



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**BÁRBARA CARVALHO DANTAS
DANIEL FONSÊCA DE MIRANDA
LOIANNE PEREIRA ARARUNA**

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA**

Cajazeiras-PB

2014

**BÁRBARA CARVALHO DANTAS
DANIEL FONSÊCA DE MIRANDA
LOIANNE PEREIRA ARARUNA**

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Campina Grande, como
requisito parcial obrigatório à obtenção de título de
Médico.

Orientadora: Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte
de Farias (UACV/CFP/UFCG)

Cajazeiras-PB

2014

BÁRBARA CARVALHO DANTAS
DANIEL FONSÊCA DE MIRANDA
LOIANNE PEREIRA ARARUNA

**TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL NO DIAGNÓSTICO DE ALERGIA À
PROTEÍNA DO LEITE DE VACA EM CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Campina Grande, como
requisito parcial obrigatório à obtenção de título de
Médico.

Orientadora: Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte
de Farias (UACV/CFP/UFCG)

Aprovado em 02 de dezembro de 2014

BANCA EXAMINADORA

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Orientadora

Eliane de Sousa Leite

Profa. Ms. Eliane de Sousa Leite
Unidade Acadêmica de Enfermagem/CFP/UFCG
Examinadora

Gerlane Cristine Bertino Veras

Profa. Esp. Gerlane Cristine Bertino Veras
Unidade Acadêmica da Escola Técnica de Saúde de Cajazeiras/CFP/UFCG
Examinadora

Cajazeiras-PB
2014

AGRADECIMENTOS

À Deus, por nos ter permitido chegar até aqui e realizar o sonho de ser médico.

Às nossas famílias, por sempre nos apoiar nas decisões mais difíceis e por acreditar que somos capazes de transpor os mais difíceis obstáculos.

À professora doutora Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias, por tornar a ilusão de concluir este trabalho uma realidade.

Às profas. Eliane de Sousa Leite e Gerlane Cristinne Bertino Vêras, pelas contribuições e sugestões a essa pesquisa.

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096
Cajazeiras - Paraíba

D192t Dantas, Bárbara Carvalho

Teste de provocação oral no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca em crianças: uma revisão integrativa. / Bárbara Carvalho Dantas, Daniel Fonsêca de Miranda, Loianne Pereira Araruna. Cajazeiras, 2014.

47f. : il.

Bibliografia.

Orientador (a): Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias.
Monografia (Graduação) - UFCG/CFP

1. Alergia. 2. Hipersensibilidade alimentar. 3. Alergia – leite de vaca. 4. Criança - alergia. 5. Alergia – diagnóstico. I. Miranda, Daniel Fonsêca de. II. Araruna, Loianne Pereira. III. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. IV. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU –612.017:616.053.2

DANTAS, B. C; MIRANDA, D. F; ARARUNA, L. P. **Teste de provocação oral no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca em crianças: revisão integrativa.** 2014. 47f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2014.

RESUMO

A alergia a proteína do leite de vaca (APLV) é considerada a alergia alimentar mais prevalente em crianças, desenvolvendo-se, geralmente, durante os três primeiros anos de vida e pode ocasionar alterações gastrointestinais, respiratórias e cutâneas. Dentre os métodos diagnósticos utilizados, destaca-se o teste de provocação oral. Porém, pouco utilizado na prática clínica. O objetivo deste trabalho foi entender qual a importância do teste de provocação oral (TPO) na confirmação diagnóstica de APLV em crianças. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa, de estudos dos dez últimos anos, contendo seis artigos de relevância, relacionados ao tema e que utilizaram e descreveram o TPO em crianças com suspeita de APLV. Após análise crítica dos artigos, percebemos a importância do TPO para confirmar o diagnóstico, evitando dietas de exclusão prolongadas, riscos nutricionais e gastos desnecessários. Nota-se também que o teste oral com leite pode ser adotado como padrão-ouro e utilizado como base comparativa para estudos que tem como objetivo o avanço do diagnóstico molecular, determinando as especificidades e sensibilidades de tais testes. Por fim, o teste pode ser utilizado com outros alimentos em estudos inovadores para determinar a tolerância a alimentos lácteos, possibilitando incluí-los na alimentação desses pacientes durante a dieta de exclusão.

Palavras-chave: Alergia. Hipersensibilidade alimentar. Leite de vaca. Criança. Diagnóstico.

DANTAS, B. C; MIRANDA, D. F; ARARUNA, L. P. **Oral challenge in diagnosis of allergy to cow's milk protein in children**: integrative review. 47f. 2014. Final Paper (Undergraduate Course in Medicine) – Federal University of Campina Grande, Cajazeiras, 2014.

ABSTRACT

The cow's milk allergy (CMA) is considered the most prevalent food allergy in children, developing usually during the three first years of life and It may produce gastrointestinal, respiratory and skin injury. Among the diagnostic methods, highlights the oral provocation test, considered the gold standard, but It is few used in clinical practice. The objective of this study was to understand what is the real importance of oral provocation test (OPT) to confirm the diagnosis of CMA in children. To this end, an integrative review was performed with studies of the last ten years, with six articles of great importance related to the topic and that used and described the TPO in children with suspected of CMA. After critical analysis of the works, we realize the importance of TPO to confirm the diagnosis in order to avoid prolonged exclusion diets, nutritional risk and unnecessary expense. The oral challenge with cow's milk may be adopted as a gold-standard and used as the basis for comparative studies, aimed at advances in molecular diagnosis, determining specificity and sensitivity of them. Finally, the test can be used with other food in innovative studies to determine the tolerance to milk, in order to include them in the diet of these patients during the elimination diet foods.

Keywords: Allergy. Food hypersensitivity. Cow milk. Children. Diagnosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Tipos de Hipersensibilidade Alimentar	10
2.2 Quadro Clínico da APLV	12
2.3 Prevenção da APLV	12
2.4 Diagnóstico da APLV	15
2.4.1 Teste de Restrição Alimentar	15
2.4.2 Avaliação laboratorial da APLV	15
2.4.3 Teste de Provocação Oral	16
2.4.4 Conduta diagnóstica da APLV em lactentes	18
2.5 Prática Baseada em Evidências - PBE	18
3 MÉTODO	19
3.1 Tipo de estudo	19
3.2 Critérios para a realização da revisão integrativa	19
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1 Especificidades sobre os artigos analisados	22
4.2 Evidências encontradas acerca da utilização do TPO nos estudos avaliados	22
4.3 Síntese do conhecimento acerca da importância do teste de provocação oral no diagnóstico da APLV	31
REFERÊNCIAS	33
ANEXO	37
APÊNDICE 1	39
APÊNDICE 2	40

1 INTRODUÇÃO

As alergias alimentares são reações de hipersensibilidades iniciadas por um mecanismo imune, na presença de um antígeno alimentar, podendo ser desencadeadas por uma única proteína. Os alimentos mais relacionados às alergias alimentares na América do Norte são o leite de vaca, ovo, amendoim, crustáceos, trigo e soja, respectivamente. (ORSI et al., 2009).

A introdução precoce do leite de vaca na dieta, em substituição inadequada ao leite materno, contribui substancialmente para que a alergia a proteína do leite de vaca (APLV) seja considerada a alergia alimentar mais prevalente em crianças (VERA; RAMÍREZ, 2013), desenvolvendo-se, geralmente, durante os três primeiros anos de vida (SANCHEZ-GARCÍA et al., 2012).

A alergia à proteína do leite também afeta crianças maiores. Porém, quanto maior a idade, menor a incidência e maior a chance de resolução. Cerca de 50% das crianças têm resolução da APLV com um ano de idade e, ao quinto ano, esse percentual varia de 80-90% (CAFFARELLI et al., 2010).

Apesar de os sintomas sugestivos de APLV serem encontrados em 5 a 15% das crianças (DAMBACHER et al., 2013), cinco estudos europeus comprovam que a prevalência na infância variou de 1,9% em um estudo finlandês a 4,9% em uma pesquisa na Noruega (FIOCCHI et al., 2010). No Brasil, existem poucas informações sobre a prevalência da APLV, porém em uma análise de novos casos, obteve-se uma prevalência aproximada de 5,4% (VIEIRA et al., 2010).

Estima-se que o relato dos parentes seja quatro vezes maior que o real diagnóstico. Este fato aumenta a importância de dar o diagnóstico preciso e orientar os familiares adequadamente, pois uma dieta de exclusão inadequada pode acarretar prejuízos nutricionais e de desenvolvimento na criança (CAFFARELLI et al., 2010).

A variedade de dados epidemiológicos pode ser explicada pela observação de diversos sintomas gastrointestinais, respiratórios e cutâneos, comuns a outras alergias alimentares, e pela não padronização de métodos diagnósticos, gerando falsos positivos (FIOCCHI et al., 2010).

O teste de sensibilidade oral, atualmente, é considerado teste padrão-ouro por diversos autores (FIOCCHI et al., 2011), mas devido ao risco de anafilaxia, outros métodos como: o teste cutâneo, a dosagem de anticorpos IgE específicos e a dosagem de enzimas de

degradação da proteína do leite, ganharam espaço no diagnóstico de APLV (BELLINI et al., 2011).

A escolha do tema foi definida pelos autores por considerarem o assunto relevante e perceberem, durante o período do internato, dificuldades por parte dos profissionais da saúde quanto ao manejo diagnóstico de um quadro suspeito de alergia à proteína do leite de vaca. Outra problemática existente são situações em que os pais submetem seus filhos às dietas extremas, sem adequada orientação profissional e sem realizar o teste de provocação oral, por suporem que os mesmos apresentam a referida alergia.

Trata-se, portanto, de uma revisão integrativa, de artigos publicados nos últimos dez anos, sobre o manejo diagnóstico de APLV em crianças, buscando entendimento para a seguinte questão: qual a importância do teste de provocação oral na confirmação diagnóstica de APLV em crianças?

Devido à escassez de estudos brasileiros sobre o assunto e a necessidade epidemiológica ressaltada, este trabalho tem como objetivo avaliar a importância do principal método diagnóstico preconizado para APLV, o Teste de Provocação Oral.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tipos de hipersensibilidades alimentar

A Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia afirma que as hipersensibilidades alimentares podem ser mediadas pela imunoglobulina IgE ou não (SOLÉ et al., 2012). As reações geradas pela proteína do leite de vaca podem ser classificadas em alergia, quando envolvem o sistema imune, mediadas ou não por IgE, ou intolerância ao leite de vaca, quando não há resposta imunológica, sendo associada à deficiência de enzimas específicas, geralmente a beta-galactosidase ou lactase, esta última mais conhecida como intolerância à lactose (FIOCCHI et al., 2010).

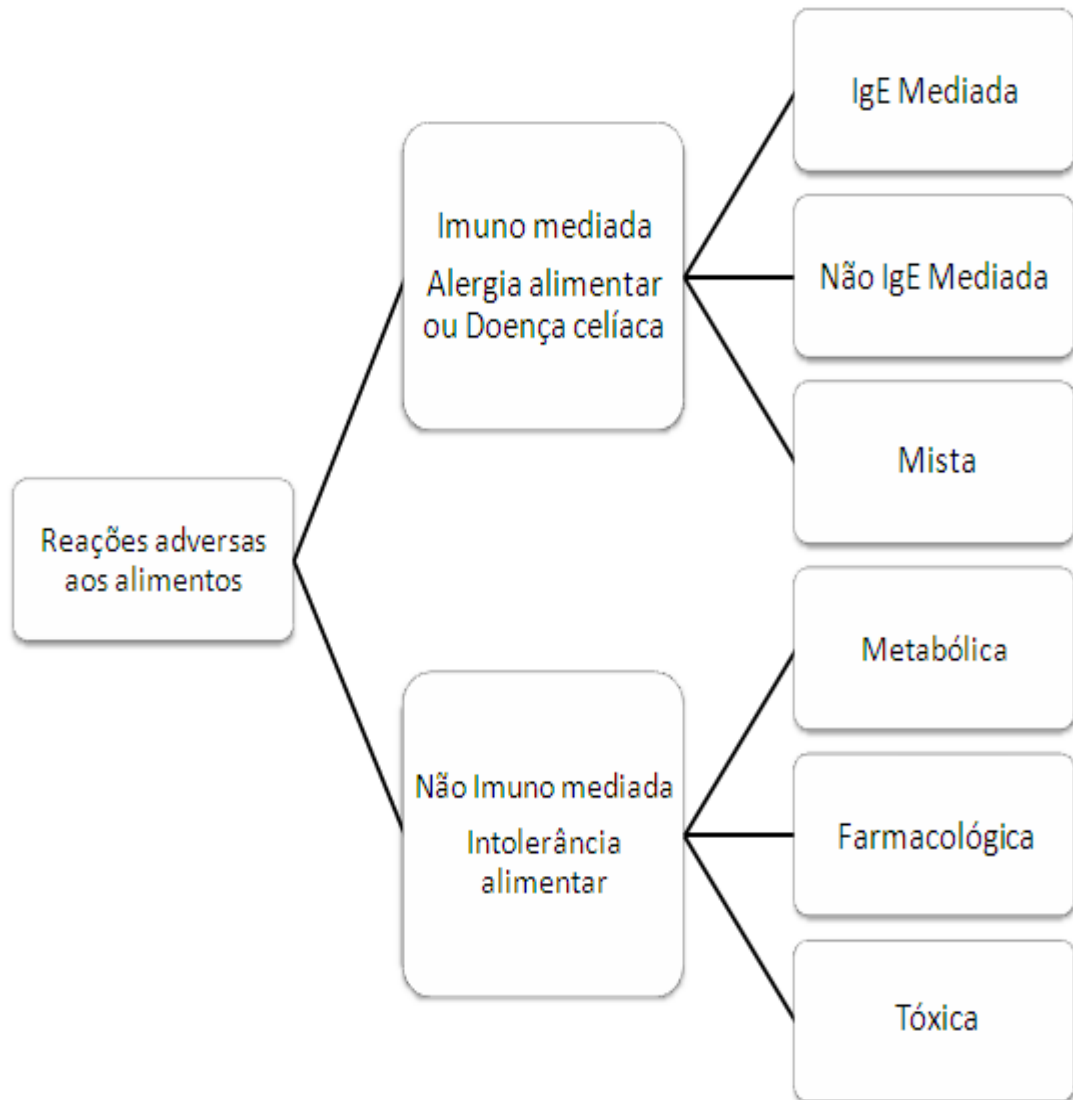
As reações de hipersensibilidades podem ser IgE mediadas, mediada por células e mistas. As reações IgE mediadas tendem a apresentar sintomatologia imediata, de minutos à duas horas após contato com o alérgeno. As mistas ou mediadas por células geralmente apresentam reações tardias, após duas horas a uma semana do contato (KOLETZKO et al., 2012). Na figura 1 é apresentada a classificação das alergias alimentares.

Nas alergias imunomediadas por IgE, ocorre que indivíduos predispostos geneticamente, após o contato com o alérgeno, apresentam sensibilização e produção de IgE específicas, liberando mediadores químicos pró-inflamatórios que geram os sintomas alérgicos (SANCHEZ-GARCÍA et al., 2012).

Especificamente, as proteínas do leite de vaca podem gerar reações imunomediadas em crianças predispostas. Dentre as principais proteínas do soro do leite, a caseína é encontrada em maior quantidade, sendo 80%, e os principais alérgenos encontrados são a α -lactoalbumina e β -lactoglobulina (SOLÉ et al., 2012). Além disso, a caseína e outras proteínas presentes no leite de vaca podem ser encontradas no leite de outros mamíferos, como cabras e ovelhas (FIOCCHI et al., 2010).

Por outro lado, as alergias alimentares não mediadas por IgE culminam, após exposição ao alérgeno, em sintomas tardios, geralmente gastrointestinais, sendo que, de acordo com a Sociedade Brasileira de Imunopatologia, o mecanismo ainda não está claramente estabelecido, mas reconhece que há participação de linfócitos T e eosinófilos. Há ainda a forma mista de alergia alimentar, na qual existe envolvimento de imunoglobulina IgE, linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias mediando as reações de hipersensibilidade (SOLÉ et al., 2012).

Figura1 – Classificação das alergias alimentares.



Fonte: SOLÉ et al., 2012 (p.204).

Assim sendo, em crianças com APLV mediada por IgE, os sintomas alérgicos aparecem mais rápido e o risco de anafilaxia, embora pequeno, existe e deve ser tratado rapidamente (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

O quadro 2 apresenta as manifestações clínicas de alergias alimentares classificadas por mecanismo imunopatológico: mediadas por IgE, mistas e não mediadas por IgE.

Quadro 2 – Manifestações clínicas de alergias alimentares classificadas por mecanismo imunopatológico.

Mecanismo imunológico	Síndromes	Manifestações clínicas
Mediado por IgE	-Urticária ou Angioedema -Rinoconjuntivite ou Asma -Anafilaxia -Alergia oral	-Desencadeada por contato direto -Desencadeada por inalação -Rapidamente progressiva -Prurido e edema perioral
Mistos	-Dermatite atópica - Esofagite -Gastroenteropatia eosinofílica -Asma	-Associada a alergia alimentar em 30 a 40% -Sintomas variam com o grau de inflamação e o local -Em reações sistêmicas
Mediado por células	-Coloproctite alérgica -Enterocolite induzida por proteína -Hemossiderose pulmonar	-Fezes com muco e sangue, sem comprometimento do estado nutricional -Crônica: vômitos, diarreia e restrição do crescimento - Aguda: vômitos, diarreia e desidratação. - Anemia, pneumonias e infiltrados pulmonares

Fonte: SOLÉ et al., 2012 (p.208).

2.2 Quadro Clínico da APLV

O primeiro passo do diagnóstico da APLV é associar a suspeição clínica com história dos sintomas. Por ser a primeira proteína heteróloga administrada, diferentemente da maioria das alergias alimentares, a APLV ocorre em fases mais precoces da vida. Desta forma, a variedade de sintomas inespecíficos, apresentados pelos pacientes, gera confusão no diagnóstico (LINS et al., 2010).

A Organização Mundial de Alergia afirma que os principais pontos a serem observados na anamnese são: idade de início, natureza dos sintomas, frequência de sua manifestação, tempo entre a ingestão e o aparecimento dos sintomas, quantidade de leite necessária para provocar sintomas, reprodutibilidade da reação, intervalo de tempo desde a última reação, se houve apresentação precoce do leite de vaca e o efeito de dietas de restrição da proteína do leite (FIOCCHI et al., 2010).

Além disso, devem ser questionados alguns fatores de risco associados à APLV, como: ingestão de leite de vaca na primeira semana de vida; história de outras atopias (asma, rinite e dermatite atópica, entre outras) no paciente ou em familiares de primeiro grau; nascimento por cesariana; mãe fumante e/ou ≥ 30 anos no nascimento (VERA; RAMÍREZ, 2013). Por outro lado, no exame físico, devem ser pesquisados sinais de reação alérgica e índices de avaliação do crescimento e desenvolvimento (FIOCCHI et al., 2010).

Juntamente com a história pregressa e familiar, a base diagnóstica da APLV está na história clínica do paciente. De acordo com estudo brasileiro, os sintomas clínicos relatados variam entre: diarreia ou constipação, vômitos ou regurgitação, distensão abdominal, sangue nas fezes, hematêmese, irritabilidade, cólica ou dor abdominal, dermatite atópica, manifestações urticariformes, edema de face, sibilância e rinite (CORREA et al., 2010).

Alguns sintomas relatados, de acordo com a faixa etária, estão expostos no quadro 1. Em lactentes as reações são predominantemente não-IgE mediadas, como dermatite atópica, vômitos, diarreia e perda de sangue nas fezes. Em crianças maiores, há um predomínio de reações não-IgE mediadas ou mistas (VIEIRA et al., 2010).

O acometimento de mais de dois sistemas aumenta a probabilidade de APLV, assim como a presença simultânea de outros sinais de atopia, tais como eczema, sibilância e asma; porém, não podem ser usados como provas diagnósticas e devem ser tratados separadamente. Alguns estudos estimam que metade das crianças com APLV tem eczema atópico e 25-50% têm algum comprometimento gastrointestinal. A sensibilização ocorrida através do leite materno geralmente tem como manifestação primária exacerbação de eczema atópico e/ou proctocolite alérgica (KOLETZKO et al., 2012).

A partir dos dados colhidos na anamnese e exame físico o profissional de saúde poderá descartar ou não a possibilidade de um diagnóstico de APLV. Se há possibilidade de APLV, prossegue-se o teste de restrição alimentar para a proteína do leite.

Quadro 1 - Sintomas e sinais relatados na APLV.

Sistemas	Lactentes e crianças	Crianças mais velhas	Reações imediatas
Gastrointestinal	Cólica, RGE, proctocolite, vômitos, diarreia + perda intestinal de proteína ou sangue, hiperemia perianal, sangue oculto nas fezes, déficit de crescimento, anemia por deficiência de ferro, anorexia, recusa alimentar.	Constipação crônica, disfagia, regurgitação, dispepsia, esofagite eosinofílica, náuseas, vômitos, anorexia, saciedade precoce, diarreia com perda intestinal de proteína ou sangue, dor abdominal, perda de sangue oculto, anemia por deficiência de ferro.	Vômitos (não frequente)
Respiratório	Coriza, chiado, tosse crônica (não relacionado a infecções)	Coriza, chiado, tosse crônica	Chiado ou estridor, dificuldade respiratória
Dermatológico	Urticária (não relacionado à infecção, consumo de drogas ou outras causas), eczema atópico, angioedema (lábios ou pálpebras)	Urticária (não relacionado à infecção, consumo de drogas ou outras causas), eczema atópico, angioedema (lábios ou pálpebras)	Urticária e angioedema
Gerais	Anafilaxia, sintomas semelhantes ao choque com acidose metabólica grave, vômitos e diarreia (FPIES)	Anafilaxia	Anafilaxia FPIES

FPIES – Síndrome Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar. RGE – Refluxo Gastro-Esofágico

Fonte: KOLETZKO et al., 2012, p.03 (traduzido).

2.3 Prevenção da APLV

Para uma adequada prevenção às alergias alimentares, devem ser observados diversos fatores, dentre eles: o incentivo ao parto vaginal e ao aleitamento materno exclusivo até os seis primeiros meses de vida; o estímulo a uma alimentação complementar nutricionalmente variada e saudável em crianças maiores; e a contra-indicação do tabagismo, são as principais recomendações (SOLÉ et al., 2012).

2.4 Diagnóstico da APLV

2.4.1 Teste de Restrição Alimentar

Para o teste de restrição alimentar devem ser evitados o leite e seus derivados. Em caso de não haver melhora dos sintomas, provavelmente o leite não era o causador da reação alérgica ou a restrição alimentar não foi feita adequadamente (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

Em caso de haver melhora dos sintomas, testes de identificação do mecanismo imunopatológico devem ser realizados antes do teste de provocação oral, que será descrito no item 2.5, a fim de avaliar a possibilidade de anafilaxia e o grau de reação alérgica esperado (SOLÉ et al., 2012).

Após a dieta de exclusão de leite e derivados, os sintomas imediatos podem demorar de três a cinco dias para desaparecerem, e respostas tardias, como sangramento fecal e piora do eczema, de uma a três semanas. Pacientes com sintomas como déficit de crescimento e diarreia crônica podem levar de duas a quatro semanas para se obter uma melhora clínica, após a exclusão (VIEIRA et al., 2010).

2.4.2 Avaliação laboratorial da APLV

Para identificar o mecanismo imunopatológico, dois testes mais usados: o de quantificação de IgE específico para caseína, α -lactoalbumina e β -lactoglobulina e o teste de provocação cutâneo, também chamado *Prick-test* (FIOCCHI et al., 2010).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, o teste de quantificação de IgE específica para o leite de vaca apresenta informações importantes. Altos níveis de IgE para caseína estão relacionados a um quadro clínico mais persistente. Porém, altos valores de IgE para proteínas do soro estão associados a uma sintomatologia mais leve e curta (SOLÉ et al., 2012).

Para a Sociedade de Pediatria Clínica da América do Norte, níveis de IgE específica para o leite de vaca acima de 5kU/L em crianças menores de dois anos, apresentam valor preditivo positivo de 95% para alergia (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

O *Prick-test*, por sua vez, é um teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, que pode ser feito em crianças de todas as faixas etárias, mas pode apresentar valores de corte menores, em crianças abaixo de dois anos. Admite-se que, quanto maior o diâmetro da pápula formada,

mais graves serão as reações apresentadas em um teste de provocação oral, que será comentado mais à frente. (SOLÉ et al., 2012). Uma pápula maior do que 6 mm, em crianças menores de dois anos, ou maior que 8 mm, em crianças maiores, tem valor preditivo positivo de 95% (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

Contudo, entende-se que a positividade do pricktest e/ou IgE sérica específica não se traduz no diagnóstico, pois, apesar de níveis elevados desta imunoglobulina se correlacionarem com a APLV, mais de 50% das crianças sensibilizadas não têm alergias alimentares (KNEEPKENS; MEIJER, 2009).

Nos casos de alterações gastrointestinais ou dermatite atópica, considerados não mediados por IgE, os testes de mecanismo imunopatológicos não estão indicados. Nestes casos, o diagnóstico é baseado no quadro clínico e biópsia com a presença de, no mínimo, 15 eosinófilos por campo, após terapia com medicamentos contra refluxo gastroesofágico, e o desaparecimento de eosinófilos após dieta restritiva (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

2.4.3 Teste de Provocação Oral

Geralmente, após duas semanas da exclusão do alérgeno, tempo estimado para o paciente não apresentar mais os sintomas, pode-se realizar o teste de provocação oral para confirmar o diagnóstico. Esse tempo irá depender da melhora da sintomatologia do paciente. Reações imediatas se resolvem mais rapidamente, de 3 a 5 dias; reações tardias, como piora do eczema e sangramento retal de 1 a 2 semanas. Aqueles com diarreia crônica e déficit de crescimento podem levar até quatro semanas ou mais para resolução do quadro. O teste pode ser aberto, simples ou duplo-cego (KOLETZKO et al., 2012).

O Teste de Provocação Oral (TPO) é considerado o melhor método para confirmar o diagnóstico de APLV e para avaliar a tolerância à proteína do leite de vaca. O padrão ouro de realização desse teste, considerado por muitos autores é a prova comparativa do duplo-cego versus o controle (DBCPFC). Nos testes abertos tanto os pais quanto os profissionais que aplicam o teste sabem que está sendo administrada proteína do leite de vaca e a quantidade específica. O teste-duplo cego é realizado de maneira a subtrair essa informação de ambos os grupos, ofertando o placebo e o verum em dias alternados. Cerca de 25-75% dos testes abertos não são confirmados após o DBCPFC, mostrando a superioridade do último (KNEEPKENS; MEIJER, 2009).

O DBCPFC é um excelente método, pois pode reduzir o número de repostas falsamente positivas; porém, por ser de alto custo, difícil de realizar e demandar muito tempo para ser realizado, ele é pouco utilizado na prática clínica (KOLETZKO et al., 2012).

O teste mais recomendado para a prática clínica é o método simples cego, no qual o alimento é mascarado de forma que somente o médico saiba qual a substância será ingerida pela criança. Durante o TPO, a criança irá ingerir doses crescentes do alimento, devendo ser avaliados e documentados os sinais e sintomas apresentados, bem como o tempo e a quantidade necessários para deflagrar os sintomas (SOLÉ et al., 2012).

De acordo com a Organização Mundial de alergia e Imunopatologia, o TPO está indicado quando: necessidade de confirmação da suspeita de APLV, após reações agudas; para avaliação periódica da aquisição de tolerância; avaliação da reatividade clínica em pacientes com dieta restritiva a múltiplos alimentos; exclusão da possibilidade de reações imediatas ao leite de vaca; e avaliação da reatividade clínica ao leite de vaca em alimentos processados (FIOCCHI et al., 2010). Os esquemas propostos pela Sociedade Brasileira de alergia e imunopatologia encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Esquemas de doses propostas para Teste de Provocação Oral.

Doses	Intervalo entre as doses (minutos)
Dobrar ou seguir a escala: 1, 3, 10, 30, 100 mL	15 a 60 minutos
Gotas nos lábios: 1, 3, 10, 30, 50, 100 mL ou 1, 4, 10, 15, 20, 20, 25, 25 mL ou 5, 10, 15, 20, 25, 25 mL	15 a 30 minutos

Fonte: SOLÉ et al., 2012 (p.210).

Após a realização do teste, o paciente deve permanecer no ambulatório do hospital, por duas horas, em observação. Se o resultado for positivo, o paciente deve ficar em observação por quatro horas (KNEEPKENS; MEIJER, 2009). Na semana seguinte, o médico deverá ser informado de qualquer sintoma apresentado, devendo o paciente retornar ao ambulatório para ser reavaliado e tratado. O diagnóstico através do TPO será definido, após três a sete dias (SOLÉ et al., 2012).

Em pacientes com história clínica clara de anafilaxia, reações imediatas de pele, como angioedema e urticária, estridor ou sibilos, após duas horas da ingestão de produtos lácteos e

com positividade IgE, pode-se confirmar o diagnóstico suprimindo o teste oral (KOLETZKO et al., 2012).

2.4.4 Conduta diagnóstica da APLV em lactentes

Em lactentes com aleitamento materno exclusivo, deve-se retirar leite de vaca e seus derivados da dieta da mãe, e observar por duas semanas. Se houver melhora deve-se retomar a dieta anterior e observar. Tendo recorrência dos sintomas, confirma-se o diagnóstico e a mãe deve ser orientada a fazer dieta de exclusão da proteína do leite de vaca, com acompanhamento e orientação nutricional profissional. Recomenda-se doses de reposição de cálcio para elas, 1000g/dia. Não havendo qualquer reação, exclui-se o diagnóstico. Se após quatro semanas não houver melhora, após a restrição dietética, deve-se excluir a APLV e procurar outros diagnósticos (ORSI et al., 2009).

2.5 Prática Baseada em Evidências - PBE

A prática baseada em evidências engloba a prática clínica e a avaliação criteriosa da literatura, a fim de chegar a resultados baseados em evidências científicas. As pesquisas científicas de melhor qualidade vêm ganhando espaço no campo científico que antes eram dominados pelas teorias fisiopatológicas (EL DIB, 2007).

O conhecimento da PBE proporciona aos profissionais de saúde tomar suas condutas clínicas baseados em estudos científicos, dando-lhes maior respaldo e segurança sobre suas decisões no manejo dos pacientes. Com a atuação profissional nas diversas áreas da saúde, ocorre a geração de novos conhecimentos, muitas vezes motivadas pelo avanço tecnológico, os quais precisam ser comprovadas cientificamente, por meio de estudos que levem em consideração a prática clínica e a análise criteriosa da literatura, a fim de promover qualidade nos serviços de saúde e diminuir os gastos operacionais (PEDROLO et al., 2009).

As evidências científicas são classificadas em vários níveis de evidência e variam, segundo El Dib (2007), de acordo com a pergunta científica formulada. Em caso de uma pergunta clínica, os níveis de evidência dos estudos variam de um a oito. São considerados nível I de evidência, revisões sistemáticas com metanálise ou não; nível II, os grandes ensaios clínicos; ensaios clínicos com menos de 1.000 pacientes são de nível de evidência III; estudos de coorte, que não produzem processo de randomização, são de nível de referência IV; estudos caso-controle são de nível de referência V; o nível VI engloba séries de casos, o

nível VII os relatos de casos e no nível de evidência VIII encontram-se opiniões de especialistas, pesquisas com animais e pesquisas *in vitro*.

Porém a pirâmide de evidência não é estática, podendo variar de acordo com a questão problema e com a percepção do autor sobre os estudos. A exemplo disso, Wagner (1998), sobre a medicina baseada em evidências, considera a seguinte classificação hierárquica de evidência na prática clínica: Meta-análise (nível I), ensaio clínico randomizado (II), estudo de coorte (III), estudo caso controle (IV), estudo transversal (V) e relato de casos (VI).

Durante o processo da realização da medicina baseada em evidências, que engloba desde a identificação do problema à escolha da conduta adequada, deve-se sempre lembrar que cada indivíduo que procura assistência médica é único, mesmo que possua características semelhantes a outros pacientes (LOPES, 2000).

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Os autores do presente trabalho optaram por estruturá-lo sob uma revisão integrativa, por ser um tipo de estudo que permite analisar e sintetizar estudos já publicados sobre o tema, permitindo a formação de novos conhecimentos embasados nos resultados de pesquisas anteriores (POLIT; BECK, 2006).

3.2 Critérios para a realização da revisão integrativa

A revisão integrativa permite uma construção de conhecimento que pode englobar metodologias variadas, estudos experimentais e não experimentais (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Esse tipo de estudo é baseado em etapas distintas, para que a pesquisa seja realizada de forma transparente e minimize viés.

Etapas 1: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

Esta é uma das etapas principais da pesquisa, se não a principal. Aqui se define o tema abordado, identificação de um problema e elaboração de uma pergunta de pesquisa norteadora (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Sendo assim, ao se pensar no diagnóstico da alergia às proteínas do leite de vaca se formulou a seguinte pergunta: Qual a importância do teste de provocação oral na confirmação do diagnóstico da APLV?

Etapa 2: Critérios para seleção da amostra

A pesquisa foi iniciada pela base de dados encontrada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e na base internacional de dados PUBMED (Medical Published - service of the U.S National Library of Medicine). Os descritores utilizados foram *cow, milk, protein, allergy, diagnoses, children*, alergia, leite de vaca, imunologia, criança, hipersensibilidade alimentar, reação alérgica, nutrição da criança, proteínas do leite.

Os critérios utilizados na inclusão dos artigos foram: artigos publicados no período entre 2004 e 2014, com resumos e textos completos disponíveis nas bases utilizadas, que se referissem ao diagnóstico da APLV ou que a realização do diagnóstico estivesse incluída na sua metodologia, com métodos que selecionassem estudos clínicos, estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises.

No LILACS, após usar como descritores na busca avançada criança AND hipersensibilidade alimentar foram encontrados 68 artigos, sendo selecionados 2 destes. Além destes foram utilizados criança AND alergia e imunologia, com 45 artigos; criança AND reação alérgica, obtendo-se 165 resultados; alergia AND leite de vaca, 45 artigos; hipersensibilidade alimentar AND proteínas do leite, encontrando-se 59 artigos. Porém, nenhum desses artigos foram selecionados e nesta última havia dois artigos que já haviam sido selecionados. Também foram utilizados criança AND nutrição na criança não se obtendo resultados. Através das palavras alergia AND leite de vaca, 21 artigos foram encontrados, e destes, 3 foram selecionados. Em outras buscas utilizou-se criança AND alergia e imunologia, resultando em 2 artigos; não se obtendo resultados relacionados ao tema. Com os descritores criança AND hipersensibilidade alimentar, criança AND nutrição na criança não foram obtidos resultados.

Na base internacional PUBMED foram realizadas duas buscas. Na primeira encontram-se 506 artigos após os descritores *cow, milk, allergy, diagnoses e children*. Aplicando-se filtros como *free-fulltext, text published in the last 10 years, humans*, estudos clínicos, estudo clínico randomizado, revisões sistemáticas e meta-análise, restaram 7 artigos, dos quais 3 foram selecionados. Na segunda busca as palavras utilizadas foram

childrenandmilkproteinallergy, sendo encontrados 21 artigos, porém apenas 2 foram selecionados.

Etapa 3: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Após a seleção inicial, na qual avaliou os títulos e resumos dos artigos encontrados, obtiveram-se 7 artigos no LILACS e 5 no PUBMED. Foi realizada a leitura detalhada de tais artigos, analisando se os mesmos se enquadrariam no perfil traçado para o trabalho. Sendo assim, apenas 6 artigos foram selecionados, 3 destes no PUBMED e 3 no LILACS.

Etapa 4: Categorização dos estudos

Esta etapa é semelhante à coleta dos dados realizada em pesquisas tradicionais. Para tanto, utilizou-se um instrumento validado por Ursi (2005), para coleta de informações importantes acerca dos artigos selecionados para essa revisão integrativa, contendo os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados (ANEXO).

Uma matriz de síntese com os artigos e pontos mais relevantes neles contidos (APÊNDICES 1 e 2) orientou a análise minuciosa dos conteúdos dos artigos e síntese destes, levando em consideração seus níveis de evidência e respectivas relevâncias para dar alusão às conclusões obtidas.

Etapa 5: Análise e interpretação dos resultados

Uma análise crítica dos artigos selecionados a partir dos critérios de inclusão foi realizada; conflitando os diferentes resultados de maneira a obter a resposta ao questionamento base do estudo.

As informações foram reunidas e sintetizadas de forma a expor informações concordantes dos trabalhos e confrontar as discordantes ou alheias entre si.

Etapa 6: Apresentação da síntese do conhecimento

As conclusões foram baseadas nas evidências obtidas e na análise crítica dos resultados encontrados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Especificidades sobre os artigos analisados

O quadro 3, feito a partir da matriz de síntese, enumera os artigos selecionados conforme títulos, objetivos, autores, ano de publicação e o nível de evidência.

Quanto à data das publicações, um artigo foi publicado em 2012, três em 2013 e dois em 2014. Quanto aos idiomas encontrados, três artigos estão escritos em inglês, dois em português e um está disponível nas duas línguas citadas.

Os artigos foram publicados nos seguintes periódicos: *Journal of Allergy and Immunology* (1 artigo), *Nutrition Journal* (1 artigo), *PLoS ONE* (1 artigo), *Jornal de pediatria (Rio J.)* (3 artigos). Estes abrangem áreas como pediatria geral, alergologia, imunologia e nutrição.

O número de pacientes estudados nas pesquisas variou de 13 a 121, com idades entre zero e 16 anos, com predomínio abaixo de 24 meses.

O método utilizado nos seis artigos foram estudo clínico randomizado com < 1000 pacientes (nível III), estudo clínico não-randomizado (nível IV), estudo observacional transversal (nível V) e relato de caso (nível VI). Assim, a maioria, apresenta boa evidência, considerando a questão clínica abordada (EL DIB, 2007; GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003; WAGNER, 1998).

4.2 Evidências encontradas acerca da utilização do TPO nos estudos avaliados

Para nortear a análise crítica das evidências encontradas nos artigos selecionados, o quadro 4 relata a importância da realização do TPO nos estudos.

O objetivo do emprego do TPO na metodologia dos artigos foi definir o diagnóstico ou avaliar o diagnóstico e tolerabilidade dos pacientes, após dieta de exclusão. Entretanto, dois estudos, CORREA et al. (2010) e LINS et al. (2010), tiveram como objetivo principal avaliar minimamente os resultados, após a aplicação do teste de provocação oral, incluindo a prevalência da APLV.

Quadro 3 – Especificidades sobre os artigos analisados, quanto ao título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.

Autores	Título, Idioma e Periódico	Objetivo	Tipo de estudo	Nível de evidência
SOMMANUS, S. et al., 2013 (Artigo 1)	Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance. Inglês / Asian Pac J Allergy Immunol	Identificar as mudanças em respostas de citocinas em pacientes com APLV durante períodos sintomáticos e assintomáticos	Estudo clínico não randomizado	IV
DAMBACHER, W. M. et al., 2013 (Artigo 2)	Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses Inglês / Nutr J	Avaliar se a exclusão APLV com um duplo-cego, controlado por placebo de alimentos evita eliminação de dietas desnecessárias a longo prazo	Estudo duplo cego randomizado	III
ALESSANDRI, C. et al., 2012 (Artigo 3)	Tolerability of a Fully Maturated Cheese in Cow's Milk Allergic Children: Biochemical, Immunochemical, and Clinical Aspects Inglês / PloSone	Definir a tolerância clínica de um tipo específico de queijo de maturação mais longa e natural (<i>Parmigiano Reggiano</i>) em pacientes alérgicos ao leite de vaca e buscar um possível marcador de reatividade PR / tolerabilidade	Estudo duplo cego randomizado	III
CORREA, F. F. et al., 2010 (Artigo 4)	Teste de desencadeamento aberto no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca / Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy Português / J. pediatr.(Rio J.)	Relatar os resultados de testes de desencadeamento aplicados em crianças alimentadas com dieta de exclusão das proteínas do leite de vaca	Estudo transversal	V

LINS, M. G. M. et al., 2010 (Artigo 5)	Teste de desencadeamento alimentar oral na confirmação diagnóstica da alergia à proteína do leite de vaca Português / J Pediatr (Rio J)	Verificar a prevalência de alergia à proteína do leite de vaca em crianças com sintomas atribuídos à ingestão do leite de vaca	Estudo clínico não randomizado	IV
EPIFANIO, M. et al., 2013 (Artigo 6)	Alergia ao leite de vaca: achados do ultrassom com Doppler colorido em neonatos com hematoquezia / Cow's Milk allergy: color Doppler ultrasound findings in infants with hematochezia Português e inglês / J Pediatr (Rio J)	Descrever achados com ultrassom em escala de cinza e com Doppler colorido em pacientes com APLV	Relato de caso	VI

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed; LILACS, 2004-2014.

Em Sommanus et al. (2013) foi realizado o TPO, dosagem de IgE específicas e *skin prick test* (SPT) em 37 crianças com suspeita de APLV, entre zero e cinco anos, para dosar os níveis de imunoglobulinas e interleucinas, no período sintomático e assintomático de pacientes com APLV. Porém, independente dos valores de IgE e SPT, seis crianças (16%), das 37 selecionadas, foram excluídas do estudo por não apresentarem reação positiva ao TPO. Na realização do reteste, seis meses após o diagnóstico ou com um ano de idade, apesar de 11 crianças terem IgE elevada e 20 crianças SPT positivo, 13 (42%) dos pacientes tinham tolerância à proteína do leite de vaca. A média de idade do diagnóstico de APLV foi de oito meses, porém, os primeiros sintomas surgiram aos três meses.

De acordo com Sommanus et al. (2013), o TPO demonstra que a dosagem de IgE específica e SPT não podem servir de base para dar o diagnóstico ou confirmá-lo. Isto porque, apesar dos níveis elevados de IgE ou positividade de SPT, as crianças podem ser tolerantes e não necessitar mais de dieta de exclusão (**artigo 1**). Apesar de algumas pesquisas tentarem demonstrar que o diagnóstico da APLV poderia ser dado por diagnóstico molecular e por SPT, respectivamente (FIOCCHI et al., 2011; KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011; BELLINI et al., 2011), a maneira de dar o diagnóstico mais fidedigno é através do TPO ou teste desafio (KOLETZKO et al., 2012).

A pesquisa realizada por Dambacher et al. (2013) avaliou crianças acompanhadas em um hospital regional da Holanda, com sinais e sintomas sugestivos de APLV, com dieta livre de proteína do leite de vaca, por pelo menos 4 semanas, durante o período de outubro de 2005 a junho de 2009. Foram incluídas 116 crianças que conseguiram realizar o TPO (**artigo 2**).

Nessa pesquisa o TPO foi realizado na forma de desafio alimentar duplo cego controlado com placebo, sendo considerado placebo a fórmula infantil hidrolisada da própria criança, com a qual a criança não apresentava sintomas. Por outro lado, o alimento teste continha uma concentração de proteína do leite de vaca de 1,8g/100mL (DAMBACHER et al., 2013).

Das crianças avaliadas, 76 (66%) não confirmaram o diagnóstico de APLV, após o TPO. Das reações alérgicas observadas nas 38 (33%) crianças com TPO positivo, 12 foram agudas (32%), 15 foram tardias (39%) e 11 (29%) apresentaram reações agudas e tardias. Outro fato importante, observado no estudo, foi que os lactentes menores de um ano apresentaram doses desencadeadoras de reações maiores do que as outras crianças, sugerindo que crianças menores necessitam de quantidades maiores de proteína do leite de vaca para apresentar reações alérgicas, quando comparadas a crianças maiores (**artigo 2**).

Quadro 4 - Importância do Teste de Provocação Oral.

Artigo	Critério diagnóstico	Critério de identificação de cura	Definição do limiar de tolerabilidade
SOMMANUS, S. et al., 2013 (Artigo 1)	O TPO foi o método utilizado para diagnosticar crianças com suspeita APLV, submetidas a estudos imunológicos, com dosagem de IgE específicas nos períodos sintomáticos e assintomáticos. A positividade do método foi critério de inclusão dos pacientes pré-selecionados, a fim de evitar dosagem de imunoglobulinas elevadas, por causas não relacionadas à APLV.	O TPO foi realizado seis meses ou com um ano de idade, após o diagnóstico, para subdividir os pacientes em dois grupos distintos, os que atingiram a cura e os que permaneceram alérgicos, e assim, dosar suas imunoglobulinas e correlacionar com o status de tolerância do paciente.	
DAMBACHER, W. M. et al., 2013 (Artigo 2)	Realizou o teste de desafio oral alimentar duplo-cego placebo-controlado para evitar que pacientes fizessem uso desnecessário da dieta de exclusão às proteínas do leite de vaca. Além disso, o teste ainda visou estimar uma quantidade mínima tolerada por cada paciente, a fim de evitar uma dieta de exclusão rigorosa, para aqueles pacientes diagnosticados com APLV, que toleram quantidades mínimas de leite de vaca.		Determinar as quantidades mínimas de leite de vaca toleráveis por pacientes com APLV, a fim de evitar reações graves à ingestão de alimentos que podem conter traços de leite, e dietas de exclusão rigorosas.

ALESSANDRI, C. et al., 2012 (Artigo 3)	O teste confirmou o diagnóstico dos pacientes com suspeita de APLV e foi adotado como padrão-ouro diagnóstico para determinar a sensibilidade e especificidade de outros exames que auxiliam no diagnóstico.	O TPO foi realizado com o queijo maturado a fim de evidenciar a tolerância a esse produto lácteo em pacientes com APLV
CORREA, F. F. et al., 2010 (Artigo 4)	O teste foi negativo em 76,86% de crianças que estavam em dieta de exclusão de leite de vaca e derivados permitindo a suspensão dessa conduta. Além disso, permitiu flagrar sintomas diferentes dos inicialmente relatados em 12 dos 28 pacientes com teste positivo.	
LINS, M. G. M. et al., 2010 (Artigo 5)	Foi importante para dar o diagnóstico definitivo e determinou a prevalência da APLV nos 65 pacientes, para diagnosticar a APLV, após 15 dias de dieta de exclusão com período de observação de até 4 semanas, após o teste.	
EPIFANIO, M. et al., 2013 (Artigo 6)	Confirmar o diagnóstico de proctocolite secundário à APLV em 13 neonatos com presença de hematoquezia. O teste foi utilizado após 4 semanas de dieta de exclusão, para avaliar a tolerabilidade ou a persistência de APLV.	

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed; LILACS, 2004-2014.

Igualmente, Correa et al. (2010) demonstraram a importância do TPO para confirmar a APLV, diminuindo o número de pacientes expostos a dietas desnecessárias e que podem gerar alterações no desenvolvimento neuro-psicomotor das crianças (**artigo 4**).

Alguns estudos demonstram a necessidade de rotulações adequadas das quantidades de proteína do leite de vaca em produtos alimentícios. Isto seria importante para avaliar o grau de tolerabilidade de crianças maiores, permitindo aos pais observar a quantidade da proteína tolerada pelos filhos, e assim diminuir a restrição dietética (MADSEN et al., 2009; SPANJERSBERG et al., 2010).

Os achados de Dambacher et al. (2013) demonstraram determinação das menores doses de proteínas do leite de vaca que poderiam causar reação nos pacientes do estudo, chamando atenção para produtos que podem conter traços de leite na composição e gerar reações. Este fato também foi percebido e avaliado por Kattan; Cocco; Järvinen,(2011), ao chamar a atenção para crianças que reagem a produtos de leite de soja, devido à utilização de linhas de produção comuns ao leite de vaca. Além disso, o artigo 2 comenta que crianças maiores apresentam um limiar de resposta ao alérgeno menor que crianças menores de 12 meses, fator previsto também por Kattan; Cocco; Järvinen, (2011), o qual afirma que grande parte das crianças com APLV apresenta tolerância somente após os 7 anos de idade, salientando o cuidado que devemos ter também com crianças maiores que um ano.

Alessandri et al. (2012) realizaram um estudo clínico randomizado para definir a tolerância de pacientes com APLV a um determinado tipo de queijo maturado e traçar seu perfil bioquímico e a resposta imunológica ao queijo. Para isso realizaram um teste alimentar duplo cego placebo controlado (DBPCFC), com leite de vaca e um teste oral aberto, com o queijo especificado (**artigo 3**).

Na amostra, 54 (77,1%) dos 70 pacientes reagiram ao leite, foi excluído o diagnóstico em 16 pacientes (29,6%); 4 crianças da amostra perderam seguimento e 29 (58%) dos 50 pacientes alérgicos toleraram o queijo. Somente foram considerados sintomas flagrados logo após o teste (**artigo 3**), fato considerado uma falha, pois reações tardias podem acontecer. Os considerados tolerantes foram convidados a continuar consumindo o queijo posteriormente de acordo com os hábitos familiares, mas o seguimento de tais pacientes não ocorreu de forma rigorosa.

A maioria dos estudos realizados não traz especificações de todas as etapas nem de suas preparações, dificultando estudos comparativos entre trabalhos já publicados sobre o assunto. Todavia, essa pesquisa de Alessandri et al. (2012) difere das demais analisadas, por especificar, em mínimos detalhes, a forma como foi realizado o teste e a preparação que

contém as proteínas. Adotando como padrão ouro o DBPCFC para leite e TPO com o queijo, os autores puderam determinar a sensibilidade e especificidade de outros exames que auxiliam no diagnóstico, como SPT e dosagem de IgE específicas.

Em estudo realizado em Nova Iorque, Kim et al. (2011) comprovaram a tolerância de alguns pacientes com APLV ao leite cozido e queijo assado, sob determinadas temperaturas. Enquanto isso, o artigo 3 evidencia que pode haver tolerância a produtos lácteos que não são submetidos a altas temperaturas. Alessandri et al. (2012) e Kim et al. (2011) corroboram que o TPO pode ser utilizado com o leite de vaca, para dar o diagnóstico e realizá-lo com outros alimentos supostamente tolerados pelos pacientes, a fim de incluir tais alimentos na dieta, ora tão restrita das crianças supostamente alérgicas.

No trabalho de Correa et al. (2010) houve uma coleta de dados sobre os resultados da realização do TPO aberto, em 121 crianças acompanhadas em dois ambulatórios diferentes de gastroenterologia. A dieta de exclusão, antes de realizar o teste, foi inferior a 12 semanas, em 31 pacientes (21,6%); entre 12 e 23 semanas, em 28 pacientes (23,1%); entre 24 e 47 semanas, em 42 crianças (34,7%) e acima de 48 semanas, em 20 crianças (16,5%). Ou seja, mais da metade dos pacientes, 51,2%, realizaram o teste acima de seis meses da dieta de exclusão. O teste foi positivo apenas em 28 pacientes (23,1%), 12 destes tiveram manifestações diferentes das iniciais; 14 tiveram reações em até 4 horas, 7 em 24 horas e 3 em mais de 24 horas. Foi observado reações diferentes das relatadas e sintomas com surgimento após 24 horas. A positividade do teste apenas em 23,1% e ter sido maior em crianças com uso de fórmulas de substituição, pode ter se dado em decorrência do tempo prolongado da dieta de exclusão, na maioria dos pacientes, podendo ter favorecido a ocorrência de tolerância antes do real diagnóstico (**artigo 4**).

O estudo de Sommanus et al. (2013) corrobora essa conclusão, que em seis meses após o diagnóstico, quase metade dos pacientes que tiveram o TPO positivo desenvolveram tolerância, indicando remissão precoce da patologia.

A não realização do TPO leva a um aumento do tempo da dieta de exclusão, da exposição dessas crianças a riscos nutricionais desnecessários e elevação dos custos com dietas que incluem hidrolisados protéicos ou fórmulas de aminoácidos.

Além das alterações nutricionais, que ocorrem devido ao fato de o leite ser a principal fonte de gordura e proteína na primeira infância, a dieta de exclusão ao leite de vaca é um problema devido ao grande número de alimentos que utilizam esse ingrediente em sua composição (KATTAN; COCCO; JÄRVINEN, 2011).

Um dos maiores estudos no Brasil para traçar o perfil nutricional dos pacientes em dieta de exclusão, os quais não haviam feito o TPO, evidenciou déficits nutricionais oriundos ou de substitutos inadequados ou de tempo de tratamento insuficiente (VIEIRA et al., 2010).

Lins et al. (2010) determinaram o diagnóstico e a prevalência de 65 pacientes com suspeita de APLV, encaminhados a serviços de referência de gastroenterologia pediátrica do Hospital das Clínicas em São Paulo e da Universidade Federal de Pernambuco em Recife. Em 46,8% dos pacientes a APLV não se confirmou. O acompanhamento ambulatorial de quatro semanas foi de extrema relevância, pois 77% dos pacientes diagnosticados apresentaram apenas reações tardias (**artigo 5**).

Corroborando Dambacher et al. (2013) e Lins et al. (2010) evidenciaram que a realização do TPO se faz necessária para evitar diagnósticos baseados em queixas, e que o acompanhamento posterior se faz necessário, para não subestimá-las.

O TPO em pesquisa de Lins et al. (2010) quantificou os sintomas dos pacientes diagnosticados. Dos 35 pacientes que obtiveram resultado positivo, 24 apresentaram um sintoma e 11, dois sintomas. O resultado confronta os inúmeros sintomas relatados nas consultas anteriores ao TPO.

Resultados semelhantes foram observados por Sommanus et al. (2013), Dambacher et al. (2013) e Kattan; Cocco; Järvinen (2011), apontando que o exagero por parte dos parentes ao relatar os sintomas supostamente apresentados, pode levar os pacientes a dietas de exclusão desnecessárias.

O estudo de Epifanio et al. (2013) correlaciona achados em ultrassom (US), ultrassom Doppler colorido (USDC), biópsia e colonoscopia sugestivos de APLV, com o TPO. Foram avaliados 13 neonatos, com idades que variaram de um a seis meses de idade, que apresentavam hematoquezia. Destes, 92,3% (12 pacientes) apresentaram anormalidade ao US e USDC. Apenas uma criança não mostrou alteração no padrão de espessura da parede intestinal ou da malha circulatória da submucosa que fosse sugestiva de colite alérgica (**artigo 6**).

Em estudo anterior Epifanio et al. (2011) concluíram que a escala de cinza do ultrassom Doppler revelou inflamação intestinal em pacientes com APLV. Em pacientes menores de 6 meses, com diagnóstico de colite alérgica (por APLV), houve um aumento considerável da densidade de vasos sanguíneos e espessura da parede intestinal; resultado semelhante ao estudo atual analisado nessa revisão integrativa.

Assim, Epifanio et al. (2013) evidenciaram que a US e o USDC ajudaram a estabelecer o diagnóstico de colite e complementaram o de APLV, porém não foram precisos

para o diagnóstico da APLV, pois as alterações podem ser encontradas em colite infecciosa. Assim como os exames citados, a colonoscopia com biópsia, que foi realizada em um paciente, não traz um achado patognomônico da APLV, mas sugere a presença da colite alérgica.

O TPO foi realizado após quatro semanas de dieta de exclusão (pacientes fizeram uso de fórmula extensamente hidrolisada, fórmula de aminoácidos e aleitamento materno exclusivo com dieta de exclusão feito pela mãe). Os autores explicam que o resultado negativo ao US pode ter sido provocado por uma demora na realização do exame, que foi realizado quatro dias após a dieta de exclusão, podendo o paciente ter apresentado melhora do quadro inflamatório intestinal (**artigo 6**).

Diante dos trabalhos estudados, pode-se perceber uma informação comum a todos: a discrepância dos números entre os sintomas relatados relacionados à APLV e o real diagnóstico desses, após o TPO. Nos estudos brasileiros relacionados à confirmação do diagnóstico com o TPO, a prevalência do diagnóstico nos pacientes com sintomas sugestivos de APLV variou de 23% (Correa et al., 2010) à 53,2% (LINS et al., 2010).

Nas alergias alimentares, de modo geral, quando o diagnóstico é dado utilizando os sintomas descritos pelos pais, as taxas variam até 35% e, quando utilizados duplo-cegos placebo-controlado, cerca de 1% (VIEIRA et al., 2010).

Ficou evidente entre os estudos analisados uma disparidade entre as idades dos pacientes ainda sem diagnóstico firmado, assim como não se observou adoção de formas metodológicas iguais para a realização do TPO. Tais observações evidenciam a necessidade da realização do TPO na remissão dos sintomas e de adoção de metodologias semelhantes na sua realização, para permitir uma comparação dos resultados entre os estudos realizados.

4.3 Síntese do conhecimento acerca da importância do teste de provocação oral no diagnóstico da APLV

O TPO é importante para confirmação do diagnóstico da APLV, para estudos que buscam a firmamento de novos testes diagnósticos e para determinar a tolerância a alimentos lácteos que se submetem a altas temperaturas ou processos de maturação.

Entretanto, a dieta de exclusão seguida do teste de provocação oral continua a ser o padrão ouro no diagnóstico da APLV, apesar do risco de se obter resultados falsos positivos e falsos negativos. Percebe-se que os estudos atuais ainda não conseguiram desenvolver testes laboratoriais específicos ou identificar alterações clínicas patognomônicas de APLV.

Embora as evidências dos estudos analisados tenham variado, do nível de evidência III a VI, os resultados não foram discordantes entre si. As diferenças de prevalência de APLV após a realização do TPO, nos estudos, se deram devido às diferenças metodológicas dos trabalhos analisados.

Os estudos aqui analisados evidenciaram altas taxas de resultados negativos ao teste de provocação oral, variando de 16% à 66%. Reafirmando a importância que ele seja realizado no início do aparecimento dos sintomas sugestivos dessa patologia, a fim de evitar dietas de exclusão prolongadas, riscos nutricionais e gastos desnecessários, baseados somente em queixas clínicas. Adicionalmente, a quantidade e a variedade das reações às proteínas do leite, relatadas pelos parentes, podem diferir bastante das observadas após a aplicação do TPO.

Além disso, nota-se, na maioria dos casos, um prolongado intervalo de tempo entre os primeiros sintomas apresentados pelas crianças e a confirmação diagnóstica, tanto nos estudos aqui revisados, quanto nos disponíveis na literatura. Negligenciando a importância e relevância do TPO.

Por fim, o teste com leite pode também servir como base comparativa para estudos que tem como objetivo o avanço do diagnóstico molecular e estudos inovadores para determinar a tolerância a alimentos lácteos, a fim de incluí-los na alimentação desses pacientes durante a dieta de exclusão.

REFERÊNCIAS

- ALESSANDRI, C. et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. **PloSone**, v. 7, n. 7, p. e40945, 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0040945>>. Acesso em 03 nov. 2014.
- BELLINI, et al. End point prick test: could this new test be used to predict the outcome of oral food challenge in children with cow's milk allergy?. **Italian journal of pediatrics**, v. 37, n. 1, p. 1-6, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220633/>>. Acesso em 10 nov. 2014.
- CAFFARELLI, C. et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. **Ital J Pediatr**, v. 36, n. 5, p. 1-7, 2010. Disponível em: <<http://www.ijonline.net/content/36/1/5>>. Acesso em 12 nov. 2014.
- CORREA, F. F. et al. Teste de desencadeamento aberto no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca; Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy. **J. pediatr**, Rio Janeiro, v. 86, n. 2, p. 163-166, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000200015>. Acesso em 12 nov. 2014.
- DAMBACHER, W. M. et al. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. **Nutr J**, v. 12, n. 1, p. 22, 2013. Disponível em: <<http://www.nutritionj.com/content/12/1/22>>. Acesso em 12 nov. 2014.
- EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007. Disponível em: Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em 15 nov. 2014.
- EPIFANIO, M. et al. Alergia ao leite de vaca: achados do ultrassom com Doppler colorido em neonatos com hematoquezia. **J Pediatr** Rio Janeiro, v. 89, p. 554-8, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572013000600007>. Acesso em 16 nov. 2014.
- Epifanio, M. et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound findings in children with cow's milk allergy. **American Journal of Roentgenology**, v. 196, n.6, p. W817-W822, 2011. Disponível em: <<http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.10.5840>>. Acesso em 12 nov. 2014.

FIOCCHI, A. et al. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 11, n. 3, p. 216-221, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505327>>. Acesso em 09 nov. 2014.

FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. **The World Allergy Organization journal**, v. 3, n. 4, 57-161, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488907/>>. Acesso em 12 nov. 2014.

GALVAO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **RevEscEnferm USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

KATTAN, J. D.; COCCO, R. R.; JÄRVINEN, K. M. Milk and soy allergy. **Pediatric Clinic of North America**, v. 58, n. 2, p. 407-426, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070118/>>. Acesso em 12 nov. 2014.

KIM, J. S. et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 125-131. e2, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674911006749>>. Acesso em 10 nov. 2014.

KNEEPKENS, C. M. F.; MEIJER, Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. **European journal of pediatrics**, v. 168, n. 8, p. 891-896, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694929/>>. Acesso em 12 nov. 2014.

KOLETZKO, S. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 55, n. 2, p. 221-229, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569527>>. Acesso em 16 nov. 2014.

LINS, M. G. M. et al. Teste de desencadeamento alimentar oral na confirmação diagnóstica da alergia à proteína do leite de vaca. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 285-289, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572010000400007&script=sci_arttext>. Acesso em 12 nov. 2014.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **RevAssocMedBras**, v. 46, n. 3, p. 285-8, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3089.pdf>> Acesso em 12 nov. 2014

MADSEN, C.B. et al. Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop "developing a framework for assessing the risk from allergenic foods. **FoodChemToxicol**, v.47, n. 2, p. 480-489, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691508006765>>. Acesso em 20 nov. 2014.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>>. Acesso em 12 nov. 2014.

ORSI, M. et al. Alergia a la proteína de lalache de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de lalache de vaca. **ArchArgentPediatr**, v. 107, n. 5, p. 459-470, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S032500752009000500016&script=sci_arttext>. Acesso em 12 nov. 2014.

PEDROLO, E. et al. A prática baseada em evidências como ferramenta para prática profissional do enfermeiro. **Cogitareenferm**, v. 14, n. 4, p. 760-763, out./dez. 2009. Disponível em: <http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-85362009000400023&lng=es&nrm=iso&tlng=pt> Acesso em 12 nov. 2014

POLIT, D. F; BECK, C. T. Using research in evidence-based nursing practice. In: POLIT, D. F.; BECK, C. T. (Ed.). **Essentials of nursing research**. Methods, appraisal and utilization. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

SANCHEZ-GARCÍA, S. et al. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 14, n. 1, p. 43-47, 2012. Disponível em: <<http://www.ima.org.il/IMAJ/ViewArticle.aspx?year=2012&month=01&page=43>>. Acesso em 12 nov. 2014.

SOLÉ, D. et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 35, n. 6, p. 203-233, 2012. Disponível em: <<http://asbai.org.br/revistas/vol356/Guia-35-6.pdf>>. Acesso em 12 nov. 2014.

SOMMANUS, S. et al. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 32, p. 171-177, 2013. Disponível em: <<http://apjai.digitaljournals.org/index.php/apjai/article/viewFile/1019/1147>>. Acesso em 12 nov. 2014.

SPANJERSBERG, M. Q. et al. Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels that are relevant for public health. **Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess**, v. 27, n. 2, p. 169-74, 2010. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19440040903317513?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em 18 nov. 2014.

URSI, S. E. **Prevenção de lesões na pele no perioperatório**: revisão integrativa de literatura. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

VERA CH, J. F.; RAMÍREZ V, A. Síntomas digestivos y respuesta clínica en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. **Rev. chil. pediatr.**, Santiago, v. 84, n. 6, p. 641-649, dic. 2013. Disponível em <<http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n6/art07.pdf>>. Acesso em 12 nov. 2014.

VIEIRA, M. C. et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. **BMC pediatrics**, v. 10, n. 1, p. 25, 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/25>>. Acesso em 12 nov. 2014.

WAGNER, M. B. Aspectos básicos da medicina baseada em evidências. **Jornal de pediatria**. Porto Alegre. v. 74, n. 5, p. 419-422, 1998. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/56212/000437473.pdf?sequence=1>>. Acesso em 25 nov. 2014.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546-553, dec. 2005.

ANEXO

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Ursi, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____
	Local de trabalho _____
	Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____

	Sexo: M () F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____ _____
9. Nível de evidência	
AValiação DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

APÊNDICE 1

SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões	

APÊNDICE 2

MATRIZES DE SÍNTESE DOS ARTIGOS 1 a 6 SELECIONADOS (Elaboradas pelos autores)

Quadro 5 - Apresentação da síntese do artigo número 1 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance.	Sirasuda Sommanus, Saowanee Kerddonfak, Wasu Kamchaisatian, Soamarat Vilaiyuk, Cherapat Sasisakulporn, WanlapaTeawsomboonkit and Suwat Benjaponpitak	Publicação médica 2013 Asian Pac J Allergy Immunol	Estudo clínico não randomizado	Amostra por conveniência n= 27 Os participantes foram recrutados no ambulatório de pediatria no Hospital Ramathibodi de janeiro de 2010 a março de 2011. Os critérios de inclusão foram APLV em pacientes compreendida entre 0 - 5 anos. 37 pacientes com suspeita de ter alergia ao leite de vaca (CMA), após dois testes confirmatórios, foram selecionados 27 pacientes.
Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/conclusões		
O objetivo deste estudo foi identificar as mudanças em respostas de citocinas em pacientes com APLV durante períodos sintomáticos e assintomáticos.	A IL - 10, a IgG4 específico para BLG e a IgG4 específica para a razão BLG / IgE foram maiores nos alérgicos com tolerância do que naqueles sintomáticos.	Deve ser salientado que o pequeno tamanho da amostra deste estudo limita a utilidade desta conclusão.		

Quadro 6-Apresentação da síntese do artigo número 2 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses	Wendy M Dambacher, Ellen HM de Kort, W Marty Blom, Geert F Houben e Esther de Vries	Publicação médica 2013 Nutrition Journal	Estudo duplo cego randomizado	Amostra por conveniência. n=116
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões	
O objetivo foi avaliar se excluindo CMA com um duplo-cego, controlado por placebo de alimentos evita eliminação de dietas desnecessárias a longo prazo. Em segundo lugar, para determinar a dose mínima para uma reação alérgica aguda à CMP em crianças DADCCP positivos.	Das crianças avaliadas, 76 (66%) não confirmaram o diagnóstico de APLV, após o TPO. Das reações alérgicas observadas nas 38 (33%) crianças com TPO positivo, 12 foram agudas (32%), 15 foram tardias (39%) e 11 (29%) apresentaram reações agudas e tardias. Lactentes menores de um ano apresentaram doses desencadeadoras de reações maiores do que as outras crianças, sugerindo que crianças menores necessitam de quantidades maiores de proteína do leite de vaca para apresentar reações alérgicas, quando comparadas a crianças maiores.		Um diagnóstico preciso da CMA é importante para reduzir o número de crianças em dietas inadequadas. Além de reações agudas, é importante observar também reações tardias que normalmente se desenvolvem dentro de 24 a 72 horas após a ingestão CMP. Uma possível explicação para um resultado falso negativo é a possibilidade de que o limiar de resposta é mais elevado do que a dose alcançada durante o desafio, isto é, quantidades maiores de alérgeno são necessários para produzir uma reação. Esse estudo mostra que as crianças mais velhas têm uma distribuição de dose mínima para reação alérgica acumulada menor do que os bebês, reagindo a quantidades menores de CMP.	

Quadro 7 -Apresentação da síntese do artigo número 3 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Tolerability of a Fully Maturated Cheese in Cow's Milk Allergic Children: Biochemical, Immunochemical, and Clinical Aspects	Claudia Alessandri, Stefano Sforza, Paola Palazzo, Francesca Lambertini, Sara Paoella, Danila Zennaro, Chiara Rafaiani, Rosetta Ferrara, Maria Livia Bernardi, Mario Santoro, Sara Zuzzi, Ivana Giangrieco, Arnaldo Dossena, Adriano Mari	Publicação médica 2012 Public library of science – plos one	Estudo duplo cego randomizado	Amostra por conveniência n=70 O estudo foi realizado no Centro de Alergologia Molecular, Roma, Itália, durante o período de dezembro de 2009-junho de 2011. Setenta pacientes encaminhados ao centro de alergologia pelos pediatras com suspeita de alergia CM foram inscritos.
Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/conclusões		
Procurou-se definir a tolerância clínica de um tipo específico de queijo de maturação mais longa e natural (<i>Parmigiano Reggiano</i>) em pacientes alérgicos CM, caracterizando a bioquímica, imunoquímica e aspectos clínicos da doença, tentando entender os mecanismos subjacentes e em busca de um possível marcador de reatividade PR / tolerabilidade.	Entre as proteínas, a caseína parece comportar-se de modo diferente, reduzindo parcialmente a ligação com IgE, durante o processo de maturação reduz. A presença de peptídeos derivados CAS indicam que um intenso processo proteolítico da fração CAS está continuamente atuando, degradando as proteínas completas e os peptídeos derivados deles, tornando PR envelhecido muito pobre no CAS em sua estrutura nativa.	O resultado clínico do nosso estudo mostra claramente o efeito benéfico dos procedimentos de produção PR, embora a tolerância clínica parece ser conseguido combinando a proteólise parcial, para degradar algumas proteínas PR em CM altamente envelhecido, a digestão intestinal e uma reatividade de IgE específica para a molécula de alérgenos.		

Quadro 8 - Apresentação da síntese do artigo número 4 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Teste de desencadeamento aberto no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca / Open challenge for the diagnosis of cow's Milk protein allergy	Fernanda Ferreira Correa; Mário César Vieira; Danielle Reis Yamamoto; Patrícia da Graça Leite Speridião; Mauro Batista de Moraes	Publicação médica 2010 Jornal de Pediatria	Estudo transversal	Amostra por conveniência n=121 Pacientes dos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica da UNIFESP, São Paulo (SP), e do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba (PR). A coleta de dados foi realizada no período de junho de 2006 a outubro de 2008. Foram incluídos no estudo 121 (89,0%) dos 136 testes de desencadeamento realizados no período, para os quais foram coletados os dados demográficos e as manifestações clínicas que motivaram a hipótese diagnóstica de alergia ao leite de vaca.
Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/conclusões		
Relata os resultados de um protocolo de desencadeamento aberto realizado em dois serviços brasileiros de gastroenterologia pediátrica em crianças alimentadas com dieta de exclusão das proteínas do leite de vaca.	No momento do desencadeamento, a idade variou de 4 a 95 meses, sendo a média igual a 16,9±11,9 meses. A duração da dieta de exclusão foi menor que 12 semanas em 31 (25,6%) pacientes; entre 12 e 23 semanas em 28 (23,1%); entre 24 e 47 semanas em 42 (34,7%); e maior que 48 semanas em 20 (16,5%).O teste de desencadeamento foi positivo em 28 (23,1%) pacientes, sendo que em 14 a manifestação apareceu nas primeiras 4 horas, em sete, em até 24 horas e em três, em mais de 24 horas.	Um dos resultados importantes deste estudo foi que o teste de desencadeamento foi negativo em 93 (76,8%) dos 121 pacientes estudados. Nesses casos foi possível suspender a dieta de exclusão do leite de vaca e derivados. Em 42,9% (12/28) dos testes positivos ocorreram manifestações clínicas diferentes daquelas que motivaram a suspeita diagnóstica de alergia ao leite de vaca, indicando que deve-se considerar a possibilidade de parte desses resultados positivos ser atribuída a outras intercorrências clínicas. Por outro lado, quando um teste é negativo, deve ser considerada a possibilidade de que poucas semanas após o início da dieta de exclusão tenha ocorrido tolerância à proteína alergênica.		

Quadro 9 - Apresentação da síntese do artigo número 5 da revisão integrativa

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Teste de desencadeamento alimentar oral na confirmação diagnóstica da alergia à proteína do leite de vaca	Maria das Graças Moura Lins; Márcia Raquel Horowitz; Giselia Alves Pontes da Silva; Maria Eugênia Farias Almeida Motta	Publicação médica 2010 Jornal de Pediatria	Estudo clínico não randomizado	Amostra por conveniência n=66 Crianças, com idade entre 2 a 9 meses, referenciadas ao ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC), da UFPE, Recife (PE), com sintomas adversos relacionados à ingestão do leite de vaca pela criança, ou pela mãe em amamentação ainda consumindo leite de vaca e derivados.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões	
Verifica a prevalência de alergia à proteína do leite de vaca em crianças com sintomas atribuídos à ingestão do leite de vaca.	Cerca de 50% dos pacientes com sintomas atribuídos à ingestão de leite de vaca não confirmaram APLV no teste de desencadeamento alimentar oral a IgE total foi elevada em 17/35 pacientes (33,8%) do grupo APLV e em 5/30 (16,7%) pacientes do grupo sem APLV, mas as IgE específicas foram elevadas apenas nos pacientes do grupo APLV: 3/35 (8,6%) para caseína, 3/35 (8,6%) para α -lactoalbumina e 5/35 (14,2%) para β -lactoglobulina.		Cerca de 50% dos pacientes com sintomas atribuídos à ingestão de leite de vaca não confirmaram APLV no teste de desencadeamento alimentar oral. Isso chama a atenção para o fato de que a presença de sintomas não implica, invariavelmente, a presença de doença, mas pode indicar um processo de maturação funcional em evolução, cabendo ao médico avaliar a interpretação dos pais e diferenciar entre saúde e doença. Esse resultado evidencia que, mesmo na presença de uma história clínica sugestiva de APLV, é preciso realizar investigação complementar com o teste de desencadeamento alimentar oral para confirmar o diagnóstico. A predominância da APLV nos pacientes estudados ocorreu naqueles de menor idade.	

Quadro 10 - Apresentação da síntese do artigo número 6 da revisão integrativa

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ ano/ periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Alergia ao leite de vaca: achados do ultrassom com Doppler colorido em neonatos com hematoquezia / Cow's Milk allergy: color Doppler ultrasound findings in infants with hematochezia	Matias Epifanio; Jose Vicente Spolidoro; Nathalia Guarienti Missima; Ricardo Bernardi Soder; Pedro Celiny Ramos Garcia; Matteo Baldisserotto	Publicação médica 2013 Jornal de Pediatria	Relato de caso	Amostra por conveniência n=13 Neonatos com ALV. Todos eles apresentaram hematoquezia severa e dor abdominal e foram submetidos a um estudo com US, com o diagnóstico de colite alérgica. O diagnóstico teve como base os achados clínicos, a recuperação após a dieta de exclusão do neonato ou da mãe, no caso de amamentação exclusiva, e o teste de provocação oral positivo.
Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/conclusões		
Descreve achados com ultrassom em escala de cinza e com Doppler colorido em pacientes com ALV. Foram considerados colite quando: 1) houve aumento na vascularização da parede intestinal de +/- 2 cm ² ; e 2) houve espessamento da parede ≥ a 3 mm. O US e o USDC foram realizados no início e repetido após quatro semanas da dieta de exclusão.	Dentre eles, 9 (69%) foram exclusivamente amamentados e 2 parcialmente amamentados (um com complementação de fórmula de LV e um com fórmula de soja); dois receberam exclusivamente fórmula de leite de vaca. Sete dos 13 neonatos (53,8%) tiveram de repetir o ultrassom e o Doppler após a dieta de exclusão. Ao todo, 12 dos 13 (92,3%) apresentaram anormalidades no US e no USDC no início. Foi detectado US e USDC normal em um paciente, realizado quatro dias após o início da dieta de exclusão. Os achados positivos sugerindo colite foram paredes intestinais espessadas e aumento da vascularização, principalmente no cólon descendente e sigmóide.	Quando associado a parâmetros clínicos, o ultrassom pode ser útil para sugerir a hipótese diagnóstica de ALV. No presente estudo, o papel do US com Doppler foi o de avaliar as alterações vasculares na parede intestinal de neonatos com sangramento retal e dor abdominal. As características do US com Doppler ajudam a confirmar a presença de achados indicando o diagnóstico de colite, complementando os achados clínicos sugestivos de ALV. A resposta à dieta de exclusão e ao teste de provocação oral podem produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos em crianças, pois a tolerância pode ser desenvolvida precocemente, resultando em testes negativos. Ademais, uma provocação oral precoce pode não ser vantajosa em alguns casos, pois pode levar a possíveis manifestações clínicas prejudiciais.		