

# Relatório de **recomendação**

Nº 720

PROCEDIMENTO

Março/2022

## **Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca**

Brasília - DF

2022



2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Elaboração de estudos***

Letícia Paula Leonart Garmatter - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Alexander Itria – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Coordenação***

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Supervisão***

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

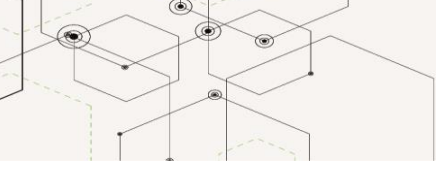
Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.**

| Tipo de Estudo  | Descrição  |
|---|--|
| Revisão Sistemática com ou sem meta-análise   | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde   |
| Parecer Técnico-científico  | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde   |
| Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício) | Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde  |
| Análise de Impacto Orçamentário   | Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde  |
| Monitoramento do Horizonte Tecnológico  | a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec. |

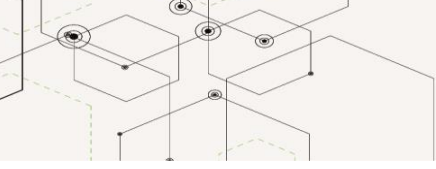
As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



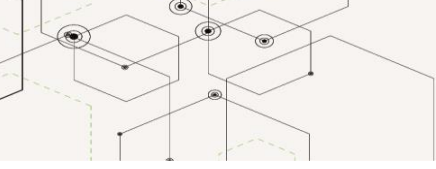
## **TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE.....   | 22 |
| Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo.....   | 22 |
| Tabela 3. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário.....   | 23 |
| Tabela 4. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário.....   | 23 |
| Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 109, de acordo com a origem.....  | 27 |
| Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 89, no formulário técnico-científico.....  | 27 |
| Tabela 7. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE após consulta pública.....   | 34 |
| Tabela 8. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo após consulta pública.....   | 35 |
| Tabela 9. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário após consulta pública.....   | 35 |
| Tabela 10. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário após consulta pública.....  | 36 |
| Tabela 11. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 109, de acordo com a origem.....   | 37 |
| Tabela 12. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 89, no formulário de experiência ou opinião.....                                    | 37 |
| <b>Anexo 1</b>   |    |
| Tabela 13. Sumário dos estudos incluídos e suas características.....   | 51 |
| Tabela 14. Métodos diagnósticos observados nos estudos induídos.....   | 53 |
| Tabela 15. Tipos de métodos diagnósticos observadas nos estudos, resultados e conclusões sob sua sensibilidade, pontos de corte e acurácia para quadros de APLV..... | 54 |
| <b>Anexo 2</b>   |    |
| Tabela 16. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE.....  | 71 |
| Tabela 17. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo.....  | 72 |
| Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística para TPO versus pesquisa de IgE.....   | 72 |
| Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística para TPO versus teste cutâneo.....   | 72 |
| <b>Anexo 3</b>   |    |
| Tabela 20. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário.....  | 79 |
| Tabela 21. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário.....  | 79 |



## **QUADROS**

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. .... | 4  |
| Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....  | 18 |
| Quadro 3. Custo do teste de provocação oral.....  | 19 |
| Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (acrônimo PIROS).....   | 20 |
| Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica. ....   | 28 |
| Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. ....                         | 30 |
| Quadro 7. Custo das fórmulas nutricionais atualizado após consulta pública. ....  | 34 |
| Quadro 8. Custo anual médio com a utilização de cada teste diagnóstico após consulta pública. ....                                      | 35 |
| Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre além dos aspectos citados. ....   | 36 |
| <b>Anexo 1</b>  |    |
| Quadro 10. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (acrônimo PIROS). ....   | 46 |
| Quadro 11. Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências. ....   | 48 |
| <b>Anexo 2</b>  |    |
| Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....   | 65 |
| Quadro 13. Custo do teste de provocação oral.....   | 66 |
| Quadro 14. Custo dos comparadores.....  | 67 |
| Quadro 15. Custo das fórmulas nutricionais.....   | 67 |
| Quadro 16. Parâmetros da análise de custo-efetividade.....  | 69 |
| <b>Anexo 3</b>  |    |
| Quadro 17. Custo do teste de provocação oral.....   | 76 |
| Quadro 18. Custo dos comparadores.....  | 77 |
| Quadro 19. Custo das fórmulas nutricionais.....   | 77 |
| Quadro 20. Custo anual médio com a utilização de cada teste diagnóstico. ....   | 78 |
| Quadro 21. População-alvo da análise de impacto orçamentário. ....  | 78 |



## **FIGURAS**

### **Anexo 1**

Figura 1. Fluxograma das etapas de busca e número de revisões incluídas e excluídas sobre métodos diagnósticos para APLV..... 49

### **Anexo 2**

Figura 2. Estrutura do modelo utilizado na análise de custo-efetividade..... 70

Figura 3. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística..... 73

### **Anexo 3**

Figura 4. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário..... 79

Figura 5. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário..... 80



## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>                              | <b>12</b> |
| <b>2. CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>                    | <b>12</b> |
| <b>3. RESUMO EXECUTIVO.....</b>                          | <b>13</b> |
| <b>4. INTRODUÇÃO.....</b>                                | <b>16</b> |
| 4.1 Aspectos clínicos.....                               | 16        |
| 4.2 Aspectos epidemiológicos.....                        | 16        |
| 4.3 Teste de Provocação Oral.....                        | 17        |
| <b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>               | <b>18</b> |
| 5.1 Preço proposto para incorporação.....                | 19        |
| <b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....</b>                       | <b>20</b> |
| 6.1. Pergunta de pesquisa.....                           | 20        |
| 6.2 Desfechos abordados.....                             | 20        |
| 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....            | 20        |
| 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis..... | 21        |
| <b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....</b>                     | <b>21</b> |
| 7.1 Avaliação econômica.....                             | 21        |
| 7.2 Impacto orçamentário.....                            | 22        |
| <b>8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....</b>               | <b>24</b> |
| <b>9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....</b>   | <b>24</b> |
| <b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                     | <b>25</b> |
| <b>11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>       | <b>26</b> |
| <b>12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA.....</b>           | <b>26</b> |
| 12.1 Contribuições técnico-científicas.....              | 27        |
| 12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....     | 36        |
| <b>13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC:.....</b>           | <b>41</b> |
| <b>14. DECISÃO.....</b>                                  | <b>42</b> |
| <b>ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....</b>              | <b>43</b> |
| 1. APRESENTAÇÃO.....                                     | 44        |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE.....                           | 44        |
| 3. RESUMO EXECUTIVO.....                                 | 45        |
| 4. CONTEXTO.....   | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.1 Objetivo do parecer .....                                       | 46        |
| 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....  | 46        |
| <b>5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA.....</b>                    | <b>46</b> |
| 5.1. Pergunta de pesquisa.....                                      | 46        |
| 5.1 População .....   | 46        |
| 5.2 Teste índice.....   | 47        |
| 5.3 Padrão de referência.....                                       | 47        |
| 5.4 Desfechos.....  | 47        |
| 5.5 Tipos de estudo.....  | 47        |
| <b>6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....</b>                                 | <b>47</b> |
| 6.1 Termos de busca e bases de dados .....                          | 47        |
| 6.2 Seleção das evidências.....                                     | 48        |
| 6.3 Avaliação da qualidade das evidências.....                      | 49        |
| 6.4. Caracterização dos estudos.....                                | 50        |
| 6.5 Avaliação do risco de viés das evidências.....                  | 52        |
| 6.6 Resultados por estratégia de método diagnóstico .....           | 53        |
| 6.7 Avaliação da qualidade da evidência com a ferramenta GRADE..... | 58        |
| <b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                 | <b>61</b> |
| <b>ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....</b>                           | <b>63</b> |
| <b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>   | <b>64</b> |
| <b>2. CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>                               | <b>64</b> |
| <b>3. INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>65</b> |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>  | <b>65</b> |
| 4.1 População-alvo.....   | 65        |
| 4.2 Perspectiva.....  | 65        |
| 4.3 Comparadores.....   | 66        |
| 4.4 Horizonte temporal.....   | 66        |
| 4.5 Taxa de desconto .....  | 66        |
| 4.6 Desfechos de saúde .....  | 66        |
| 4.7 Estimativa de recursos e custos .....                           | 66        |
| 4.8 Eficácia.....   | 68        |
| 4.9 Pressupostos.....   | 69        |
| 4.10 Modelo econômico .....   | 70        |

|  |    |
|--|----|
| Análise de sensibilidade .....                         | 71 |
| 5. <b>RESULTADOS</b> .....                             | 71 |
| 5.1 Resultados determinísticos .....                   | 71 |
| 5.2 Resultados probabilísticos.....                    | 72 |
| <b>ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário</b> ..... | 74 |
| 1. <b>APRESENTAÇÃO</b> .....                           | 75 |
| 2. <b>CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....                 | 75 |
| 3. <b>INTRODUÇÃO</b> .....                             | 76 |
| 4. <b>MÉTODOS</b> .....                                | 76 |
| 4.1 Perspectiva.....                                   | 76 |
| 4.2 Horizonte temporal.....                            | 76 |
| 4.3 Preço proposto para incorporação.....              | 76 |
| 4.4 Custos de tratamento .....                         | 77 |
| 4.5 População .....                                    | 78 |
| 5. <b>RESULTADOS</b> .....                             | 78 |
| 6. <b>LIMITAÇÕES</b> .....                             | 80 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                               | 80 |

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) no SUS, demandada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de provocação oral para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste de provocação oral (TPO).

**Indicação:** Diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

**Demandante:** Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS).

**Introdução:** A APLV é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína (proteína do coalho) e às proteínas do soro do leite (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina). Os sintomas, em geral, se desenvolvem após a introdução do leite de vaca (LV), fórmulas alimentares ou alimentos à base de LV (por exemplo, mingau de aveia ou leite com outros tipos de engrossantes ou farinhas). Embora crianças em aleitamento materno exclusivo possam entrar em contato com a proteína do LV pelo leite materno, uma vez que a mulher que amamenta consome LV e seus derivados, um pequeno número destas crianças reagem à essa proteína e desenvolvem APLV. O diagnóstico da APLV é realizado a partir da ocorrência de história clínica sugestiva da APLV, desaparecimento dos sintomas em 1 a 30 dias após exclusão da proteína do leite de vaca (fase de exclusão) da dieta e reaparecimento dos sintomas após rerepresentação da proteína do leite de vaca, por meio do teste de provocação oral (TPO). O TPO consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessário para resolução dos sintomas clínicos.

**Pergunta:** Qual a acurácia do TPO para diagnóstico de APLV em comparação com os testes diagnósticos disponíveis no SUS? TPO é custo-efetivo e economicamente viável na perspectiva do SUS?

**Evidências clínicas:** Em todos os trabalhos apresentados, o TPO, quer seja o aberto ou duplo-cego, é visto, com unanimidade, como o método padrão-ouro dentro do processo de diagnóstico da APLV, mesmo não tendo sido investigado como objeto de estudo em nenhum dos trabalhos incluídos. As evidências que comparam as outras tecnologias incorporadas ao TPO (utilizado como teste de referência), mostram a relação de acurácia e segurança com recomendação baixa ou muito baixa.

**Avaliação econômica:** Através de simulação computacional por modelo híbrido de árvore de decisão e estados de Markov, foi avaliada a relação de custo-efetividade do TPO em comparação com os testes disponíveis pelo SUS (pesquisa de Imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata) como teste diagnóstico para APLV e posterior monitoramento da tolerância adquirida, em crianças até 24 meses. Em ambos os casos, o TPO se mostrou dominante, ou seja, proporciona maior benefício por um menor custo. A economia por paciente submetido ao TPO foi estimada em R\$ 1.272 para comparação com pesquisa de IgE e R\$ 526 em comparação com teste cutâneo. Houve benefício com TPO para anos de vida ajustados pela qualidade, pois com TPO a proporção de falso-negativo é menor (pacientes falso-negativos têm a doença mas não são tratados, apresentando pior qualidade de vida). Adicionalmente, foi

estimada minimização de gastos com pacientes que não apresentam a doença mas que são tratados por serem falso-positivos: R\$ 1.563 em comparação com IgE e R\$ 811 em comparação com teste cutâneo. Os resultados da análise probabilística corroboram o resultado principal, sendo que 100% das simulações retornaram maior efetividade por menor custo.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário da substituição dos testes diagnósticos atualmente disponíveis (pesquisa de IgE e teste cutâneo) foi calculado com base em dois cenários: Cenário 1, no qual 100% dos casos suspeitos realizariam TPO, devido à sua facilidade de execução e por ser o teste padrão-ouro para diagnóstico de APLV e Cenário 2, no qual 60% dos casos suspeitos realizariam TPO no primeiro ano (2022), enquanto os outros 40% estariam divididos entre pesquisa de IgE e teste cutâneo de leitura imediata, com aumento gradativo linear da utilização de TPO até se atingir o valor de 100% ao final de 5 anos. A população-alvo foi baseada na população brasileira de 0 a 24 meses e na prevalência de casos suspeitos de APLV. Ao longo de 5 anos, foi estimada uma economia entre R\$ 470.085.225 a R\$ 589.253.518 com a incorporação do TPO para APLV.

**Recomendações internacionais:** Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.

**Considerações finais:** No que tange a relação clínica, os estudos demonstraram que o TPO ainda é padrão-ouro diante de outras tecnologias incorporadas, vez que nas análises que envolvem acurácia e segurança, os outros testes apresentaram evidências com baixo nível de qualidade. Em relação à evidência econômica, a utilização de TPO como teste diagnóstico para APLV gera economia. Isto se deve, especialmente, à maior acurácia deste teste, o que permite a otimização de gastos com fórmulas nutricionais, ou seja, é reduzido o uso de fórmulas por crianças que não apresentam APLV mas que são diagnosticadas incorretamente quando testes menos acurados são empregados.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 104ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de provocação oral (TPO) para diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Foi considerado que o TPO é o padrão-ouro para o diagnóstico de APLV com potencial de gerar economia ao SUS.

**Consulta pública:** Das 234 contribuições recebidas com opinião sobre o tema, 52 estavam em branco, restando 182 com algum comentário. Destas, 174 se declararam a favor da incorporação da tecnologia em análise. Os assuntos abordados pelos participantes foram: TPO proporciona diagnóstico correto, reduz o uso desnecessário de fórmulas nutricionais, trata-se do teste padrão-ouro para diagnóstico de APLV, necessidade de ambiente adequado para realização devido ao risco de reação anafilática. Em relação às 7 opiniões contrárias à incorporação, os pontos citados foram: necessidade de maior detalhamento sobre a capacitação profissional para realização do teste, falta de estrutura para oferta em nível nacional, a demora para execução do TPO pode restringir a oferta das fórmulas aos

pacientes. Em referência à única contribuição em que o contribuinte assinalou não ter opinião formada, o comentário é acerca de a exigência do TPO ser uma barreira para acesso às fórmulas.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de março de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do teste de provocação oral (TPO) para diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 716/2022.

**Decisão:** Incorporar o teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 32, publicada no Diário Oficial da União nº 63, seção 1, página 331, em 1 de abril de 2022.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína (proteína do coalho) e às proteínas do soro do leite (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina) [1]. Os sintomas, em geral, se desenvolvem após a introdução do leite de vaca (LV), fórmulas alimentares ou alimentos à base de LV (por exemplo, mingau de aveia ou leite com outros tipos de engrossantes ou farinhas) [2]. Embora crianças em aleitamento materno exclusivo possam entrar em contato com a proteína do LV pelo leite materno, uma vez que a mulher que amamenta consuma LV e seus derivados, um pequeno número destas crianças reagem à essa proteína e desenvolvem APLV [3].

A depender dos mecanismos imunológicos envolvidos na APLV (mediados por IgE, não-mediados por IgE ou mistos), os sintomas podem se manifestar de imediato ou demorar até 2 semanas [4]. Os casos de APLV mediada por IgE têm as manifestações clínicas imediatas, e ocorrem até duas horas após o contato com o alérgeno, manifestando-se como uma expressão fenotípica da atopia, que pode estar associada a eczema atópico, rinite alérgica ou asma. Os casos de APLV não mediada por IgE, em geral, relacionam-se com sintomas gastrointestinais e manifestam-se tardiamente, ou seja, entre duas horas a alguns dias [3]. As reações mistas são decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T, eosinófilos e citocinas pró inflamatórias, sendo exemplificadas pela esofagite, gastrite e gastrenterite eosinofílicas, a dermatite atópica e a asma.

Cerca de 65 a 75% da APLV mediada por IgE é solucionada até os 3-4 anos de idade [5]. Entretanto, o tempo necessário de exclusão das proteínas do LV da dieta da criança ou da mãe que amamenta é incerto [4]. Além disso, a forma da avaliação da alergia (auto-relato, sinais e sintomas clínicos ou TPO), pode levar a um diagnóstico equivocado de APLV.

### 4.2 Aspectos epidemiológicos

Em países desenvolvidos, a suspeita de APLV ocorre em torno de 1 a 17% das crianças a partir dos sintomas clínicos. Porém, após a investigação diagnóstica, a prevalência de crianças até os dois anos de idade com APLV oscila de 0,3% a 7,5%, sendo que apenas 0,5% estão em aleitamento materno [5].

As estimativas da prevalência de alergia alimentar variam amplamente devido às diferenças na metodologia do estudo, incluindo o uso de diferentes definições e áreas geográficas estudadas. O autorrelato de alergia ao leite de vaca e a confiança na sensibilização com base apenas em testes de medidas de IgE sérico e/ou teste cutâneo como forma de diagnóstico tendem a superestimar a prevalência.



Revisão sobre epidemiologia da APLV mediada por IgE que incluiu duas meta-análises e estudos observacionais publicados de 1995 a 2005, encontrou uma prevalência de 0,2%-17% de APLV em crianças e adolescentes, com faixa etária compreendida entre 0 a 21 anos de idade [3].

No Brasil, estudos sobre a prevalência da APLV são escassos e restritos a uma população específica, o que compromete a representatividade da população alérgica. Foi encontrada uma prevalência de 0,61% de APLV em crianças com faixa etária entre 4 e 59 meses no município de Uberlândia, MG.

Estudo observacional transversal conduzido por gastroenterologistas pediátricos que coletou dados de prevalência de 20 cidades diferentes em cinco regiões geográficas brasileiras, encontrou uma prevalência de APLV de 5,4% em crianças de 0 a 24 meses.

De acordo com levantamento realizado pela Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (CGAN/MS), por meio de questionário eletrônico, no período entre 16 de setembro a 14 de outubro de 2019, com 824 respondentes, estima-se que a prevalência de crianças com APLV no Brasil seja de 1,2%.

#### 4.3 Teste de Provocação Oral

O teste de provocação oral (TPO) consiste na oferta progressiva do alimento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão dietética necessário para resolução dos sintomas clínicos [3].

O TPO é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de APLV, [3] sendo eficaz, não só para confirmar a alergia em indivíduos com alta probabilidade de ter o agravo, mas também para identificar casos de APLV mal diagnosticados, especialmente quando se trata da forma não mediada por IgE [6] que apresenta manifestações tardias após exposição ao alérgeno.

O TPO permite, ainda, avaliar o nível de tolerância apresentado pelo paciente alérgico para que a dieta apropriada seja ofertada, apoiando assim o crescimento e desenvolvimento normais [5].

Embora os testes de provocação oral duplo-cegos sejam o padrão-ouro para o diagnóstico de alergia alimentar, o número de sintomas subjetivos é relativamente baixo em pré-escolares frente a suas interações psicológicas, justificando ser desnecessária a realização de testes de provocação oral duplo-cegos nessa faixa etária [5]

A forma aberta de TPO é segura, possui metodologia mais simples, de fácil execução e é mais econômica em relação aos TPOs duplo-cegos com placebo, sendo a opção mais adequada para ser utilizada em crianças de até 24 meses, em serviços da atenção especializada do Sistema Único de Saúde.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O TPO pode ser realizado em ambiente ambulatorial ou hospitalar, desde que haja equipe e material adequado para tratamento de emergência caso haja reação anafilática. É recomendável a presença de equipe multidisciplinar composta por médico, nutricionista e enfermeiro para realização do teste.

De acordo com o protocolo proposto por Mendonça (2011) [7], a oferta do leite de vaca (pó reconstituído em água) é realizada em 7 doses em intervalo de 15 a 20 minutos, obtendo volume total de 100 ml ao final do teste. O TPO é considerado positivo quando os sintomas reproduzem, parcial ou integralmente, a história clínica da criança, ou seja, caso houver aparecimento de sintomas objetivos ou significantes (urticária generalizada, erupção cutânea eritematosa com prurido, angioedema, broncoespasmo, estridor laríngeo, coriza, espirros, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, vômitos, diarreia, colapso circulatório e anafilaxia). Após a realização do TPO, a criança deve permanecer no local em observação por, pelo menos, duas horas, e o retorno deverá ocorrer em até sete dias. Além disso, o responsável deverá ser orientado a avisar ao médico responsável quanto ao aparecimento de sinais e sintomas neste período, bem como a procurar serviço de saúde em caso de intercorrência durante intervalo da realização do TPO e a próxima consulta [8].

**Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Tipo</b>                   | Exame clínico.   |
| <b>Princípio do teste</b>     | Exposição gradual e controlada do alérgeno potencialmente desencadeador dos sintomas ao paciente.  |
| <b>Apresentação</b>           | Leite de vaca em pó reconstituído em água.   |
| <b>Indicação</b>              | Diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca e monitoramento da tolerância progressiva adquirida ao leite de vaca.   |
| <b>Parâmetro mensurado</b>    | Reprodução da história clínica da doença.  |
| <b>Padrão-ouro</b>            | TPO é o padrão-ouro para diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca.   |
| <b>Descrição do resultado</b> | Positivo ou negativo de acordo com o aparecimento ou não dos sintomas.   |
| <b>Tempo para o resultado</b> | Imediata ou em até uma semana, a depender do mecanismo envolvido no processo alérgico.   |
| <b>Equipamento</b>            | Leite de vaca em pó, água filtrada, copo, balança, seringa dosadora, material para identificação.  |
| <b>Contraindicações</b>       | Não é recomendada a realização do TPO caso a criança apresente febre, vômito ou sintomas respiratórios ativos, como tosse ou respiração ofegante. O TPO pode ser contraindicado quando existe a possibilidade de ocorrência de manifestações mais graves de APLV mediada por IgE e não mediada por IgE, como anafilaxia e Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES), respectivamente. |

Fonte: PCDT (2017), em atualização [8].

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O custo do TPO foi baseado em levantamento realizado pela CGAN/MS junto a especialistas e profissionais da rede de saúde a partir da identificação dos insumos e honorários profissionais necessários para o exame. O custo do TPO foi estimado em R\$ 47,59. No **Quadro 3**, os componentes dos custos são detalhados.

**Quadro 3. Custo do teste de provocação oral.**

| Item                          | Quantidade por criança                                  | Custo            |
|-------------------------------|---|------------------|
| Fórmula infantil <sup>1</sup> | 50 gramas de fórmula infantil sem lactose em pó (leite) | R\$ 2,12         |
| Copo descartável <sup>2</sup> | 1 copo para cada dose.<br>Em média, de 6 doses/TPO      | R\$ 0,27         |
| Profissionais <sup>3</sup>    | Médico, enfermeira(o) e nutricionista/ hora             | R\$ 45,20        |
| <b>Total</b>                  |   | <b>R\$ 47,59</b> |

<sup>1</sup>Fórmula infantil em pó sem lactose, conforme protocolos e especialistas consultados são suficientes 50 gramas para realização de todo o teste.

<sup>2</sup>Considerou-se média de R\$ 4,50/100 copos - Fonte da pesquisa de preços: Banco de Preços em Saúde > Base Anual Compilada, 2018 (<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-recos-em-saude/bases-anuais-compiladas>)

<sup>3</sup>Hora trabalhada por profissional (médico(a), enfermeiro e nutricionista) equipe mínima, conforme relato de especialistas na prática clínica - Valores (R\$) de referência SIGTAP.

Nota: Não foi incluído o custo com alimentos, como sucos ou sopas prontas, que podem ser necessários para realizar o mascaramento do leite de vaca ou derivados no momento do teste devido à baixa probabilidade de ocorrência de sintomas.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1. Pergunta de pesquisa

Para elaboração das estratégias de recuperação das evidências, a seguinte pergunta de pesquisa foi desenvolvida:

**Qual a acurácia e segurança do TPO para diagnóstico de APLV em comparação com os testes diagnósticos disponíveis no SUS, em crianças?**

**Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (acrônimo PIROS)**

|  |  |
|--|--|
| <b>População</b>   | Crianças com suspeita ou confirmação de APLV                                   |
| <b>Teste-índice<br/>(Index test)</b>                             | Teste de provocação oral (TPO)   |
| <b>Padrão de referência<sup>1</sup><br/>(Reference standard)</b> | Testes disponíveis no SUS: pesquisa de IgE e teste cutâneo de leitura imediata |
| <b>Desfechos<br/>(Outcomes)</b>                                  | Acurácia (especificidade e sensibilidade) e segurança                          |
| <b>Desenho do estudo<br/>(Study design)</b>                      | Revisões sistemáticas  |

<sup>1</sup>Apesar de o teste de provocação oral ser o teste em avaliação na presente pesquisa, este teste trata-se do padrão-ouro diagnóstico para doença.

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, por se tratarem de desfechos finais.

### 6.2 Desfechos abordados

**Maior relevância:** acurácia (especificidade e sensibilidade).

**Menor relevância:** segurança.

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

Utilizou-se o sistema GRADE para estruturar as evidências com comparações entre os testes diagnósticos para detectar APLV em crianças, particularmente as informações oriundas de ensaios clínicos. Destaca-se aqui que a literatura não apresenta os valores referentes a acurácia de TPO, apenas citam como o padrão-ouro no que tange a detecção da alergia e as comparam com os demais tipos de exames.

Os estudos apresentados possuem evidências que variam de baixa a muito baixa qualidade, o fato apresentado nos artigos revela que nenhum método diagnóstico apresentou melhor evidência de acurácia diante do padrão-ouro.

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

É importante destacar que nenhuma das revisões sistemáticas incluiu elevado número de estudos primários que apresentassem boa qualidade metodológica e reprodutibilidade de seus resultados, o que constitui um fator limitante importante para a análise dos resultados.

Para os testes de reação atópica (SPT e Teste de toque atópico [APT]), os resultados não foram precisos. Cuomo et al. (2) apontam que o SPT, apenas para crianças menores de dois anos e com pápulas maiores que 6 mm, pode ser uma indicação para uma avaliação cuidadosa, ainda assim com necessidade de confirmação com o TPO.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Através de simulação computacional por modelo híbrido de árvore de decisão e estados de Markov, foi avaliada a relação de custo-efetividade do TPO em comparação com os testes disponíveis pelo SUS (pesquisa de Imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata) como teste diagnóstico para APLV e posterior monitoramento da tolerância adquirida, em crianças até 24 meses. Os pacientes ingressaram no modelo com 6 meses de idade. Foram incluídos na análise os custos do teste diagnóstico e do monitoramento a cada 6 meses, para todas as tecnologias comparadas, e do tratamento com fórmula nutricional em caso de resultado do teste positivo para APLV. Além disso, no caso de TPO, foi avaliada a probabilidade de ocorrência de reação anafilática e os custos associados. O desfecho avaliado foi “anos de vida ajustados pela qualidade” (do inglês, *quality-adjusted life year – QALY*). Adicionalmente, foi examinado como desfecho negativo os gastos com tratamento (fórmulas nutricionais) em crianças sem a doença (ou seja, que apresentaram resultado falso-positivo com o teste diagnóstico). Análises de sensibilidade probabilísticas (1.000 iterações) foram conduzidas para se avaliar a robustez dos resultados frente à incerteza dos parâmetros. Mais detalhes metodológicos podem ser encontrados no **Anexo 2**.

Os resultados da análise de custo-efetividade são apresentados nas **Tabelas 1 e 2**. Em ambos os casos, o TPO se mostrou **dominante**, ou seja, proporciona maior benefício por um menor custo. Em vista disso, valores de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) não foram calculados (não aplicáveis). A economia por paciente submetido ao TPO foi estimada em R\$ 1.272 para comparação com pesquisa de IgE e R\$ 526 em comparação com teste cutâneo. Houve benefício com TPO para anos de vida ajustados pela qualidade, pois com TPO a proporção de falso-negativo é menor (pacientes falso-negativos têm a doença mas não são tratados, apresentando pior qualidade de vida). Adicionalmente, foi estimada minimização de gastos com pacientes que não apresentam a doença mas que são tratados por serem falso-positivos: R\$ 1.563 em comparação com IgE e R\$ 811 em comparação com teste cutâneo. Os resultados da análise probabilística corroboram o resultado principal, sendo que 100% das simulações retornaram

maior efetividade por menor custo. Mais detalhes sobre os resultados probabilísticos podem ser encontrados no **Anexo 2**.

**Tabela 1. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE.**

|  | TPO       | Pesquisa de IgE | Incremental |
|--|-----------|-----------------|-------------|
| Custo                                      | R\$ 1.363 | R\$ 2.635       | -R\$ 1.272  |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,338     | 1,329           | +0,009      |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 1.563       | -R\$ 1.563  |

IgE: imunoglobulina E, TPO: teste de provocação oral.

**Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo.**

|  | TPO       | Teste cutâneo | Incremental |
|--|-----------|---------------|-------------|
| Custo                                      | R\$ 1.363 | R\$ 1.889     | -R\$ 526    |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,338     | 1,330         | +0,008      |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 811       | -R\$ 811    |

TPO: teste de provocação oral.

## 7.2 Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi conduzida com base nos resultados de custos médios estimados pela avaliação econômica, ajustados para 1 ano de tratamento e sem aplicação de taxa de desconto. O impacto orçamentário da substituição dos testes diagnósticos atualmente disponíveis (pesquisa de IgE e teste cutâneo) foi calculado com base em dois cenários: **Cenário 1**, no qual 100% dos casos suspeitos realizariam TPO, devido à sua facilidade de execução e por ser o teste padrão-ouro para diagnóstico de APLV e **Cenário 2**, no qual 60% dos casos suspeitos realizariam TPO no primeiro ano (2022), enquanto os outros 40% estariam divididos entre pesquisa de IgE e teste cutâneo de leitura imediata, com aumento gradativo linear da utilização de TPO até se atingir o valor de 100% ao final de 5 anos. A população-alvo foi baseada na população brasileira de 0 a 24 meses e na prevalência de casos suspeitos de APLV. Mais detalhes metodológicos podem ser visualizados no **Anexo 3**.

Os resultados da análise de impacto orçamentário são mostrados nas **Tabelas 3 e 4**. Ao longo de 5 anos, foi estimada uma economia entre R\$ 470.085.225 a R\$ 589.253.518 com a incorporação do TPO para APLV.

**Tabela 3. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário.**

| Ano                    | População elegível | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|------------------------|--------------------|---|---|----------------------------------|
| <b>2022</b>            | 193.885            | R\$ 303.333.465                                 | R\$ 182.833.785                                     | -R\$ 120.499.679                 |
| <b>2023</b>            | 191.731            | R\$ 299.963.666                                 | R\$ 180.802.645                                     | -R\$ 119.161.022                 |
| <b>2024</b>            | 189.604            | R\$ 296.636.108                                 | R\$ 178.796.964                                     | -R\$ 117.839.144                 |
| <b>2025</b>            | 187.487            | R\$ 293.322.630                                 | R\$ 176.799.770                                     | -R\$ 116.522.860                 |
| <b>2026</b>            | 185.408            | R\$ 290.070.164                                 | R\$ 174.839.351                                     | -R\$ 115.230.813                 |
| <b>Total em 5 anos</b> |                    | <b>R\$ 1.483.326.033</b>                        | <b>R\$ 894.072.515</b>                              | <b>-R\$ 589.253.518</b>          |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>100% teste de provocação oral.

Custo anual com TPO: R\$ 943.

Custo anual com pesquisa de IgE: R\$1.824.

Custo anual com teste cutâneo de resposta imediata: R\$ 1.305.

**Tabela 4. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário.**

| Ano                    | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|------------------------|---|---|----------------------------------|
| <b>2022</b>            | R\$ 303.333.465                                 | R\$ 231.033.657                                     | -R\$ 72.299.808                  |
| <b>2023</b>            | R\$ 299.963.666                                 | R\$ 216.550.951                                     | -R\$ 83.412.715                  |
| <b>2024</b>            | R\$ 296.636.108                                 | R\$ 202.364.793                                     | -R\$ 94.271.315                  |
| <b>2025</b>            | R\$ 293.322.630                                 | R\$ 188.452.056                                     | -R\$ 104.870.574                 |
| <b>2026</b>            | R\$ 290.070.164                                 | R\$ 174.839.351                                     | -R\$ 115.230.813                 |
| <b>Total em 5 anos</b> | <b>R\$ 1.483.326.033</b>                        | <b>R\$ 1.013.240.808</b>                            | <b>-R\$ 470.085.225</b>          |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>60% teste de provocação oral no primeiro ano com aumento linear até 100% no quinto ano. O restante é dividido igualmente entre pesquisa de IgE e teste cutâneo.

Custo anual com TPO: R\$ 943.

Custo anual com pesquisa de IgE: R\$1.824.

Custo anual com teste cutâneo de resposta imediata: R\$ 1.305.



## 8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O TPO deve ser realizado em serviço disponível e regulado pelo gestor nas condições mínimas para seu funcionamento, contando com médico especialista (gastroenterologista ou alergologista) ou por profissional médico pediatra capacitado pelos especialistas citados; nutricionista e equipe de enfermagem para atendimento de emergência [8].

O serviço deve possuir equipe multidisciplinar capacitada para a execução do mesmo, habilitada para o reconhecimento e o atendimento de reações graves; equipamentos e drogas para o atendimento de reações graves; materiais para a manutenção do acesso venoso; materiais para o preparo, identificação, conservação e administração da fórmula: seringas, recipientes, placebo, leite de vaca, fórmulas infantis para APLV, geladeira. A sala utilizada para a preparação das porções de alimento deve ser próxima ao local do TPO, devendo estar limpa e sem risco de contaminação cruzada com o alimento a ser testado [8].

Deve ser realizado após pelo menos 2 semanas de prevenção completa de ingestão de leite e pode ser administrado em ambiente ambulatorial com condições apropriadas para sua realização, hospitalar, de emergência ou unidade de terapia intensiva, dependendo do risco de reação alérgica, nível de monitoramento e capacidade de tratar reações anafiláticas [8,9].

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***

Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.

### ***Scottish Medicines Consortium (SMC)***

Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.

### ***Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)***

Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.

### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.

### ***Medical Services Advisory Committee (MSAC)***

Não foram localizados documentos avaliando a acurácia, segurança ou aspectos econômicos do TPO para APLV.



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os trabalhos apresentados neste relatório, o TPO, quer seja o aberto ou duplo-cego, é visto, com unanimidade, como o método padrão-ouro dentro do processo de diagnóstico da APLV, mesmo não tendo sido investigado como objeto de estudo em nenhum dos trabalhos incluídos. Contudo, existem divergências quanto sua aplicação nas diferentes diretrizes, sendo que a maioria aponta sua realização apenas no contexto clínico, com a ressalva sobre a possibilidade de surgimento de evento adverso.

Torna-se potencial o estímulo para a realização de estudos que buscam avaliar outros métodos diagnósticos que permitam ampliar a possibilidade de aplicação, como foi o caso dos métodos observados em estudos primários (teste cutâneo, IgE). Tais métodos não apresentaram especificidade ou sensibilidade necessárias para sua indicação como método único no diagnóstico da APLV.

O achado se alinha ao baixo número de estudos primários e suas respectivas qualidades, havendo necessidade de realização de mais estudos que permitam um melhor entendimento quanto às limitações dos mesmos para uma indicação ou não de seu uso em protocolos e diretrizes sobre APLV.

A avaliação de custo-efetividade mostrou que TPO é dominante frente aos comparadores (pesquisa de Imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata), isto é, proporciona maior benefício por um menor custo. A economia por paciente submetido ao TPO foi estimada em R\$ 1.272 para comparação com pesquisa de IgE e R\$ 526 em comparação com teste cutâneo. Houve benefício com TPO para anos de vida ajustados pela qualidade, pois com TPO a proporção de falso-negativo é menor (pacientes falso-negativos têm a doença mas não são tratados, apresentando pior qualidade de vida). Adicionalmente, foi estimada minimização de gastos com pacientes que não apresentam a doença mas que são tratados por serem falso-positivos: R\$ 1.563 em comparação com IgE e R\$ 811 em comparação com teste cutâneo. Os resultados da análise probabilística corroboram o resultado principal, sendo que 100% das simulações retornaram maior efetividade por menor custo. O caráter dominante do TPO é justificado pela sua maior acurácia diagnóstica em relação aos comparadores, o que resulta em menor erro diagnóstico, ou seja, minimização da presença de resultados falso-negativos e falso-positivos. Em alinhamento com a análise de custo-efetividade, a análise impacto orçamentário mostrou que há economia para o SUS com a incorporação do TPO, resultante especialmente da minimização dos gastos com pacientes que não apresentam APLV mas acabam sendo tratados com fórmulas nutricionais quando testes menos acurados são empregados. Ao longo de 5 anos, foi estimada uma economia entre R\$ 470.085.225 a R\$ 589.253.518 com a incorporação do TPO para APLV.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 104ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de provocação oral (TPO) para diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Foi considerado que o TPO é o padrão-ouro para o diagnóstico de APLV e com potencial de gerar economia ao SUS.

## 12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 109 foi realizada entre os dias 27/12/2021 e 17/01/2021. Foram recebidas 334 contribuições, sendo 100 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 234 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

## 12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 100 contribuições técnico-científicas recebidas sobre o tema, 95 (95%) dos participantes assinalaram que acham que a tecnologia deve ser incorporada no SUS e 4 (4%) assinalaram que não deveria. Foram selecionadas apenas as contribuições que continham algum caráter técnico-científico, restando 16 para avaliação, todas enviadas por profissionais da saúde (pessoa física ou jurídica).

### Perfil dos participantes

Pessoas físicas foram responsáveis pela elaboração de 96 (96%) das contribuições enviadas pelo formulário técnico-científico. Uma (1%) se identificou como paciente, 3 (3%) como familiar, amigo ou cuidador, 90 (90%) como profissional de saúde e 2 (2%) como interessado no tema. A maioria das contribuições de pessoas físicas foi feita por mulheres (77%), indivíduos com cor autodeclarada branca (79%), com idade entre 25 a 59 anos (71%) e residentes da região Sudeste (58%) e região Nordeste (17%). Quatro (4%) contribuições foram feitas por pessoa jurídica, sendo 2 oriundas de empresa e 2 de sociedades médicas.

**Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 109, de acordo com a origem.**

| Característica                          | Número absoluto (%) |
|---|---------------------|
| <b>Pessoa física</b>                    | <b>96 (96)</b>      |
| Paciente                                | 1 (1)               |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 3 (3)               |
| Profissional de saúde                   | 90 (90)             |
| Interessado no tema                     | 2 (2)               |
| <b>Pessoa jurídica</b>                  | <b>4 (4%)</b>       |
| Empresa                                 | 2 (2)               |
| Sociedade médica                        | 2 (2)               |

**Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 109, no formulário técnico-científico.**

| Característica             | Número absoluto (%) |
|----------------------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>                | <b>96 (100)</b>     |
| Feminino                   | 74 (77)             |
| Masculino                  | 22 (23)             |
| <b>Cor ou Etnia</b>        | <b>96 (100)</b>     |
| Branco                     | 76 (79)             |
| Indígena                   | 0 (0)               |
| Pardo                      | 16 (17)             |
| Preto                      | 3 (3)               |
| <b>Faixa etária</b>        | <b>91 (100)</b>     |
| Menor de 18 anos           | 0                   |
| 18 a 24 anos               | 0                   |
| 25 a 39 anos               | 36 (40)             |
| 40 a 59 anos               | 28 (31)             |
| 60 anos ou mais            | 27 (30)             |
| <b>Regiões brasileiras</b> | <b>100(100)</b>     |
| Norte                      | 6 (6)               |

| Característica | Número absoluto (%) |
|----------------|---------------------|
| Nordeste       | 17(17)              |
| Sul            | 10(10)              |
| Sudeste        | 58(58)              |
| Centro-oeste   | 9(9)                |
| Outro país     | 0                   |

## Evidências clínicas

No **Quadro 5** são apresentadas as contribuições sobre a evidência clínica. Todos os artigos descritos pelos participantes já haviam sido incluídos no parecer técnico-científico ou não atendiam aos critérios de inclusão da revisão sistemática.

### Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

| Contribuição   | Comentário S.E. da Conitec   |
|--|--|
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>“O TPO é o método diagnóstico padrão ouro para a APLV em todos os consensos e diretrizes nacionais e internacionais. Quando positivo, traz benefícios relacionados à confirmação do diagnóstico de alergia alimentar, à redução do risco de exposição acidental e da ansiedade sobre o desconhecido, além de validar o esforço do paciente e de seus familiares em evitar o alimento. Se negativo, permite a ingesta do alimento suspeito, reduzindo o risco nutricional e melhorando a qualidade de vida do paciente.”.</i></p>   | <p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>   |
| <p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Dada a importância de um diagnóstico assertivo, a decisão pela execução do TPO deve ser conjunta entre os familiares e a equipe médica e baseada no histórico clínico, tipo de sintomas, idade, tempo de reação, resultados de exames complementares e na avaliação nutricional do paciente. O método a ser empregado no TPO (teste aberto ou cego) depende da decisão da equipe, porém é válido reforçar que tal procedimento possui dificuldades técnicas independentes dessa escolha, conforme elucidado a seguir., , A implementação do TPO como parte mandatória para o diagnóstico de APLV e o posterior acesso ao tratamento mais adequado, deve levar em consideração que o procedimento exige capacitação técnica dos profissionais envolvidos, não apenas para execução do procedimento, mas também para sua interpretação, somando-se a isso, a adequação de infraestrutura do local escolhido, que são pontos cruciais para o sucesso e segurança do teste., O TPO deve ser executado sempre sob supervisão médica e em ambiente hospitalar, local esse preparado para o atendimento de emergências; salas ambulatoriais ou clínicas privadas podem ser consideradas, desde que uma avaliação prévia exista e inclua uma triagem sobre histórico de reações clínicas anteriores (lembrando-se que reações diferentes devem ser sempre consideradas). O procedimento, mesmo no caso de pacientes cooperativos, deve levar em consideração a existência de um suporte de emergência adequado, mesmo que a reação esperada seja apenas digestiva. É válido destacar que na eminência de casos graves e que podem colocar a vida em risco, exige-se estrutura de uma unidade de terapia intensiva no local., Deve-se considerar ainda que a literatura é clara ao indicar que há casos de contra-indicação do TPO: pacientes que não apresentam boas condições de saúde, casos anteriores onde se espera a ocorrência de reações anafiláticas, FPIES, doenças cardiovasculares, dermatite grave e asma não controlada devem ser avaliados e por consequência levados em consideração para o correto direcionamento e atendimento das necessidades que o tratamento de APLV exige., Além disso, a correta interpretação do resultado do exame é fundamental para sequência do atendimento desse paciente com suspeita de APLV, evitando-se assim casos de falso-negativo. Apesar da alta especificidade do TPO, vale lembrar que as reações alérgicas podem se manifestar de modo imediato (IgE mediada) ou tardio (IgE</i></p> | <p>Agradecemos a contribuição. Esclarecemos que os estudos já haviam sido incluídos e analisados no relatório através da revisão sistemática</p> |

| Contribuição   | Comentário S.E. da Conitec                                     |
|--|--|
| <p><i>não mediadas) e nesse caso um tempo adequado de espera para manifestações alérgicas surgirem pode demorar até 14 dias., Por fim, para que o TPO de tolerância seja adequado (intervalo mínimo de 6 meses após o diagnóstico), espera-se que o alimento testado seja específico à causa raiz da alergia, avaliando-se assim o alcance de tolerância. A fórmula infantil a base de leite de vaca em crianças até 12 meses ou leite de vaca pasteurizado acima de 12 meses, após uma dieta de exclusão prévia deve ser considerada, quando o leite materno não é disponível., Referencias, 1. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC et al. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2018 – Parte 2. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):7-82., 2. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow’s milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):642-72, 3. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6):1119-28, 4. Leonard, S. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. World Allergy Organization Journal. Vol. 11, 2018, 4., 5. Koletzko, S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow’s-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. JPGN 2012;55: 221–229,”</i></p> |  |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>“Importante comentar as diferenças nos cuidados do TPO entre as formas NIgE e IgE mediadas. Formas leves de NIgE permitem o TPO inclusive no domicílio (IMAP/Reino Unido), sem custo para o estado., Importante comentar que o Estado precisa atender essas crianças no sentido do diagnóstico, avaliação da aquisição de tolerância mas, sobretudo no seguimento clínico e nutricional. O acompanhamento das crianças pode permitir inclusive antecipação dos testes. Seguimento clínico precisa ficar atrelado ao diagnóstico., Após o TPO se negativo, nas formas NIgE é importante o seguimento na semana seguinte. Liberada a fórmula polimérica as manifestações clínicas que geraram a suspeita de ALV podem ocorrer ao longo desse período. Trata-se de reação tardia e portanto, às vezes o uso contínuo da fórmula polimérica promoverá a reação., Alguns pacientes podem ter a persistência de alergia ( FPIES e IgE) e, a depender de seu estado nutricional, pode ser necessário o emprego de Fórmulas hipoalergênicas por tempo mais prolongado que 24 meses., Políticas públicas que reforcem a a importância do aleitamento materno precisam ser reforçadas sempre. Essa continua sendo a principal e melhor maneira de tratar as crianças com o diagnóstico de alergia ao leite de vaca”.</i></p>   | <p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p> |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>“4)Para pacientes IgE não mediados, quando as reações podem ocorrer tardiamente, qual é a recomendação, uma vez que o relatório menciona que “Após a realização do TPO, a criança deve permanecer no local em observação por, pelo menos, duas horas, e o retorno deverá ocorrer em até sete dias”. Esse tempo não é suficiente, pois as manifestações em pacientes IgE não mediada podem ocorrer até 14 dias após a exposição. Pelo protocolo sugerido, pode ocorrer falso-negativo, com alto impacto e risco de complicações para a criança alérgica., 5)Não há nenhuma recomendação sobre o período que compreende a suspeita até a confirmação do diagnóstico após o TPO sobre o uso de fórmulas. Qual o alimento a criança que estará em dieta de exclusão deverá receber? Quem vai fornecer a fórmula nesse período? Nesse sentido, o protocolo do DF (em anexo) também faz as recomendações.”.</i></p>  | <p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p> |

S.E.: Secretaria executiva.

Nota: as contribuições foram transcritas exatamente como enviadas, sem correções gramaticais.

Vale destacar que as contribuições apresentadas em grande parte mostravam preocupação que perpassava a questão da evidência sobre o TPO, uma vez que já se admite o mesmo ser padrão-ouro. A grande preocupação apresentada dizia respeito ao protocolo do manejo em si e a alimentação do paciente. Questiona-se como o TPO será aplicado do ponto de vista técnico, ou seja, quais lugares serão sugeridos para seu uso?

Contribuições foram submetidas justamente questionando a necessidade da presença do médico para a realização do exame. Também houveram comentários no que tange as reações tardias em até 14 dias, sugerindo então o uso de fórmula específicas nesse período.

### Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

No **Quadro 6** são apresentadas as contribuições sobre a avaliação econômica e sobre a análise de impacto orçamentário. Quando pertinente, é apresentado comentário da Secretaria Executiva da Conitec.

#### Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica e análise de impacto orçamentário.

| Contribuição   | Comentário S.E. da Conitec   |
|--|--|
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Ref. aos quadros 11 e 15, a quantidade média de latas de fórmula para crianças de 0 a 12 meses é de 8,5 latas/mês para FAA e FS, quantidade 13% maior do que das FEH (7,5 latas/mês). Ao observar a concentração energética das fórmulas do mercado nacional, não se justifica esta diferença, pois as FEH têm concentração energética com variação máxima de 6% em relação às FAA e FS. Dependendo da marca, nem há diferença, como observa-se abaixo; FEH: Alfaré: 2004kcal/lata; Althera: 2024kcal/lata; Aptamil Pepti: 1936kcal/lata; Pregomin Pepti: 2060kcal/lata, FS: Aptamil Soja 2: 1972kcal/lata (FS); Nan Soy: 2036kcal/lata, FAA: Alfamino: 2012kcal/lata; Neocate LCP: 1932kcal/lata,</i></p>   | <p>Segundo a legenda dos referidos quadros, as quantidades de latas apresentadas são médias de latas usadas por crianças, sendo agrupadas por faixas etárias. Em relação a FS, com indicação de 7,5 latas, é devido as mesmas serem indicadas apenas a crianças a partir de 6 meses, incluindo apenas as faixas etárias 6-9 meses e 9-12 meses. E na FAA e FEH, podem ser dispensadas desde o primeiro mês, conforme indicação da legenda (faixas etárias de 0-3 meses; 3-6 meses; 6-9 meses e 9-12 meses).</p> <p>Os cálculos foram baseados na média de necessidades energéticas estimadas a partir dos valores de referência para sexo e idade do Instituto Americano de Medicina (IOM, 2002), da Organização mundial da Saúde, 2009 e das informações nutricionais contidas nos rótulos das fórmulas infantis para APLV.</p> <p>Contudo, como o modelo considera apenas crianças a partir dos 6 meses, decidimos por conduzir nova análise padronizando o número médio de latas mensal em 7,5.</p> <p><b>Nova análise abaixo considerando esta modificação</b></p> |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>O procedimento diagnóstico com o TPO inclui uma fase anterior, de realização da dieta de eliminação por 2 a 4 semanas. Esta fase não é necessária para os comparadores considerados no estudo de custo efetividade (IgE específica para leite de vaca e teste de punctura). Portanto, na comparação entre os 3 tipos de teste, o custo do TPO deveria incluir as fórmulas utilizadas nesta fase diagnóstica.</i></p> <p><i>Enquanto o TPO não é realizado, a criança deve manter a dieta de eliminação do leite de vaca, com um substituto adequado, quando o aleitamento materno está indisponível. Considerando que o TPO não estará disponível em todo o Brasil, e que há diversas situações nas quais ele deve ser reagendado (já mencionadas), é fundamental que o PCDT preveja o fornecimento de fórmulas para APLV até que o TPO do paciente seja realizado e o diagnóstico descartado.</i></p> | <p>Refizemos a análise considerando que o paciente, antes da realização do TPO, receberia fórmula nutricional durante 1 mês. As mesmas proporções de uso das fórmulas após o diagnóstico entre as diferentes fórmulas foram consideradas para esta análise.</p> <p><b>Nova análise abaixo considerando esta modificação</b></p>  |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Durante a dieta indicada para a realização do TPO e até que esse possa ser realizado, deve ser garantido, em caso de bebês não amamentados ou em aleitamento misto, o</i></p>  | <p>Refizemos a análise considerando que o paciente, antes da realização do TPO, receberia fórmula</p>  |



| Contribuição  | Comentário S.E. da Conitec   |
|---|--|
| <p><i>fornecimento da fórmula especial apropriada considerando a idade e os tipos de sintomas apresentados (fls. 51 a 53 do Relatório), de modo que não haja prejuízo à saúde do bebê ao longo do tempo de espera para a realização do TPO.</i></p>   | <p>nutricional durante 1 mês. As mesmas proporções de uso das fórmulas após o diagnóstico entre as diferentes fórmulas foram consideradas para esta análise.</p> <p><b><i>Nova análise abaixo considerando esta modificação</i></b></p>  |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Adicionalmente, o PCDT prevê que o TPO será realizado com fórmula infantil sem lactose. Esta conduta provavelmente foi definida visando evitar que eventuais sintomas de intolerância à lactose possam confundir o diagnóstico. No entanto, as fórmulas infantis sem lactose têm custo elevado para grande parte da população. Portanto, se a conduta definida pela CONITEC como adequada é o uso de fórmula sem lactose, esta deveria ser fornecida pelo menos nas primeiras semanas, até que o diagnóstico seja confirmado ou descartado</i></p> <p><i>O custo da fórmula sem lactose fornecida à família deve ser incluído no estudo de custo-efetividade e impacto orçamentário</i></p>   | <p>A fórmula infantil sem lactose é utilizada apenas durante a realização do TPO, sendo que seu preço já foi contabilizado como parte do custo do exame.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Ref. ao quadro 13, a estimativa de custo do TPO não inclui as medicações para tratamento de reações adversas que devem estar disponíveis para uso imediato, se necessário; nem a realização de exames de IgE específica para LV e teste de punctura ou custo de diária de unidade de terapia intensiva, os quais são indicados para um percentual dos pacientes.</i></p>  | <p>O custo de um potencial quadro de anafilaxia é considerado no modelo através da inserção do código SIGTAP 03.03.06.005-0 - TRATAMENTO DE CHOQUE ANAFILATICO (valor R\$ 88,70), aplicável apenas ao grupo exposto ao TPO. É relevante mencionar que, por ser a anafilaxia um evento raro, mesmo que o custo do seu tratamento fosse 100 vezes mais elevado, o TPO continuaria gerando um cenário de dominância na análise de custo-efetividade. A execução de testes adicionais ao TPO não foi adicionada na análise, uma vez que o objetivo foi comparar a relação de custo-efetividade das 3 opções (teste cutâneo, pesquisa de IgE e TPO). Como não está sendo discutida a exclusão de testes, caso necessário, os outros testes ainda poderão ser realizados na prática clínica. Ressalta-se que o custo principal não é derivado da execução de testes, mas sim do consumo das fórmulas nutricionais.</p> |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Embora não estimados no modelo econômico, o documento proposto pela CONITEC menciona tais aspectos à pág. 22: “O serviço deve possuir equipe multidisciplinar capacitada para a execução do mesmo, habilitada para o reconhecimento e o atendimento de reações graves; equipamentos e drogas para o atendimento de reações graves; materiais para a manutenção do acesso venoso; materiais para o preparo, identificação, conservação e administração da fórmula: seringas, recipientes, placebo, leite de vaca, fórmulas infantis para APLV, geladeira... Deve ser realizado após pelo menos 2 semanas de prevenção completa de ingestão de leite e pode ser administrado em ambiente ambulatorial com condições apropriadas para sua realização, hospitalar, de emergência ou unidade de terapia intensiva, dependendo do risco de reação alérgica, nível de monitoramento e capacidade de tratar reações anafiláticas [8,9].</i></p> | <p>Estes custos não foram adicionados no modelo econômico pois não será criada uma nova infraestrutura para a realização do TPO, e sim utilizado o local mais apropriado, que já possua equipe e material necessário para sua execução com segurança.</p>  |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>“É essencial que o paciente esteja em boas condições de saúde antes de ser submetido ao TPO. Alguns fatores podem comprometer a interpretação do exame e devem ser averiguados inicialmente, como quadros infecciosos e uso de drogas. Se necessário, o TPO poderá ser cancelado e reagendado... As medicações e respectivas dosagens, assim como o fluxograma de atendimento, devem ser afixados no leito do paciente,</i></p>   | <p>A taxa de reagendamento para realização do exame realmente não foi um dos parâmetros inseridos no modelo, nem para TPO ou para os comparadores. Esta limitação será ressaltada ao plenário, para que seja ponderado seu potencial impacto em relação à</p>  |

| Contribuição  | Comentário S.E. da Conitec  |
|---|---|
| <p><i>a fim de garantir a sistematização do atendimento multidisciplinar<sup>29</sup> (Solé et al, 2018). Em diversas situações o TPO deve ser reagendado ou postergado, como: “Doenças cardiovasculares, gravidez e condições médicas que possam interferir na interpretação, tais como dermatite grave e asma não controlada, também funcionam como contraindicações relativas para a execução do teste<sup>27</sup>. Os pacientes não devem ser submetidos ao TPO se tiverem recebido corticosteroides sistêmicos recentemente (por exemplo, dentro de 7 a 14 dias), porque a recuperação da doença pode confundir a interpretação dos resultados. Aspirina, drogas anti-inflamatórias não esteroides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, álcool e antiácidos podem atuar como fatores indesejáveis, aumentando a reatividade em pacientes suscetíveis. Os beta-bloqueadores podem representar um problema de segurança, se a adrenalina for necessária para tratamento<sup>27</sup>.” (Solé et al, 2018). , Este reagendamentos ocorrem com frequência na prática clínica e destaca-se que não foram incluídos nas premissas do modelo. Não existem dados publicados, porém esta premissa poderia ser estabelecida por painel de especialistas ou em levantamento de dados de prontuários de serviços onde o TPO é realizado.</i></p> | <p>conclusão da análise antes da tomada de decisão final.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>É certo que no curto/médio prazos não haverá centros para realização de TPO em todas as cidades do Brasil. Portanto, o custo de transporte das famílias também deveria ser considerado.</i></p>   | <p>Gastos com transporte não são considerados nas análises de custo-efetividade pois estão fora da perspectiva do SUS.</p>  |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>A comparação (custo-efetividade) com testes laboratoriais (IgE específica para alimentos ou testes cutâneos) não procede, uma vez que estes não são exames para o diagnóstico das alergias não mediadas por IgE., A utilização do teste de provocação oral permite um diagnóstico preciso, evitando as consequências de tratamento inadequado (comprometimento nutricional, anemia, absenteísmo escolar e laboral dos pais) e do sobrediagnóstico ( restrições alimentares e uso de fórmulas ou suplementos alimentares de alto custo sem necessidade).</i></p>   | <p>Os testes disponíveis no SUS (teste cutâneo e pesquisa de IgE), como mostrado pelo relatório técnico, realmente apresentam a curácia menor em comparação com o TPO. A análise foi realizada em comparação com estes testes porque, apesar de subótimos, são os que se encontram atualmente disponíveis para diagnóstico de APLV.</p> |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>O TPO permite definir o diagnóstico, possibilitando que crianças possam retornar a dieta normal, reduzindo o uso de fórmulas de alto custo para tratamento, quando o TPO é negativo. No diagnóstico, apenas 30% das crianças que melhoram com a dieta de exclusão, confirmam no TPO.</i></p>  | <p>Sem comentários.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Acontecendo o TPO em tempos adequados, em ambiente hospitalar, haverá ajustes adequados na indicação de fórmulas alimentares especiais, reduzindo as indicações em casos não confirmados de alergia alimentar</i></p>   | <p>Sem comentários.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>O TPO por permitir realizar diagnóstico e seguimento dos pacientes impacta no fator econômico pois diminui as idas ao PS e o absenteísmo tanto no trabalho quanto nas escolas.</i></p>  | <p>Atendimentos em saúde por causa de uma alergia incorretamente diagnosticada e absenteísmo não foram adicionados na análise, apesar de serem potenciais benefícios adicionais do teste padrão-ouro (TPO).</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Sem uma condução correta, principalmente, das alergias não IgE mediadas, muitas fórmulas especiais indicadas e continuadas sem indicação prevista, onera e muito a economia.</i></p>  | <p>Sem comentários.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p> <p><i>Sim, muitas vezes há gastos desnecessários pois não há forma de avaliação se a criança já adquiriu tolerância ao alimento.</i></p>  | <p>Sem comentários.</p>   |
| <p><b>Profissional de saúde</b></p>   |   |



| Contribuição  | Comentário S.E. da Conitec   |
|---|--|
| <i>Excluindo os casos que não são de fato APLV o SUS poderá economizar ao só disponibilizar fórmulas para os pacientes que de fato apresentam APLV.</i>   | Sem comentários.   |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>Os custos do TPO pode ser revistos, há que se incluir o necessário tempo de observação após a oferta do alimento sugiro mais uma hora após as 06 etapas.</i>   | O tempo de execução adicional e uma hora não altera o cenário de dominância do TPO frente aos comparadores, pois o ônus advém majoritariamente do uso indevido de fórmulas nutricionais, e não da execução do teste. |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>O custo de treinar equipes para realizar TPO se justifica pela redução dos custos de uso de dietas de alto custo para os pacientes com alergia alimentar.</i>  | O custo de treinamento da realização de um novo procedimento geralmente não é considerado nas análises econômicas na perspectiva do SUS.   |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>A pesquisa trata de um procedimento que poucos estão habituados a realizar. Não é da rotina de todo médico esse tipo de teste, de modo que se faz necessária, antes de qualquer iniciativa que envolva diretamente à saúde das crianças, uma campanha no sentido de orientação e treinamento dos profissionais envolvidos em tal procedimento. E isso tem de ser levantado como custo da iniciativa em questão. Ademais, a implementação de tal iniciativa deveria antes passar por uma junta de profissionais com competência nesse teste em específico (alergo pediatras e gastro pediatras por exemplo) a fim de ser organizada da melhor forma possível, em cada pormenor.</i> | O custo de treinamento da realização de um novo procedimento geralmente não é considerado nas análises econômicas na perspectiva do SUS.   |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>Com um serviço estruturado para acompanhamento dos casos suspeitos de alergia alimentar e condução correta dos casos IgE e não IgE mediados, o diagnóstico será muito mais preciso e se evitará a dispensação de formulas especiais e caras, bem como o seu uso, quando necessário, por tempo além do necessário.</i>  | Sem comentários.   |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>O teste não necessita equipamentos ou insumos caros, apenas profissionais capacitados e reagentes devidamente certificados.</i>  | Sem comentários.   |
| <b>Sociedade Brasileira de Pediatria</b><br><br><i>Prescrição indevida de fórmulas nutricionais especiais a pacientes com quadros transitórios de diarreia gera uso muito maior do que o realmente necessário.</i>  | Sem comentários.   |
| <b>Sociedade Brasileira de Pediatria</b><br><br><i>Gasta-se nas fórmulas nutricionais especiais consumindo verbas que poderiam atender outro pacientes.</i>   | Sem comentários.   |

S.E.: Secretaria executiva.

Nota: as contribuições foram transcritas exatamente como enviadas, sem correções gramaticais.

### ***Nova análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário considerando as contribuições da consulta pública***

Para aprimorar as análises econômicas de acordo com as contribuições advindas da consulta pública, foram realizadas as seguintes modificações:

1. Foi padronizado que os pacientes receberiam, em média, 7,5 latas de fórmula por mês, independente da fórmula recebida, uma vez que a idade inicial do modelo é de 6 meses. Desta forma, os custos são os seguintes:

**Quadro 7. Custo das fórmulas nutricionais atualizado após consulta pública.**

| Fórmula | Idade       | Latas por mês | Preço/lata | Custo/mês  | Custo/semestre |
|---------|-------------|---------------|------------|------------|----------------|
| FS      | 6-12 meses  | 7,5           | R\$ 23,23  | R\$ 174,23 | R\$ 1.045,38   |
|         | 12-24 meses | 6             |            | R\$ 139,38 | R\$ 836,28     |
| FAA     | 6-12 meses  | 7,5           | R\$ 104,92 | R\$ 786,90 | R\$ 4.721,40   |
|         | 12-24 meses | 6             |            | R\$ 629,52 | R\$ 3.777,12   |
| FEH     | 6-12 meses  | 7,5           | R\$ 55,06  | R\$ 412,95 | R\$ 2.477,70   |
|         | 12-24 meses | 6             |            | R\$ 330,36 | R\$ 1.982,16   |

FEH: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada, FAA: fórmula infantil à base de aminoácidos livres, FS: fórmula infantil à base de proteína de soja.

2. Foi considerado que os pacientes receberiam fórmula durante um mês antes da condução do TPO, durante o período de restrição alimentar. As mesmas proporções de uso das fórmulas após o diagnóstico entre as diferentes fórmulas foram consideradas para esta análise (vide **Quadro 12 do Anexo 2**).

### Análise de custo-efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade são apresentados nas **Tabela 7 e 8**. Em ambos os casos, o TPO se mostrou **dominante**, ou seja, proporciona maior benefício por um menor custo. Em vista disso, valores de RCEI não foram calculados (não aplicáveis). A economia por paciente submetido ao TPO foi estimada em R\$ 819 para comparação com pesquisa de IgE e R\$ 108 em comparação com teste cutâneo. Houve benefício com TPO para anos de vida ajustados pela qualidade, pois com TPO a proporção de falso-negativo é menor (a recordar: pacientes falso-negativos têm a doença mas não são tratados, apresentando pior qualidade de vida). Adicionalmente, há minimização de gastos com pacientes que não apresentam a doença mas que são tratados por serem falso-positivos: R\$ 1.470 em comparação com IgE e R\$ 754 em comparação com teste cutâneo. Para mais detalhes metodológicos, consultar **Anexo 2**.

**Tabela 7. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE após consulta pública.**

|   | TPO       | Pesquisa de IgE | Incremental |
|---|-----------|-----------------|-------------|
| <b>Custo</b>                                      | R\$ 1.644 | R\$ 2.463       | -R\$ 819    |
| <b>Anos de vida ajustados pela qualidade</b>      | 1,338     | 1,329           | +0,009      |
| <b>Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia</b> | R\$ 0     | R\$ 1.470       | -R\$ 1.470  |

IgE: imunoglobulina E, TPO: teste de provocação oral.

**Tabela 8. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo após consulta pública.**

|   | TPO       | Teste cutâneo | Incremental |
|---|-----------|---------------|-------------|
| <b>Custo</b>                                      | R\$ 1.644 | R\$ 1.753     | -R\$ 108    |
| <b>Anos de vida ajustados pela qualidade</b>      | 1,338     | 1,330         | +0,008      |
| <b>Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia</b> | R\$ 0     | R\$ 754       | -R\$ 754    |

TPO: teste de provocação oral.

### Análise de impacto orçamentário

Como a análise de impacto orçamentário utiliza os resultados da análise de custo-efetividade como valor de entrada, a atualização constante no **Quadro 8**. Para mais detalhes metodológicos, consultar **Anexo 3**.

**Quadro 8. Custo anual médio com a utilização de cada teste diagnóstico após consulta pública.**

| Teste diagnóstico               | Custo anual médio <sup>1</sup> |
|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Teste de provocação oral</b> | R\$ 1.135                      |
| <b>Pesquisa de IgE</b>          | R\$ 1.642                      |
| <b>Teste cutâneo</b>            | R\$ 1.212                      |

<sup>1</sup>Oriundos dos resultados da análise de custo-efetividade.

Os resultados das análises de impacto orçamentário são mostrados nas **Tabelas 9 e 10**. Ao longo de 5 anos, foi estimada uma economia entre R\$ 220.615.540 a R\$ 276.542.372 com a incorporação do TPO para APLV.

**Tabela 9. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário após consulta pública.**

| Ano                    | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|------------------------|---|---|----------------------------------|
| <b>2022</b>            | R\$ 276.681.999                                 | R\$ 220.130.335                                     | -R\$ 56.551.664                  |
| <b>2023</b>            | R\$ 273.608.278                                 | R\$ 217.684.858                                     | -R\$ 55.923.419                  |
| <b>2024</b>            | R\$ 270.573.085                                 | R\$ 215.270.036                                     | -R\$ 55.303.050                  |
| <b>2025</b>            | R\$ 267.550.735                                 | R\$ 212.865.431                                     | -R\$ 54.685.305                  |
| <b>2026</b>            | R\$ 264.584.038                                 | R\$ 210.505.103                                     | -R\$ 54.078.935                  |
| <b>Total em 5 anos</b> | R\$ 1.352.998.135                               | R\$ 1.076.455.763                                   | -R\$ 276.542.372                 |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>100% teste de provocação oral.

**Tabela 10. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário após consulta pública.**

| Ano                    | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|------------------------|---|---|----------------------------------|
| 2022                   | R\$ 276.681.999                                 | R\$ 242.751.000                                     | -R\$ 33.930.999                  |
| 2023                   | R\$ 273.608.278                                 | R\$ 234.461.884                                     | -R\$ 39.146.394                  |
| 2024                   | R\$ 270.573.085                                 | R\$ 226.330.645                                     | -R\$ 44.242.440                  |
| 2025                   | R\$ 267.550.735                                 | R\$ 218.333.961                                     | -R\$ 49.216.774                  |
| 2026                   | R\$ 264.584.038                                 | R\$ 210.505.103                                     | -R\$ 54.078.935                  |
| <b>Total em 5 anos</b> | <b>R\$ 1.352.998.135</b>                        | <b>R\$ 1.132.382.595</b>                            | <b>-R\$ 220.615.540</b>          |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>60% teste de provocação oral no primeiro ano com aumento linear até 100% no quinto ano. O restante é dividido igualmente entre pesquisa de IgE e teste cutâneo.

### Contribuição além dos aspectos citados

No **Quadro 9** são apresentadas as contribuições sobre outros aspectos além dos previamente apresentados. Os temas abordados incluíram o fato do TPO ser o padrão ouro e muito necessário, todavia a argumentação principal diz respeito ao risco de reação anafilática. Todavia estudos demonstraram que nenhuma evidência era suficiente para correlacionar tais eventos.

**Quadro 9. Contribuições técnico-científicas sobre além dos aspectos citados.**

| Contribuição   | Comentário S.E. da Conitec   |
|--|--|
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>“No lactente jovem, as alterações gastrointestinais funcionais, como cólica do lactente e regurgitação do lactente podem ter apresentação semelhante à alergia à proteína do leite de vaca e o teste de provocação é fundamental para o diagnóstico correto e indicação de dietas e fórmulas especiais desnecessárias.”</i> | Agradecemos a contribuição.  |
| <b>Profissional de saúde</b><br><br><i>“Devido ao risco imprevisível de apresentar reação anafilática imediata ou outros sintomas clínicos de alergia alimentar tardias, a TPO deve ser realizada exclusivamente pelo profissional médico., Lei do Ato Médico: a Lei nº 12.842/13 (anexo), Parecer do CFM (anexo)”.</i>  | Agradecemos a contribuição. Informamos que o anexo é cópia da lei. |

## 12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 234 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 224 (96%) participantes assinalaram que a tecnologia deve ser incorporada no SUS. Oito (3%) responderam que não deve ser incorporada e 2 (1%) que não possuem opinião formada.

## Perfil dos participantes

Pessoas físicas foram responsáveis pela elaboração de 233 (99,6%) das contribuições sobre experiência e opinião. Três (1,3%) se identificaram como paciente, 31 (13,3%) como familiar, amigo ou cuidador, 179 (76,8%) como profissional de saúde e 20 (8,6%) como interessado no tema. A maioria das contribuições de pessoas físicas foi feita por mulheres (88%), indivíduos com cor autodeclarada branca (77%), com idade entre 25 a 59 anos (88%) e residentes da região Sudeste (50%). Uma (0,4%) contribuição foi feita por pessoa jurídica, sendo oriunda de grupo/associação/organização de pacientes.

**Tabela 11. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 109, de acordo com a origem.**

| Característica                             | Número absoluto (%) |
|--|---------------------|
| <b>Pessoa física</b>                       | <b>233 (99,6)</b>   |
| Paciente                                   | 3 (1,3)             |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente    | 31 (13,3)           |
| Profissional de saúde                      | 179 (76,8)          |
| Interessado no tema                        | 20 (8,6)            |
| <b>Pessoa jurídica</b>                     | <b>1 (0,4)</b>      |
| Grupos/associação/organização de pacientes | 1 (0,4)             |

**Tabela 12. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 89, no formulário de experiência ou opinião.**

| Característica             | Número absoluto (%) |
|----------------------------|---------------------|
| <b>Sexo</b>                | <b>233 (100)</b>    |
| Feminino                   | 206 (88)            |
| Masculino                  | 27 (12)             |
| <b>Cor ou Etnia</b>        | <b>233 (100)</b>    |
| Amarelo                    | 3 (1)               |
| Branco                     | 179 (77)            |
| Pardo                      | 46 (20)             |
| Preto                      | 5 (2)               |
| <b>Faixa etária</b>        | <b>225 (100)</b>    |
| 18 a 24 anos               | 4 (2)               |
| 25 a 39 anos               | 98 (44)             |
| 40 a 59 anos               | 99 (44)             |
| 60 anos ou mais            | 24 (11)             |
| <b>Regiões brasileiras</b> | <b>234 (100)</b>    |
| Norte                      | 17 (7)              |
| Nordeste                   | 54 (23)             |
| Sul                        | 27 (12)             |
| Sudeste                    | 118 (50)            |
| Centro-oeste               | 17 (7)              |
| Outro país                 | 1 (0)               |

## Experiência com a tecnologia

Das 234 contribuições pelo formulário de experiência ou opinião, 191 (81,6%) contribuintes assinalaram ter tido experiência com a tecnologia. As contribuições serão detalhadas nos subtópicos a seguir.

### Experiência como paciente

Em 6 das 191 contribuições em que foi assinalado experiência com a tecnologia em análise, o contribuinte se identificou como paciente. Destas, foram selecionadas apenas as contribuições em que foi informada corretamente a tecnologia em análise, restando duas contribuições.

Como ponto positivo foi citada a confirmação do diagnóstico. Como ponto negativo, necessidade de pagar pelo teste, uma vez que não está incorporado no SUS, e medo por parte dos responsáveis.

### Experiência como cuidador ou responsável

Em 28 das 191 contribuições em que foi assinalado experiência com a tecnologia em análise, o contribuinte se identificou como cuidador ou responsável. Destas, foram selecionadas apenas as contribuições em que foi informada corretamente a tecnologia em análise, restando 15 contribuições

Dentre os pontos positivos citados, incluem-se entender o quanto o paciente tolera o alimento, resposta rápida e precisa e facilidade de execução.

Em relação aos pontos negativos, foi citado dificuldade em encontrar local para realizar o teste, medo de anafilaxia, ocorrência de anafilaxia e local não preparado caso uma reação anafilática ocorresse.

#### **Efeitos positivos**

*“Adesão médica e da família a dieta. Após minha filha gritar muito de dor e sangrar bastante nas fezes com 5 meses de vida, enfim tive diagnóstico médico e ajuda do sus com a fórmula”.*

#### **Efeitos negativos**

*“A experiência não foi muito boa, pois a provocação do teste oral, foi em um ambulatório do SUS onde não tinha todas as assistências para o paciente. Logo na primeira fase foi interrompido por uma reação anafilática”.*

*“O Teste de Provocação Oral feito em ambiente controlado foi decisivo entre a vida e a morte da minha filha, pois se não houvesse todo aparato necessário ela teria tido uma parada cardiorrespiratória. Alérgicos correm risco de morte mesmo quando o*

*alimento é ingerido em pequenas quantidades. Avaliar esse grau de tolerância é o que nós precisamos. Minha filha teve hipotensão, edema dos olhos e dificuldade respiratória que só foram revertidos após assistência médica imediata e uso de medicamentos intramuscular e intravenoso. Sem o teste supervisionando a reação teria piorado e o risco de morte é eminente”.*

### Experiência como profissional de saúde

Em 153 das 191 contribuições em que foi assinalado experiência com a tecnologia em análise, o contribuinte se identificou como profissional de saúde. Destas, foram selecionadas apenas as contribuições em que foi informada corretamente a tecnologia em análise, restando 101 contribuições.

Os pontos positivos citados foram diagnóstico correto, podendo-se reintroduzir o alimento caso haja exclusão da alergia, redução de gastos com fórmulas nutricionais, baixo custo.

Em relação aos pontos negativos foram citados a necessidade de estruturação de serviço adequado para a realização do TPO, risco de reação anafilática, profissionais não capacitados para sua execução, demora para conseguir realizar o teste pelo SUS.

#### **Efeitos positivos**

*“Famílias mais seguras com o diagnóstico, pois durante o teste quando negativo elas conseguem enxergar que o paciente não apresenta reações de hipersensibilidade. Quando positivo conseguem ver na prática como pode ser a reação, porém com um cuidado e suporte médico-hospitalar imediato”.*

*“O teste de provocação oral negativo é o único meio de afirmarmos com segurança que o paciente está curado da alergia. Com isso, o paciente pode consumir o alimento e melhorar muito sua qualidade de vida”.*

#### **Efeitos negativos**

*“O Brasil é um país continental, com realidades diferentes não só de acesso a informação, bem como acesso ao profissional de saúde capacitado para o atendimento dos pacientes com APLV. A pactuação entre estado e município é importante uma vez que o tratamento precisa chegar de forma adequada e com*

*equidade para todos que precisam em todo o território nacional. Dessa forma é preciso que a estruturação do serviço de TPO seja realizado de forma a abranger a todos que necessitem do serviço”.*

### **Experiência com outra tecnologia**

Das 234 contribuições pelo formulário de experiência ou opinião, 120 (51%) contribuintes assinalaram ter tido experiência com outra tecnologia. As contribuições serão detalhadas nos subtópicos a seguir.

#### Experiência como paciente

Foram identificadas duas contribuições, porém estas não citaram tecnologias pertinentes para o diagnóstico de APLV.

#### Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Em 20 das 120 contribuições em que foi assinalado experiência com outra tecnologia, o contribuinte se identificou como cuidador ou responsável. Destas, 8 citaram tecnologias relevantes para diagnóstico de APLV. Foram citados exames laboratoriais, teste de IgE, teste cutâneo, pesquisa por sangue oculto nas fezes.

Foram citados como pontos negativos divergência de opinião entre médicos com um mesmo resultado de exame e baixa acurácia dos testes.

#### Experiência como profissional de saúde

Em 46 das 120 contribuições em que foi assinalado experiência com outra tecnologia, o contribuinte se identificou como profissional de saúde. Destas, 8 citaram tecnologias relevantes para diagnóstico de APLV. Foram citados exames laboratoriais, pesquisa de IgE, teste cutâneo.

Foram destacados como pontos negativos a baixa acurácia e muitos resultados falso-positivos.



## Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 234 contribuições recebidas com opinião sobre o tema, 52 estavam em branco, restando 182 com algum comentário. Destas, 174 se declararam a favor da incorporação da tecnologia em análise. Os assuntos abordados pelos participantes foram: TPO proporciona diagnóstico correto, reduz o uso desnecessário de fórmulas nutricionais, trata-se do teste padrão-ouro para diagnóstico de APLV, necessidade de ambiente adequado para realização devido ao risco de reação anafilática.

Em relação às 7 opiniões contrárias à incorporação, os pontos citados foram: necessidade de maior detalhamento sobre a capacitação profissional para realização do teste, falta de estrutura para oferta em nível nacional, a demora para execução do TPO pode restringir a oferta das fórmulas aos pacientes.

Em referência à única contribuição em que o contribuinte assinalou não ter opinião formada, o comentário é acerca de a exigência do TPO ser uma barreira para acesso às fórmulas.

*A favor da incorporação – “É uma forma de testar se de fato há APLV, evitando restrições nutricionais desnecessárias e dispensação de fórmulas hipoalergênicassem devido cuidado”.*

*Contra a incorporação – “A ideia é excelente, mas o sistema não está preparado para absorver esse procedimento, pois exige equipe especializada e leito de hospital disponível. Já vivemos em um momento de superlotação dos ambulatórios para APLV, com espera de 3 meses, ou mais, de espera. Se o TPO for exigido para o recebimento das fórmulas, quanto tempo as famílias vão esperar? 6 meses? Teve estado que começos com o TPO como fator limitante e desistiu, porque ou eles atendem no ambulatório ou fazem TPO, não dá para fazer tudo com a estrutura que temos”.*

## 13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC:

Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de março de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do teste de provocação oral (TPO) para diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV), conforme Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 716/2022.

## 14.DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 32, DE 31 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Ref.: 25000.021211/2021-40, 0026022930.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### **Parecer Técnico-Científico** **Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca**

Dezembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre a acurácia e segurança do teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A demanda é originária da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS) e este parecer foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** Qual a acurácia e segurança do TPO para diagnóstico de APLV em comparação com os testes diagnósticos disponíveis no SUS, em crianças?

**População-alvo:** crianças com suspeita de APLV.

**Tecnologia:** Teste de provocação oral.

**Comparador:** Pesquisa de IgE ou teste cutâneo de leitura imediata.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Com base na pergunta PIROS estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos MeSH para cada plataforma de busca especificamente, sem limites de idioma ou temporais. Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

**Síntese das evidências:** Foram recuperadas 129 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 25 duplicatas, permaneceram 114 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 9 publicações para leitura completa (fase 3). Ao final da seleção, 4 estudos foram incluídos.

**Qualidade da evidência (GRADE):**

|                |                               |                                   |  |  |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Sensibilidade  | <input type="checkbox"/> Alta | <input type="checkbox"/> Moderada | <input type="checkbox"/> Baixa                   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Muito baixa</b> |
| Especificidade | <input type="checkbox"/> Alta | <input type="checkbox"/> Moderada | <input type="checkbox"/> Baixa                   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Muito baixa</b> |
| Segurança      | <input type="checkbox"/> Alta | <input type="checkbox"/> Moderada | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Baixa</b> | <input type="checkbox"/> Muito baixa                   |

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia e segurança do teste de provocação oral (TPO) para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da NOTA TÉCNICA Nº 41/2021-CGAN/DEPROS/SAPS/MS, constante no processo 25000.0212111/2021-40.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

### 5.1. Pergunta de pesquisa

Para elaboração das estratégias de recuperação das evidências, a seguinte pergunta de pesquisa foi desenvolvida:

**Qual a acurácia e segurança do TPO para diagnóstico de APLV em comparação com os testes diagnósticos disponíveis no SUS, em crianças?**

**Quadro 10. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (acrônimo PIROS).**

|  |  |
|--|--|
| <b>População</b>   | Crianças com suspeita ou confirmação de APLV                                   |
| <b>Teste-índice<br/>(Index test)</b>                             | Teste de provocação oral (TPO)   |
| <b>Padrão de referência<sup>1</sup><br/>(Reference standard)</b> | Testes disponíveis no SUS: pesquisa de IgE e teste cutâneo de leitura imediata |
| <b>Desfechos<br/>(Outcomes)</b>                                  | Acurácia (especificidade e sensibilidade) e segurança                          |
| <b>Desenho do estudo<br/>(Study design)</b>                      | Revisões sistemáticas  |

<sup>1</sup>Apesar de o teste de provocação oral ser o teste em avaliação na presente pesquisa, este teste trata-se do padrão-ouro diagnóstico para doença.

### 5.1 População

Crianças com suspeita de APLV.

## 5.2 Teste índice

Teste de provocação oral.

## 5.3 Padrão de referência

O TPO foi comparado com os testes diagnósticos disponíveis no SUS: pesquisa de imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata, conforme citado em PCDT (em atualização) [8]. Apesar de o teste de provocação oral ser o teste em avaliação na presente pesquisa, trata-se do padrão-ouro diagnóstico para doença.

## 5.4 Desfechos

**Maior relevância:** Acurácia (especificidade e sensibilidade).

**Menor relevância:** segurança.

## 5.5 Tipos de estudo

Revisões sistemáticas.

# 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

## 6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PIROS estruturada, foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos MeSH para cada plataforma de busca especificamente ( **Quadro 11**), sem limites de idioma ou temporais. Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.



**Quadro 11. Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.**

| PLATAFORMA DE BUSCA | ESTRATÉGIA DE BUSCA  | RESULTADO |
|---------------------|--|-----------|
| Pubmed (MEDLINE)    | ((("Milk Hypersensitivity"[MeSH Terms] OR "Milk Hypersensitivities"[All Fields] OR "Milk Hypersensitivity"[All Fields] OR "Milk Allergy"[All Fields] OR "Cow's milk protein allergy"[All Fields] OR "Milk protein allergy"[All Fields] OR "Cow's milk allergy"[All Fields]) AND ("oral food challenge test"[All Fields] OR "OFC"[All Fields] OR "diagnostic tests, routine"[MeSH Terms] OR "Diagnosis"[MeSH Terms] OR "Skin Tests"[MeSH Terms] OR ("Diagnosis of cow's milk allergy"[Title/Abstract] OR "Diagnosis"[Title/Abstract] OR "Skin-prick test"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Tests"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Test"[Title/Abstract])) AND "2011/11/20 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication]) AND ((y_10[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))  | 93        |
| EMBASE              | ('milk hypersensitivities' OR (('milk'/exp OR milk) AND hypersensitivities) OR 'milk hypersensitivity'/exp OR 'milk hypersensitivity' OR (('milk'/exp OR milk) AND ('hypersensitivity'/exp OR hypersensitivity)) OR 'milk allergy'/exp OR 'milk allergy' OR (('milk'/exp OR milk) AND ('allergy'/exp OR allergy)) OR 'cows milk protein allergy' OR (('cows'/exp OR cows) AND ('milk'/exp OR milk) AND ('protein'/exp OR protein) AND ('allergy'/exp OR allergy)) OR 'milk protein allergy' OR (('milk'/exp OR milk) AND ('protein'/exp OR protein) AND ('allergy'/exp OR allergy)) OR 'cows milk allergy' OR (('cows'/exp OR cows) AND ('milk'/exp OR milk) AND ('allergy'/exp OR allergy))) AND ('molecular diagnostic techniques'/exp OR 'molecular diagnostic techniques' OR (molecular AND ('diagnostic'/exp OR diagnostic) AND techniques)) OR 'oral food challenge test'/exp OR 'oral food challenge test' OR (oral AND ('food'/exp OR food) AND ('challenge'/exp OR challenge) AND ('test'/exp OR test)) OR ofc OR 'diagnostic tests, routine'/exp OR 'diagnostic tests, routine' OR (('diagnostic'/exp OR diagnostic) AND tests, AND routine) OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis OR 'skin tests'/exp OR 'skin tests' OR (('skin'/exp OR skin) AND tests) | 34        |
| COCHRANE            | #1 Milk Hypersensitivity<br>#2 Milk Allergy<br>#3 oral food challenge test<br>#4 Diagnosis of cow's milk allergy<br>#5 #2 AND #3   | 2         |
| TOTAL               |  | 129       |

## 6.2 Seleção das evidências

Após a remoção das duplicatas, os estudos foram selecionados por leitura de títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão. Depois de selecionados, os estudos foram avaliados pelo texto completo para elegibilidade.

Foram recuperadas 129 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 25 duplicatas, permaneceram 114 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 9 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (Figura 1). Ao final da seleção, 4 estudos foram incluídos.

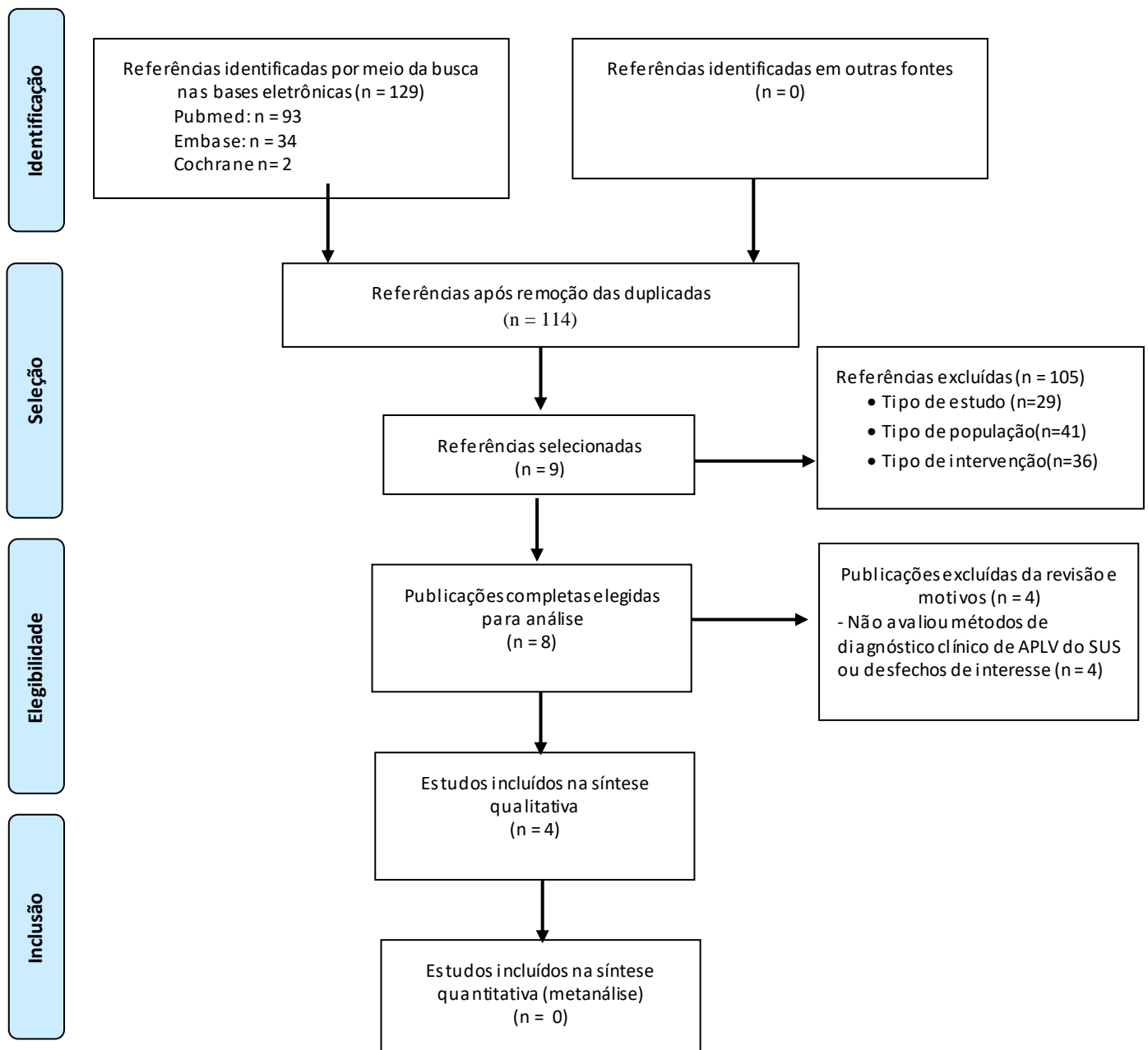


Figura 1. Fluxograma das etapas de busca e número de revisões incluídas e excluídas sobre métodos diagnósticos para APLV.

### 6.3 Avaliação da qualidade das evidências

Foram incluídas quatro revisões sistemáticas que buscaram avaliar métodos para diagnóstico clínico da APLV. Tais revisões observaram resultados como pontos de corte para confirmação diagnóstica, acurácia (sensibilidade e especificidade) e risco do teste, tendo-se observado testes de contato do alérgeno com a pele (*Skin Prick Test* e teste de toque atópico), exames séricos para presença de Imunoglobulina E específica (sIgE) para PLV. Também foram

identificados estudos com a técnica de diagnóstico molecular (*Component Resolved Diagnosis* ou ImmunoCAP ISAC) para a presença de IgE para componentes específicos da PLV.

Uma vez que os testes moleculares não estão incorporados no SUS, optou-se pela exclusão dos mesmos. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o *AMSTAR 2* [10], que é uma ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, incluindo ensaios clínicos randomizados e/ou estudos não randomizados.

#### 6.4. Caracterização dos estudos

No total das quatro revisões, foram incluídos 60 estudos primários, variando de 2 a 31 estudos incluídos por revisão. Alguns artigos trataram de métodos diagnósticos para alergias além da APLV, porém, a presente revisão considerou apenas os que se enquadrassem nos critérios de inclusão. Apenas uma das revisões realizou metanálise, com base em dez estudos.

Os tipos de estudos primários incluídos nas revisões foram predominantemente transversais ( $n=35$ ), seguidos de coorte ( $n=18$ ), ensaios clínicos não controlados ( $n=5$ ), ensaio clínico randomizado ( $n=1$ ) e caso-controle ( $n=1$ ).

A revisão de Cuomo et al., [11] foi a que teve mais estudos incluídos, totalizando 31, sendo estes, em sua maioria, transversais ( $n=21$ ), seguidos de ensaios clínicos não controlados ( $n=5$ ) e coortes ( $n=5$ ), sendo a única revisão totalmente voltada para o diagnóstico de APLV.

Chafen et al. [12] por sua vez, realizaram uma revisão sobre a prevalência, diagnóstico e manejo de diversas alergias alimentares, tendo incluído 14 estudos primários sobre o diagnóstico de APLV. Os estudos primários incluídos nessa revisão foram em sua maioria transversais ( $n=12$ ), seguido de um ensaio clínico randomizado e uma coorte. Soares-Weiser et al. [13] incluíram 24 estudos, porém, somente 10 observaram resultados acerca do diagnóstico de APLV. Os tipos de estudos incluídos foram coorte ( $n=9$ ) e um caso controle – o único estudo primário com esse delineamento entre todas as revisões.

Por fim, Thompson et al [14] fizeram uma revisão sobre as escalas de sintomas referentes aos exames diagnósticos para detecção da APLV. Os estudos incluíram, trabalhos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais, avaliações econômicas e estudos qualitativos. A qualidade das revisões foi considerada alta para apenas uma revisão, moderada para duas e criticamente baixa para uma, conforme resultado obtido com uso da ferramenta AMSTAR-2 e disposto na **Tabela 13**.

**Tabela 13. Sumário dos estudos incluídos e suas características.**

| Autor, ano   | Objetivos   | Bases de dados incluídas  | Período de condução da busca           | Amostra  | Metanálise (n estudos incluídos) | Método diagnóstico   | Comparador  | AMSTAR2                      |
|--|---|---|--|--|----------------------------------|--|---|------------------------------|
| Cuomo et al., 2017 [11]<br><br>Alemanha, Austrália, Brasil, Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, Holanda, Itália, Japão, Turquia | Revisar sistematicamente estudos que analisaram os valores preditivos positivos para sIgE e SPT no diagnóstico de alergia ao leite de vaca fresco e cozido e identificar possíveis pontos de corte. | Pubmed e Scopus   | Origem das bases até agosto de 2017    | Estudos incluídos: 31<br><br>Tipos de estudos: transversal (21), coorte (5) e ensaio clínico não controlado (5)<br><br>Público-alvo: Crianças com suspeita de APLV   | Não                              | SPT ou sIgE sérico   | Não delimitado.   | Qualidade moderada           |
| Thompson et al ([14])<br>Polonia, Reino Unido Índia, Estados Unidos, Turquia, Itália, Bélgica  | fizeram uma revisão sobre as escalas de sintomas referentes aos exames diagnósticos para detecção da APLV   | Central, Medline, Embase, Cinahl  | Origem das bases até dezembro de 2020. | Estudos incluídos: 14<br><br>Público-alvo: Crianças com suspeita de APLV   | não                              | Não apresentado  | TPO duplo-cego ou TPO aberto                                      | Qualidade moderada           |
| Soares-Weiser et al., 2014 [13]<br><br>Alemanha, Estados Unidos, Finlândia, Holanda, Turquia   | Avaliar a acurácia diagnóstica dos tetes destinados a apoiar o diagnóstico clínico de alergia alimentar.  | Cochrane Library, Database of Reviews of Effectiveness (DARE), CENTRAL (Trials), Methods Studies, Health Technology Assessments (HTA), Economic Evaluations Database (EED), MEDLINE (OVID), Embase (OVID), CINAHL (Ebscohost), ISI Web of Science (Thomson Web of Knowledge), TRIP Database e Clinicaltrials.gov. | Origem das bases até janeiro de 2013   | Estudos incluídos: 10<br>Tipos de estudos: Coorte (9) e caso controle (1)<br><br>Público-alvo: Foram incluídas crianças ou adultos com suspeita de alergia alimentar | Sim (10)                         | SPT, sIgE sérico, diagnóstico por componentes e teste de toque atópico | TPO duplo-cego placebo usado em pelo menos 50% dos participantes. | Alta qualidade               |
| Chafen et al., 2010 [12]<br>Alemanha, Austrália, Dinamarca, Estados Unidos, Finlândia, Itália, Japão, Polónia, Tailândia                       | Realizar uma revisão sistemática das evidências disponíveis sobre prevalência, diagnóstico, manejo e prevenção de alergias alimentares.   | PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects e Cochrane Central Register of Controlled Trials.   | Janeiro de 1988 a setembro de 2009     | Estudos : 14<br>Tipos de estudos: transversal (12), ECR (1) e coorte (1)<br><br>Público-alvo: Crianças e adultos com diagnóstico ou suspeita de alergia alimentar    | Não                              | SPT, sIgE sérico e teste atópico                                       | TPO duplo-cego ou não   | Qualidade criticamente baixa |

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca; CRD: *Component-Resolved Diagnostics*; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IgE: Imunoglobulina E; PLV: Proteína do Leite de Vaca; sIgE: Imunoglobulina E específica; SPT: *Skin Prick Test*; TPO: Teste de Provocação oral.

## 6.5 Avaliação do risco de viés das evidências

Os autores das revisões que incluíram estudos primários avaliaram com uso da ferramenta QUADAS-2. Cuomo et al. [11] separaram sua avaliação de acordo com os dois tipos de métodos diagnósticos observados: os estudos sobre IgE específica tiveram resultados com melhor qualidade e menor risco de viés, enquanto os estudos sobre *Skin Prick Test* (SPT) apresentaram alto risco de viés para aplicabilidade.

Thompson et al. [14] consideram os estudos incluídos com qualidade moderada, todavia com alto grau de incerteza e a presença de conflito de interesses gerados pelas conexões dos autores com indústrias financiadoras.

Chafen et al. [12] também consideraram os estudos incluídos com qualidade moderada, destacando que a qualidade do estudo foi “justa”.

Já Soares-Weiser et al. [13] apontam como baixo o risco de viés na maioria dos domínios propostos pelo QUADAS, com exceção do fluxo, do tempo e da aplicabilidade, considerada alta, principalmente no domínio do teste de índice, uma vez que em 18 estudos haviam testes anteriores com SPT e/ou IgE específica quando se suspeitava de um diagnóstico de alergia alimentar.

De maneira geral, as revisões apontaram para uma qualidade moderada dos estudos primários incluídos. Poucos ensaios clínicos randomizados foram incluídos, bem como o número de estudos incluídos nas revisões foi baixo.

A predominância de estudos transversais pode ser um indicativo de necessidade de realização de mais estudos, prioritariamente ensaios clínicos, para melhorar a qualidade das evidências acerca dos métodos diagnósticos para APLV.

O local de realização dos estudos primários apresentou maior concentração em países europeus (Alemanha, Dinamarca, Espanha, Finlândia, Holanda, Itália e Polônia). Também se observou estudos na Ásia (Coreia do Sul, Japão, Tailândia e Turquia).

A Austrália aparece como único país da Oceania, assim como Estados Unidos da América do Norte e Brasil da América do Sul. Dessa forma, nota-se uma baixa similaridade no que os resultados poderiam inferir sobre o contexto em que se realizaram as investigações.

**Tabela 14. Métodos diagnósticos observados nos estudos incluídos.**

| Método diagnóstico                                | Estudos em que aparece   | Descrição  |
|---|--|--|
| <b>Skin Prick Test</b>                            | Cuomo et al. [11]; Soares-Weiser et al. [13]; Chafen et al. [12] | Teste cutâneo de reação alérgica de resposta rápida no qual se coloca uma gota de solução com o possível alérgeno seguido de uma picada com agulha que acarretará em um contato intradérmico e poderá desencadear a resposta alérgica. Usualmente indica-se o antebraço como local para aplicação do teste. O resultado a se observar no exame é o diâmetro das pápulas formadas a partir da resposta alérgica [15]. |
| <b>Teste de toque atópico (Atopic Patch Test)</b> | Soares-Weiser et al. [13]; Chafen et al. [12]                    | Teste cutâneo de reação alérgica de resposta lenta no qual se promove o contato de uma solução do possível alérgeno com a pele fixados com fita adesiva hipoalergênica. Usualmente indica-se a região dorsal para aplicação do teste e o contato do alérgeno com a pele pode durar até 96 horas. O resultado observado é a presença de reações alérgicas como aparecimento de eritema, pápulas ou vesículas [15,16]. |
| <b>Testes diversos</b>                            | Thompson et al [14]  | Utilizou a busca por métodos de escores de sintomas.   |
| <b>Exame sérico para sIgE</b>                     | Cuomo et al. [11]; Soares-Weiser et al.; Chafen et al.           | Exame sorológico que detecta a presença e concentração de IgE específica para as proteínas do leite de vaca na amostra de sangue do indivíduo [15].  |

## 6.6 Resultados por estratégia de método diagnóstico

Os métodos diagnósticos estudados variaram, porém, em todas revisões foi possível observar a adoção do Teste de Provocação Oral (TPO) (duplo cego com placebo ou não) como comparador [12], uma vez que este teste é considerado como único método fidedigno e padrão-ouro para o diagnóstico de APLV [17].

Três diferentes métodos diagnósticos foram observados: *Skin prick test* (SPT), medição de Imunoglobulina E específica para APLV (sIgE), teste de reação atópica. O TPO foi utilizado somente como comparador, considerado como o resultado válido para a confirmação do diagnóstico. Em um único estudo os autores sugerem como teste a eliminação do leite da dieta.

Diferentes resultados foram observados para avaliar os métodos diagnósticos de acordo com o objetivo de cada revisão. Observou-se a sensibilidade, especificidade, acurácia e valores de corte para os testes. Na **Tabela 15** é possível observar os resultados de cada revisão, bem como os métodos diagnósticos avaliados.

**Tabela 15. Tipos de métodos diagnósticos observadas nos estudos, resultados e conclusões sob sua sensibilidade, pontos de corte e acurácia para quadros de APLV.**

| Autor, ano              | Métodos diagnósticos     | Resultados observados   | Conclusão principal   |
|-------------------------|--------------------------|---|---|
| Cuomo et al., 2017 [11] | SPT ou sIgE sérico       | <p><b>sIgE:</b><br/>Os pontos de corte para a sIgE tiveram alta variabilidade: 0,35 a 88,8 KUa/L.</p> <p>A variabilidade das características dos estudos também foi alta.</p> <p>Para crianças com menos de 2 anos, dois estudos prospectivos (com boa avaliação QUADAS-2) e número significativo de pacientes, mostrou valores de corte próximos para um valor preditivo positivo de 95% dos casos: <math>\geq 3.5</math> KUa/L e <math>\geq 5</math> KUa/L.</p> <p>Estudos que incluíram crianças com idade variada os valores de corte variaram mais, mesmo perante métodos estatísticos similares: entre 4,18 KUa/L e 50 KUa/L, com valor preditivo positivo de 100%.</p> <p><b>SPT:</b><br/>Investigação do <i>Skin Prick Test</i> (SPT) usando extratos proteicos industrializados, com resultados variando de acordo com a maior variedade dos indivíduos incluídos: pápulas de 4,3 a 20 mm.</p> | <p>Nenhum dos pontos de corte propostos nos estudos pôde ser indicado para confirmar definitivamente diagnósticos de APLV, seja com leite pasteurizado fresco ou cozido.</p> <p>Muitos fatores podem afetar os pontos de corte, e especialmente os pontos de corte de valor preditivo positivo podem ser considerados úteis apenas na mesma unidade de alergia em que foram detectados e podem ser extrapolados para outros centros apenas se tiverem prevalência de alergia semelhante.</p> <p>Contudo, em crianças menores de 2 anos, quando a sIgE para leite de vaca está acima de 5 KUa/L ou quando realizado SPT gera pápula de 6mm ou o PBP acima de 8 mm, sugere uma avaliação cuidadosa para indicação de confirmação com TPO.</p> |
| Thompson et al [14]     |                          | <p>Eliminação da dieta teve sensibilidade de 76% (IC 95%: 63% a 86%) e especificidade de 58% (IC 95%: 37% a 77%)</p> <p>ImmunoCAP relatou sensibilidade moderada de 79% (IC 95%: 67% a 87%), mas especificidade baixa de 38% (IC 95%: 14% a 68%)</p>  | <p>A acurácia de um teste depende de diversas variáveis. Fatores como perfil do paciente, testes anteriores e as habilidades e experiência do operador de teste podem ter um impacto significativo no desempenho do teste e provavelmente dependem da configuração. Diferentes níveis de acurácia e equilíbrio entre a taxa de falso-positivo e falso-negativo são necessários dependendo do papel do teste na via diagnóstica. Portanto, a melhor abordagem na avaliação do teste é primeiro definir a função do teste e esclarecer sua proposição de valor.</p>   |
| Soares-Weiser et        | SPT, sIgE sérico e teste | <p>Foram apresentados resultados para sensibilidade e especificidade dos três métodos de teste diagnóstico: SPT (seis estudos), sIgE sérica (seis estudos), toque atópico (três estudos).</p>   | <p>Os testes de toque atópico e sIgE são sensíveis, mas não específicos para o diagnóstico de alergia alimentar, embora o desempenho do teste possa diferir entre os alimentos.</p>   |



| Autor, ano               | Métodos diagnósticos             | Resultados observados   | Conclusão principal  |
|--------------------------|----------------------------------|---|--|
| al., 2014 [13]           | de toque atópico                 | <p>Sensibilidade e especificidade sumárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- APT: 53% (IC95% 33-72) e 88% (76-95%)</li> <li>- SPT: 88% (76-94%) e 68% (56-77%)</li> <li>- sIgE: 87% (75-94%) e 48% (36-59%)</li> </ul> <p>Embora tenha heterogeneidade entre os estudos, as estimativas resumidas sugerem que a sIgE detecta em média o mesmo número de casos por 100 pessoas com APLV que o SPT, porém, com média de 20 diagnósticos falsos positivos adicionais.</p> <p>A qualidade metodológica e o risco de viés variaram entre os estudos. Os autores não fornecem uma análise geral por desfecho de alimento específico. Contudo, os estudos sobre Leite de Vaca, nove apresentam mais pontos de alto risco ou incerteza, enquanto seis apresentam baixo risco e melhor qualidade, conforme avaliado pelo QUADAS-2.</p> | Contudo, os resultados advêm de evidências limitadas devido à escassez de estudos de boa qualidade.  |
| Chafen et al., 2010 [12] | SPT, sIgE sérico e teste atópico | <p>Foram identificados 18 estudos de testes de diagnóstico prospectivos comparando SPT (13 estudos), sIgE sérica (11 estudos) ou teste atópico (oito estudos), com o TPO como referência. A qualidade dos estudos foi moderada, de maneira geral.</p> <p>Não houve diferenças estatisticamente significativas para os testes de diagnóstico em geral ou para os alimentos específicos.</p> <p>Dez estudos tentaram melhorar a acurácia do diagnóstico combinando testes, mas os resultados foram inconclusivos.</p> <p>Outros testes ou não foram avaliados ou tiveram poucos estudos atendendo aos critérios de inclusão para permitir conclusões sobre seu uso no diagnóstico de alergias alimentares.</p>  | <p>Pacientes com sintomas inespecíficos (erupção cutânea, queixas abdominais) que testam positivo no SPT ou para IgE específicos de alimentos têm menos de 50% de probabilidade de realmente ter alergia alimentar (dada a sensibilidade, especificidade e prevalência).</p> <p>A interpretação adequada dos resultados deve incluir também a avaliação da história clínica e presença de sintomas pré-existentes e consistentes com o quadro de alergia alimentar. Essa avaliação é necessária para separar falsos positivos para o diagnóstico da alergia alimentar.</p> |

APLV: Alergia à Proteína do Leite de Vaca; APT: *Atopy Patch Test*; CRD: *Component-Resolved Diagnostics*; IgE: Imunoglobulina E; PBP: *Prick-by-prick*; PLV: Proteína do Leite de Vaca; QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*; sIgE: Imunoglobulina E específica; SPT: *Skin Prick Test*; TPO: Teste de Provocação oral.

## Testes de reação atópica

Entre os três tipos de métodos diagnósticos observados, dois correspondem a testes atópicos, ou seja, que medem a reação alérgica perante contato do possível alérgeno com a pele do indivíduo.

O SPT, também chamado de *Prick Test* ou *Prick-to-prick*, é um teste em que se promove o contato do suposto alérgeno com a pele do indivíduo. Dispondo gotas de soluções com o alérgeno e promovendo uma “picada” na pele para que haja o contato com o líquido, o teste mede a reação alérgica de acordo com a formação de pápulas. Dentre as soluções pingadas na pele, também estão uma de histamina e um controle, que servirão para interpretação.

Para detecção de reações alérgicas tardias não mediadas por IgE, os testes cutâneos de leitura tardia, nomeados em português como Teste de Toque Atópico, e em inglês como *Atopy Patch Test* (APT) – ou simplesmente *Patch Test* – tem sido usados nos últimos 25 anos [17]. Nesse teste, o contato com o alérgeno é aumentado, durando 48h, conforme protocolo da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica [18]. O alérgeno é posto em adesivos nas costas em regiões da pele que não apresentem irritações ou lesões. Depois de retirado do alérgeno, a reação é avaliada medida entre 72 e 96 horas após aplicação.

Cuomo et al. [11] revisaram estudos que utilizaram extratos proteicos industrializados para realização do SPT em indivíduos com APLV confirmada, buscando uma padronização do ponto de corte para esse método diagnóstico. Contudo, os resultados variaram com pápulas de 4,3 mm até 20 mm, sem que fosse possível definir pontos de corte para confirmação de diagnóstico. Os autores afirmam apenas que para crianças menores de dois anos e que apresentem pápulas maiores que 6 mm podem ser uma indicação para avaliação cuidadosa e indicação de confirmação com TPO.

Soares-Weiser et al. [13] por sua vez observaram resultados para sensibilidade e especificidade do SPT (seis estudos) e do APT (três estudos), comparando-os com resultados para um método que não de reação tópica, o de presença de IgE.

Seus resultados apontam para heterogeneidade entre os estudos, porém as estimativas sugerem uma detecção média igual entre o SPT e a IgE, porém com o segundo teste apresentando uma média de 20 diagnósticos falso-positivos adicionais. O APT foi considerado sensível para alergia alimentar, porém, não específico para o diagnóstico, ainda que esses resultados variem de acordo com o alimento testado. Contudo, as evidências levantadas nessa revisão foram consideradas de qualidade limitada.

A revisão de Chafen et al. [12] também verificou resultados para SPT e ATP, porém a qualidade dos estudos incluídos foi moderada e os resultados encontrados não verificaram diferenças estatisticamente significativas para o diagnóstico de APLV.

Nessa revisão os autores buscaram por estudos primários que testaram os métodos diagnósticos citados em comparação ao diagnóstico feito com o TPO. Destaca-se que indivíduos que apresentavam sintomas inespecíficos (tais como erupções cutâneas ou queixas abdominais) e testavam positivo no SPT, teriam menos de 50% de chance de

realmente ter alergia alimentar. Tal resultado se dá por conta da baixa sensibilidade, especificidade e prevalência de diagnósticos concordantes com o TPO.

### Imunoglobulina E específica para proteínas do leite e seus componentes

A presença de IgE para alergia à proteína do leite de vaca em exames foi observada nas mesmas três revisões que analisaram os testes de reação atópica [11–13]. Junto do SPT e do APT, o teste da presença de IgE é um dos testes adicionais mais utilizados para confirmação de APLV [13] e também tem seu uso limitado para reações alérgicas mediadas pelo IgE.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e a Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, apresentam em seu guia sobre diagnóstico e tratamento de APLV mediada pela IgE que os testes para detecção de IgE positiva para proteínas do leite não devem ser avaliados como parâmetros únicos no diagnóstico da APLV [19].

Na revisão de Cuomo et al. [11], verificaram-se pontos de corte para exames de IgE, encontrando na literatura uma variabilidade elevada (0,35 a 88,1 KUa/L) na concentração da imunoglobulina em exames de pacientes com APLV já confirmada. Apesar de não haver um ponto de corte possível de se confirmar, os resultados da revisão mostram que acima de 5 KUa/L seja realizada uma avaliação com confirmação da alergia com TPO em crianças menores de dois anos. Dentre os estudos incluídos, os autores destacam dois prospectivos, realizados com crianças com menos de dois anos, com boa avaliação QUADAS-2 e número significativo de indivíduos incluídos, que apresentaram valores de corte próximos para um valor preditivo de 95% dos casos:  $\geq 3.5$  KUa/L e  $\geq 5$  KUa/L.

Soares-Weiser et al. [13] observaram a sensibilidade e especificidade para exames de IgE, encontrando heterogeneidade entre os estudos. Quando comparado aos resultados de testes SPT, o exame de IgE detecta em média o mesmo número de casos por 100 pessoas com alergia ao leite de vaca que o SPT, porém, com média de 20 diagnósticos falsos positivos adicionais. Os autores afirmam que o teste de detecção de IgE é sensível, mas não específico para o diagnóstico de alergia alimentar. Porém, os estudos incluídos foram escassos e de baixa qualidade.

Já na revisão de Chafen et al. [12], assim como para os resultados de SPT e ATP, não notou-se diferença significativa entre os testes de diagnóstico em geral ou para os alimentos específicos. Os resultados de IgE sérica (observados em 11 estudos) indicam que pacientes com sintomas inespecíficos diagnosticados positivamente tem menos de 50% de probabilidade de realmente terem a alergia.

O teste duplo-cego controlado por placebo é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de alergia alimentar, mas é demorado e pode não estar prontamente disponível em muitos ambientes clínicos. Considerando que diversas reações podem ser identificadas por teste skin prick testing (SPT), teste sérico específico para alérgenos alimentares e TPO, verifica-se que há reações não medidas por IgE que são mais difíceis de identificar com as técnicas disponíveis atualmente.

As diretrizes do NICE [20] e do DRACMA [1] recomendam que, quando houver suspeita de APLV, os médicos considerem fazer um histórico com foco na alergia antes de decidir. Soares-Weiser et al. [13] citam que “o primeiro e mais importante passo no diagnóstico de alergia alimentar é uma história alimentar completa, e o seu [diagnóstico] deve ser complementado com um exame clínico”.

Atrasos no diagnóstico adequado de APLV refletem tanto a falta de conhecimento da doença quanto a capacidade insuficiente da atenção primária para aplicar com eficácia a estratégia diagnóstica recomendada. Se as dietas de exclusão forem testadas, os pacientes muitas vezes são deixados em exclusões desnecessárias sem a reintrodução recomendada de leite de vaca para provar APLV.

## 6.7 Avaliação da qualidade da evidência com a ferramenta GRADE

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>2</sup>, sistema utilizado oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), determina que evidências científicas observadas sejam classificadas conforme a qualidade dos estudos.

A OMS também recomenda que as atribuições sejam hierarquizadas por números e letras. Utilizou-se o sistema GRADE para estruturar as evidências com comparações entre os testes diagnósticos para detectar APLV em crianças. Destaca-se aqui que a literatura não apresenta os valores referentes a acurácia de TPO, apenas citam como o padrão-ouro no que tange a detecção da alergia e as comparam com os demais tipos de exames.

---

<sup>2</sup> Mais informações sobre a metodologia podem ser obtidas nos portais da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) – <<http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>> – e do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group – <<http://gradeworkinggroup.org>>.

**Quadro 8. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa: deve-se utilizar outros métodos diagnósticos comparados ao TPO aberto ou duplo-cego para detecção de APLV em crianças?**

| <b>Deve-se usar outros métodos diagnósticos comparado a TPO aberto ou duplo-cego para crianças com suspeita de APLV</b>                                       |  |                     |
|---|--|---------------------|
| <b>Paciente ou população:</b> crianças com suspeita de APLV<br><b>Intervenção:</b> Outros métodos diagnósticos<br><b>Comparação:</b> TPO aberto ou duplo-cego |  |                     |
| <b>Desfecho<br/>Nº de participantes<br/>(estudos)</b>   | <b>Impacto</b>   | <b>Certeza</b>      |
| <b>Sensibilidade</b><br>Nº de participantes: (29 estudos observacionais)  | A sensibilidade nos testes teve grande variabilidade, num valor entre 14% até 88%, como valor médio de 55% | ⊕○○○<br>Muito baixa |
| <b>Especificidade</b><br>Nº de participantes: (29 estudos observacionais)   | A especificidade dos exames variou de 38% até 96%, tendo como valor médio 82%.                             | ⊕○○○<br>Muito baixa |
| <b>Segurança</b><br>Nº de participantes: 45 casos 15 controles 0/0 expostos 0/0 não-expostos (60 estudos observacionais)                                      | -  | ⊕⊕○○<br>Baixa       |
| Evento adverso - não relatado   | Os eventos adversos apesar de relatados nos estudos, não foram quantificados economicamente                | -                   |

Fonte: Elaboração própria.

A qualidade de evidência conforme o sistema GRADE apresenta quatro categorias:

- 1) A (“alta”), em que pesquisas futuras dificilmente resultarão em mudanças na confiança atribuída à estimativa de efeito;
- 2) B (“moderada”), em que pesquisas futuras podem exercer impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito e até mesmo modificar o posicionamento;
- 3) C (“baixa”), em que pesquisas futuras muito provavelmente terão um impacto importante na confiança atribuída à estimativa de efeito; e
- 4) D (“muito baixa”), situação em que qualquer estimativa de efeito é incerta.

As diferentes graduações da força de evidência são definidas por meio da análise da fonte de informação, do desenho do estudo e dos resultados apresentados. A força de evidência é maior em estudos randomizados adequadamente planejados e conduzidos.

Os estudos apresentados possuem evidências que variam de baixa a muito baixa, o fato apresentado nos artigos revela que nenhum método diagnóstico apresentou melhor evidência de acurácia diante do padrão-ouro.

As revisões incluídas analisaram uma série de métodos diagnósticos da APLV. O TPO, considerado o teste padrão-ouro para confirmação da presença de alergias, foi usado como único comparador em 4 das revisões incluídas, destacando-se dessa forma a confiança em seu resultado.

As revisões incluídas buscaram avaliar exames complementares, uma vez que até o momento não existe nenhum que seja definitivo para o diagnóstico de APLV [21]. Tais exames, como a dosagem de IgE e testes cutâneos de leitura rápida, observados nos estudos incluídos, são recomendados apenas como complementares. Há, portanto, a necessidade de se investigar métodos a fim de servirem de apoio no diagnóstico da APLV, buscando meios mais baratos e rápidos para realização desse diagnóstico. Contudo, dos quatro métodos observados - SPT, medição de IgE específica para APLV, Patch Test e técnica de diagnóstico molecular – nenhum estudo mostrou-se preciso ou sensível para o diagnóstico da APLV.

É importante destacar que nenhuma das revisões incluiu elevado número de estudos primários que apresentassem boa qualidade metodológica e reprodutibilidade de seus resultados, o que constitui um fator limitante importante para a análise dos resultados.

Para os testes de reação atópica (SPT e Teste de toque atópico [APT]), os resultados não foram precisos. Cuomo et al. [11] apontam que o SPT, apenas para crianças menores de dois anos e com pápulas maiores que 6 mm, pode ser uma indicação para uma avaliação cuidadosa, ainda assim com necessidade de confirmação com o TPO. Já o APT foi considerado sensível para detecção da alergia alimentar, contudo, não específico para o diagnóstico.

No caso da APLV mediada por IgE, a dosagem de IgE específica avaliada por Cuomo et al. [11] não conseguiu encontrar um ponto de corte para confirmação diagnóstica, tendo observado maior correlação entre diagnóstico com TPO para resultados de IgE em concentrações maiores que 5 kU/L.

Na diretriz inglesa [21], é previsto que nos casos de suspeita de APLV mediada por IgE, a recomendação é voltada para a realização do teste de presença de IgE sérico, adotando-se o valor de  $\geq 0.35$  kuA/L como resultado positivo, que associado ao histórico clínico, pode servir para confirmação do caso de APLV. Vale ressaltar que esse valor equivale ao primeiro ponto de corte para confirmação do diagnóstico, mas ainda é considerado como uma sensibilidade baixa. Valores acima de 17.63 kuA/L passam a ser interpretados como alta sensibilidade ao alérgeno.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em todos os trabalhos apresentados neste relatório, o TPO, quer seja o aberto ou duplo-cego, é visto, com unanimidade, como o método padrão-ouro dentro do processo de diagnóstico da APLV, mesmo não tendo sido investigado como objeto de estudo em nenhum dos trabalhos incluídos. Contudo, existem divergências quanto sua aplicação nas diferentes diretrizes, sendo que a maioria aponta sua realização apenas no contexto clínico, com a ressalva sobre a possibilidade de surgimento de evento adverso.

Torna-se potencial o estímulo para a realização de estudos que buscam avaliar outros métodos diagnósticos que permitam ampliar a possibilidade de aplicação, como foi o caso dos cinco métodos observados em estudos primários (SPT, CRD, Immunocap, sIgE e teste de toque atópico). Tais métodos não apresentaram especificidade ou sensibilidade necessárias para sua indicação como método único no diagnóstico da APLV.

O achado se alinha ao baixo número de estudos primários e suas respectivas qualidades, havendo necessidade de realização de mais estudos que permitam um melhor entendimento quanto às limitações dos mesmos para uma indicação ou não de seu uso em protocolos e diretrizes sobre APLV.

Algumas experiências de outros países mostram a adoção de diferentes métodos, tais os quais observados na presente revisão, usados de forma complementar para interpretação do diagnóstico. A avaliação aprofundada de tais métodos se faz necessária para verificação da possibilidade de adoção desses de acordo com o contexto. A capacitação de profissionais para orientação de pacientes e adequada aplicação de métodos, bem como custo para incorporação de novas tecnologias, são pontos-chave dentro dessa avaliação.

Os resultados para método diagnóstico reforçam o TPO como método mais preciso para a APLV. Outros métodos observados nas revisões incluídas não conseguiram determinar medidas confiáveis para uso como referência no diagnóstico da APLV mediada ou não por IgE.

A dosagem de IgE específica para componentes do leite aparentou ser o método com maior potencial, considerando-se o menor número de estudos em relação aos outros três métodos observados. Apesar da boa acurácia



do TPO, este não é um método que permita diagnóstico a partir de seu uso exclusivo, dependendo também de análise completa do histórico clínico. Contudo, avanços para reações a componentes específicos da PLV podem desenhar um método mais rápido para dar apoio a essa interpretação do quadro clínico e consequente diagnóstico da APLV.

Conforme o PCDT de 2017 [22] (em atualização), três são as condições necessárias para a confirmação diagnóstica: presença de história clínica sugestiva, desaparecimento dos sintomas em 1 a 30 dias após exclusão da PLV, e, por fim, o reaparecimento de sintomas após realização do TPO.

Algumas diretrizes clínicas existentes apresentam semelhanças e diferenças quanto as condutas para o diagnóstico dos pacientes. Em sua grande maioria, as diretrizes são de origem americana ou europeia, como é o caso da DRACMA [1], US NIAID [23] e UK NICE [20] e iMAP [24].

Especificamente no Brasil, podemos encontrar o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar, dividido em duas partes [25,26], publicado em 2018. Também há o Guia Prático De Diagnóstico E Tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca Mediada Pela Imunoglobulina E [19], publicado em 2012.

Com exceção do protocolo, vale destacar que os guias, em sua maioria, tratam da APLV na atenção especializada, valendo-se para o contexto da realização de exames diagnósticos, como é o caso do TPO, citado como exame padrão-ouro para APLV em todas as referências de guias e usado como método comparador em estudos primários – como já citado.

Além de ser uma sequência que exige tempo, as condições para realização do TPO estão ligadas à necessidade de profissionais especializados, risco de anafilaxia e falta de critérios para o que constitui um TPO positivo, limitando o uso generalizado deste teste [12,13]. Há necessidade de realização de mais estudos sobre métodos diagnósticos para APLV com melhor delineamento metodológico para que se possa indicar novas condutas clínicas que ajudem na dessensibilização ao alérgeno com segurança e melhor desfecho econômico.

**Análise de Custo-Efetividade**  
**Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca**

Dezembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de custo-efetividade do teste de provocação oral para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), demandada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS). A presente análise econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

O objetivo da presente análise econômica foi estimar a relação de custo-efetividade incremental do teste de provocação oral (TPO) em comparação com os testes diagnósticos disponíveis no SUS: pesquisa de Imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [27]. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* [28] (**Quadro 12**).

**Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Antecedentes e objetivos</b> | TPO é considerado o padrão-ouro para diagnóstico de APLV. Contudo, este procedimento não está formalmente incorporado no SUS. As opções atualmente disponíveis citadas em PCDT [8] são <i>pesquisa de imunoglobulina</i> e <i>teste cutâneo de leitura imediata</i> , todavia, estes exames complementares são raramente indicados para o diagnóstico de APLV devido à baixa acurácia em comparação com o TPO. Em vista do exposto, a presente análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental entre TPO e as opções diagnósticas disponíveis no SUS |
| <b>População-alvo</b>           | Crianças com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca   |
| <b>Perspectiva de análise</b>   | Sistema Único de Saúde   |
| <b>Comparadores</b>             | Teste de provocação oral (TPO) aberto<br><i>versus</i><br>Imunoglobulina E ou teste cutâneo de leitura imediata  |
| <b>Horizonte temporal</b>       | 18 meses (dos 6 aos 24 meses de idade)   |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5%   |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | Anos de vida ajustados pela qualidade  |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Custo dos testes diagnósticos e das fórmulas nutricionais oriundos do Banco de Preços em Saúde e SIGTAP  |
| <b>Moeda</b>                    | Reais (R\$)  |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Híbrido árvore de decisão e Markov   |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Análise de sensibilidade probabilística  |

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População-alvo

O estudo incluiu crianças com suspeita de APLV. A idade inicial selecionada para o modelo foi de 6 meses.

### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.3 Comparadores

O teste índice, ou seja, o teste diagnóstico em análise, é o TPO, considerado o padrão-ouro para diagnóstico de APLV. O TPO foi comparado com os testes diagnósticos disponíveis no SUS: pesquisa de imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata, conforme citado em PCDT [8] (em atualização).

### 4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de 18 meses (de 6 meses a 24 meses de idade). Este horizonte foi baseado nas recomendações disponíveis no PCDT da APLV [8] (em atualização), que inclui crianças até 24 meses de idade.

### 4.5 Taxa de desconto

Foi aplicada a taxa de desconto anual de 5% aos custos e benefícios.

### 4.6 Desfechos de saúde

O desfecho avaliado foi ano de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality-adjusted life year* – QALY). Adicionalmente, foi avaliado como desfecho negativo os gastos com tratamento (fórmulas nutricionais) em crianças que não apresentam a doença (ou seja, que apresentaram resultado falso-positivo no teste diagnóstico).

### 4.7 Estimativa de recursos e custos

#### Custo do TPO

O custo do TPO foi baseado em levantamento realizado pela CGAN/DEPROS/SAPS junto a especialistas e profissionais da rede de saúde a partir da identificação dos insumos e honorários profissionais necessários para o exame. O custo do TPO foi estimado em R\$ 47,59. No **Quadro 13**, os componentes dos custos são detalhados. No modelo, foi considerado que o teste seria realizado aos 6 meses de idade, para diagnóstico, e aos 12 e 18 meses de idade, para monitoramento da tolerância adquirida e continuação ou não do tratamento com fórmula nutricional.

**Quadro 13. Custo do teste de provocação oral.**

| Item                          | Quantidade por criança                             | Custo            |
|-------------------------------|--|------------------|
| Fórmula infantil <sup>1</sup> | 50 gramas de fórmula infantil sem lactose em pó    | R\$ 2,12         |
| Copo descartável <sup>2</sup> | 1 copo para cada dose.<br>Em média, de 6 doses/TPO | R\$ 0,27         |
| Profissionais <sup>3</sup>    | Médico, enfermeira(o) e nutricionista/hora         | R\$ 45,20        |
| <b>Total</b>                  |  | <b>R\$ 47,59</b> |

<sup>1</sup>Fórmula infantil em pó sem lactose, conforme protocolos e especialistas consultados são suficientes 50 gramas para realização de todo o teste.

<sup>2</sup>Considerou-se média de R\$ 4,50/100 copos - Fonte da pesquisa de preços: Banco de Preços em Saúde > Base Anual Compilada, 2018 (<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-recos-em-saude/bases-anuais-compiladas>)

<sup>3</sup>Hora trabalhada por profissional (médico(a), enfermeiro e nutricionista) equipe mínima, conforme relato de especialistas na prática clínica - Valores (R\$) de referência SIGTAP.

Nota: Não foi incluído o custo com alimentos, como sucos ou sopas prontas, que podem ser necessários para realizar o mascaramento do leite de vaca ou derivados no momento do teste devido à baixa probabilidade de ocorrência de sintomas subjetivos.

## Custo dos comparadores

O custo dos comparadores foi baseado no código SIGTAP de cada um dos procedimentos. Os valores são mostrados no **Quadro 14**. No modelo, foi considerado que o teste seria realizado aos 6 meses de idade, para diagnóstico, e aos 12 e 18 meses de idade, para monitoramento da tolerância adquirida e continuação ou não do tratamento com fórmula nutricional.

**Quadro 14. Custo dos comparadores.**

| Procedimento                             | Código SIGTAP   | Custo    |
|--|---|----------|
| <b>Pesquisa de imunoglobulina E</b>      | 02.02.03.103-9 - PESQUISA DE IMUNOGLOBULINA E (IGE) ALERGENO-ESPECIFICA | R\$ 9,25 |
| <b>Teste cutâneo de leitura imediata</b> | 02.02.03.115-2 - TESTES CUTANEOS DE LEITURA IMEDIATA                    | R\$ 1,77 |

## Custo das fórmulas nutricionais

Caso o resultado do teste diagnóstico seja positivo, o paciente deverá iniciar tratamento com fórmula nutricional. De acordo com o PCDT [8] (em atualização), três fórmulas podem ser utilizadas por crianças com APLV: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH), fórmula infantil à base de aminoácidos livres (FAA) e as fórmula infantil à base de proteína de soja (FS).

Para a FS, o preço foi coletado a partir do sítio eletrônico de compras públicas, em específico uma tomada de preço realizada no estado de Pernambuco entre março e abril do ano corrente, 2021, na qual o valor referencial foi de R\$ 23,23. A FEH teve seu preço estimado com base em dados da CGAN/MS, a qual mensurou em R\$ 55,06 o valor da lata. Por fim, a FAA foi precificada com base em informações do sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual apresentou um menor preço praticado em compras públicas, para o período de outubro/2019 a abril/2021, de R\$ 104,92.

O custo semestral estimado para cada fórmula nutricional é mostrado no **Quadro 15**. Os dados sobre números de latas por mês são oriundos da CGAN/MS (2020).

**Quadro 15. Custo das fórmulas nutricionais.**

| Fórmula    | Idade                   | Latas por mês | Preço/lata | Custo/mês  | Custo/semestre |
|------------|-------------------------|---------------|------------|------------|----------------|
| <b>FEH</b> | 0-12 meses <sup>1</sup> | 8,5           | R\$ 55,06  | R\$ 468,01 | R\$ 2.808,06   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 330,36 | R\$ 1.982,16   |
| <b>FAA</b> | 0-12 meses <sup>1</sup> | 8,5           | R\$ 14,92  | R\$ 891,79 | R\$ 5.350,74   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 629,50 | R\$ 3.777,00   |
| <b>FS</b>  | 0-12 meses <sup>2</sup> | 7,5           | R\$ 23,23  | R\$ 174,23 | R\$ 1.045,38   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 139,38 | R\$ 836,28     |

<sup>1</sup>Média de latas usadas por crianças de 0 - 3 meses; 3 - 6 meses; 6 - 9 meses e 9 - 12 meses.

<sup>2</sup>Média de latas usadas por crianças de 6 - 9 meses e 9 - 12 meses.

FEH: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada, FAA: fórmula infantil à base de aminoácidos livres, FS: fórmula infantil à base de proteína de soja.

### Custo do tratamento de anafilaxia

O custo de tratamento de anafilaxia foi aplicado apenas para o grupo TPO, uma vez que esta reação pode acontecer em pessoas submetidas a este procedimento. O valor considerado foi de R\$ 88,70, oriundo da tabela SIGTAP (03.03.06.005-0 - TRATAMENTO DE CHOQUE ANAFILÁTICO).

## 4.8 Eficácia

Os parâmetros clínicos utilizados na análise são listados no **Quadro 16**.

Como nos estudos clínicos o TPO é utilizado como o teste de referência, representando o padrão-ouro, sua acurácia foi considerada como 100%. Os valores de sensibilidade e especificidade apresentados para os comparadores são em relação ao TPO.

Em relação à qualidade de vida, o valor referido como “com alergia” foi aplicado aos pacientes que possuem APLV e que apresentaram resultado negativo com o teste (falso-negativo) e, desta forma, apesar de terem a doença, não receberam o tratamento adequado. Para os pacientes submetidos ao teste e que não possuem APLV (verdadeiro-negativos) e para os pacientes tratados, a qualidade de vida foi considerada como “sem alergia”.

A realização de teste de monitoramento da APLV foi realizada em intervalos de 6 meses. Como a idade inicial considerada foi de 6 meses, o monitoramento foi realizado aos 12 e 18 meses. Caso o paciente apresentasse tolerância à PLV, considerou-se que o paciente não apresentava mais a doença, sendo classificado no grupo saudável que não precisa de tratamento com fórmula. O valor utilizado em 6 meses foi de 56% de tolerância, e em 18 meses, 67% (ou seja, 11% a mais em relação ao teste anterior) [29].

Para se determinar a proporção de uso de cada uma das fórmulas nutricionais disponíveis (FEH, FAA ou FS), foram seguidas as recomendações do PCDT da APLV [8] (em atualização) para crianças de 6 meses ou mais. O PCDT informa que para crianças com APLV mediada por IgE a primeira escolha deve ser FS. De acordo com dados de Guest et al. (2016) [30], 20% dos casos seriam IgE mediados. Portanto, este valor foi considerado como a proporção de paciente que usam FS. Para o restante da população (80%), foram consideradas como opções a FEH e a FAA. O PCDT menciona que a primeira escolha deve ser FEH e, caso o paciente seja intolerante à esta fórmula, deve-se usar FAA. É citado que 95% dos pacientes toleram FEH, resultando em uso desta fórmula por 76% da população e de FAA por 4% da população.

**Quadro 16. Parâmetros da análise de custo-efetividade.**

| Parâmetro   | Valor (IC 95%)    | Referência                      |
|---|-------------------|---------------------------------|
| <b>Prevalência de APLV na população com suspeita</b>  | 33,3% (24,9-42,6) | Host et al. (2002)[29]          |
| <b>Acurácia TPO</b>                                   |                   |                                 |
| Sensibilidade   | 100%              | Teste padrão-ouro               |
| Especificidade  | 100%              | Teste padrão-ouro               |
| <b>Acurácia pesquisa IgE</b>                          |                   |                                 |
| Sensibilidade   | 87% (75-94)       | Soares-Weiser et al. (2014)[13] |
| Especificidade  | 48% (36-59)       | Soares-Weiser et al. (2014)[13] |
| <b>Acurácia teste cutâneo</b>                         |                   |                                 |
| Sensibilidade   | 88% (76-94)       | Soares-Weiser et al. (2014)[13] |
| Especificidade  | 68% (56-77)       | Soares-Weiser et al. (2014)[13] |
| <b>Qualidade de vida</b>                              |                   |                                 |
| Com alergia   | 0,84              | Protudjer et al. (2015)[31]     |
| Sem alergia   | 0,94              | Protudjer et al. (2015)[31]     |
| <b>Probabilidade de anafilaxia com TPO</b>            | 2% (1-3)          | Akuete et al. (2017)[32]        |
| <b>Probabilidade de desenvolvimento de tolerância</b> |                   |                                 |
| Em 12 meses   | 56% (40-72)       | Host et al. (2002)[29]          |
| Em 18 meses   | 67%               | Obtido por extrapolação linear  |
| Em 24 meses   | 77% (61-89)       | Host et al. (2002)[29]          |
| <b>Mortalidade geral</b>                              |                   |                                 |
| Entre 0 e 1 ano (6 meses)                             | 0,60%             | IBGE 2019[33]                   |
| Entre 1 e 2 anos (6 meses)                            | 0,04%             | IBGE 2019[33]                   |
| <b>Mecanismo da alergia</b>                           |                   |                                 |
| IgE mediada   | 20%               | Guest et al. (2016)[30]         |
| Não IgE mediada                                       | 80%               | Guest et al. (2016)[30]         |
| <b>Proporção de uso de cada fórmula</b>               |                   |                                 |
| FEH   | 76%               | PCDT                            |
| FAA   | 4%                | PCDT                            |
| FS  | 20%               | PCDT                            |

APLV: alergia à proteína do leite de vaca, FEH: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada, FAA: fórmula infantil à base de aminoácidos livres, FS: fórmula infantil à base de proteína de soja, IC: intervalo de confiança, IgE: imunoglobulina E, TPO: teste de provocação oral.

## 4.9 Pressupostos

1. A idade de ingresso no modelo foi considerada como 6 meses. É possível que o diagnóstico seja realizado em crianças com menos de 6 meses. Contudo, conforme PCDT, esta população não deve receber FS, que foi identificada como a fórmula de menor custo. Desta forma, o modelo pode ser considerado conservador (desfavorece a tecnologia em análise) para crianças com menos de 6 meses. Isso significa que, caso haja economia, a economia para crianças com menos de 6 meses seria ainda maior.
2. O TPO é utilizado nos estudos clínicos como teste de referência. Ou seja, o resultado do TPO é considerado como o resultado verdadeiro, o que refletiria 100% de acurácia. Esta é uma limitação inerente a qualquer estudo de acurácia diagnóstica: um teste deve ser definido como o resultado real, mesmo que este apresente limitações. Contudo, é importante ressaltar que os resultados de especificidade e sensibilidade são valores *relativos*, ou seja, os valores dos comparadores refletem o comportamento destes testes em comparação ao resultado do TPO, o que minimiza potenciais limitações do uso do valor de 100% para o TPO.
3. Não foram considerados custos do tratamento além da aquisição das fórmulas.

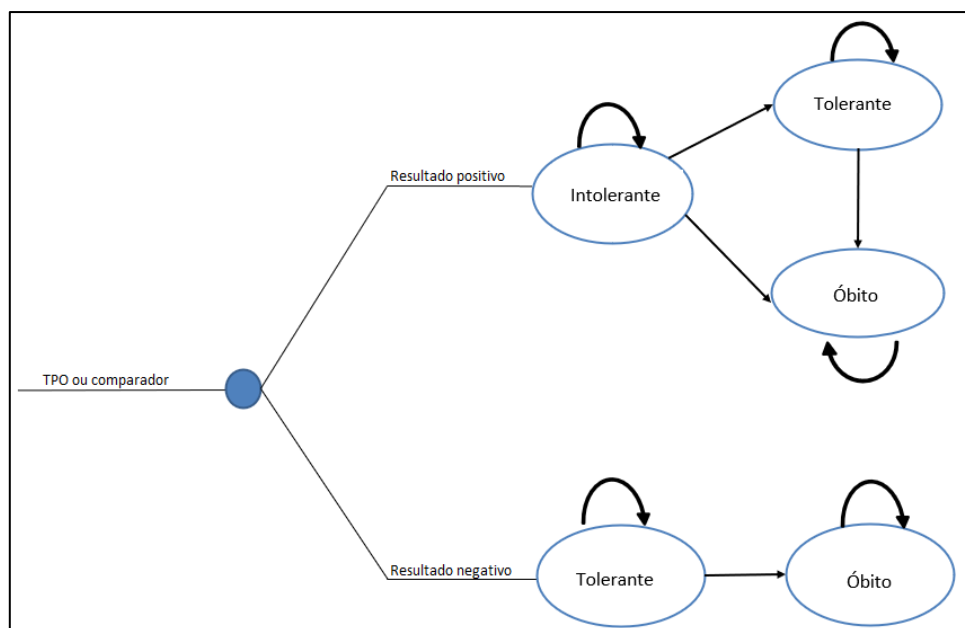


4. Os custos dos comparadores foram retirados da tabela SIGTAP e podem estar subestimados, tornando o modelo conservador.
5. Como não foi considerada mortalidade atrelada à doença, não foi avaliado como desfecho anos de vida salvos, pois o valor seria 0.

#### 4.10 Modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo híbrido com árvore de decisão e estados de Markov. Ao ingressar no modelo, o paciente realiza o teste diagnóstico. Caso o resultado seja positivo, o paciente ingressará no estado de Markov “intolerante”. Além disso, caso realize TPO, será avaliada a probabilidade de ocorrência de anafilaxia. Ao início dos dois próximos ciclos, o paciente realizará teste de monitoramento. Caso o resultado seja novamente positivo, ele permanecerá no estado “intolerante”. Caso seja negativo, migrará para o estado “tolerante”. Apenas os pacientes do estado “intolerante” recebem tratamento com fórmula nutricional. O paciente pode ir a óbito a partir de ambos os estados “tolerante” e “intolerante”, conforme mortalidade da população geral para a idade.

Caso o paciente apresente teste diagnóstico negativo, ingressará no estado de Markov “tolerante”. Nos próximos ciclos, o paciente permanecerá neste estado ou pode ir a óbito de acordo com a mortalidade da população geral para a idade. A estrutura do modelo é mostrada na **Figura 2**.



**Figura 2.** Estrutura do modelo utilizado na análise de custo-efetividade.

Cada ciclo tem duração de 6 meses, sendo a análise composta por 3 ciclos (6 a 24 meses de idade). Como o teste é realizado logo ao início do ciclo e os pacientes recebem a fórmula ou não de acordo com o resultado do teste, não foi aplicada correção de meio de ciclo. Taxa de desconto de 5% foi aplicada aos custos e benefícios.

## Análise de sensibilidade

Foi conduzida análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações. Intervalos de confiança (IC) 95% foram construídos para as diferenças absolutas entre os testes comparados. Gráficos de dispersão foram elaborados baseados em *bootstrap*. Foram empregadas distribuições beta para os parâmetros de probabilidade e utilidade e gama para custos. A incerteza foi calculada com base nos IC 95% mostrados no **Quadro 16**. Caso ausente, foi considerado o valor do erro padrão como sendo 10% o valor da média, com exceção dos valores de utilidade, cujo valor de 1% foi adotado para evitar que a utilidade de “com alergia” fosse maior do que “sem alergia”. Os únicos parâmetros não variados na análise probabilística foram a acurácia do TPO, mortalidade (independente do tratamento) e os custos dos testes comparadores e de tratamento da anafilaxia (valores fixos SIGTAP).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados determinísticos

Os resultados da análise de custo-efetividade são apresentados nas **Tabela 16** e **17**. Em ambos os casos, o TPO se mostrou **dominante**, ou seja, proporciona maior benefício por um menor custo. Em vista disso, valores de RCEI não foram calculados (não aplicáveis). A economia por paciente submetido ao TPO foi estimada em R\$ 1.272 para comparação com pesquisa de IgE e R\$ 526 em comparação com teste cutâneo. Houve benefício com TPO para anos de vida ajustados pela qualidade, pois com TPO a proporção de falso-negativo é menor (a recordar: pacientes falso-negativos têm a doença mas não são tratados, apresentando pior qualidade de vida). Adicionalmente, há minimização de gastos com pacientes que não apresentam a doença mas que são tratados por serem falso-positivos: R\$ 1.563 em comparação com IgE e R\$ 811 em comparação com teste cutâneo.

**Tabela 16. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus pesquisa de IgE.**

|  | TPO       | Pesquisa de IgE | Incremental |
|--|-----------|-----------------|-------------|
| Custo                                      | R\$ 1.363 | R\$ 2.635       | -R\$ 1.272  |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,338     | 1,329           | +0,009      |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 1.563       | -R\$ 1.563  |

IgE: imunoglobulina E, TPO: teste de provocação oral.

**Tabela 17. Resultado da análise de custo-efetividade para TPO versus teste cutâneo.**

|  | TPO       | Teste cutâneo | Incremental |
|--|-----------|---------------|-------------|
| Custo                                      | R\$ 1.363 | R\$ 1.889     | -R\$ 526    |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,338     | 1,330         | +0,008      |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 811       | -R\$ 811    |

TPO: teste de provocação oral.

## 5.2 Resultados probabilísticos

Os resultados da análise de custo-efetividade probabilística são apresentados nas **Tabela 10** e **11**. Assim como na análise determinística, em ambos os casos o TPO se mostrou **dominante**, ou seja, proporciona maior benefício por um menor custo. Em vista disso, valores de RCEI não foram calculados (não aplicáveis). É possível observar que tanto para os custos quanto para os benefícios, os intervalos de confiança não ultrapassam a linha da nulidade. Igualmente, nos gráficos de dispersão (**Figura 3**), visualiza-se que todas as simulações proporcionaram um custo incremental negativo com valores de QALY positivos, representando a dominância de TPO frente aos seus comparadores mesmo quando a incerteza dos parâmetros é considerada na análise.

**Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística para TPO versus pesquisa de IgE.**

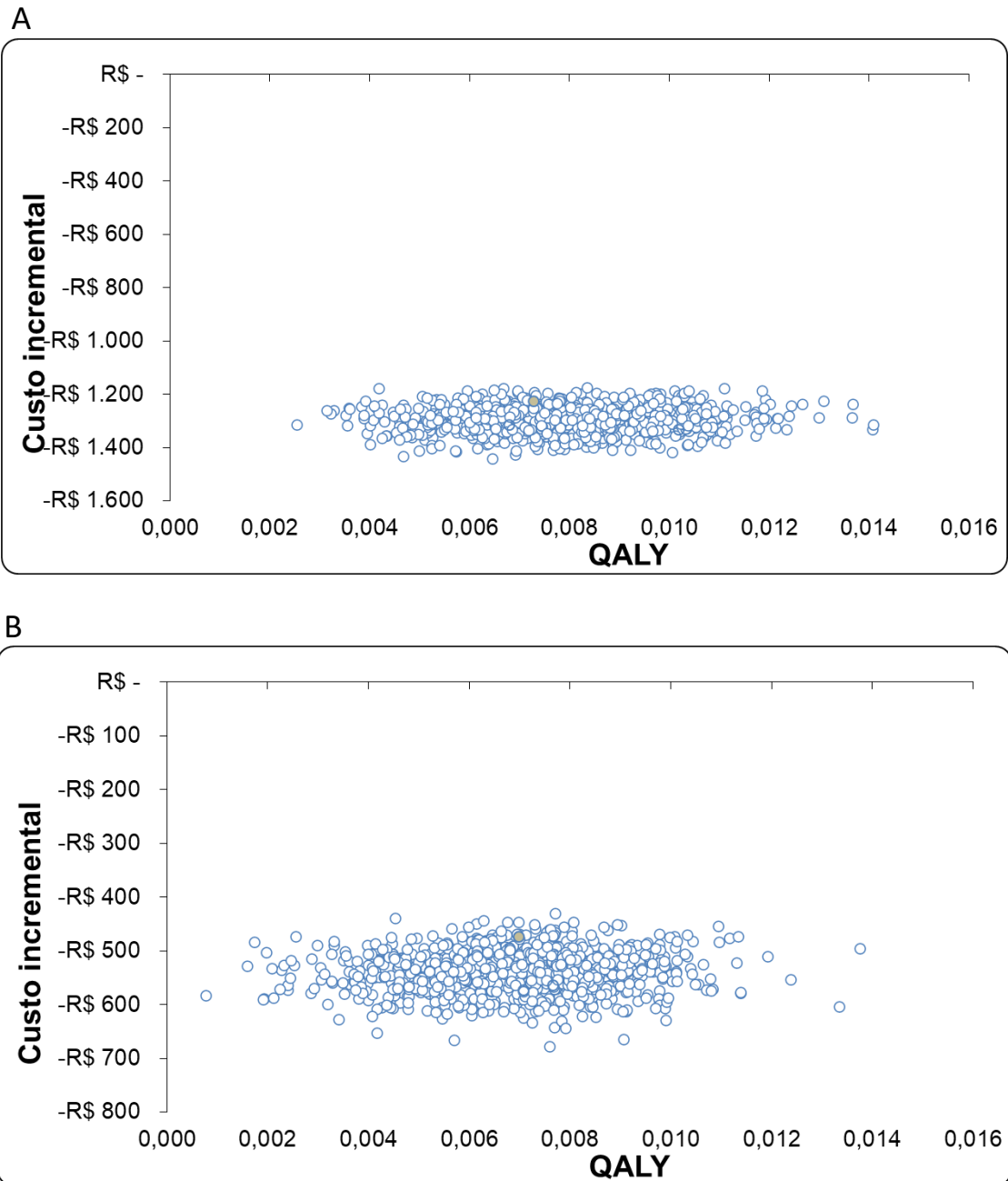
|  | TPO       | Pesquisa de IgE | Incremental                                   |
|--|-----------|-----------------|---|
| Custo                                      | R\$ 1.349 | R\$ 2.629       | -R\$ 1.280<br>(IC 95% -R\$ 1.308; -R\$ 1.252) |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,338     | 1,328           | 0,010<br>(IC 95% 0,009; 0,011)                |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 1.558       | -R\$ 1.558<br>(IC 95% -R\$ 1.577; -R\$ 1.538) |

IgE: imunoglobulina E, TPO: teste de provocação oral.

**Tabela 19. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística para TPO versus teste cutâneo.**

|  | TPO       | Teste cutâneo | Incremental                             |
|--|-----------|---------------|---|
| Custo                                      | R\$ 1.360 | R\$ 1.908     | -R\$ 547<br>(IC 95% -R\$ 571; -R\$ 523) |
| Anos de vida ajustados pela qualidade      | 1,337     | 1,330         | 0,007<br>(IC 95% 0,006; 0,008)          |
| Gasto com fórmulas em crianças SEM alergia | R\$ 0     | R\$ 823       | -R\$ 823<br>(IC 95% -R\$ 835; -R\$ 810) |

TPO: teste de provocação oral.



**Figura 3. Resultado da análise de custo-efetividade probabilística. A) teste de provocação oral versus pesquisa de IgE. B) Teste de provocação oral versus teste cutâneo.**

## **Análise Impacto Orçamentário**

### **Teste de provocação oral para alergia à proteína do leite de vaca**

Dezembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do teste de provocação oral para o diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses de idade com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV), demandada pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário com a incorporação da tecnologia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do teste de provação oral (TPO) em substituição aos testes diagnósticos disponíveis no SUS: pesquisa de Imunoglobulina E e teste cutâneo de leitura imediata. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [34].

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Perspectiva

A presente análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde [34].

#### 4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026).

#### 4.3 Preço proposto para incorporação

O custo do TPO foi baseado em um levantamento realizado pela CGAN/DEPROS/SAPS junto a especialistas e profissionais da rede de saúde a partir da identificação dos insumos e honorários profissionais necessários para o exame. O custo do TPO foi estimado em R\$ 47,59. No **Quadro 17**, os componentes dos custos são detalhados.

**Quadro 17. Custo do teste de provocação oral.**

| Item                                | Quantidade por criança                             | Custo            |
|-------------------------------------|--|------------------|
| <b>Fórmula infantil<sup>1</sup></b> | 50 gramas de fórmula infantil sem lactose em pó    | R\$ 2,12         |
| <b>Copo descartável<sup>2</sup></b> | 1 copo para cada dose.<br>Em média, de 6 doses/TPO | R\$ 0,27         |
| <b>Profissionais<sup>3</sup></b>    | Médico, enfermeira(o) e nutricionista/ hora        | R\$ 45,20        |
| <b>Total</b>                        |  | <b>R\$ 47,59</b> |

<sup>1</sup>Fórmula infantil em pó sem lactose, conforme protocolos e especialistas consultados são suficientes 50 gramas para realização de todo o teste.

<sup>2</sup>Considerou-se média de R\$ 4,50/100 copos - Fonte da pesquisa de preços: Banco de Preços em Saúde > Base Anual Compilada, 2018 (<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-recos-em-saude/bases-anuais-compiladas>)

<sup>3</sup>Hora trabalhada por profissional (médico(a), enfermeiro e nutricionista) equipe mínima, conforme relato de especialistas na prática clínica - Valores (R\$) de referência SIGTAP.

Nota: Não foi incluído o custo com alimentos, como sucos ou sopas prontas, que podem ser necessários para realizar o mascaramento do leite de vaca ou derivados no momento do teste devido à baixa probabilidade de ocorrência de sintomas subjetivos.



O custo dos comparadores foi baseado no código SIGTAP de cada um dos procedimentos. Os valores são mostrados no **Quadro 18**.

**Quadro 18. Custo dos comparadores.**

| Procedimento                             | Código SIGTAP   | Custo    |
|--|---|----------|
| <b>Pesquisa de imunoglobulina E</b>      | 02.02.03.103-9 - PESQUISA DE IMUNOGLOBULINA E (IGE) ALERGENO-ESPECIFICA | R\$ 9,25 |
| <b>Teste cutâneo de leitura imediata</b> | 02.02.03.115-2 - TESTES CUTANEOS DE LEITURA IMEDIATA                    | R\$ 1,77 |

#### 4.4 Custos de tratamento

Como apresentando no **Anexo 2** (análise de custo-efetividade), os pacientes submetidos ao teste diagnóstico que apresentam resultado positivo recebem tratamento com fórmula nutricional.

De acordo com o PCDT [8] (em atualização), três fórmulas podem ser utilizadas por crianças com APLV: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH), fórmula infantil à base de aminoácidos livres (FAA) e as fórmula infantil à base de proteína de soja (FS).

Para a FS, o preço foi coletado a partir do sítio eletrônico de compras públicas, em específico uma tomada de preço realizada no estado de Pernambuco entre março e abril do ano corrente, 2021, na qual o valor referencial foi de R\$ 23,23. A FEH teve seu preço estimado com base em dados da CGAN/MS, a qual mensurou em R\$ 55,06, o valor da lata. Por fim, a FAA foi precificada com base em informações do sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), o qual apresentou um menor preço praticado em compras públicas, para o período de outubro/2019 a abril/2021, de R\$ 104,92.

O custo mensal estimado para cada fórmula nutricional é mostrado no **Quadro 19**. Os dados de números de latas por mês são oriundos da CGAN/MS (2020).

**Quadro 19. Custo das fórmulas nutricionais.**

| Fórmula    | Idade                   | Latas por mês | Preço/lata | Custo/mês  | Custo/semestre |
|------------|-------------------------|---------------|------------|------------|----------------|
| <b>FEH</b> | 0-12 meses <sup>1</sup> | 8,5           | R\$ 55,06  | R\$ 468,01 | R\$ 2.808,06   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 330,36 | R\$ 1.982,16   |
| <b>FAA</b> | 0-12 meses <sup>1</sup> | 8,5           | R\$ 14,92  | R\$ 891,79 | R\$ 5.350,74   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 629,50 | R\$ 3.777,00   |
| <b>FS</b>  | 0-12 meses <sup>2</sup> | 7,5           | R\$ 23,23  | R\$ 174,23 | R\$ 1.045,38   |
|            | 12-24 meses             | 6             |            | R\$ 139,38 | R\$ 836,28     |

<sup>1</sup>Média de latas usadas por crianças de 0 - 3 meses; 3 - 6 meses; 6 - 9 meses e 9 - 12 meses.

<sup>2</sup>Média de latas usadas por crianças de 6 - 9 meses e 9 - 12 meses.

FEH: fórmula infantil à base de proteína extensamente hidrolisada, FAA: fórmula infantil à base de aminoácidos livres, FS: fórmula infantil à base de proteína de soja.

O custo de tratamento de anafilaxia foi aplicado apenas para o grupo TPO, uma vez que esta reação pode acontecer em pessoas submetidas a este procedimento. O valor considerado foi de R\$ 88,70, oriundo da tabela SIGTAP (03.03.06.005-0 - TRATAMENTO DE CHOQUE ANAFILATICO).

Como valor de entrada para a análise de impacto orçamentário, foi considerado o custo estimado pela análise de custo-efetividade (vide **Anexo 2** para maiores detalhes metodológicos), o qual considera não somente os custos dos testes, mas também o gasto com o tratamento à base de fórmulas nutricionais para os pacientes que apresentam resultado positivo e com o tratamento de anafilaxia, caso ocorra durante a execução do TPO. Desta forma, foram considerados os custos médios por paciente submetido aos testes diagnósticos ajustados para o período de 1 ano, sem aplicação de taxa de desconto (**Quadro 20**).

**Quadro 20. Custo anual médio com a utilização de cada teste diagnóstico.**

| Teste diagnóstico        | Custo anual médio <sup>1</sup> |
|--------------------------|--------------------------------|
| Teste de provocação oral | R\$ 943                        |
| Pesquisa de IgE          | R\$ 1.824                      |
| Teste cutâneo            | R\$ 1.305                      |

<sup>1</sup>Oriundos dos resultados da análise de custo-efetividade.

## 4.5 População

A população elegível, conforme o escopo de avaliação da doença, inclui todos os nascidos vivos entre 0 a 24 meses de idade [35]. De acordo com levantamento realizado pela Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (CGAN/MS), a prevalência de APLV é de 1,2%. Este valor foi multiplicado por 3 para obtenção do número de casos suspeitos [29], obtendo-se o valor de 3,6% de crianças de 0-24 meses elegíveis ao teste. A estimativa da população é detalhada no **Quadro 21**.

**Quadro 21. População-alvo da análise de impacto orçamentário.**

| População  | 2022           | 2023           | 2024           | 2025           | 2026           |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| População 0-12 meses                             | 2.680.309      | 2.650.561      | 2.620.978      | 2.591.646      | 2.562.981      |
| População 12-24 meses                            | 2.705.392      | 2.675.310      | 2.645.811      | 2.616.312      | 2.587.230      |
| População 0-24 meses                             | 5.385.701      | 5.325.870      | 5.266.789      | 5.207.958      | 5.150.211      |
| <b>População 0-24 meses com suspeita de APLV</b> | <b>193.885</b> | <b>191.731</b> | <b>189.604</b> | <b>187.487</b> | <b>185.408</b> |

APLV: alergia à proteína do leite de vaca.

Foram elaborados dois cenários projetados considerando a utilização do TPO. Em ambos os casos, no cenário atual foi considerado que metade dos pacientes realiza pesquisa de IgE e metade realiza teste cutâneo de leitura imediata. Já para os cenários projetados, no **Cenário 1** foi considerado que 100% dos casos suspeitos realizariam TPO, devido à sua facilidade de execução e por ser o teste padrão-ouro para diagnóstico de APLV, em substituição à pesquisa por IgE e teste cutâneo. No **Cenário 2** foi considerado que no primeiro ano (2022), 60% dos casos suspeitos realizariam TPO, enquanto os outros 40% estariam divididos entre pesquisa de IgE e teste cutâneo de leitura imediata, com aumento gradativo linear da utilização de TPO até se atingir o valor de 100% ao final de 5 anos.

## 5. RESULTADOS

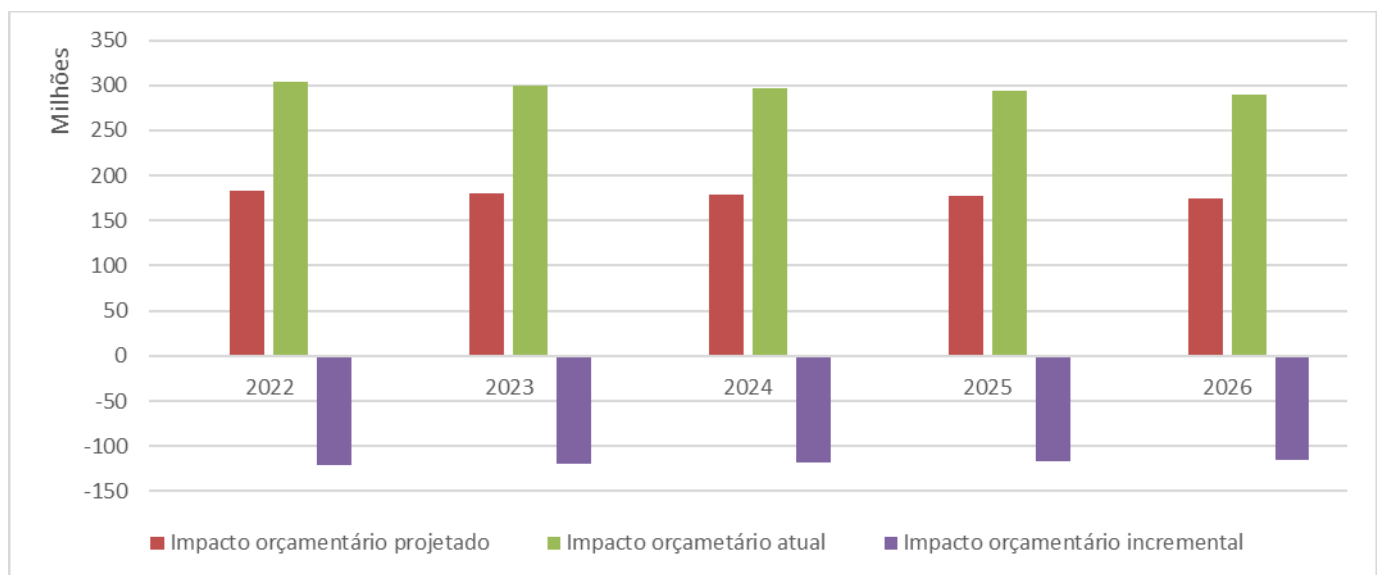
Os resultados das análises de impacto orçamentário são mostrados nas **Tabelas 20 e 21** e nas **Figuras 4 e 5**. Ao longo de 5 anos, foi estimada uma economia entre R\$ 470.085.225 a R\$ 589.253.518 com a incorporação do TPO para APLV.

**Tabela 20. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário.**

| Ano                    | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|------------------------|---|---|----------------------------------|
| <b>2022</b>            | R\$ 303.333.465                                 | R\$ 182.833.785                                     | -R\$ 120.499.679                 |
| <b>2023</b>            | R\$ 299.963.666                                 | R\$ 180.802.645                                     | -R\$ 119.161.022                 |
| <b>2024</b>            | R\$ 296.636.108                                 | R\$ 178.796.964                                     | -R\$ 117.839.144                 |
| <b>2025</b>            | R\$ 293.322.630                                 | R\$ 176.799.770                                     | -R\$ 116.522.860                 |
| <b>2026</b>            | R\$ 290.070.164                                 | R\$ 174.839.351                                     | -R\$ 115.230.813                 |
| <b>Total em 5 anos</b> | <b>R\$ 1.483.326.033</b>                        | <b>R\$ 894.072.515</b>                              | <b>-R\$ 589.253.518</b>          |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>100% teste de provocação oral.



**Figura 4. Resultado do Cenário 1 da análise de impacto orçamentário.**

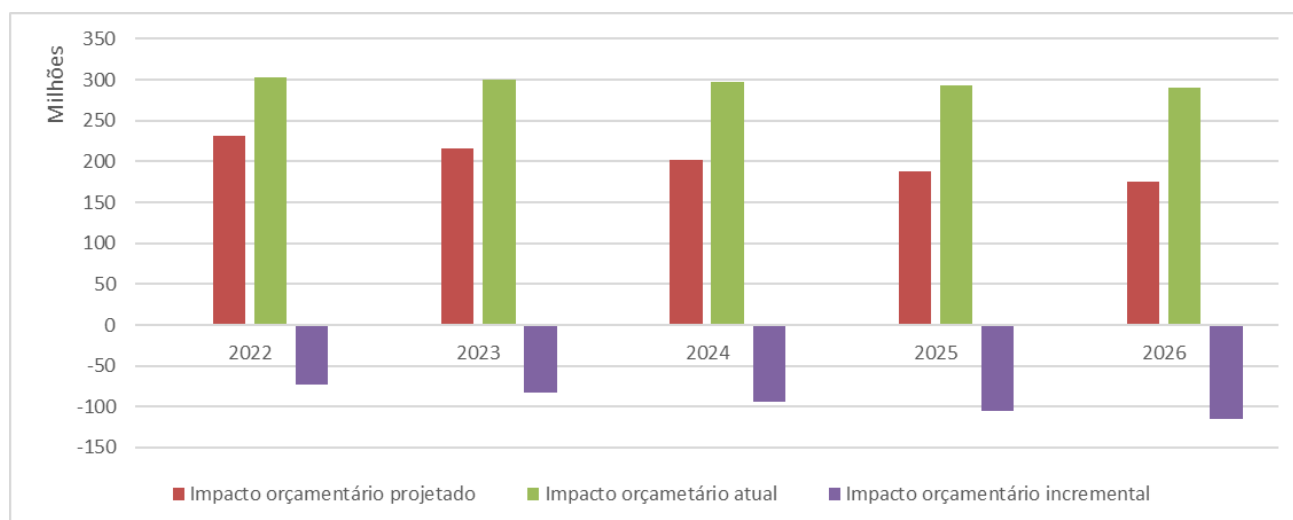
**Tabela 21. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário.**

| Ano | Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup> | Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup> | Impacto orçamentário incremental |
|-----|---|---|----------------------------------|
|-----|---|---|----------------------------------|

|                        |                          |                          |                         |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>2022</b>            | R\$ 303.333.465          | R\$ 231.033.657          | -R\$ 72.299.808         |
| <b>2023</b>            | R\$ 299.963.666          | R\$ 216.550.951          | -R\$ 83.412.715         |
| <b>2024</b>            | R\$ 296.636.108          | R\$ 202.364.793          | -R\$ 94.271.315         |
| <b>2025</b>            | R\$ 293.322.630          | R\$ 188.452.056          | -R\$ 104.870.574        |
| <b>2026</b>            | R\$ 290.070.164          | R\$ 174.839.351          | -R\$ 115.230.813        |
| <b>Total em 5 anos</b> | <b>R\$ 1.483.326.033</b> | <b>R\$ 1.013.240.808</b> | <b>-R\$ 470.085.225</b> |

<sup>1</sup>50% pesquisa de IgE e 50% teste cutâneo.

<sup>2</sup>60% teste de provocação oral no primeiro ano com aumento linear até 100% no quinto ano. O restante é dividido igualmente entre pesquisa de IgE e teste cutâneo.



**Figura 5. Resultado do Cenário 2 da análise de impacto orçamentário.**

## 6. LIMITAÇÕES

Todas as limitações citadas para a análise de custo-efetividade (**Anexo 2**) se aplicam para a análise de impacto orçamentário, uma vez que o resultado da avaliação econômica foi utilizado como valor de entrada da análise de impacto orçamentário. Além disso, é possível que nem todos os pacientes com suspeita de APLV sejam encaminhados para realização de teste diagnóstico, podendo, neste caso, a população estar superestimada.

## REFERÊNCIAS

- [1] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21 Suppl 2:1–125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>.
- [2] Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2:39–82. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.002>.
- [3] Solé D, LR S, RR C, CT F, RO S, LC O, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *BJAI* 2018;2:7–38.
- [4] CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV): Relatório de Recomendação de novembro de 2017. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.12.001>.
- [5] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21 Suppl 2:1–125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>.
- [6] Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *The World Allergy Organization Journal* 2020;13:100080. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
- [7] Mendonça RB, Cocco RR, Sarn ROS, Solé D. Teste de provocação oral aberto na confirmação de alergia ao leite de vaca mediada por IgE: Qual seu valor na prática clínica? *Revista Paulista de Pediatria* 2011;29:415–22. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300017>.
- [8] Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV) 2017.
- [9] Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. *Journal of Immunological Methods* 2012;383:30–8. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.02.019>.
- [10] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)* 2017;358. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- [11] Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Italian Journal Of Pediatrics* 2017;43:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8>.
- [12] Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848–56. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.582>.
- [13] Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;69:76–86. <https://doi.org/10.1111/all.12333>.
- [14] Thompson G, Zhelev Z, Peters J, Khalid S, Briscoe S, Shaw L, et al. Symptom scores in the diagnosis of pediatric cow's milk protein allergy: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology* 2021;32:1497–507. <https://doi.org/10.1111/pai.13537>.
- [15] Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *The World Allergy Organization Journal* 2020;13:100080. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
- [16] Momoi C, LCL O, MC M, Cocco R. O teste de contato (patch test) na avaliação de sensibilização por alimentos em pacientes com dermatite atópica - estudo piloto. *BJAI* 2019;3:151–6.
- [17] Resende ERM de A, Segundo GRS. Testes cutâneos de leitura tardia para alimentos – revisão da literatura. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2010;33:184–9. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2010.05.018>.
- [18] EAACI. Allergy Patch Test 2018.
- [19] ASBAI, SBAN. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2012;35:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2012.06.003>.

- [20] Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners* 2011;61:473–5. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X583498>.
- [21] NHS. South East London Guideline for the Management of cows' milk protein allergy in Primary Care 2019:17.
- [22] CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV): Relatório de Recomendação de novembro de 2017. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.12.001>.
- [23] Panel N-SE, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126:S1–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>.
- [24] Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clinical and Translational Allergy* 2017;7:26. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y>.
- [25] Solé D, LR S, RR C, CT F, RO S, LC O, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *BJAI* 2018;2:7–38.
- [26] Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2:39–82. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.002>.
- [27] Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: 2014.
- [28] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value in Health* 2013;16:231–50. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002>.
- [29] Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology, Supplement* 2002;13:23–8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x>.
- [30] Guest JF, Yang AC, Oba J, Rodrigues M, Caetano R, Polster L. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula in managing infants with cow's milk allergy in Brazil. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2016;8:629–39. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S113448>.
- [31] Protudjer JLP, Jansson SA, Östblom E, Heibert Arnlin M, Bengtsson U, Dahlén SE, et al. Health-related quality of life in children with objectively diagnosed staple food allergy assessed with a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2015;104:1047–54. <https://doi.org/10.1111/apa.13044>.
- [32] Akuete K, Guffey D, Israelsen RB, Broyles JM, Higgins LJ, Green TD, et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2017;119:339-348.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.028>.
- [33] IBGE. Tábua de vida 2019.
- [34] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- [35] IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2021. [https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm\\_source=portal&utm\\_medium=popclock&utm\\_campaign=novo\\_popclock](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock).

