não,

que são importantes para entender os diferentes quadros sintomatológicos e tomar as medidas cabíveis para diagnóstico e tratamento.

O diagnóstico precoce e preciso da APLV é importante para evitar restrições dietéticas desnecessárias. Para isso, o TPO foi considerado uma importante ferramenta diagnóstica para avaliar a tolerância do paciente. Contudo, ele requer um ambiente apropriado e o manejo da escolha do tipo específico de teste que muda de acordo com a situação do paciente.

Por fim, a união de um diagnóstico precoce, o uso apropriado do TPO e o acompanhamento nutricional é fundamental para o manejo da APLV no âmbito pediátrico, garantindo que as crianças tenham direito a viver uma vida saudável em meio a sua condição clínica. É imprescindível que os profissionais da saúde se atualizem sobre os tipos de tratamento disponíveis e as opções diagnósticas para que saibam lidar de forma eficaz com a APLV, principalmente no que tange o manejo e aplicação do TPO.

REFERÊNCIAS

BAJEROVA, Katerina et al. Pontuação de sintomas relacionados ao leite de vaca (CoMiSS™): uma ferramenta útil de conscientização. **Nutrientes**, v. 14, n. 10, pág. 2059, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca / Oral challenge test for protein allergy cow milk. [Brasília]: Ministério da Saúde, mar. 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1368904/20220401_relatorio_720_tpo_aplv.pdf. Acesso em: 1, nov, 2023.

CUOMO, Bárbara et al. O papel do teste de contato de atopia na investigação diagnóstica de alergia alimentar gastrointestinal não-IgE em crianças: uma revisão sistemática. **Jornal Europeu de Pediatria**, p. 13/01/2023.

KOSE, S. Sirin et al. Teste de contato de atopia em crianças com alergia ao leite de vaca e ao ovo de galinha: os sintomas clínicos importam?. **Alergologia e Imunopatologia**, v. 48, n. 4, pág. 323-331, 2020.

LEITÃO, Lia Maria Bastos Peixoto et al. Fatores preditores do desfecho do Teste de Provocação Oral na Alergia à Proteína do Leite de Vaca: in natura vs. alimentos processados. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 55, n. 1, 2022.

CASTRO NEVES, A. et al. Blood or skin: what is best in predicting cow's milk allergy diagnosis? **Eur Ann Allergy Clin Immunol**, p. 160–164, 2020. Acesso em: 1, nov, 2023.

MENDONÇA, R. B. et al. Receitas para teste de provocação oral duplo-cego, controlado por placebo. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 1, p. 13–17, 1 jan. 191DC. Acesso em: 1, nov, 2023.

HORVATICH, L. B. et al. Utilidade do teste de provocação oral aberto no diagnóstico de alergia alimentar. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 2, n. 4, 2018. Acesso em: 1, nov, 2023.

FRANCO, J. M. et al. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. **Jornal de Pediatria**, v. 94, p. 279–285, 2018. Acesso em: 1, nov, 2023.

BOAVENTURA, R. M. et al. Uso de leite processado em altas temperaturas por paciente com alergia ao leite de vaca - relato de caso. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 2, 2018. Acesso em: 1, nov, 2023.

VANDENPLAS, Y. et al. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single-blinded, prospective, multicentre trial in infants. **BMJ Open**, v. 8, n. 5, p. e019968, maio 2018. Acesso em: 1, nov, 2023.

SILVA, Amanda; MONTEIRO, Gicely; TAVARES, Adrienny; PEDROSA, Zenaide. A introdução alimentar precoce e o risco de alergias: Revisão da literatura. **Enfermaria Global, Murcia**, v. 1, n. 54, p.485-495, 2019.

SOLÉ, D. 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. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, 2018. Acesso em: 1, nov, 2023.