



Utilidade do teste de provocação oral aberto no diagnóstico de alergia alimentar

Usefulness of open oral food challenge in food allergy diagnosis

Lorena Bonotto Horvatic¹, Débora Carla Chong-Silva¹, Carlos Antônio Riedi¹,
Herberto José Chong-Neto¹, Nelson Augusto Rosário¹

RESUMO

O objetivo do estudo foi verificar a utilidade do teste de provocação oral (TPO) aberto para alimentos. Foi realizado estudo transversal, com coleta de dados de pacientes com história sugestiva de alergia alimentar que foram avaliados para diagnóstico, ou para verificar a presença de tolerância de alergia alimentar, no período de julho de 2017 a maio de 2018. Os procedimentos foram realizados em ambiente hospitalar. O TPO foi considerado positivo quando os pacientes apresentavam sinais e sintomas de reações alérgicas, e ou quando reproduzia os sinais e sintomas referidos em consulta. Participaram crianças até 5 anos, com suspeita de alergia alimentar que realizaram teste cutâneo alérgico (TCA). Crianças com história de anafilaxia ao alimento e teste cutâneo positivo não participaram. Cinquenta crianças com história de alergia alimentar (AA) foram envolvidas, 36 (72%) meninos, mediana de idade 3,5 anos; 21 não realizaram TPO por terem história de anafilaxia. Os alimentos mais frequentes foram leite de vaca 33 (66%), e ovo 14 (28%). Vinte e nove pacientes foram submetidos a TPO, dos quais 5 TPO foram positivos (TCA positivo em 4 pacientes), e TPO foram negativos em 24 crianças, 9 (37,5%) destas com TCA positivo aos respectivos alimentos ($p = 0,09$). Não houve maior positividade do TCA nos pacientes com TPO positivo comparados a pacientes com TPO negativo, o que reforça a necessidade da provocação oral para o diagnóstico ou verificação da tolerância em pacientes com alergia alimentar. TPO aberto é útil em identificar alérgicos e tolerantes aos alimentos.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, criança, tolerância imunológica.

ABSTRACT

The aim of this study was to examine the usefulness of open oral food challenge (OFC). A cross-sectional study was conducted, and data were retrospectively collected from medical records of patients who underwent OFC for diagnosis of food allergy (FA) or evaluation of food tolerance, from July 2017 to May 2018. Procedures were performed at a hospital setting. OFCs were considered positive when patients showed signs and symptoms of immediate allergic reactions, or when they reproduced the signs and symptoms referred to in consultation. Children aged up to 15 years who underwent a skin prick test (SPT) for a suspected FA were included, while children with history of food anaphylaxis and positive SPT were excluded. Fifty children with history of FA were involved in the study. Thirty-six (72%) were male, and median age was 3.5 years; 21 did not undergo OFC due to history of anaphylaxis. The most frequent foods causing allergy were cow's milk (33/66%) and egg (14/28%). Twenty-nine children underwent OFC. Five OFC results were positive (positive SPT in 4 patients), while 24 children had negative OFC, and 9 of these (37.5%) had positive SPT ($p = 0.09$). SPT positivity was not higher in patients with positive OFC compared to patients with negative OFC. The finding reinforces that OFC is needed for diagnosing or evaluating tolerance in patients with FA. Open OFC is useful for identifying food allergy or tolerance.

Keywords: Food hypersensitivity, child, immune tolerance.

1. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia - Departamento de Pediatria - Curitiba, PR.

Submetido em: 31/07/2018, aceito em: 17/12/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(4):458-62.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180062>

Introdução

Alergia alimentar (AA) é a reação adversa a alimentos que envolve mecanismos imunológicos, sendo mediadas ou não por imunoglobulina E (IgE)¹.

As reações mediadas por IgE ocorrem em minutos até duas horas após a exposição à(s) proteína(s) alergênica(s). Podem ocorrer reações cutâneas (urticária, prurido, angioedema, hiperemia e eritema perioral); reações gastrointestinais (edema e prurido de lábios, língua e palato, náuseas, vômitos, cólica e diarreia imediatos); reações respiratórias (coriza, prurido nasal, espirros, broncoespasmo agudo, tosse e edema de laringe); hiperemia e prurido ocular e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque)^{1,2}.

O teste de provocação oral (TPO), procedimento introduzido na prática clínica em meados dos anos 70, a despeito de todo avanço científico, continua o método mais confiável no diagnóstico da alergia alimentar^{2,3}. Consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessária para resolução dos sintomas clínicos^{2,4}.

Os benefícios do TPO positivo incluem a confirmação do diagnóstico de AA, redução do risco de exposição acidental, diminuição da ansiedade sobre o desconhecido e a validação do esforço do paciente e seus familiares em evitar o alimento. O benefício do TPO negativo é possibilitar a liberação de ingestão do alimento suspeito, com consequente redução do risco nutricional e melhora na qualidade de vida do paciente^{1,4}. (Tabela 1)

Há três tipos de TPO: (a) aberto, quando o alimento é oferecido em sua forma natural, com o conhecimento do paciente, familiares e do avaliador; (b) simples cego, quando o alimento é mascarado, de forma que o paciente não reconheça se está ingerindo o alimento suspeito ou placebo, mas o avaliador conhece o que está sendo administrado; (c) duplo-cego controlado com placebo (DCCP), no qual o alimento testado e placebo são preparados e codificados por uma terceira pessoa não envolvida na avaliação do paciente, reduzindo a influência de ambos, paciente e observador^{2,4}.

O objetivo do estudo foi avaliar a experiência de um serviço em hospital terciário com os testes de provocação oral para alimentos e verificar a utilidade do teste do TPO aberto para alimentos.

Tabela 1

Situações em que o TPO deve ser considerado^{2,9}

- Confirmar ou excluir uma alergia alimentar
- Avaliação periódica da aquisição de tolerância clínica dos casos de alergias alimentares potencialmente transitórias como a do leite de vaca, do ovo, do trigo ou da soja
- Avaliação da tolerância a alimentos envolvidos em possíveis reações cruzadas
- Avaliação da reatividade clínica em pacientes com dieta restritiva a múltiplos alimentos
- Exclusão da possibilidade de reações imediatas em condições crônicas como dermatite atópica e esofagite eosinofílica
- Avaliar o efeito do processamento do alimento em sua tolerabilidade (assados ou cozidos a altas temperaturas)

TPO = teste de provocação oral.

Métodos

Estudo analítico, transversal com revisão dos prontuários de crianças até 15 anos, atendidos no serviço de alergia e imunologia pediátrica do Hospital de Clínicas para diagnóstico ou avaliação de tolerância de alergia alimentar no período entre julho de 2017 a maio de 2018. Crianças com história de anafilaxia ao alimento e teste cutâneo positivo não realizaram TPO.

Foram considerados TPO positivos os que apresentaram sinais e sintomas objetivos e ou reproduziram os referidos em consulta. Os procedimentos foram realizados em ambiente hospitalar conforme o protocolo seguinte: a cada 15 minutos determinada quantidade do alimento era oferecida ao paciente. Por exemplo, TPO com leite de vaca: iniciado com 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 10; 20; 50 e 100 mL. Na realização do TPO com ovo cozido foi oferecido ao paciente a cada 15 minutos 1/8, 1/4, 1/2, 1 e 2 ovos inteiros⁵. Para TPO com os outros alérgenos foram oferecidas quantidades crescentes e não determinadas, pois não há padronização de provocação para cada alimento, principalmente aqueles em que a alergia não é tão frequente. O período de observação entre cada porção do alimento foi de 15 a 30 minutos, e ao final do procedimento o paciente permaneceu em observação por uma hora. Quantidade, volume, intervalos entre cada administração e o período de observação eram registrados e variavam com o risco individual estabelecido previamente.

Foram realizados TPO abertos e DCCP. O DCCP foi realizado quando a história não era consistente e

o resultado do exame não poderia sofrer influência do paciente e do observador.

As variáveis categóricas foram expressas em proporções. Utilizou-se o teste de χ^2 de Fisher para comparação de proporções, sendo considerado teste estatisticamente significativo quando o valor de p foi menor que 0,05. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CAAE: 86738818.1.0000.0096), e todos os pais e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Cinquenta crianças geraram os dados analisados, 36 (72%) meninos e idade mediana de 3,5 anos. O teste cutâneo alérgico (TCA) foi positivo em 21 crianças com história de anafilaxia, e nestas o TPO não foi realizado. Os sintomas referidos pelos pacientes foram anafilaxia, urticária e/ou angioedema, diarreia e/ou vômitos, olheira, laringite e choro excessivo com hipoatividade. (Tabela 2).

Os alimentos relatados por ocasionar reações alérgicas foram leite de vaca (*in natura*/fórmula infantil), ovo, e outros como amendoim, peixe, leguminosas, frutas, chocolate e refrigerantes, podendo haver associação de alimentos. (Tabela 3).

Tabela 2

Características das crianças com história de alergia alimentar

Característica	n = 50 (%)
Sexo masculino	36 (72)
Raça	
Branca	3 (6)
Negra	45 (90)
Parda	2 (4)
Mediana de idade	3,5 anos (4m a 15 anos)

Quadro clínico

Anafilaxia	21 (42)
Urticária/angioedema	25 (50)
Diarreia/vômitos	1 (2)
Outros	3 (6)

Tabela 3

Alimentos suspeitos nas reações alérgicas (n=50)

Alimento	n (%)
Leite de vaca (<i>in natura</i> /fórmula infantil)	33 (66)
Ovo	14 (28)
Outros alimentos	11 (22)

Os TPO foram abertos em 27 pacientes, e DCCP em 2 pacientes. Quatro (13,8%) dos TPO foram realizados para definir tolerância, e 25 (86,2%) para confirmar ou descartar AA.

Das 29 crianças testadas, 5 tiveram TPO positivo (3 para leite de vaca, 1 para peixe e 1 para clara de ovo), confirmando a suspeita clínica nestes pacientes; 4 tinham TCA positivo, e todos com história clínica compatível de alergia alimentar.

Entre as 24 crianças com TPO negativos, 9 pacientes tinham TCA positivo para o alimento suspeito, e destes, 6 já ingeriam os alimentos cozidos/assados, derivados ou alimentos que continham traços do alérgeno. Não houve diferença de positividade ao TCA entre as crianças com TPO positivo ou negativo (Tabela 4)

Tabela 4

Proporção de positividade do TCA nos pacientes que realizaram TPO (n = 29)

	TCA + (n)	TCA – (n)
TPO +	4	1
TPO -	9	15

TPO = teste de provocação oral, TCA = teste cutâneo alérgico. Teste exato de Fisher p = 0,09.

Discussão

O TPO DCCP é o exame considerado padrão ouro para confirmação diagnóstica de alergias alimentares^{1,6}. O método duplo-cego é o mais fidedigno dos testes empregados no diagnóstico de AA. Por esse motivo, é o teste mais indicado para protocolos científicos e quando apenas sintomas subjetivos são esperados. Porém, na prática clínica

diária, sua utilização é limitada pelos custos, recursos humanos envolvidos e pelo tempo necessário para sua realização².

Por ser um procedimento dispendioso, é pouco empregado. Reconhecida a importância da realização do TPO na prática clínica, a forma aberta do teste pode ser uma alternativa ao DCCP, por ser mais rápida, simples e menos onerosa. Recente estudo confirmou que o teste DCCP seria restrito a pesquisas científicas e situações clínicas subjetivas isoladas⁴. O DCCP é o padrão ouro, mas nesse estudo a ampla maioria dos TPO realizados foram abertos, pela facilidade do método em relação ao DCCP. Em dois pacientes foi realizado DCCP, pois havia necessidade de descartar influência do paciente e do observador no resultado do exame.

Entende-se por sintomas subjetivos aqueles que podem ser influenciados por fatores psicológicos, aversão ao alimento, ou ansiedade. Como exemplos: dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômito, mal-estar geral, palpitação, exacerbação de prurido cutâneo (no caso de dermatite atópica), prurido labial, prurido em orofaringe, queimação na língua, sensação de aperto na garganta, dificuldade em engolir e outros sintomas, como sonolência e irritabilidade⁶⁻⁸. Neste estudo tivemos relatos de sintomas subjetivos com choro excessivo seguido de hipoatividade em um paciente, e aparecimento de olheira em outro após ingestão do alimento suspeito. Apesar de serem sintomas subjetivos, realizamos TPO aberto e conseguimos afastar o diagnóstico de alergia alimentar, sem a necessidade de progredir ao duplo-cego.

O TPO simples-cego pode ser feito com ou sem placebo, na dependência do protocolo adotado⁴. De qualquer forma, os critérios para o mascaramento são os mesmos adotados para o duplo-cego controlado por placebo, ou seja, a preparação deve mascarar o sabor, o odor, a aparência e a consistência do alimento testado e, se houver placebo, este deve ser indistinguível do alimento testado. A elaboração de tais preparações é um desafio para os nutricionistas¹. Como o TPO simples-cego possui as mesmas dificuldades do DCCP, o último é preferível por afastar a influência por parte do observador^{2,3}. Em dois testes DCCP com leite de vaca o mascaramento foi conseguido com aveia em flocos finos acrescentada à fórmula de leite em pó integral, e misturados a uma fruta da preferência do paciente.

O TPO aberto é eficiente, de menor custo que o DCCP, e confirma o diagnóstico em um terço das

suspeitas de AA. Tendo em vista a maior praticidade, comparativamente ao DCCP, considera-se que o TPO aberto pode ser a primeira opção quando há necessidade de realização do teste de provocação⁴. Com isso, a maioria dos testes realizados no serviço foi aberto (93,1%).

O local para a realização do TPO deve estar equipado adequadamente para o tratamento de emergência⁷. Em pacientes sem história de reações graves, não há necessidade de internação em unidade hospitalar. Nesses casos, o TPO pode ser realizado em ambulatório ou consultório, desde que o ambiente seja seguro (disponibilidade de materiais e equipamentos para atendimento de emergência), livre do contato com pacientes portadores de doenças infecciosas, limpo, confortável e apropriado para permanência do paciente por longo período. Médicos e enfermeiros bem treinados devem acompanhar o paciente durante todo o teste^{1,6}. Apesar de recomendações mais flexíveis, optamos por realizar os procedimentos em ambiente hospitalar, pois a maioria das histórias clínicas era coerente e compatível com AA, assim como não realizamos TPO em crianças com história de anafilaxia e sensibilização alérgica confirmada por TCA com o alimento.

Em protocolos científicos, independentemente do alimento escolhido, deve-se padronizar a qualidade e a quantidade de proteína que está sendo oferecida para permitir a comparação dos resultados com o mesmo rigor metodológico⁸.

Alguns estudos sugerem que a dose inicial seja menor do que a necessária para deflagrar sintomas na criança, de acordo com o referido pelos responsáveis. Outros especificam que o volume inicial deve ser de 0,1 ou 1 mL^{1,2,6,9}. As doses são aumentadas e progressivamente dobradas^{1,2,6,10} ou seguindo uma escala logarítmica (1, 3, 10, 30, 100 mL)^{2,3,11}. O tempo de intervalo entre as doses varia de 10 a 60 minutos. O paciente deve permanecer sob observação médica após a administração da última dose de alimento. Esse período costuma variar de 1 a 2 horas⁶. Período de observação maior, para permitir a resolução dos sintomas, deve ser disponibilizado antes da oferta da dose subsequente^{2,4}. TPO com sintomas subjetivos podem ser considerados positivos se as manifestações ocorrerem após 3 doses do alimento testado e não se reproduzirem com placebo^{2,4}. Neste estudo, realizamos TPO com leite de vaca e ovo cozido (os alimentos mais comuns no estudo) padronizado e de fácil reprodutibilidade, aumentando a confiabilidade dos achados.

São considerados sintomas objetivos na interpretação dos exames: urticária generalizada, eritema, palidez, angioedema, tosse e/ou sibilância, estridor laríngeo, alteração da voz, coriza, espirros repetitivos, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, diminuição da pressão arterial em 20% do nível tensional basal, aumento da frequência cardíaca em 20% (que também pode ocorrer devido à ansiedade), colapso e anafilaxia. O aparecimento e persistência destes sintomas classificam o TPO como positivo, portanto, justificam a interrupção do exame e o uso de medicamentos².

No presente estudo, no grupo com TPO positivo houve concordância entre os sintomas previamente referidos na história clínica e os apresentados na ocasião do teste; 5 pacientes tinham história clínica compatível de alergia alimentar com TPO positivo, e destes, 4 apresentavam TCA positivo. Esse dado sugere que a anamnese detalhada pode ajudar a equipe a prever quais reações esperar durante a provocação, e identificar os pacientes com maior chance de reações graves. Nestes pacientes, foi mantida ou instituída a exclusão do alimento em análise e programado acompanhamento clínico. Entre os pacientes com TPO positivo que apresentaram manifestações clínicas durante o exame, nenhum evoluiu para reações graves, e houve controle dos sintomas com a administração oral de anti-histamínicos, sem necessidade do emprego de adrenalina.

Em casos de sintomas considerados subjetivos ou não observáveis (relatos dos pacientes) como, por exemplo, prurido sem lesão de pele aparente, dor abdominal, náusea, disfagia, sensação de obstrução respiratória, dispneia, alterações do comportamento, prostração e cefaleia, não se justifica a interrupção do procedimento².

Testes cutâneos alérgicos positivos ao alimento foram observados em pacientes com TPO negativos. Dietas de exclusão não devem ser instituídas ou mantidas somente a partir do resultado positivo de IgE específica *in vivo* ou *in vitro*, que pode representar apenas sensibilização ao alimento, mas não reatividade clínica ao referido alimento. Nos 6 pacientes que já ingeriam alimentos cozidos sem sintomas optou-se por realizar o TPO mesmo com história clínica anterior compatível de alergia após ingestão do alimento *in natura* e com TCA positivo, pois há dados que confirmam que a ingestão de alimentos cozidos podem contribuir para acelerar a aquisição de tolerância ao alimento *in natura*¹². Para estes pacientes, a conduta

foi manter a oferta de alimentos cozidos/assados e/ou derivados.

Não houve maior positividade do TCA nos pacientes com TPO positivo em relação aos pacientes com TPO negativo, isso provavelmente ocorreu pela amostra pequena de crianças envolvidas na pesquisa. No entanto, o fato de não encontrar diferença de positividade no teste cutâneo em relação a positividade do TPO, reforça a necessidade de realização da provocação oral para o diagnóstico ou verificação de tolerância em pacientes com alergia alimentar. O TPO aberto é útil para identificar crianças alérgicas ou tolerantes aos alimentos, independente do resultado do TCA.

Referências

1. Mendonça RB, Franco JM, Cocco RR, Souza FIS, Oliveira LCL, Sarni RO, et al. Open food challenge the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol.* 2012;40:25-30.
2. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2:39-82.
3. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Methods in Allergy/Immunology: Food Challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:69-71.
4. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactions to food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:S365-S383.
5. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA Food Challenge Protocols. 2011. Disponível em: http://allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_food_allergy_challenge_protocols_Sept_2011.pdf. Acessado em: 10/07/2018.
6. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy.* 2010;65:2-6.
7. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016-25.
8. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med.* 2017;377:1168-76.
9. Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2012;35:203-33.
10. Sole D, Jacob CMA, Pastorino AC, Porto NA, Burns DA, Sarinho ESC, et al. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25:311-6.
11. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciênc Biol Saúde.* 2008;29:189-200.
12. Rosa S, Ribeiro F, Pinto PL. Ingestão dos alimentos cozidos na alergia alimentar ao leite de vaca e ao ovo. *Rev Port Imunoalergologia.* 2016;24:9-24.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Lorena Bonotto Horvatic
E-mail: lorenahorvatic@hotmail.com