



Receitas para teste de provocação oral duplo-cego, controlado por placebo

Recipes for double-blind, placebo-controlled oral food challenge

Raquel B. Mendonça¹, Elaine C. A. Kotchetkoff¹, Renata M. Boaventura¹, Roseli O. S. Sarni¹

RESUMO

Introdução: O teste de provocação oral (TPO) é o método mais confiável para verificar a relação entre o consumo de um alimento e o desencadeamento de reações adversas. Dentre as dificuldades na realização do TPO, destaca-se o mascaramento dos alimentos em TPO duplo-cego, controlado por placebo (TPO-DCCP). **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi elaborar receitas para uso em TPO-DCCP com leite de vaca, soja, ovo e trigo. **Métodos:** A elaboração das receitas considerou a necessidade de mascaramento do alimento a ser testado, de modo que a receita real e o placebo fossem indistinguíveis. Foram considerados também a quantidade de alimento a ser testado e o volume final das preparações, bem como a hipoalergenicidade dos demais ingredientes utilizados. **Resultados:** Foram desenvolvidas cinco receitas para TPO-DCCP, sendo duas para testes com leite de vaca, e as outras para testes com soja, ovo e trigo. As receitas placebo e real ficaram semelhantes em relação às cores, texturas, consistências, sabores e aromas. **Conclusão:** As receitas aqui apresentadas são de preparo fácil e rápido e atendem à maioria dos critérios exigidos para uso em TPO com alimentos. Há, porém, a necessidade de testá-las em estudos de validação para verificar-se a possibilidade de serem usadas em protocolos científicos.

Descritores: Diagnóstico, hipersensibilidade a leite, hipersensibilidade a ovo, hipersensibilidade a trigo, hipersensibilidade alimentar.

Introdução

O teste de provocação oral (TPO) é o método mais confiável quando se pretende verificar a relação entre o consumo de um alimento e o desencadeamento de reações adversas^{1,2}.

ABSTRACT

Introduction: Oral food challenge (OFC) is the most reliable method to assess the relationship between food consumption and onset of adverse reactions. Among the difficulties in performing OFC there is the masking of food in double-blind, placebo-controlled OFC (DBPC-OFC). **Objective:** The objective of this study was to prepare recipes to be used in DBPC-OFC with cow's milk, soy, egg and wheat. **Methods:** Recipe preparation focused on the need of masking the food to be tested, so that actual and placebo recipes were indistinguishable. Also, the amount of food to be tested and the final volume of preparations were considered, and the hypoallergenicity of other ingredients, as well. **Results:** Five recipes were developed for DBPC-OFC, two for cow's milk tests and the others for soy, egg and wheat tests. Placebo and actual recipes were similar in color, texture, consistency, taste and flavor. **Conclusion:** The present recipes are quick and easy to prepare and meet most of the criteria required for use in OFC. However, there is the need to test them in validation studies to assess the possibility of use in scientific protocols.

Keywords: Diagnosis, milk hypersensitivity, egg hypersensitivity, wheat hypersensitivity, food hypersensitivity.

O teste pode ser realizado de forma aberta se apenas sintomas objetivos e imediatos são esperados, ou quando há grande probabilidade de resultado negativo, de acordo com a história clínica e/ou exames

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil.

subsidiários. Já quando sintomas subjetivos ou tardios são relatados, indica-se que o teste seja duplo-cego controlado por placebo².

Apesar do risco de reações graves, o TPO apresenta vantagens aos pacientes e deve ser realizado tanto para estabelecer ou afastar o diagnóstico de alergias alimentares, como para avaliar a aquisição de tolerância ao alimento³.

As indicações para realização do teste se contraem aos fatores que limitam sua aplicação, dentre os quais podemos citar o custo elevado, o tempo demandado e a necessidade de ser realizado em local adequado, contando com materiais e equipamentos para o tratamento de possíveis reações^{1,3}.

Durante a realização do TPO, outros obstáculos podem existir. Dentre esses, se destacam a baixa aceitação das preparações ou alimentos oferecidos, especialmente quando o teste é realizado com crianças, além da dificuldade de mascaramento dos alimentos em TPO duplo-cego controlado por placebo (TPO-DCCP)^{1,4}.

O objetivo deste trabalho foi elaborar receitas para uso em TPO-DCCP com leite de vaca, soja, ovo e trigo.

Métodos

Os alimentos alergênicos selecionados para o desenvolvimento das receitas foram: leite de vaca (LV), soja, ovo e trigo. Os critérios adotados para elaboração das receitas foram baseados no proposto por Vlieg-Boerstra e colaboradores, e são descritos na Tabela 1⁴.

Com base nos critérios estabelecidos, as receitas foram elaboradas por uma equipe de nutricionistas de um ambulatório especializado no atendimento de crianças com doenças alérgicas.

Resultados

No total foram desenvolvidas 5 receitas para TPO-DCCP, sendo 2 para testes com LV, e as outras para testes com soja, ovo e trigo (Tabela 2). As receitas placebo e real ficaram semelhantes em relação às cores, texturas, consistências, sabores e aromas. A quantidade de alimento a ser testada em cada receita real foi totalmente mascarada, e o volume total das receitas ficou em torno de 200 mL para alimentos líquidos, e 125 g para alimentos sólidos.

Tabela 1

Critérios para elaboração de receitas para TPO-DCCP (adaptado de Vlieg-Boerstra et al., 2004⁴)

-
- As características organolépticas das receitas contendo placebo e alimento real devem ser bem parecidas, apresentando sabor, aroma, consistência e cor indistinguíveis.
 - Utilizar o menor número possível de ingredientes e dar preferência àqueles comumente consumidos pelos pacientes, evitando-se incluir alimentos desconhecidos.
 - A quantidade de proteína testada deve ser equivalente àquela presente em uma porção consumida habitualmente do alimento testado.
 - O volume final da receita deve ser o menor possível, facilitando a aceitação e respeitando a capacidade gástrica do paciente. Sugere-se que para receitas líquidas ou em consistência de purê, o volume total seja de 200 a 250 mL, e para receitas sólidas o volume total deve ser de 50 a 125 g.
 - A receita deve conter quantidade mínima de lipídeos, para não retardar a absorção da proteína testada.
 - As receitas utilizadas como matriz não devem conter alimentos potencialmente alergênicos, como ovo, leite, trigo, soja, amendoim, etc.
 - Deve-se evitar o uso de corantes porque a maioria das pessoas suspeita que esses produtos sejam responsáveis por desencadear reações adversas.
 - Pode-se utilizar alimentos com sabor marcante, como cacau em pó, café, hortelã e açafraão com a finalidade de mascarar o alimento suspeito.
 - O sabor deve ser agradável ao paladar infantil e as preparações devem ser atraentes.
-

Tabela 2

Receitas (real e placebo) desenvolvidas para TPO-DCCP para leite de vaca, soja, ovo e trigo

Receita	Real	Placebo
Leite (Soja como placebo)	100 mL de leite de vaca fluido com baixo teor de lactose 50 mL de bebida à base de soja, sabor original, sem flavorizantes 40 mL de néctar de maçã ^a 10 mL de essência de baunilha	100 mL de bebida à base de soja, sabor original, sem flavorizantes 100 mL de néctar de maçã ^a
Leite (Fórmula de Aminoácidos Livres (FAL) como placebo)	100 mL de leite de vaca fluido com baixo teor de lactose 2 colheres medidas de FAL misturadas em 60 mL de suco néctar de maçã 40 mL de néctar de maçã ^a	3 colheres medidas de FAL misturadas em 90 mL de água 2 colheres medidas de FAL misturadas em 60 mL de suco néctar de maçã 40 mL de néctar de maçã ^a
Soja	100 mL de bebida à base de soja, sabor original, sem flavorizantes 3 colheres medida de fórmula infantil ^b 90 mL de néctar de maçã ^a	100 mL de fórmula infantil ^b 100 mL de néctar de maçã ^a
Clara de ovo	4 gramas de clara de ovo pasteurizada desidratada 50 mL de água potável 150 mL de suco de maracujá natural ^c 1 colher (sopa) de açúcar refinado 1 colher (chá) de pó de ágar-ágar (gelatina de algas)	200 mL de suco de maracujá natural ^c 1 colher (sopa) de açúcar refinado 1 colher (chá) de pó de ágar-ágar (gelatina de algas)
Trigo	1,5 colheres (sopa) de farinha de trigo ½ colher (sopa) de farinha de arroz ½ colher (sopa) de amido de milho ½ colher (sopa) de fécula de batata 1,5 colher (sopa) de açúcar refinado 1,5 colher (chá) de cacau em pó 1 colher (sopa) de banana nanica ou prata amassada 1 colher (sopa) de óleo vegetal (soja, canola, milho ou girassol) 4 colheres (sopa) de água 5 gotas de essência de baunilha 1 colher (chá) de fermento químico em pó	1,5 colheres (sopa) de farinha de arroz 1 colher (sopa) de amido de milho ½ colher (sopa) de fécula de batata 1,5 colher (sopa) de açúcar refinado 1,5 colher (chá) de cacau em pó 1 colher (sopa) de banana nanica amassada 1 colher (sopa) de óleo vegetal (soja, canola, milho ou girassol) 4 colheres (sopa) de água 5 gotas de essência de baunilha 1 colher (chá) de fermento químico em pó

TPO-DCCP = teste de provocação oral duplo-cego controlado por placebo.

^a O néctar de maçã poderá ser substituído por suco de fruta natural, de acordo com o hábito alimentar do paciente. Boas opções são polpa de manga, polpa de goiaba ou suco de uva.^b Fórmula infantil utilizada pelo paciente como substituto ao leite de vaca.^c 150 mL de água potável com 2 colheres (sopa) de polpa de maracujá coado em uma peneira fina.

Discussão

As receitas foram elaboradas com poucos ingredientes e estes não estão na lista dos mais alergênicos. Além disso, há opções para alguns ingredientes que possam não ser bem tolerados em alguns casos específicos.

Vlieg-Boerstra e colaboradores publicaram estudos onde receitas foram elaboradas e validadas para uso em TPO-DCCP^{4,5}. Em ambos os estudos foram adotados os mesmos critérios que o presente trabalho para a elaboração das receitas, e as mes-

mas foram validadas por meio de teste triangular de análise sensorial.

No primeiro estudo foram utilizados como veículo e placebo alimentos frequentemente usados por crianças, como fórmulas hidrolisadas ou à base de soja ou leite. Em algumas receitas para TPO com soja e ovo, o leite foi utilizado como placebo, o que dificultaria o uso em crianças com alergia também ao leite de vaca. A quantidade do volume do alimento real mascarado difere do nosso estudo, onde para o LV e soja foram utilizados 100 mL, no estudo de Vlieg-Boerstra e colaboradores foi utilizado apenas 50 mL, o que talvez possa facilitar no mascaramento⁴. Sabe-se que as quantidades de alimento real a ser utilizado num TPO podem variar. Em casos de alto risco, em que os sintomas podem ser desencadeados por uma dose pequena, por exemplo, recomenda-se uma dose total baixa⁶. Vale ressaltar, ainda, que algumas marcas de alimentos utilizadas são dificilmente encontradas no Brasil, mas poderiam ser adaptadas com alimentos de marcas brasileiras.

No segundo estudo, para as receitas para TPO com LV foi utilizado como alimento real um suplemento em pó à base de leite enriquecido com proteína que não é encontrado no Brasil, dificultando a sua preparação em nosso país. Como veículo foi utilizado FAL, o que facilita o uso em testes com crianças com alergia alimentar múltipla. Já para a receita com ovo, foi utilizado um pão de gengibre, o que dificultaria a realização na prática clínica, já que existe maior tempo de preparo. Além disso, como os próprios autores mencionaram, essa receita utilizou tratamento térmico, o que inviabiliza seu uso para testes do alimento *in natura*, e o volume final maior impede seu uso em testes com crianças menores de 4 anos. Também, a utilização de gengibre para mascarar seria um fator prejudicial a aceitação, visto que esse ingrediente não é utilizado com muita frequência na culinária brasileira e tem um sabor muito marcante, menos provável de ser aceito por crianças. As quantidades de alimento real utilizadas foram bem próximas das quais utilizamos, considerando o teor proteico do leite e do ovo; este estudo não teve receitas para soja e trigo⁵.

Winberg e colaboradores (2013)⁷ desenvolveram uma receita de TPO-DCCP para trigo que utilizou farinha de trigo instantânea em sua formulação, não disponível no Brasil. A criação de uma receita para TPO-DCCP com trigo era uma carência na literatura nacional. Nossa receita de TPO-DCCP para trigo foi desenvolvida seguindo os critérios já mencionados e

priorizou praticidade, rapidez e o desenvolvimento de um alimento comum em nossa cultura e bem aceito pelas crianças. Além disso, a forma de preparo para receitas com farinha de trigo exige processamento térmico, o que pode inviabilizar o teste devido ao tempo de preparo maior, o qual foi contornado com o cozimento em forno de micro-ondas, que agiliza o preparo e não descaracteriza a preparação da receita para este teste.

González-Mancebo e colaboradores elaboraram e validaram receitas para TPO-DCCP para leite de vaca, clara de ovo e avelã por meio de teste triangular. As receitas para LV e clara de ovo tinham soja na sua composição, o que impede de ser utilizada em pacientes com alergia a soja⁸. Em nosso trabalho foi desenvolvida uma receita para TPO-DCCP para LV com soja, mas uma opção utilizando FAL foi criada para os pacientes que apresentarem alergia também a soja. Além disso a quantidade utilizada de alimento real foi mais alta comparada ao nosso estudo, o que poderia dificultar o uso dessas receitas em crianças pequenas. Entretanto, os ingredientes utilizados nas receitas podem ser encontrados no Brasil, podendo ser utilizadas em nosso país.

Apesar de haver estudos internacionais publicados com receitas validadas para o TPO DCCP, faltam publicações de receitas no Brasil, o que muitas vezes pode dificultar a realização do teste pela necessidade de adaptação das receitas utilizando ingredientes comumente encontrados em nosso país. Nosso estudo é o primeiro a divulgar receitas de fácil e rápido preparo com ingredientes facilmente encontrados no Brasil.

A validação das receitas para TPO-DCCP é pré-requisito para garantir que o teste seja realmente duplo-cego. As receitas aqui apresentadas são de preparo fácil e rápido e atendem à maioria dos critérios exigidos para uso em testes de provocação oral com alimentos na prática clínica. Há, porém a necessidade de testá-las em estudos de validação para verificar a possibilidade de serem usadas não apenas na prática clínica, mas também em protocolos científicos envolvendo testes duplo-cegos controlados por placebo.

Referências

1. Bindsvlev-Jensen C, Ballmer-Welser BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - Position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(7):690-7.

2. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
3. Solé D, Rodrigues Silva L, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):39-82.
4. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CMA, Van Der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SAA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):341-6.
5. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Van Der Heide S, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011;66(7):948-54.
6. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):248-64.
7. Winberg A, Nordström L, Strinnholm Å, Nylander A, Jonsäll A, Rönmark E, et al. New validated recipes for double-blind placebo-controlled low-dose food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(3):282-7.
8. González-Mancebo E, Alonso Díaz de Durana MD, García Estringana Y, Meléndez Baltanás A, Rodríguez-Alvarez M, de la Hoz Caballer B, et al. Validation of recipes for double-blind placebo-controlled challenges with milk, egg white, and hazelnut. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(1):40-5.

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

Correspondência:
Raquel Bicudo Mendonça
E-mail: raquelbicudo.nutri@hotmail.com