UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA LAURA MENDES BECKER ANDRADE

SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NA ALERGIA AO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS: EXPERIÊNCIA EM SERVIÇO PÚBLICO UNIVERSITÁRIO

CAMPINAS

2019

ANA LAURA MENDES BECKER ANDRADE

SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NA ALERGIA AO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS: EXPERIÊNCIA EM SERVIÇO PÚBLICO UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração: eficácia e efetividade de testes diagnósticos e protocolos de tratamento em saúde.

ORIENTADORA: PROF. DRA. ADRIANA GUT LOPES RICCETTO
COORIENTADOR: PROF. DR. MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA ANA LAURA MENDES BECKER ANDRADE, E ORIENTADA PELA
PROF. DRA. ADRIANA GUT LOPES RICCETTO.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

An24s

Andrade, Ana Laura Mendes Becker, 1990-
Segurança e efetividade do teste de provocação oral na alergia ao leite de vaca em crianças : experiência em serviço público universitário / Ana Laura Mendes Becker Andrade. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Adriana Gut Lopes Riccetto.
Coorientador: Marcos Tadeu Nolasco da Silva.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipersensibilidade alimentar. 2. Hipersensibilidade a leite. 3. Substitutos do leite humano. I. Riccetto, Adriana Gut Lopes, 1965-. II. Silva, Marcos Tadeu Nolasco da, 1960-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Safety and effectiveness of the oral food challenge in children with cow's milk allergy : clinical experience from a brazilian public university
Palavras-chave em inglês:
Food hypersensitivity
Milk hypersensitivity
Breast-milk substitutes
Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde
Titulação: Mestra em Ciências
Banca examinadora:
Adriana Gut Lopes Riccetto [Orientador]
Roberta Vacari de Alcântara
Cristina Helena Targa Ferreira
Data de defesa: 12-03-2019
Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-2208-0422
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/5081435616567522

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA LAURA MENDES BECKER ANDRADE

ORIENTADOR: ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

COORIENTADOR: MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. ADRIANA GUT LOPES RICCETTO

2. PROFA. DRA. ROBERTA VACARI DE ALCÂNTARA

3. PROFA. DRA. CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica, da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA [12/03/2019]

Ao Fábio Andrade, meu maior companheiro, parceiro da profissão e da vida, pela maturidade e tolerância, frutos de um eterno amor.

À Déa e Luiz Carlos Mendes, pela infância doce, pela criação da minha essência e caráter.

À Deoceli Mendes, pelo estímulo, apoio incondicional e por ser meu exemplo de coragem.

À Denize Mendes, por ter me dado o direito à vida, ao estudo, ao amor e por ter me dado o melhor dos direitos: o de sonhar.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Adriana, pelo apoio, ensinamentos, cuidado e incentivo. Por ter sido tão atenciosa e sempre disposta a ajudar. Agradeço a confiança e dedicação ao meu trabalho.

Ao Prof. Marcos Nolasco, pelo exemplo de ser humano e de mestre, cuja genialidade só não supera o caráter impecável.

À Profa. Maria Marluce Vilela, por compartilhar seu conhecimento, seus ideais, e a paixão pela vida acadêmica. É um orgulho tê-la como mestre.

À equipe da Gastroenterologia Pediátrica da UNICAMP: Profas. Elizete Lomazi e Maria Ângela Brandão e à Dra. Priscila Pereira, pela colaboração e incentivo à realização deste trabalho.

Ao Prof. José Geraldo Andrade e Dr. Lucas Moratelli pela paciência, ajuda nos cálculos estatísticos e pelo apoio integral.

RESUMO

Introdução: A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais comum de alergia alimentar na infância, com prevalência estimada, no primeiro ano de vida, entre 1,8%-7,5%. O teste de provocação oral é o método padrão ouro para o seu diagnóstico, auxiliando também na determinação da aquisição de tolerância. Como a Secretaria de Saúde do estado de São Paulo fornece gratuitamente fórmulas especiais para crianças com APLV, a acurácia diagnóstica e o manejo adequado desta condição são relevantes para a política de gastos em saúde pública.
Objetivos: Avaliar a realização do teste de provocação oral em crianças com APLV em hospital universitário, com foco na sua segurança e efetividade. Calcular o impacto econômico do teste de provocação oral nos gastos de saúde pública, pela redução do uso de fórmulas especiais.
Metodologia: Avaliação retrospectiva de 76 crianças com hipótese diagnóstica de APLV submetidas a teste de provocação oral aberto para leite de vaca, em hospital universitário, entre janeiro/2016 e junho/2018.
Resultados: Mediana de Idade (em meses) no surgimento dos sintomas: 2,0 [0,8-4,4]. Mediana de idade ao teste (em anos): 2,00 [0,8-5,0]. Meninos: 41/76, meninas: 35/76. Durante dieta de exclusão: uso de fórmula especial: 59/76, 12/76 mantiveram aleitamento materno, 5/76 não utilizaram fórmula especial nem leite materno. Mecanismo de alergia: não IgE mediado 52/76; IgE mediado 20/76, misto: 4/76. Finalidade do teste de provocação: 14/76 para confirmar diagnóstico e 62/76 para avaliar aquisição de tolerância natural. Resultado teste de provocação oral: Negativo em 58/76. Positivo 18/76; destes, uma criança apresentou anafilaxia, tratada imediatamente, sem complicações. Evolução após teste de provocação oral: Para os testes de provocação oral negativos, liberado leite com proteína intacta para 58 crianças. Dentre as crianças que usaram fórmula especial, os testes realizados no período citado, permitiram a economia de R$ 259.337,09 para o SUS-SP.
Conclusões: O teste de provocação oral para leite de vaca realizado em ambiente hospitalar universitário mostrou-se seguro e efetivo. A sua aplicação possibilita economia ao serviço de saúde pública pela redução do uso indiscriminado de fórmulas infantis especiais.

Palavras-chave: Hipersensibilidade Alimentar. Hipersensibilidade a Leite. Substitutos do Leite Humano.

ABSTRACT

Background: Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy in childhood, with an estimated prevalence of 1.8% -7.5% in the first year of life. The oral food challenge is the gold standard method for the diagnosis of CMA. It also helps to determine the natural acquisition of tolerance. As the São Paulo State Health Service provides special infant formulas for children with CMA, the diagnostic accuracy and proper management of this condition are relevant for public health expenditures.
Objectives: To evaluate the performance of oral food challenge in children with CMA in a university hospital, focusing on its safety and effectiveness. To calculate the economic impact of oral food challenge on public health expenditures by reducing the use of special formulas.
Methodology: Retrospective analysis of 76 children with a diagnostic hypothesis of CMA, submitted to open oral food challenge for cow's milk at a university hospital, from January 2016 to June 2018.
Results: Median Age (in months) at the onset of symptoms: 2.0 [0.8-4.4]. Median age at the test (in years): 2.00 [0.8-5.0]. Boys: 41/76, girls: 35/76. Use of special formula during exclusion diet: 59/76. 12/76 maintained breastfeeding, 5/76 didn't use special formula or breast milk. Mechanism of allergy: non-IgE-mediated 52/76; IgE-mediated 20/76, mixed: 4/76. Purpose of the food challenge: 14/76 to confirm diagnosis and 62/76 to assess acquisition of natural tolerance. Of the oral food challenges performed, 58/76 were negative and 18/76 were positive. One child had anaphylaxis, receiving treatment, with symptom control. The negative challenges allowed the release of regular milk-based formula/whole milk to 58 children. Among the children who used special formula, the oral food challenges performed during the mentioned period led to savings of approximately 69,156 dollars.
Conclusions: Performing oral food challenge in children with cow's milk allergy led to reduced costs to the public health service, by reducing the indiscriminate use of special formulas. The challenge proved to be safe and effective.

Key words: Food Hypersensitivity. Milk Hipersensitivity. Breast-Milk Substitutes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Resultado dos TPO das crianças com menos de 2 anos ao teste. 38
Figura 2 – Fluxograma de indicações de cada tipo de fórmula de acordo com idade e quadro clínico da criança com alergia à proteína do leite de vaca 44

Gráfico 1 – Classificação quanto ao sexo 34
Gráfico 2 – Manifestações clínicas de alergia à proteína ao leite de vaca referidas 34
Gráfico 3 – Alimentação no surgimento dos sintomas 35
Gráfico 4 – Mecanismo de alergia 35
Gráfico 5 – Uso de fórmula especial na dieta de exclusão 36
Gráfico 6 – Finalidade do teste de provocação oral 36
Gráfico 7 – Resultado dos testes de provocação oral 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sintomas apresentados nos testes de provocação oral com resultado positivo 37
Tabela 2 – Evolução dos pacientes após o teste de provocação oral 38
Tabela 3 – Mecanismo de alergia e fórmulas especiais em uso no momento do teste de provocação oral, pelas 30 crianças citadas 39
Tabela 4 – Quantidade de latas economizadas por criança de acordo com a idade ao teste 39
Tabela 5 – Valores totais economizados por criança 40
Tabela 6 – Valores totais economizados para a população estudada 41
Tabela 7 – Média de latas e de valor economizado por criança 41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Composição proteica do leite de vaca 15
Quadro 2 – Manifestações clínicas de alergia alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido 16
Quadro 3 – Fórmulas lácteas especiais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca 24
Quadro 4 – Valor das latas de fórmulas especiais 31
Quadro 5 – Quantidade de latas de fórmula infantil especial disponibilizada de acordo com a faixa etária 32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA 14
1.1 Definições 14
1.1.1 Reação adversa a alimento 14
1.1.2 Alergia alimentar 14
1.1.3 Alérgeno 14
1.1.4 Alergia à proteína do leite de vaca 15
1.2 Epidemiologia 15
1.3 Fatores de risco 16
1.4 Classificação 16
1.4.1 Mecanismo IgE mediado 17
1.4.2 Mecanismo não IgE mediado 17
1.4.3 Mecanismo misto 18
1.5 Fisiopatologia e tolerância oral 18
1.6 Evolução natural 20
1.7 Diagnóstico 21
1.8 Teste de provocação oral 21
1.9 Tratamento 23
1.10 Uso de fórmulas infantis especiais 24
1.11 Justificativa 25
2 OBJETIVOS 26
2.1 Geral 26
2.2 Específicos 26
3 HIPÓTESES 27
4 METODOLOGIA 28

4.1 Descrição do estudo e do local de realização 28
4.1.1 Especificação do tipo de estudo 28
4.1.2 Local de realização 28
4.1.3 Casuística 28
4.1.4 Critérios de inclusão e exclusão 29
4.1.5 Aspectos éticos 29
4.2 Protocolo de teste de provocação oral 29
4.2.1 Indicações 29
4.2.2 Dinâmica do teste 29
4.2.3 Leite utilizado 30
4.2.4 Resultados esperados 30
4.3 Coleta de dados 30
4.4 Análise econômica – Efetividade do teste de provocação oral 31
4.5 Análise estatística 32
5 RESULTADOS 34
5.1 Perfil da população estudada 34
5.2 Perfil dos testes de provocação oral (n = 76) 36
5.3 Segurança do teste de provocação oral 38
5.4 Efetividade do teste de provocação oral 38
6 DISCUSSÃO 42
7 CONCLUSÕES 48
REFERÊNCIAS 49
ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa 52

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Definições

1.1.1 Reação adversa a alimento

Reações adversas podem acontecer após a ingestão de um ou mais alimentos, mediadas por diferentes mecanismos. Quando não há participação do sistema imune, as etiologias envolvidas podem ser: tóxica (intoxicação alimentar por contaminação bacteriana), por efeito osmótico de carboidratos ingeridos e não absorvidos (p.ex.: intolerância à lactose), ou por efeito farmacológico das substâncias presentes no alimento (p.ex.: cafeína). O leite de vaca está frequentemente relacionado a reações adversas, seja por ser desencadeante de reação alérgica causada por suas proteínas, ou quadro de diarreia por intolerância (incapacidade da digestão da lactose devido a deficiência enzimática de lactase). [1]

1.1.2 Alergia alimentar

Quando o sistema imunológico está envolvido na sintomatologia relacionada à reação adversa a um determinado alimento, estamos frente a um quadro de alergia alimentar. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade decorrente de resposta imunológica específica, que ocorre de forma reprodutível, após a ingestão e/ou contato com determinado alimento.[1,2]

1.1.3 Alérgeno

Alérgeno alimentar é o componente do alimento (tipicamente uma proteína ou um hapteno) que, quando reconhecido pelo sistema imune, deflagra uma resposta imunológica específica.[3,4] Os alérgenos alimentares compartilham características em comum: são glicoproteínas hidrossolúveis, de tamanho molecular entre 10-70 kd, apresentam certa estabilidade ao calor, a ácidos e proteases. Alguns alérgenos provocam reação alérgica apenas quando consumidos crus; outros são capazes de sensibilizar o sistema imune mesmo quando cozidos, processados, assados e

digeridos no trato gastrintestinal. Assim, a forma de preparação do alimento influencia a sua alergenicidade.[1,4]

1.1.4 Alergia à proteína do leite de vaca

A Alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é o principal tipo de alergia alimentar na infância. É desencadeada pela ingestão ou contato com pelo menos uma de suas proteínas, sendo as principais: α- lactoalbumina, β-lactoglobulina e caseínas. Pacientes alérgicos às proteínas do leite de vaca apresentam elevadas taxas de reatividade a leites de outros mamíferos, com destaque para cabra, ovelha e búfala.[1] O quadro 1 descreve a composição proteica do leite de vaca.

Quadro 1 – Composição proteica do leite de vaca

Leite de vaca
Caseínas
α-caseínas: α1 e α2
β-caseínas
κ-caseínas
γ-caseínas
Proteínas do soro
β-lactoglobulina
α-lactoalbumina
Proteases e peptonas
Proteínas do sangue
Albumina
Imunoglobulinas

Fonte: Adaptado de Solé et al.[1]

1.2 Epidemiologia

A APLV é a forma mais comum de alergia alimentar na infância, com prevalência mundial na faixa etária pediátrica de 2-3%, e prevalência no primeiro ano de vida entre 1,8%-7,5%.[5,6] No Brasil estima-se incidência de 2,2% e prevalência de

5,4%.[7] Tem sido observado nos últimos anos o aumento da incidência e prevalência da APLV, já sendo considerado um problema de saúde pública.[1,4]

1.3 Fatores de risco

Sabe-se que as doenças alérgicas são condições complexas, de gênese multifatorial. Sua expressão é resultante da interação entre a herança genética do indivíduo e os diversos fatores ambientais. São apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da APLV: herança genética; etnia asiática e africana; sexo masculino; comorbidades alérgicas; fatores dietéticos (redução do consumo de antioxidantes, insuficiência de vitamina D, uso de antiácidos, exposição a fórmula láctea no berçário), e fatores relacionados a disbiose intestinal (parto prematuro, parto cesariano, uso materno de antibiótico, tempo reduzido de aleitamento materno).[1,8] Ainda não é conhecido o real papel de cada um destes elementos na gênese da APLV; é, entretanto, senso comum que maior conhecimento acerca dos potenciais fatores de risco permitiria melhor abordagem preventiva e terapêutica desta doença.

1.4 Classificação

A respostas de hipersensibilidade induzidas pelas proteínas do leite de vaca podem envolver diferentes mecanismos: mediado por IgE, não mediado por IgE (no qual ocorre a atuação de linfócitos T), ou misto. O quadro 2 relaciona as manifestações clínicas da alergia alimentar e o respectivo mecanismo fisiopatológico envolvido.

Quadro 2 – Manifestações clínicas de alergia alimentar segundo o mecanismo imunológico envolvido

	Mediada por IgE	Mediada por IgE e célula (misto)	Não mediada por IgE
Pele	Urticária, angioedema, *rash* eritematoso morbiliforme, rubor	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme Dermatite de contato
Respiratório	Rinoconjutivite alérgica Broncoespasmo agudo	Asma	Hemossiderose induzida por alimento
Gastrintestinal	Síndrome de alergia oral Espasmo Intestinal agudo	Esofagite eosinofílica (EoE) Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIPS) Síndrome de enteropatia

			induzida por proteína alimentar
Cardiovascular	Tontura e desmaio		
Miscelânea	Cólicas e contrações uterinas Sentimento de “morte iminente”		
Sistêmicas	Anafilaxia Anafilaxia por exercício dependente de alimento		

Fonte: Adaptado de Solé et al.[1]

1.4.1 Mecanismo IgE mediado

Corresponde à hipersensibilidade do tipo I da classificação de Gel e Coombs; pode resultar da falha do mecanismo de tolerância oral no trato gastrintestinal, em um indivíduo geneticamente predisposto.[9] A resposta imune IgE mediada decorre da sensibilização a alérgenos alimentares, por via cutânea, inalatória ou enteral, com formação de anticorpos específicos da classe IgE. Após a sensibilização, em novas exposições, o antígeno alimentar se liga ao IgE específico presente nas membranas de mastócitos e basófilos, provocando a degranulação destas células. Há consequente liberação de mediadores inflamatórios, como a histamina. O mecanismo IgE mediado desencadeia manifestações imediatas, com início entre alguns minutos a duas horas após exposição ao alimento. Podem ocorrer manifestações locais (cutâneas, gastrointestinais, respiratórias) ou sistêmicas, como a anafilaxia (emergência médica pois ameaçadora à vida).[1,2] O principal órgão acometido nos casos IgE mediados é a pele, sendo urticária e angioedema as manifestações mais comuns. O acometimento respiratório isolado é raro, porém a presença de tosse e sibilos é frequentemente associada a sintomas cutâneos ou gastrointestinais.[1]

1.4.2 Mecanismo não IgE mediado

É o mecanismo imunológico mais prevalente na APLV. Ainda não está totalmente esclarecido, porém o conhecimento atual indica que há a participação de linfócitos T (hipersensibilidade tipo IV) na gênese deste processo. As manifestações clínicas geralmente ocorrem de forma tardia (entre horas e dias após a exposição), acometem preferencialmente o trato gastrintestinal e são mais comuns na primeira

infância.[5,10] Suas apresentações são: a Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) aguda ou crônica; a Síndrome da proctocolite ou proctite induzida por proteína alimentar (FPIPS) e a Síndrome da enteropatia induzida por proteína alimentar. Dentre essas, a proctocolite é a mais comum.

1.4.3 Mecanismo misto

Algumas manifestações clínicas da APLV decorrem da interação entre mecanismo mediado por IgE e ação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias. Estudos sugerem tratar-se de uma resposta do tipo Th2, que se caracteriza por níveis elevados de interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13. Neste cenário, a IL-5 é particularmente importante, por ser responsável pelo recrutamento e ativação de eosinófilos.[11] A resposta imune do tipo misto, que envolve tanto mediação por IgE quanto resposta celular, ocorre no grupo das gastroenteropatias eosinofílicas, esofagite eosinofílica e dermatite atópica.[1]

1.5 Fisiopatologia e tolerância oral

Os seres humanos são capazes de consumir uma grande diversidade de alimentos durante toda a sua vida, sem desenvolver qualquer reação alérgica. Para que isso ocorra, é necessário o processamento do alimento no trato gastrointestinal, reconhecimento de sua estrutura, e interpretação deste alimento como não pertencente ao próprio organismo. Este processo é conhecido como tolerância; quando a tolerância não ocorre adequadamente, surge uma resposta imune ao alimento ingerido e consequente alergia alimentar.[1,12]

Para que a sensibilização alérgica ocorra, são necessários predisposição genética, estímulo antigênico e ambiente favorável. O trato gastrintestinal (TGI), que é o maior órgão linfoide do corpo humano, constitui o microambiente envolvido na alergia alimentar. Neste ambiente, tem grande importância a camada mucosa. A barreira mucosa do TGI é constituída por uma camada de células epiteliais colunares, que, graças às *tight junctions* e desmossomos, possui junções celulares firmes, imprescindíveis para a sua função protetora. Também contém componentes imunológicos que promovem um balanço entre os mecanismos pró e anti-inflamatórios que ali ocorrem. Neste balanço está envolvida a manutenção da microbiota local

(benéfica ao organismo) e a reação inflamatória a qualquer elemento estranho (e possivelmente patogênico).[1,12] Sabe-se que em lactentes e crianças pequenas, a função da barreira mucosa pode estar prejudicada. Isto se deve à imaturidade fisiológica dos componentes do sistema imune (por exemplo a atividade insuficiente de enzimas no período neonatal e a eficácia parcial do sistema secretor de IgA até os 4 anos de idade). Consequentemente, esta imaturidade pode desempenhar um papel importante no aumento da prevalência de infecções gastrintestinais e de alergias alimentares nos primeiros anos de vida.[1,12] Estudos sugerem que a alteração de função da barreira fisiológica do TGI (decorrente, por exemplo, da alteração do pH ácido causada por antiácidos potentes), pode levar à maior sensibilização para proteínas intactas, aumentando o risco de reações alérgicas, tanto em crianças como em adultos.[1,13]

Além da barreira mucosa do TGI, sabe-se que as células apresentadoras de antígeno e as células T reguladoras desempenham um papel central no desenvolvimento da tolerância oral. Isto se dá pela produção de substâncias com propriedades inibitórias, como TGF-β e IL10.[1]

As respostas de hipersensibilidade mediadas por IgE são atribuídas a geração de células com padrão de resposta TH2 no momento da apresentação do antígeno intestinal pelas células dendríticas, levando à produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL13. Em indivíduos predispostos, a sensibilização alérgica pode não se desenvolver após a ingestão de determinado antígeno, mas sim em decorrência da apresentação da proteína alimentar através de rotas alternativas, como o trato respiratório ou a pele. É o caso de crianças com dermatite atópica, que podem ser sensibilizadas às proteínas do leite através de contato destas com a pele, devido à desestruturação da barreira cutânea presente nestes casos.[1,12,13]

A fisiopatologia de distúrbios gastrintestinais de alergia alimentar não mediados por IgE ainda não é bem estabelecida. Em lactentes portadores da síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, foi detectado desbalanço entre níveis intestinais de TNF-α e TGF-β. São necessários mais trabalhos que elucidem a base imunológica deste transtorno, mas o conhecimento atual sugere que o déficit de TGF-β e a resposta excessiva ao TNF-α são fatores importantes na sua fisiopatogenia.[14]

1.6 Evolução natural

O surgimento dos sintomas de APLV ocorre durante o primeiro ano de vida para a maioria dos pacientes. Estudos mostraram média de idade no surgimento dos sintomas entre 2,8 – 3,5 meses.[5] Em geral, a alergia ao leite tem bom prognóstico, tendendo a se resolver durante a infância, diferente do que acontece com outras alergias alimentares como a alergia a castanhas, peixes e crustáceos, que tendem a ser persistentes.[5]

O médico deve estar familiarizado com o curso natural da doença, de acordo com a síndrome clínica, para determinar o seguimento adequado de cada paciente (incluindo a frequência necessária de reavaliações periódicas e de testes de enfrentamento). Os quadros não IgE mediados tendem a ter evolução mais rápida, sendo resolvidos em geral até o segundo ano de vida. Os casos de FPIES podem persistir até 5 anos ou mais.[5,10,15,16]

Tipicamente, a evolução do paciente é monitorizada pelo acompanhamento clínico, avaliação de possíveis escapes na dieta de restrição e dosagem sérica de IgE específica. Os níveis séricos iniciais de IgE elevados parecem estar relacionados a pior prognóstico comparados a valores mais baixos, e a redução gradual dos valores pode sinalizar uma boa evolução da alergia, com grandes chances de resolução. São apontados como principais fatores de risco para a persistência da alergia alimentar: níveis iniciais elevados de anticorpos IgE, comorbidades atópicas como asma e rinite, alergia a outros alimentos, não tolerância ao *baked* (alimento contendo leite, assado a 180ºC, o que proporciona modificação conformacional da proteína, com redução do potencial alergênico).[5,15]

Há evidências recentes de que as taxas de resolução estão diminuindo para alergias que até então eram consideradas como comumente superáveis. Com relação ao leite, os primeiros estudos realizados sugeriram taxas de resolução de aproximadamente 80% por volta dos 5 anos de idade, mas estudos mais recentes sugerem uma taxa de resolução mais lenta: 52% aos 5 anos e 79% aos 16 anos.[5,8,17,18]

A avaliação alérgica aos componentes proteicos do leite pode ser de grande ajuda no manejo e prognóstico do paciente. Sabe-se que a presença de IgE específica positiva para caseínas está associada a maior persistência da APLV, e menor chance de tolerância ao *baked*. Já a presença de IgE especifico positiva para as proteínas do soro (α-lactoalbumina e β-lactoglobulina, proteínas termolábeis) está

associada a maior chance de tolerar a forma *baked*.[2,5] Um estudo realizado no Monte Sinai em Nova York, EUA, mostrou que a maioria das crianças alérgicas ao leite de vaca (75%) toleram produtos *baked*.[19]

1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da APLV é baseado na história clínica, exame físico e resposta clínica à dieta de exclusão do leite de vaca. Caso não se observe o desaparecimento da sintomatologia nessas condições, o diagnóstico se torna pouco provável. Testes para detecção de IgE específica *in vitro* e *in vivo* (dosagem sérica de IgE específico e o Prick Teste) são métodos úteis, porém sua positividade é considerada apenas como indicativo da sensibilização a determinado alimento. O diagnóstico deve ser baseado na correlação dos resultados com a clínica apresentada. Nos casos não IgE mediados esses testes não possuem significância.[15,20]

É importante ressaltar que os níveis de IgE sérica total não obrigatoriamente se correlacionam com os de IgE sérica específica. Assim, não existem evidências de que a dosagem de IgE total contribua especificamente para o diagnóstico de alergia alimentar, apesar de ser indicador da condição clínica de atopia.[3]

A ferramenta diagnóstica mais fidedigna é o teste de provocação oral, onde o paciente ingere, após período adequado de dieta de exclusão e sob supervisão médica, o alimento suspeito, a fim de flagrar uma reação alérgica.[15,21]

1.8 Teste de provocação oral

O Teste de Provocação Oral (TPO) é o método padrão ouro para se estabelecer ou excluir o diagnóstico de APLV, além de ser útil na determinação da aquisição de tolerância natural ao alimento. É considerado o método diagnóstico mais fidedigno devido a sua especificidade e ampla abrangência (inclusive dos mecanismos não IgE mediados).[15,20]

Consiste na oferta controlada do alimento ao paciente, em doses progressivas e em intervalos de tempo regulares, realizado após um período de dieta de exclusão. É recomendado que seja realizado sob supervisão médica, mesmo nos

casos não IgE mediados. Porém, a realização do teste em ambiente domiciliar é permitida nos casos de proctocolite. Nos casos IgE mediados ou de FPIES deve ser obrigatoriamente realizado em ambiente hospitalar, por equipe médica e de enfermagem adequadamente treinadas, com equipamentos e medicações de urgência à disposição. Não há um protocolo padrão para realização do TPO, sendo realizado de acordo com a experiência específica de cada serviço.[15,20]

O teste pode ser realizado tanto para leite de vaca contendo proteína intacta quanto para leite *baked*. Se negativo, permite liberação da ingestão de leite contendo proteína intacta (fórmula láctea comum ou leite integral) ou de alimentos *baked*. O uso cotidiano de produtos *baked* é vantajoso por permitir aumentar o repertório alimentar da criança, com impacto positivo na nutrição e na qualidade de vida. Além disso, já existem evidências científicas de que a ingestão diária de alimentos *baked* possibilita aquisição de tolerância mais rápida para leite com proteína intacta.[22]

De acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto à natureza da substância ingerida (alimento ou placebo mascarado), os TPO são classificados em aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico sabe o que está sendo administrado) ou duplo cego e controlado por placebo, onde nenhuma das partes tem conhecimento da substância a ser testada pelo paciente, reduzindo, assim, a influência de paciente e observador. O estudo duplo cego, apesar de estabelecido como padrão ouro para o diagnóstico das alergias alimentares, tem sua utilização limitada na prática clínica diária devido ao alto custo. O método aberto tem sido utilizado com sucesso, sem prejuízo à realização do diagnóstico da alergia alimentar.[20]

Não é claro na literatura exatamente quais sinais e sintomas caracterizam TPO positivo. De maneira geral, o TPO é considerado positivo quando ocorrerem manifestações clínicas objetivas ou manifestações subjetivas intensas ou persistentes, mesmo após dose placebo. Nos casos de FPIES o teste é positivo quando ocorre vômito dentro de uma a quatro horas após o teste (critério maior) e pelo menos 3 critérios menores, que incluem: episódios de vômitos repetidos, letargia, palidez, necessidade de cuidados de emergência, necessidade de reposição volêmica, diarreia dentro das 24h após o teste, hipotensão e hipotermia.[23] Nos casos de proctocolite, pode haver sangramento retal em seis a 72 horas após a ingestão do alimento causador e nos casos de enteropatia, pode ocorrer vômitos, diarreia ou

ambos 40-72 horas após o teste. Nos casos IgE mediados, considera-se um teste positivo quando ocorrem manifestações cutâneas, respiratórias ou gastrointestinais nas primeiras horas após a ingestão do alimento causador. Uma vez identificados tais sinais e sintomas, o teste é interrompido e o paciente recebe tratamento conforme a clínica apresentada.[20,21] Nos casos de testes positivos, o paciente deve ser mantido em dieta de exclusão e o TPO deve ser repetido, quando oportuno, para verificar aquisição ou não de tolerância alimentar.

O TPO tem papel importante na prática clínica em pediatria. Suas vantagens incluem confirmação ou exclusão do diagnóstico; redução do risco de exposição acidental; diminuição da ansiedade dos pais quanto a um diagnóstico desconhecido; liberação de ingestão do alimento suspeito (nos casos negativos) com consequente redução do risco nutricional e melhora na qualidade de vida e redução do uso de fórmulas lácteas especiais.

1.9 Tratamento

A principal abordagem terapêutica para a APLV consiste na exclusão dietética do leite de vaca e seus derivados. Os pacientes e seus responsáveis devem ser alertados quanto ao risco de ingestão acidental em situações como em festas infantis, principalmente na ausência dos pais. Também deve ser orientada a leitura de rótulos e informados os possíveis sinônimos das substâncias a serem evitadas.[15,20]

Realizar corretamente a dieta de exclusão, de forma a evitar a ingestão acidental do alimento alergênico, pode ser um desafio para muitas famílias. É de extrema importância que o responsável pela criança esteja preparado para reconhecer os sintomas de uma reação anafilática e esteja apto a instituir o tratamento adequado o mais rápido possível. Para tal, os pacientes que já tenham apresentado anafilaxia devem carregar consigo a adrenalina auto injetável, em tempo integral.

Uma dúvida frequente no consultório é se a criança alérgica ao leite de vaca é também alérgica ao leite de outros mamíferos. Existe uma alta taxa de homologia entre as proteínas do leite de vaca, com as de outras espécies, como cabra e ovelha, por isso o paciente alérgico ao leite de vaca deve evitar consumir o leite desses outros animais.[1]

Na APLV, a dieta de exclusão acarreta, na maioria das vezes, a prescrição de fórmulas lácteas especiais de alto custo, como a fórmula extensivamente

hidrolisada e fórmula de aminoácidos livres. O tratamento inclui ainda o acompanhamento nutricional e o monitoramento regular do crescimento e desenvolvimento.

1.10 Uso de fórmulas infantis especiais

Se o aleitamento materno não for possível para o lactente com APLV, é necessária a prescrição de fórmula infantil especial, com conteúdo nutricional adaptado às necessidades da criança.

Por definição, fórmulas hipoalergênicas são aquelas toleradas por 90% das crianças com APLV e são classificadas de acordo com o grau de hidrólise de proteínas: Fórmula extensivamente hidrolisada e fórmula de aminoácidos livres. Uma terceira opção, indicada para lactentes com mais de 6 meses e com APLV IgE mediada, é a fórmula láctea à base de soja. As fórmulas parcialmente hidrolisadas não são uma opção na APLV, pois contêm proteínas intactas do leite de vaca, com potencial alergênico.[1,15,24,25] As opções de fórmulas lácteas especiais durante a dieta de exclusão na APLV são citadas abaixo (quadro 3):

Quadro 3 – Fórmulas lácteas especiais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca

Fórmula	Nome comercial	Conteúdo	Indicação
À base de aminoácidos livres	• Neocate® • Alfamino® • Puramino®	Apenas aminoácidos. Única considerada não alergênica.	• Crianças com persistência dos sintomas no uso de fórmula extensivamente hidrolisada • Intenso comprometimento da condição nutricional • Dermatite atópica grave e APLV • Sintomas durante aleitamento materno exclusivo, apesar da dieta de restrição materna • Restrições múltiplas • FPIES com baixo ganho de peso
Extensivamente hidrolisada	• Pregomim pepti® • Aptamil pepti® • Alfaré® • Althéra®	Peptídeos e aminoácidos obtidos por hidrólise enzimática e/ou térmica ou por ultrafiltragem. Contém peptídeos curtos, menores de 1500 Da.	Primeira opção em casos mediados e não mediados por IgE, salvo as indicações para uso da fórmula de aminoácidos como primeira opção
À base de proteína isolada de soja	• NAN soy® • Aptamil soy®	Proteína isolada de soja	• Casos IgE mediados • Crianças maiores de 6 meses • Na não disponibilidade das outras duas fórmulas.

Fonte: Adaptado de Solé et al.[1], Meyer et al.[24]

1.11 Justificativa

A diretriz metodológica de avaliação econômica do Ministério da Saúde[26] descreve a avaliação econômica parcial, indicada para avaliação de custo-efetividade:

> "Existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde. Nas chamadas avaliações econômicas parciais, o relato contempla a descrição ou a análise dos custos e pode conter informações sobre o desempenho de uma determinada tecnologia; no entanto, não há comparação dos custos e das consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas. Um caso particularmente útil de avaliação econômica parcial são os estudos de impacto orçamentário, usados na estimativa do incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação ou retirada de uma tecnologia da saúde pertinente à perspectiva da análise. Esse tipo de avaliação econômica é geralmente realizado após estudos de custo-efetividade, embora também possam ser realizados nas fases iniciais do processo de avaliação de tecnologias em saúde, quando for possível tomar a decisão de incorporação unicamente com evidências de eficácia, efetividade e segurança."[26]

A Secretaria de Saúde de São Paulo, integrante do SUS brasileiro, fornece gratuitamente fórmulas infantis especiais para lactentes com APLV até os dois anos de vida.[27] Para o acesso a esse benefício, é necessário um formulário contendo descrição da história clínica, diagnóstico clínico de APLV (não é exigida a realização de TPO, nem a positividade de teste cutâneo/IgE específico sérico) e prescrição da fórmula especial por médico (não necessariamente especialista). Dessa forma, a acurácia diagnóstica e o manejo adequado da APLV são relevantes para a política de gastos em saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a realização do TPO em crianças com APLV, com foco na sua segurança e efetividade.

2.2 Específicos

- Descrever o perfil demográfico e clínico de crianças com diagnóstico de APLV, submetidas a TPO no ambulatório de pediatria do HC-UNICAMP;
- Calcular o impacto econômico da realização do TPO nos gastos de saúde pública, pela redução do uso de fórmulas lácteas especiais custeadas pelo SUS-SP.

3 HIPÓTESES

- A realização do TPO para crianças com APLV em hospital público pode ser efetiva, ou seja, pode resultar em boa relação custo/benefício no que diz respeito à economia de gastos em saúde pública, devido à redução da utilização de fórmulas lácteas especiais (custeadas pelo SUS-SP) por crianças de até 2 anos de idade.
- O TPO para leite de vaca é seguro se realizado em ambiente hospitalar.

4 METODOLOGIA

4.1 Descrição do estudo e do local de realização

4.1.1 Especificação do tipo de estudo

Estudo observacional, descritivo, do tipo série de casos, em que foram revisados os prontuários dos pacientes com hipótese diagnóstica de APLV submetidos a TPO no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp no período de janeiro/2016 a junho/2018.

4.1.2 Local de realização

Os pacientes envolvidos na pesquisa têm hipótese diagnóstica de APLV, em acompanhamento no Ambulatório de Alergia Alimentar em Pediatria, do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp. Todos os pacientes participantes desta pesquisa foram submetidos a TPO para leite de vaca. Os TPO para alimentos são procedimentos diagnósticos que obedecem à protocolo próprio e estão sob responsabilidade dos médicos que os aplicam. Os pacientes e/ou seus responsáveis assinam termo de consentimento para este procedimento médico conforme regras vigentes nesta instituição, da mesma forma que se faz para todos os demais procedimentos médicos realizados. Os TPO são realizados em sala específica do Ambulatório de Pediatria preparada com os requisitos necessários para este fim. Os dados dos pacientes, anotados em seus prontuários foram consultados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital das Clínicas da Unicamp, após aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

4.1.3 Casuística

A população estudada foi composta por 76 crianças de zero a 12 anos, com hipótese de APLV, submetidas a TPO tipo aberto para leite de vaca, no período de janeiro de 2016 a junho de 2018.

4.1.4 Critérios de inclusão e exclusão

- Incluídas crianças de zero a 12 anos com história clínica compatível com APLV, IgE mediada ou não IgE mediada, submetidas a TPO no período citado.
- Excluídas crianças com história não compatível com APLV ou cujas informações não foram confirmadas em prontuário.

4.1.5 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo CEP, parecer nº 2.307.771 (anexo A). Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos responsáveis pelos pacientes menores de idade que ainda estão em acompanhamento no ambulatório, autorizando o uso dos dados do prontuário.

4.2 Protocolo de teste de provocação oral

4.2.1 Indicações

- Confirmação diagnóstica: quando há dúvidas do diagnóstico pela história clínica, principalmente nos casos não IgE mediados. Realizados após duas a oito semanas do início dos sintomas e início da dieta de exclusão.
- Avaliação de tolerância: realizados quando há a suspeita de aquisição de tolerância, após período de restrição de pelo menos 3 meses.

4.2.2 Dinâmica do teste

Os TPO para leite de vaca são realizados em sala preparada para tal procedimento no Ambulatório de Pediatria da UNICAMP. Esta sala possui 3 leitos, geladeira própria, equipamentos e drogas de emergência. O teste é realizado com a supervisão de uma técnica de enfermagem e um médico residente de Gastroenterologia Pediátrica ou Alergia e Imunologia Pediátrica, sempre com início no período da manhã.

Os alimentos a serem testados são trazidos pela família, após orientação pela equipe médica. É orientado jejum de 2 horas previamente ao teste e suspensão de drogas como anti-histamínicos e corticoides por 7 dias antes do teste.

Dentre as contraindicações para realização do teste estão: gestação, doenças cardiovasculares, uso de betabloqueadores/inibidores da ECA, quadro de atopia não controlado, doença crônica não controlada.

Se o resultado do teste for positivo, a criança é mantida sob observação por pelo menos 4 horas após a interrupção do teste. Nos casos de anafilaxia, este período é estendido, de acordo com cada caso. Se o teste é negativo, a criança é mantida sob observação por período de duas horas e liberada para casa com orientações.

4.2.3 Leite utilizado

- Para crianças com mais de 1 ano: Leite pasteurizado tipo A.
- Para < 1 ano: Fórmula láctea de proteína intacta.
- Doses crescentes: 1- 3 - 10 - 40 -100mL, a cada 15 minutos

4.2.4 Resultados esperados

Após a realização do teste, se nenhum sintoma é verificado até o fim do período de observação, a criança recebe alta e retorna após 7 dias, para serem avaliados sintomas tardios.

- Teste positivo: sinais e sintomas objetivos imediatos; aumento da intensidade e/ou manutenção prolongada de sintomas subjetivos durante o teste. Sintomas tardios referidos por paciente/família.
- Teste negativo: ausência de sintomas imediatos e tardios.

4.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela revisão das fichas padronizadas para o TPO e complementada por análise dos prontuários médicos. Os prontuários foram analisados no local disponibilizado pelo SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) no HC-UNICAMP.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

a) Relativas ao paciente:

- Sexo: feminino ou masculino.
- Idade no surgimento dos sintomas (em meses).
- Idade à realização do TPO (em anos).
- Alimentação no surgimento dos sintomas: leite materno, fórmula láctea de proteína intacta, leite integral.
- Manifestações clínicas de APLV: trato gastrointestinal, urticária/angioedema, dermatite atópica, anafilaxia.
- Mecanismo de alergia: IgE, não IgE, misto.
- Fórmula láctea especial utilizada na dieta de restrição.

b) Relativas aos TPO:

- Objetivo: avaliar tolerância ou confirmar diagnóstico.
- Resultado: positivo ou negativo.
- Sintomas apresentados nos TPO positivos.
- Evolução: liberação de leite com proteína intacta/manutenção dieta de exclusão.

c) Relativas à segurança:

- Taxa de reações clínicas durante os TPO e o tratamento realizado.

4.4 Análise econômica – Efetividade do teste de provocação oral

Para este cálculo foram utilizados os seguintes dados (quadros 4 e 5):

Os valores das latas de fórmulas especiais foram obtidos após consulta à Farmácia de Alto Custo da UNICAMP (quadro 4).

Quadro 4 – Valor das latas de fórmulas especiais

Valor da lata de fórmula extensamente hidrolisada	Valor da lata de fórmula de aminoácidos livres	Valor da lata de fórmula à base de soja
R$50,37	R$62,12	R$16,13
Valores fornecidos pela farmácia de alto custo da UNICAMP		

Nota: Valores fornecidos em julho/2018

Fonte: Farmácia de Alto Custo da UNICAMP

Quadro 5 – Quantidade de latas de fórmula infantil especial disponibilizada de acordo com a faixa etária

Quantidade de fórmula infantil prevista para crianças até 2 anos de idade						
Idade	**Volume**	**Diluição**	**Nº mamadas/dia**	**Esquema alimentar**	**g de pó/dia**	**Nº latas/mês (máximo)**
1 mês	100 ml	90ml água + 3 med	12	Apenas fórmula	180g	14
2 meses	140 ml	120ml água + 4 med	10	Apenas fórmula	200g	15
3 meses	170 ml	150ml água + 5 med	8	Apenas fórmula	200g	15
4 meses	170 ml	180ml água + 5 med	8	Apenas fórmula	210g	16
5 meses	210 ml	180ml água + 6 med	8	Apenas fórmula	210g	16
6 meses	240 ml	210ml água + 7 med	6	Fórmula + dieta	210g	16
7 meses	240 ml	210ml água + 7 med	5	Fórmula + dieta	175g	13
8 meses	240 ml	210ml água + 7 med	5	Fórmula + dieta	175g	13
9 meses	240 ml	210ml água + 7 med	5	Fórmula + dieta	175g	13
10 meses	240 ml	210ml água + 7 med	4	Fórmula + dieta	140g	10
11 meses	240 ml	210ml água + 7 med	4	Fórmula + dieta	140g	10
12-24 meses	240 ml	210ml água + 7 med	3	Fórmula + dieta	105g	8

Fonte: Estado de São Paulo[27]

A Secretaria de Saúde do Estado de são Paulo fornece, mensalmente, fórmulas especiais para lactentes com APLV até os 24 meses completos. Assim, para cada criança com idade menor que dois anos no momento do teste e cujo TPO teve resultado negativo calculou-se:

a) *Valor economizado* = Número de latas economizadas X valor da lata de fórmula especial.
b) *Média de valor economizado ao mês* = valor total economizado/número de meses em que a retirada de latas de fórmula foi evitada.
c) *Valor total economizado* = soma dos valores economizados por cada criança.

Sendo o número de latas economizadas = número de latas que ainda seriam retiradas pela criança até os 24 meses completos, caso o TPO não tivesse sido realizado.

4.5 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em função de sua frequência, e as numéricas, em função da média e desvio padrão ou mediana e intervalo

interquartílico. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As análises foram realizadas pelos softwares IBM® SPSS® Statistics versão 24 e Excel Office 365.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil da população estudada

A idade no surgimento dos sintomas foi menor que 1 ano em 90,79% (69/76) dos pacientes, sendo a mediana (em meses): 2,0 [0,8-4,4]. Dentre os pacientes, houve prevalência de meninos (41/76) (gráfico 1).

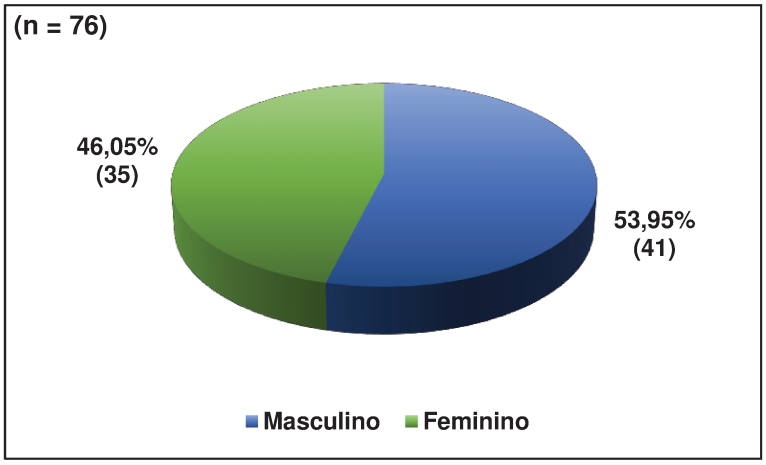

Gráfico 1 – Classificação quanto ao sexo

Quanto às manifestações clínicas de APLV referidas, identificou-se maior prevalência de sintomas do trato gastrointestinal, seguido por quadros de anafilaxia. 4/76 pacientes referiam início de dieta de restrição para leite de vaca devido à piora do quadro de dermatite atópica após ingestão deste alimento (gráfico 2). A mediana de idade no momento do teste (em anos) foi: 2,00 [0,8-5,0].

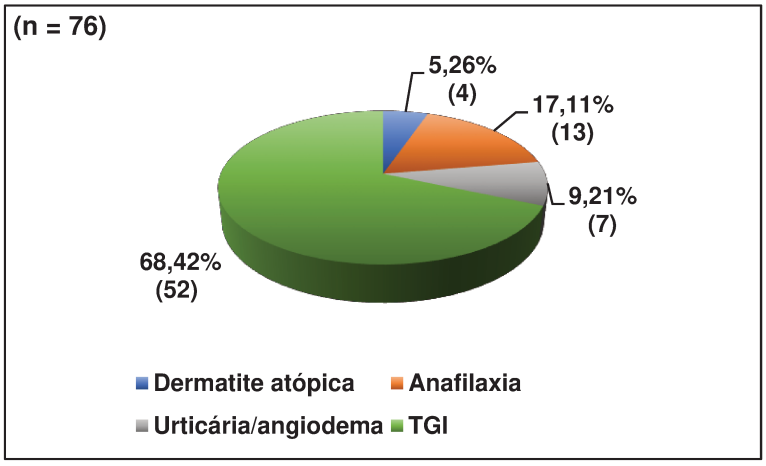

Gráfico 2 – Manifestações clínicas de alergia à proteína ao leite de vaca referidas

Quanto à alimentação da criança no momento em que os sintomas de APLV foram identificados pelos pais, a fórmula láctea comum, de proteína intacta, foi a mais prevalente (31/76). Dezesseis crianças manifestaram sintomas em aleitamento materno exclusivo, todas elas com quadro não IgE mediado. (Gráfico 3).

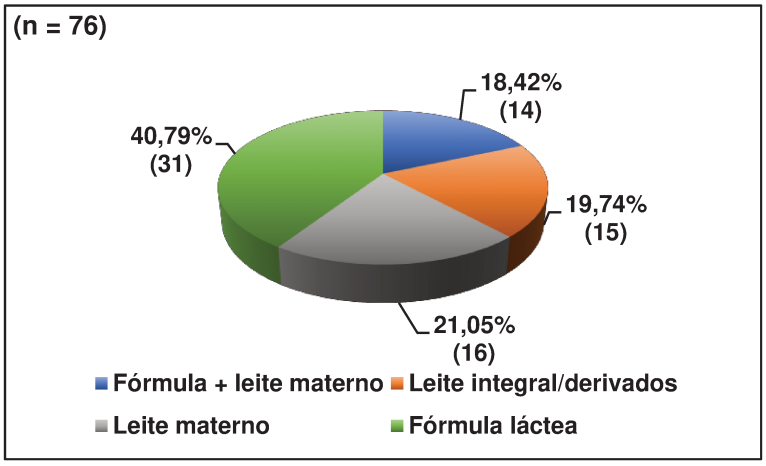

Gráfico 3 – Alimentação no surgimento dos sintomas

O mecanismo não IgE mediado foi o mais prevalente na população estudada, representando 68,42% dos casos (gráfico 4).

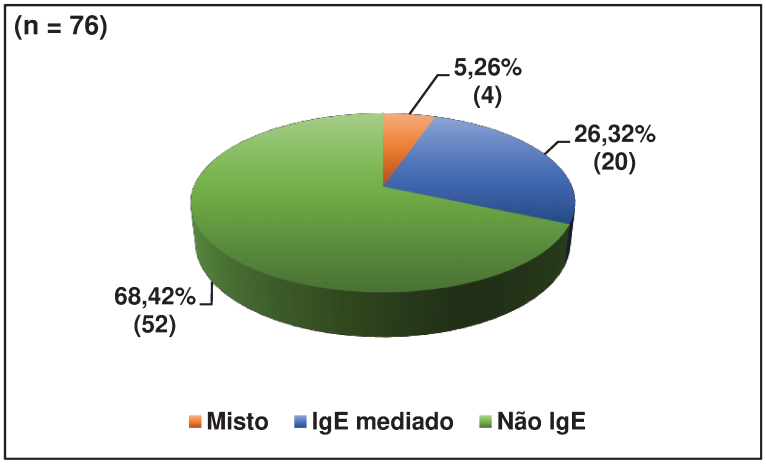

Gráfico 4 – Mecanismo de alergia

O uso de fórmulas lácteas especiais durante a dieta de restrição está expresso no gráfico 5. Doze crianças fizeram uso de mais de um tipo de fórmula especial, na maioria destes casos, a fórmula extensivamente hidrolisada foi substituída por fórmula de aminoácidos, devido à persistência dos sintomas.

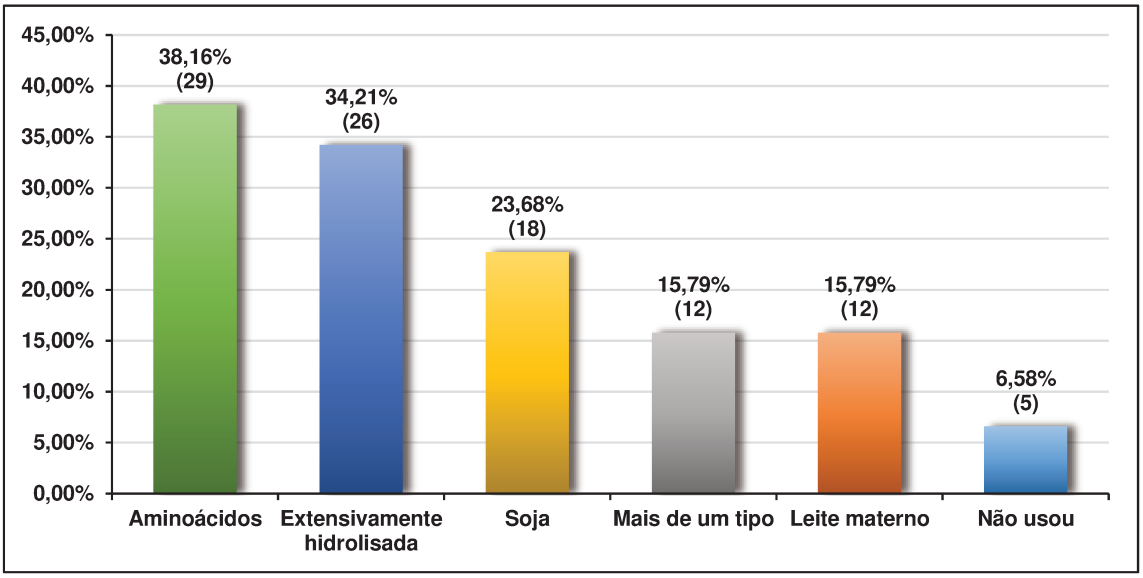

Gráfico 5 – Uso de fórmula especial na dieta de exclusão

5.2 Perfil dos testes de provocação oral (n = 76)

O TPO foi realizado com a finalidade de avaliação de aquisição de tolerância na maioria dos casos (62/76); em 14 casos, o objetivo do TPO foi confirmar ou excluir o diagnóstico de APLV (gráfico 6).

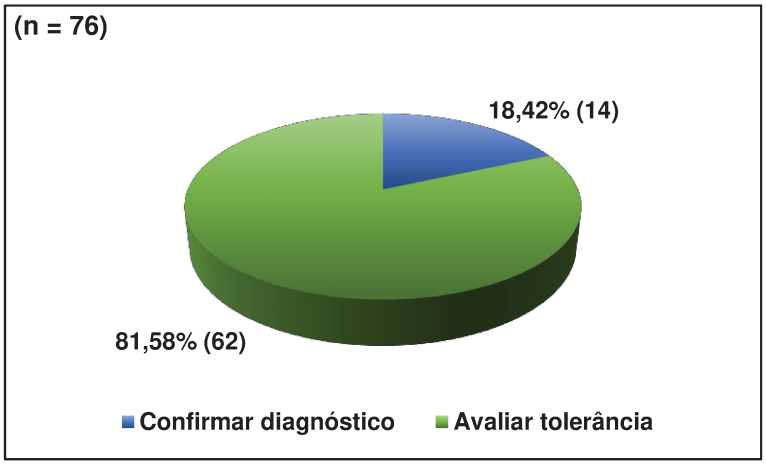

Gráfico 6 – Finalidade do teste de provocação oral

O resultado dos TPO está descrito no gráfico 7, sendo a maioria deles (58/76), negativos.

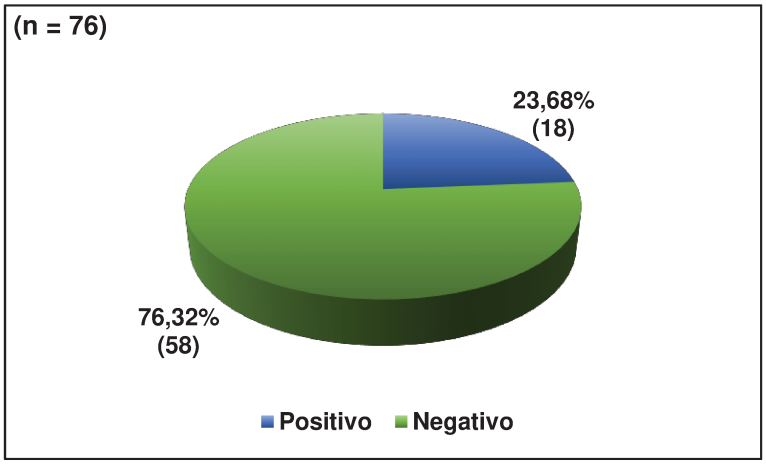

Gráfico 7 – Resultado dos testes de provocação oral

Os sintomas apresentados nos 18 TPOs positivos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Sintomas apresentados nos testes de provocação oral com resultado positivo

Sintoma	Nº de crianças (em 18)	Observações
TGI	10	2 casos de FPIES
Prurido ocular, congestão nasal e lacrimejamento, prurido em língua	3	
Urticária/angiodema	4	
Anafilaxia	1	

Legenda: TGI – Trato gastrointestinal; FPIES – *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome*

Quanto à evolução dos pacientes após o TPO, para 58 deles foi possível liberação de leite contendo proteína intacta (fórmula comum para os menores de 1 ano e leite integral para os maiores de 1 ano) e, consequente suspensão da dieta de restrição (tabela 2).

Tabela 2 – Evolução dos pacientes após o teste de provocação oral

Evolução	Nº de crianças
Reintrodução de leite com proteína intacta na dieta	58
Manutenção da dieta de exclusão	18

5.3 Segurança do teste de provocação oral

Quanto à segurança do TPO, identificamos que: 58/76 pacientes não apresentaram sintomas após sua realização, sendo considerados TPO negativos. Os restantes 18/76 pacientes apresentaram sintomas durante o TPO, que foi considerado, portanto, positivo. Destes 18 pacientes, 8 apresentaram sintomas IgE mediados. Sete deles com boa resposta a anti-histamínico, corticoide e broncodilatador. Um paciente apresentou quadro de anafilaxia, necessitando tratamento com adrenalina. O quadro foi rapidamente revertido e o paciente pôde ser liberado após período de observação. Dez pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais. Destes, 8 relataram sintomas tardios: diarreia ou fezes com sangue. Os outros dois pacientes apresentaram quadro agudo de FPIES, com vômitos incoercíveis, necessitando internação hospitalar. Estes pacientes apresentaram boa evolução após o retorno da dieta de exclusão de leite de vaca, recebendo alta em poucos dias.

5.4 Efetividade do teste de provocação oral

Das 45 crianças que tinham menos que 2 anos no momento do TPO, 35 tiveram o resultado do TPO negativo (figura 1).

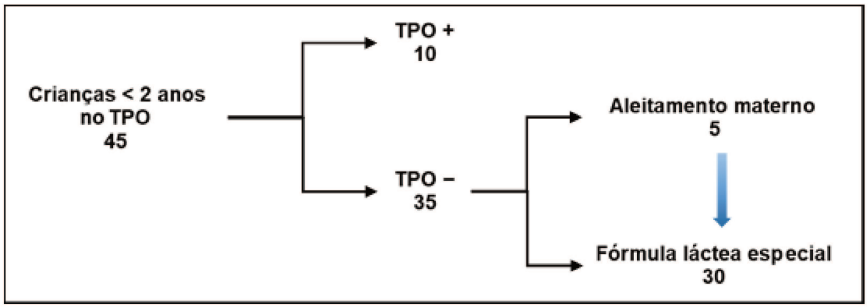

Figura 1 – Resultado dos TPO das crianças com menos de 2 anos ao teste.

Legenda: TPO – Teste de provocação oral

Destas, 30 faziam uso de fórmula láctea especial no momento do teste, enquanto as outras 5 estavam em aleitamento materno. A tabela 3 expressa o mecanismo suspeito de alergia e o tipo de fórmula especial utilizada por cada uma destas 30 crianças. Dentre os quadros não IgE mediados, 22/29 referiam sangue nas fezes, 5/29 vômitos e diarreia e 2/29 quadro de FPIES. Para estas 30 crianças em uso de fórmula láctea especial, calculou-se o valor total economizado por criança, de acordo com o tipo de fórmula especial em uso e o número de latas economizadas (as que ainda teria direito de retirar até completar 24 meses de idade). (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 3 – Mecanismo de alergia e fórmulas especiais em uso no momento do teste de provocação oral, pelas 30 crianças citadas

Mecanismo/Fórmula	**Nº de crianças (n = 30)**
Mecanismo de APLV	
Não IgE imediato	29
IgE imediato	1
Fórmula especial	
Fórmula de aminoácidos livres	17
Fórmula extensivamente hidrolisada	12
Fórmula à base de soja	1

Legenda: APLV – Alergia à proteína ao leite de vaca

Tabela 4 – Quantidade de latas economizadas por criança de acordo com a idade ao teste

Criança	**Idade no teste (meses)**	**Nº de latas previstas (0 – 24 meses)**	**Nº hipotético de latas retiradas até o TPO**	**Nº de latas economizadas após o TPO**	**Fórmula especial em uso**
1	2	255	29	226	Ami
2	2	255	29	226	Ami
3	3	255	44	211	Ami
4	3	255	44	211	Ami
5	3	255	44	211	Ami
6	4	255	60	195	Ami
7	5	255	76	179	Ami
8	5	255	76	179	Ami
9	6	255	92	163	Ami
10	6	255	92	163	Ami
11	7	255	105	150	Ami
12	9	255	131	124	Ami
13	10	255	141	114	Ami
14	12	255	159	96	Ami

Continua

Conclusão

Criança	Idade no teste (meses)	Nº de latas previstas (0 – 24 meses)	Nº hipotético de latas retiradas até o TPO	Nº de latas economizadas após o TPO	Fórmula especial em uso
15	13	255	167	88	Ami
16	15	255	183	72	Ami
17	19	255	215	40	Ami
18	3	255	44	211	Ext
19	4	255	60	195	Ext
20	4	255	60	195	Ext
21	5	255	76	179	Ext
22	5	255	76	179	Ext
23	6	255	92	163	Ext
24	6	255	92	163	Ext
25	8	255	118	137	Ext
26	8	255	118	137	Ext
27	10	255	141	114	Ext
28	11	255	151	104	Ext
29	13	255	167	88	Ext
30	17	255	199	56	Soja

Legenda: TPO – Teste de provocação oral; Ami – Fórmula de aminoácidos livres; Ext – Fórmula extensamente hidrolisada

Tabela 5 – Valores totais economizados por criança

Criança	Idade no teste (meses)	Nº de latas economizadas após o TPO	Fórmula especial em uso	Valor da lata (R$)	Valor total economizado (R$)	Valor economizado por mês (R$)
1	2	226	Ami	62,12	14.039,12	638,14
2	2	226	Ami	62,12	14.039,12	638,14
3	3	211	Ami	62,12	13.107,32	624,16
4	3	211	Ami	62,12	13.107,32	624,16
5	3	211	Ami	62,12	13.107,32	624,16
6	4	195	Ami	62,12	12.113,40	605,67
7	5	179	Ami	62,12	11.119,48	585,24
8	5	179	Ami	62,12	11.119,48	585,24
9	6	163	Ami	62,12	10.125,56	562,53
10	6	163	Ami	62,12	10.125,56	562,53
11	7	150	Ami	62,12	9.318,00	548,12
12	9	124	Ami	62,12	7.702,88	513,53
13	10	114	Ami	62,12	7.081,68	505,83
14	12	96	Ami	62,12	5.963,52	496,96
15	13	88	Ami	62,12	5.466,56	496,96
16	15	72	Ami	62,12	4.472,64	496,96
17	19	40	Ami	62,12	2.484,80	496,96
18	3	211	Ext	50,37	10.628,07	506,10
19	4	195	Ext	50,37	9.822,15	491,11
20	4	195	Ext	50,37	9.822,15	491,11

Continua

Conclusão

Criança	Idade no teste (meses)	Nº de latas economizadas após o TPO	Fórmula especial em uso	Valor da lata (R$)	Valor total economizado (R$)	Valor economizado por mês (R$)
21	5	179	Ext	50,37	9.016,23	474,54
22	5	179	Ext	50,37	9.016,23	474,54
23	6	163	Ext	50,37	8.210,31	456,13
24	6	163	Ext	50,37	8.210,31	456,13
25	8	137	Ext	50,37	6.900,69	431,29
26	8	137	Ext	50,37	6.900,69	431,29
27	10	114	Ext	50,37	5.742,18	410,16
28	11	104	Ext	50,37	5.238,48	402,96
29	13	88	Ext	50,37	4.432,56	402,96
30	17	56	Soja	16,13	903,28	129,04

Legenda: Ami – Fórmula de aminoácidos livres; Ext – Fórmula extensamente hidrolisada

Tabela 6 – Valores totais economizados para a população estudada

Valores	R$
Total mensal economizado	15.162,63
Total anual economizado	181.951,54
Total economizado	259.337,09

A tabela 7 mostra a média e desvio padrão referente ao número de latas e ao valor economizado por criança.

Tabela 7 – Média de latas e de valor economizado por criança

Variáveis	DP	Mínimo – Máximo
Média economizada por criança (latas)	**152,30** ± 52,44	40 – 226
Valor médio economizado por criança (R$)	**8.644,57** ± 3.394,60	903,28 – 14.039,12

6 DISCUSSÃO

O quadro clínico da APLV pode ter início nos primeiros dias de vida e geralmente se manifesta durante o primeiro ano de vida. Os quadros de FPIES e de proctocolite alérgica geralmente têm início precoce, enquanto os de enteropatia induzida por proteína alimentar podem ter início mais tardio, entre 2 e 24 meses de vida.[10,28-30] Em nosso estudo, 90,79% dos pacientes iniciaram a sintomatologia no primeiro ano de vida, corroborando os dados da literatura.

Os sintomas variam de acordo com a fisiopatologia da doença, sendo os sintomas gastrointestinais os mais comuns, visto que há uma incidência maior dos casos não IgE mediados. Em concordância com a literatura, em nossa coorte, 68,42% dos pacientes apresentaram sintomas não IgE mediados. Nesses casos prevalecem os sintomas gastrointestinais, como sangramento nas fezes, cólicas, diarreia. Dependendo do espectro da alergia, os sintomas são mais graves, podendo levar ao choque hipovolêmico como no caso de FPIES ou ao prejuízo no crescimento e desenvolvimento, nos casos de enteropatia.[10,28-30] Nos casos IgE mediados, os pacientes geralmente apresentam sintomas cutâneos, gastrointestinais e respiratórios dentro da primeira a terceira hora após ingestão do leite de vaca.

Em relação ao manejo e tratamento dos casos de APLV recomenda-se a exclusão total da proteína do leite de vaca na suspeita da doença. Para os lactentes que manifestaram sintomas em aleitamento materno, recomenda-se a manutenção do aleitamento materno com dieta de exclusão de leite e derivados pela a nutriz.[15] Apesar desta ser a opção mais indicada, devido aos indiscutíveis benefícios do aleitamento materno, este estudo mostrou que apenas 12/76 crianças mantiveram-se em aleitamento materno, sem a prescrição de fórmulas especiais. Das 35 crianças menores de dois anos no momento do TPO, cujo resultado foi negativo, apenas 5 estavam em aleitamento materno. Este baixo índice indica a necessidade de melhor orientação dos profissionais de saúde e das famílias, quanto à possibilidade e importância da manutenção do aleitamento materno, mesmo nos casos de APLV. Além disso, é fundamental o acompanhamento nutricional da nutriz em restrição alimentar.

Para os pacientes que necessitem uso de fórmula láctea especial, a primeira opção em geral, é a fórmula extensamente hidrolisada. A fórmula à base de soja é indicada apenas para pacientes acima de 6 meses, com sintomas IgE

mediados. Nos casos em que os sintomas se perpetuam em uso da fórmula extensamente hidrolisada, nos casos de anafilaxia, de restrições alimentares múltiplas, de déficit nutricional importante, de FPIES com baixo ganho de peso e nos casos de esofagite eosinofílica, está indicado o uso de fórmula à de aminoácidos como primeira opção.[15,24] Em nosso estudo, 59/76 crianças fizeram uso de fórmula láctea especial. Destas, 29 fizeram uso de fórmula à base de aminoácidos, a maioria como primeira opção terapêutica, mesmo não caracterizando as situações para tal indicação como primeira escolha. Este dado indica a necessidade de orientação aos profissionais de saúde prescritores das fórmulas especiais quanto às reais indicações e benefícios da fórmula de aminoácidos livres, pois trata-se da fórmula especial de maior custo, que nem sempre é a melhor opção para a criança alérgica. A figura 2 retrata as indicações de cada tipo de fórmula de acordo com idade e quadro clínico da criança com APLV.

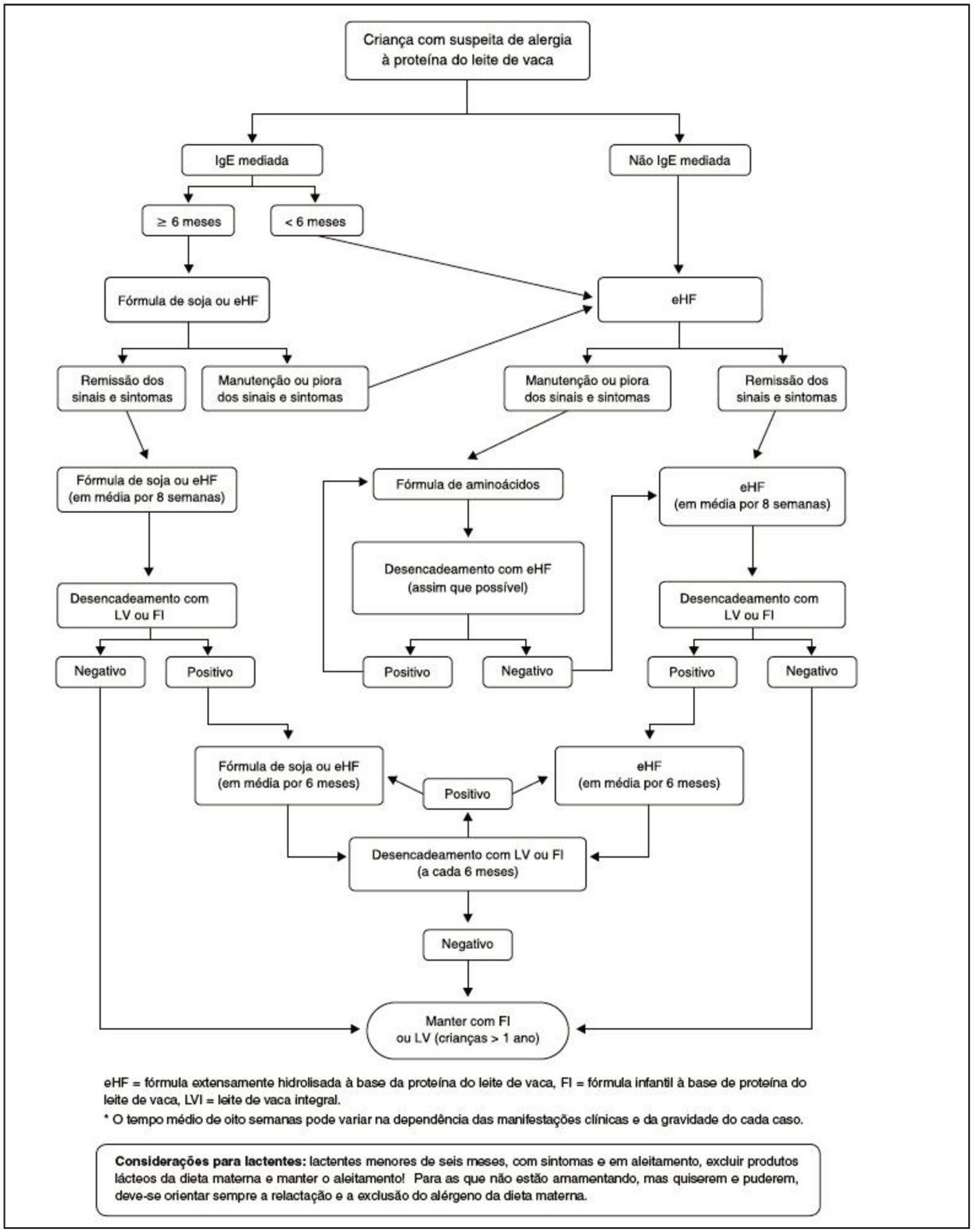

Figura 2 – Fluxograma de indicações de cada tipo de fórmula de acordo com idade e quadro clínico da criança com alergia à proteína do leite de vaca

Fonte: Solé et al.[1]

O TPO pode ser realizado após duas a oito semanas de dieta de exclusão da proteína do leite de vaca nos casos não IgE mediados, para confirmação diagnóstica.[1,15,20,31] Nos casos IgE mediados, o diagnóstico clínico geralmente é suficiente, sendo o TPO utilizado principalmente na avaliação da aquisição de tolerância. Em nossa casuística, a maioria dos testes (81,58%) foi realizada com objetivo de avaliar tolerância. Isso se deve ao fato de sermos um centro de referência, no qual a maioria dos pacientes já são encaminhados com diagnóstico (por vezes errôneo) de APLV e em dieta de restrição há mais de 8 semanas. Além disso, muitos pacientes têm idade maior que 2 anos na primeira consulta, o que impossibilita a realização precoce do TPO. Das 14 crianças cujo TPO foi realizado com objetivo de confirmar diagnóstico, 10 tiveram resultado negativo, ou seja, 10 crianças estavam em dieta de restrição sem necessidade, por diagnóstico errôneo. Acreditamos que se as crianças com suspeita de APLV chegassem mais rapidamente ao serviço terciário, que realize TPO, mais diagnósticos errôneos de APLV poderiam ser corrigidos e o uso indiscriminado de fórmula láctea especial (muitas vezes até os dois anos de vida ou mais), evitado.

Conforme demonstrado, a realização do TPO em crianças, seja para confirmação diagnóstica ou para avaliação frequente da aquisição de tolerância, pode propiciar economia relevante para o serviço de saúde pública. Um estudo publicado em 2016 mostrou que o atraso da realização do TPO na alergia alimentar está associado ao aumento de custos para a família e para o sistema de saúde. O atraso no TPO (definido como superior a 12 meses a partir do momento em que o nível de IgE específica para o alimento se tornou inferior a 2 kU/L) foi associado a um custo médio estimado de 4184,00 dólares por ano de atraso.[32] Nosso estudo demonstrou uma economia média de 8.644,57 reais por criança, valor possivelmente subestimado, visto que muitas das crianças conseguem manter o uso de fórmulas lácteas especiais fornecidas pelo governo por mais de dois anos, devido à falta de fiscalização.

Os valores das latas de fórmula especial fornecidos pela Farmácia de Alto Custo da UNICAMP encontram-se bem abaixo do valor médio encontrado nas farmácias/mercados. Na tentativa de estimar o valor total economizado caso esta mesma população estudada estivesse sendo acompanhada no setor privado, elaboramos os mesmos cálculos, porém considerando valores de latas de fórmulas especiais sem desconto (valor de venda em varejo nas farmácias). O resultado foi um valor quase três vezes maior: R$748.930,00.

Este estudo avaliou como efetividade do TPO a faceta relacionada aos gastos em saúde pública. Vale lembrar, porém, que a realização do TPO e a consequente suspensão da dieta de restrição tem benefícios importantes além da redução de custos. Dentre estes benefícios, ressaltamos: a melhora na qualidade de vida da criança, ao poder comer em restaurantes, festas infantis, etc. sem a preocupação de possíveis reações clínicas; o aumento do repertório alimentar; e à resolução dos riscos nutricionais relacionados à dieta de restrição.

O estudo de Anagnostou[33] avaliou a segurança da realização do TPO em crianças de até 2 anos. A conclusão foi que os TPO para alimentos em lactentes de até 2 anos são geralmente seguros; os sintomas, quando ocorrem, parecem estar limitados à pele. O estudo incluiu bebês de alto risco com reações alérgicas prévias, bem como bebês sem exposição conhecida ao alimento testado. Nosso estudo incluiu apenas crianças que apresentaram sintomas à ingestão do leite de vaca, e ainda assim, o teste mostrou-se seguro, com a maior parte das reações restritas a um órgão e apenas um caso de anafilaxia. O teste não é isento de riscos; um número considerável de crianças apresentou reações (18/76). Porém, ressaltamos que todos os casos que apresentaram reação clínica durante o TPO foram rapidamente e adequadamente tratados, sem qualquer complicação.

Embora tenha se mostrado seguro e efetivo, não só por este estudo, mas por diversos outros presentes na literatura, o TPO não é ainda um procedimento frequentemente realizado na saúde pública brasileira. Em 2011, o estudo brasileiro de Mendonça et al já referia as dificuldades na realização do TPO:

> "Nota-se haver limitações da aplicação do teste na prática clínica, tendo em vista a falta de padronização do método, a dificuldade de execução e, por fim, a não remuneração do teste, uma vez que este não consta nas tabelas de procedimentos diagnósticos vigentes no país. A implementação do TPO nos serviços de saúde possibilitaria o correto diagnóstico da ALV, reduzindo gastos e riscos desnecessários impostos pela dieta de exclusão de LV."[20]

Apenas recentemente, em 2018, o TPO foi aprovado pela Associação Médica Brasileira (AMB) e incluído na nova Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). A partir desta aprovação, será encaminhada solicitação à Agência Nacional de Saúde (ANS) para a sua inclusão no Rol de Procedimentos ANS. Até o momento, as operadoras de planos de saúde não incluem a cobertura deste procedimento, que é realizado apenas em clínicas ou hospitais particulares ou em centros de pesquisa universitários. O Hospital de Clínicas da

Unicamp é o serviço de referência para o seguimento de crianças com manifestações alérgicas da cidade de Campinas e dos municípios vizinhos, e dispõe de ambulatório especializado para o atendimento e seguimento de pacientes com diagnóstico de alergia alimentar, bem como para a realização de TPO.

O estudo dos processos envolvidos no desenvolvimento e implantação de protocolos em saúde contribui para a melhoria da confiabilidade dos testes diagnósticos assim com para sua padronização. A realização deste trabalho se justificou pela prevalência crescente de diagnóstico de APLV nos últimos anos e consequente prescrição indiscriminada de fórmulas lácteas especiais, fornecidas pelo estado de São Paulo e outros estados. A importância do diagnóstico correto e seu impacto sobre a prescrição e fornecimento de fórmulas lácteas é de grande relevância ao cenário médico atual, uma vez que permite avaliar a questão relativa aos gastos em saúde púbica, para esta situação específica.

7 CONCLUSÕES

- O perfil da população estudada é compatível com o perfil descrito na literatura internacional.
- O TPO para leite de vaca, realizado em ambiente hospitalar universitário, mostrou-se seguro e efetivo.
- A aplicação do TPO para leite de vaca, na faixa etária pediátrica possibilita economia ao serviço de saúde pública pela redução do uso indiscriminado de fórmulas infantis especiais.

REFERÊNCIAS

1. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, 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 E Imunol. 2018;2(1):7–38.

2. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. Can Med Assoc J. 2016;188(15):1087–93.

3. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6 Suppl):S1-58.

4. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(4):906–20.

5. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2014;44(5):642–72.

6. Warren CM, Jhaveri S, Warrier MR, Smith B, Gupta RS. The epidemiology of milk allergy in US children. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2013;110(5):370–4.

7. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. BMC Pediatr. 2010;10:25.

8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):291–307; quiz 308.

9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3):584–91.

10. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):6–17.

11. Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni RO, Suano F. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. Rev Bras Alerg E Imunopatol. 2012;35(6):203–33.

12. San Miguel Mocín MM, García Figueroa B, Sanz Larruga ML, Lasa Luaces EM. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. In: Tratado de Alergología. Madrid: Ergón; 2007. p. 789–806.

13. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6):1119-1128.e12.

14. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(5):1114–24.

15. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, 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 E Imunol. 2018;2(1):39–82.

16. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(8):1127–34.

17. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):805–12.

18. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1172–7.

19. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):342–7, 347.e1-2.

20. Mendonça RB, Cocco RR, Sarni ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: qual seu valor na prática clínica? Rev Paul Pediatr. 2011;29(3):415–22.

21. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):69-71.e2.

22. Esmaeilzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):747–53.

23. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(1):1–18.

24. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):383–99.

25. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol. 2016;65(4):363–9.

26. Ministério da Saúde (BRA). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

27. Estado de São Paulo. Secretaria de Saúde. Resolução nº. 336, de 27 de novembro de 2011. Diário Oficial da União. 223º ed 28 de novembro de 2007;

28. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol. 2013;62(3):297–307.

29. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111–1126.

30. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. Clin Transl Allergy. 2017;7(1).

30. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S116-125.

31. Couch C, Franxman T, Greenhawt M. The economic effect and outcome of delaying oral food challenges. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2016;116(5):420–4.

32. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. Child Basel Switz. 2018;5(6).

ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Segurança e efetividade do teste de provocação oral na alergia à proteína do leite de vaca em crianças: experiência em hospital universitário

Pesquisador: Ana Laura Mendes Becker Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 95677618.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.932.486

Apresentação do Projeto:

Introdução: A alergia alimentar (AA) é hoje uma das principais manifestações alérgicas presentes na infância, afetando em média 8% das crianças norte-americanas. A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a forma mais comum de alergia alimentar na infância. No Brasil estima-se prevalência de 0,4 a 5,4% no Sistema Único de Saúde e em consultórios privados, respectivamente. O Teste de Provocação Oral (TPO) é o padrão ouro para o diagnóstico da APLV, além de auxiliar a determinação da aquisição de tolerância ao alimento. Como o serviço público estadual de São Paulo fornece gratuitamente fórmulas infantis especiais para crianças com APLV, a acurácia diagnóstica e o manejo adequado desta condição são relevantes para a política de gastos em saúde pública. Objetivos: 1. Avaliar a implantação do Protocolo de TPO desenvolvido pela área de Alergia e Imunologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 2016, com foco na sua efetividade e segurança. 2. Determinar o perfil demográfico e clínico de crianças com hipótese diagnóstica de APLV submetidas ao TPO no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2016 a junho de 2018. 3. Avaliar o impacto econômico da realização dos TPO nos gastos de saúde pública, pela redução do uso indiscriminado de fórmulas lácteas especiais fornecidas pelo estado.Metodologia: Estudo observacional, descritivo, do tipo série de casos. Avaliação de 100 crianças com hipótese de APLV submetidas a TPO tipo aberto para leite in natura ou assado (baked) no Ambulatório de Pediatria do HC-UNICAMP, no período de janeiro de 2016 a junho de 2018. A coleta de dados será realizada

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

pela revisão das fichas padronizadas para o TPO e complementada por análise dos prontuários médicos. A análise econômica será realizada em parceria com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP. Os valores das latas de fórmulas especiais foram obtidos após consulta à Farmácia de Alto Custo da UNICAMP.Resultados esperados: Caracterização da efetividade e segurança do Protocolo de TPO em sua aplicação prática em serviço especializado de alergia alimentar; caracterização clínica e epidemiológica de uma coorte de pacientes com hipótese de alergia alimentar submetidos ao TPO em centro de referência; caracterização das principais utilidades do TPO e do impacto econômico para o serviço de saúde pública devido à redução da prescrição indiscriminada de fórmulas lácteas especiais.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a implantação do Protocolo de TPO desenvolvido pela área de Alergia e Imunologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 2016, com foco na sua efetividade e segurança.

Objetivo Secundário:

• Determinar o perfil demográfico e clínico de crianças com hipótese diagnóstica de APLV submetidas ao TPO no Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP no período de janeiro de 2016 a junho de 2018.

• Avaliar o impacto econômico da realização dos TPO nos gastos de saúde pública, pela redução do uso indiscriminado de fórmulas lácteas especiais fornecidas pelo estado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos previsíveis para a realização da pesquisa, uma vez que serão revistos dados já anotados nos prontuários médicos.

Benefícios:

Não há benefícios previstos para os pacientes participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será realizada pela residente Ana Laura Martins M. M. Becker, pertencente ao programa de Alergia e Imunologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, sob orientação da Profa. Dra. Adriana Gut Lopes Ricetto e co-orientação do Prof. Dr. Marcos Tadeu N da Silva. O projeto descreve que serão revisados 100 prontuários de pacientes com hipótese diagnóstica de Alergia ao Leite de Vaca submetidos a Teste de Provocação Oral no Ambulatório de Pediatria do

Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp no período de janeiro/2016 a junho/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão descritos no projeto. No cronograma, consta o período de análise pelo Cep e orçamento será custeio próprio. Folha de rosto encontra-se adequada. O projeto consta pedido de isenção de TCLE, uma vez que será realizado um estudo retrospectivo dos prontuários médicos. No entanto, este deve ser aplicado aos responsáveis pelos pacientes menores de idade, solicitando permissão para utilização dos dados.

- TCLE_mestrado.pdf 13/09/2018 :

- carta_resposta.pdf 13/09/2018 : Em resposta às solicitações de adequação do projeto pelo CEP, nesta nova versão do trabalho os pesquisadores apresentam o Termo de consentimento Livre e Esclarecido a ser aplicado ao responsável legal pelos pacientes menores de 18 anos participantes da pesquisa que ainda estão em seguimento no Ambulatório de alergia alimentar e, portanto, são passíveis de serem localizados. O termo solicita autorização para o uso dos dados contidos nos prontuários médicos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior Número do Parecer: 2.884.064 de 11 de Setembro de 2018, pesquisador envia um TCLE para apreciação.

TCLE: está bem claro e adequado.

Por ser uma pesquisa retrospectiva, com utilização de informações de prontário, não solicitamos a aplicação de um termo de assentimento para os menores de idade.

Conclusão: projeto aprovado.

Nos relatórios de acompanhamento ou final do estudo, favor elucidar a aplicação do TCLE aos participanrtes ainda em acompanhamento no serviço e a impossibilidade de obtenção do termo de outros.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.
- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo. -Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	13/09/2018		Aceito

Básicas do Projeto	ETO_1176377.pdf	20:35:27		Aceito
Outros	comprovanteResidencia.pdf	13/09/2018 20:34:30	Ana Laura Mendes Becker Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mestrado.pdf	13/09/2018 20:31:34	Ana Laura Mendes Becker Andrade	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	13/09/2018 20:31:27	Ana Laura Mendes Becker Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Mestrado_CORRIGIDO.pdf	13/09/2018 20:29:16	Ana Laura Mendes Becker Andrade	Aceito
Folha de Rosto	20180905135706716.pdf	16/07/2018 13:26:52	Ana Laura Mendes Becker Andrade	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))