

# Capítulo I: Da epidemiologia ao tratamento da alergia alimentar

*Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar*

## *Chapter I: From epidemiology to management of food allergy*

*Guidelines of oral immunotherapy for food allergy*

Data de receção / Received in: 01/09/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 06/10/2024

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (4): 187-194

Ângela Gaspar<sup>1</sup> , Carlos Lozoya<sup>2</sup> , Isabel Carrapatoso<sup>3</sup> , Sara Prates<sup>4</sup> , Susana Piedade<sup>1</sup> , Ana Reis-Ferreira<sup>5</sup> , pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Contribuições dos autores: Todos os autores contribuíram para a conceptualização, análise, redação do manuscrito original e revisão do manuscrito final.

## RESUMO

Com o objetivo de criar recomendações práticas clínicas e uniformizar procedimentos sobre imunoterapia oral na alergia alimentar em Portugal, o Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) elaborou as “Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar”. Na presente Página Educacional apresentamos o primeiro capítulo das normas, onde se efetua uma revisão sobre epidemiologia, impacto da doença e abordagem terapêutica, englobando intervenções a curto prazo, com enfoque na educação e definição de um plano de emergência para o doente e prestadores de cuidados e intervenções a longo prazo para tratamento da alergia alimentar.

**Palavras-chave:** alergia alimentar, epidemiologia, imunoterapia oral, normas de orientação, tratamento.

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2024.12.148>

## ABSTRACT

*With the aim of developing clinical practice recommendations and standardizing procedures on oral immunotherapy in food allergy in Portugal, the “Food Allergy” Interest Group of the Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) prepared the “Guidelines on oral immunotherapy in food allergy”. On this Educational Page, we present the first chapter of the guidelines, where a review is carried out on epidemiology, the impact of the disease and its management, covering short-term interventions, with a focus on education and the definition of an emergency plan for the patient and caregivers, and long-term interventions for the treatment of food allergies.*

**Keywords:** *epidemiology, food allergy, guidelines, management, oral immunotherapy.*

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## EPIDEMIOLOGIA DA ALERGIA ALIMENTAR

**A**lergia alimentar é uma doença frequente, estimando-se que atinja atualmente até 10% das crianças e 5% dos adultos (1-4), incluindo estudos populacionais efetuados a nível nacional (5-8). As taxas de prevalência variam de acordo com a metodologia diagnóstica utilizada, sendo mais elevada quando o método utilizado é o autorreporte e reduzindo até 1% quando aumenta a exigência do diagnóstico, incluindo testes cutâneos por picada, avaliação analítica (determinação de IgE específicas séricas) e provas de provocação oral com alimentos (1,3,9). Nas últimas décadas, a alergia alimentar tem assumido uma prevalência e gravidade crescentes, particularmente em idade pediátrica (1,3,9-11). Na Europa e nos Estados Unidos, os principais alimentos implicados na alergia alimentar na criança são o leite de vaca, o ovo, os frutos secos, o amendoim e os frutos frescos, variando o principal implicado consoante a região geográfica e os hábitos alimentares da população estudada (2,9,11-16).

Quanto à realidade portuguesa, existem poucos estudos sobre prevalência e caracterização da alergia alimentar na população geral (5-8), sendo que na última década apenas foram publicados dois trabalhos e ambos em po-

pulações da Beira Interior (7,8). Nestes trabalhos foi identificada uma prevalência autorreportada de 7% em crianças com idades compreendidas entre 3 e 11 anos, e de 11% em adolescentes, e uma alergia alimentar provável (incluindo estudo alergológico mais aprofundado) de 1,4% em ambos os grupos etários (7,8).

Em Portugal, tal como em outros países, a alergia alimentar é a primeira causa de anafilaxia em idade pediátrica (11,17-19). Na anafilaxia de causa alimentar ocorre uma reação de hipersensibilidade sistémica grave, potencialmente fatal, resultante da ativação e desgranulação de mastócitos e basófilos, com consequente libertação explosiva de mediadores, após contacto com o alimento a que o doente é alérgico. Segundo os dados publicados do Registo Português de Anafilaxia, estudo nacional com 10 anos de duração incluindo 533 crianças e adolescentes com anafilaxia (18), os principais alimentos implicados são o leite (32%), os frutos secos (16%; com destaque para caju e noz), o marisco (13%; com destaque para camarão), o ovo (12%), os frutos frescos (11%; com destaque para kiwi e pêssago), o peixe (8%) e o amendoim (8%). A alergia alimentar é ainda motivo frequente de recorrência de anafilaxia em idade pediátrica (18,20). Em Portugal, o leite de vaca é a principal causa de recorrência de anafilaxia na criança (18).

Apesar de a maioria dos doentes em idade pediátrica resolver espontaneamente a alergia alimentar, alguns quadros clínicos continuam a manifestar-se durante muitos anos, sendo que para alguns alérgenos alimentares pode ser uma alergia para toda a vida. A aquisição de tolerância parece ser dependente do alérgeno causal, sendo que a maioria das crianças alérgicas ao leite de vaca e ao ovo torna-se tolerante durante os primeiros anos de vida, enquanto os alérgicos a amendoim, frutos secos, peixe e marisco tendem a manter a sua alergia durante a idade adulta. No entanto, mesmo na alergia às proteínas do leite de vaca e ao ovo, e especialmente para os quadros IgE mediados, o prognóstico relacionado com a duração da doença é cada vez menos favorável, com mais de um terço dos casos a persistirem para a adolescência (20-22). Este facto é ainda mais preocupante quando a clínica é grave e a probabilidade de ocorrerem ingestões acidentais é elevada (16,18,20). No Registo Português de Anafilaxia em idade pediátrica, documenta-se que a maioria das reações acontece por exposição acidental, ocorrendo mais de metade no domicílio (57%) e cerca de um terço dos casos fora de casa, incluindo em ambiente exterior (14%, englobando praia, jardim, piscina e campo de futebol), escola (10%) e restaurantes (9%) (18).

## IMPACTO DA ALERGIA ALIMENTAR

A alergia alimentar é uma entidade desafiante na prática clínica, relativamente à qual as opções terapêuticas específicas são limitadas. Classicamente, a abordagem terapêutica da alergia alimentar passa por efetuar dieta de evicção, tratar os episódios agudos e avaliar regularmente o estado de tolerância (20,23-25).

Com a enorme variedade de produtos alimentares processados, a dieta de evicção de alérgenos ubiqüitários, como é o caso das proteínas do leite de vaca, do ovo, do amendoim e dos frutos secos, torna-se difícil, podendo originar importantes distúrbios nutricionais, psicológicos e sociais (23,26,27). Está ainda associada a um elevado

risco de ingestão inadvertida, nomeadamente na forma oculta, acidentes que ocorrem anualmente em até 42% dos casos (16), com consequentes reações adversas, que podem ser graves.

As dietas de evicção alérgica devem ser cuidadosas e precisas, pois podem resultar em deficiências nutricionais (27). O aconselhamento nutricional e a monitorização do crescimento são recomendados em crianças com alergia alimentar, particularmente de causa múltipla.

As repercussões da alergia alimentar na qualidade de vida do doente e da família são muito importantes (26). Trata-se de uma doença de elevado custo económico (28), com redução da qualidade de vida, impacto psicológico e social e risco de vida (29-33). Em termos psicológicos e emocionais, é muitas vezes causa de problemas de ansiedade no doente e na família, decorrentes do impacto da dieta de evicção e do medo de nova reação alérgica eventualmente fatal (20,30-33). Em termos sociais, condiciona muitas vezes um impacto negativo decorrente das limitações dietéticas. Para além de, em situações extremas, terem sido descritos fenómenos de *bullying* a que as crianças e os adolescentes com alergia alimentar podem ser sujeitas pelos seus pares (34) e para os quais os educadores e a escola deverão ser alertados.

Os acidentes fatais relacionados com a ingestão de alérgenos ocultos têm ocorrido em doentes com alergia alimentar, nomeadamente em adolescentes em que o risco de reações fatais aumenta como resultado da diminuição do controlo dos pais sobre a sua dieta (20,29,31), pelo que uma abordagem demasiado conservadora poderá ser contraproducente com a história natural de uma doença potencialmente fatal.

Estas situações levaram a que nos últimos anos tenha ocorrido uma alteração de paradigma, com mudança de uma atitude estática, observacional, baseada na dieta de evicção, para uma abordagem terapêutica interventiva baseada na imunomodulação específica de alérgeno, como a imunoterapia oral e sublingual com alimentos (20,23,25,35).

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA ALERGIA ALIMENTAR

O tratamento da alergia alimentar é uma abordagem multifacetada e multidisciplinar, que engloba intervenções imediatas a curto prazo, incluindo a identificação dos doentes com risco de reações graves, o tratamento dos episódios agudos da doença e estratégias terapêuticas a longo prazo com o objetivo de minimizar o risco de recorrências e de melhorar a qualidade de vida do doente e da família, descritas na Tabela 1 (23-25).

**Tabela 1.** Abordagem terapêutica da alergia alimentar: intervenções a curto e a longo prazo (23-25)

Abordagem terapêutica da alergia alimentar
<b>Intervenções a curto prazo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Dieta de evicção alérgica</li><li>– Educação do doente / família / contactos / escola / indústria hoteleira</li><li>– Declaração médica / pulseira identificadora da alergia alimentar</li><li>– Plano de tratamento da reação aguda com instruções por escrito</li><li>– Prescrição e ensino de utilização do dispositivo auto-injetor de adrenalina</li><li>– Controlo da asma e de outras patologias concomitantes</li></ul>
<b>Intervenções a longo prazo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Avaliação do estado de tolerância</li><li>– Imunomodulação específica de alérgeno:<ul style="list-style-type: none"><li>- Imunoterapia oral / sublingual com alimentos</li><li>- Imunoterapia subcutânea / sublingual com pólenes (em contexto de síndrome pólen-frutos)</li><li>- Imunoterapia sublingual com látex (em contexto de síndrome látex-frutos)</li></ul></li><li>– Imunomodulação não específica de alérgeno:<ul style="list-style-type: none"><li>- Omalizumab / outras terapêuticas biológicas</li></ul></li></ul>

Os aspetos centrais na abordagem da alergia alimentar, com particular ênfase na educação do doente e dos prestadores de cuidados, são:

1. **Diagnóstico etiológico precoce:** Avaliação médica diferenciada para instituir medidas preventivas e terapêuticas adequadas e individualizadas;

2. **Evicção alérgica:** Identificar os alimentos que devem ser retirados da dieta, com ensino da leitura de rótulos, identificação de alérgenos ocultos e conhecimento de reatividade cruzada entre alérgenos;
3. **Reconhecer a reação alérgica:** Educar o doente e prestadores de cuidados para a identificação rápida da reação alérgica aguda e da sua potencial gravidade;
4. **Tratar a reação alérgica:** Plano de tratamento por escrito para o doente e prestadores de cuidados, para assegurar um tratamento rápido e eficaz dos sintomas perante uma ingestão acidental;
5. **Avaliação regular do estado de tolerância alimentar:** Em idade pediátrica a abordagem terapêutica clássica inclui a avaliação da aquisição de tolerância, adaptada de acordo com o alimento implicado e a gravidade do caso;
6. **Tratamentos de imunoterapia com alimentos:** Em casos selecionados e em centros médicos diferenciados.

### Evicção alimentar

O tratamento da alergia alimentar assenta fundamentalmente na evicção dos alérgenos identificados e responsabilizados pelo quadro de alergia. A educação do doente e prestadores de cuidados é fundamental. Na maioria das reações alérgicas o alimento é ingerido de forma acidental, o que reforça a importância do problema dos alérgenos ocultos e da contaminação cruzada. O doente com alergia alimentar e seus cuidadores devem ser alertados para a necessidade de uma leitura atenta dos rótulos e de um cuidado acrescido na manipulação dos alimentos, quer no domicílio quer fora de casa, na escola e em restaurantes, de forma a evitar a contaminação das refeições do alérgico por utensílios que estiveram em contacto com o alimento a evitar. O ensino de princípios básicos de reatividade cruzada entre alérgenos é também importante. Uma atenção especial deve ser dada aos adolescentes pelos seus comportamentos de risco.

Existe a necessidade de desenvolver uma abordagem multidisciplinar na comunidade que inclua, para além do médico, nutricionista e psicólogo, professores, profissionais de restauração, indústria alimentar, farmacêuticos e associações de doentes (24,25).

### Tratamento de emergência

A terapêutica farmacológica não é habitualmente utilizada, a não ser no tratamento da reação alérgica aguda por exposição accidental ao alimento implicado (habitualmente por ingestão, mas podendo também ocorrer por contacto cutâneo, ou mesmo por via inalatória). Deverá ser sempre elaborado um plano de tratamento por escrito, adaptado à idade e peso do doente, gravidade clínica das queixas e existência ou não de asma concomitante.

No tratamento de emergência, os planos de atuação devem incluir não só a administração de adrenalina, caso se trate de um doente em risco de anafilaxia, mas também a administração de broncodilatadores por via inalatória com técnica adaptada à idade e adesão do doente, para além do anti-histamínico e corticoide orais para controlo das queixas mucocutâneas. Deve ser fornecida informação que permita ao doente e prestadores de cuidados identificar os sintomas de alarme e saber quando e como utilizar os fármacos previstos pelo plano de atuação definido, nomeadamente o dispositivo autoinjeter de adrenalina (36,37).

Os critérios para a prescrição do dispositivo autoinjeter de adrenalina estão descritos na Tabela 2 (25,37). A destacar que uma das indicações é precisamente nos doentes a cumprir imunoterapia específica com alimentos.

Em idade pediátrica, toda a informação deve ser transmitida, não só aos pais, mas também aos outros prestadores de cuidados, nomeadamente educadores de infância e professores. Devem ser fornecidos planos de atuação por escrito. Existem planos de emergência disponíveis para impressão e entrega aos doentes e escolas no site da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) (36). O tratamento em caso de

**Tabela 2.** Indicações para prescrição de dispositivo autoinjeter de adrenalina na alergia alimentar (23,37)

Indicações para prescrição de dispositivo autoinjeter de adrenalina na alergia alimentar
<b>Indicações absolutas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– História prévia de anafilaxia com alimentos</li><li>– Asma persistente / não controlada</li><li>– Mastocitose / síndromes de ativação mastocitária</li></ul>
<b>Indicações relativas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Reação alérgica prévia com quantidades mínimas / vestígios de alérgeno</li><li>– Alergia a alimentos associados a maior risco para anafilaxia</li><li>– Residência, ou viagem, em locais remotos sem assistência médica rápida</li><li>– Adolescentes com alergia alimentar</li><li>– Imunoterapia com alimentos</li></ul>

reação accidental passa pelo uso de antialérgicos (anti-histamínicos e corticoides) orais, broncodilatadores beta2-agonistas de curta ação inalados, idealmente aco- plados a câmara expansora, e adrenalina autoinjeterável por via intramuscular (37,38). O broncodilatador de curta ação por via inalatória brônquica deve ser sempre incluído no tratamento do doente com asma e deve ser administrado, para a resolução do broncospasmo, após injeção intramuscular da adrenalina, que é a terapêutica de primeira linha de atuação em caso de anafilaxia. Nos casos em que seja prescrito dispositivo autoinjeter de adrenalina (Tabela 2), as pessoas que contactam mais de perto com o doente devem ser informadas e treinadas na sua utilização. A referir que as instruções de uso variam de acordo com a marca comercial, pelo que o treino deve ser direcionado especificamente à marca comercial prescrita. Em Portugal, existem disponíveis duas doses fixas do dispositivo autoinjeter de adrenalina: 0,15mg e 0,3mg. Em adultos ou crianças com  $\geq 25$ -30kg deve ser prescrito 0,3mg, nas crianças com  $< 25$ kg deve ser prescrito 0,15mg (37). Recomenda-se a prescrição de dois dispositivos autoinjeteres de adrenalina por doente (37); na criança por forma a garantir a sua disponibilidade na escola, e pela possibilidade de ocorrência de reação bifásica.

### Intervenção a longo prazo

A abordagem terapêutica convencional da alergia alimentar (dieta de exclusão do alimento e tratamento das reações alérgicas agudas acidentais) torna-se por vezes insuficiente na alergia grave e persistente, associando-se a elevado risco de reações graves por ingestão inadvertida do alimento. Nesta perspectiva, têm sido exploradas terapêuticas alternativas na abordagem da alergia alimentar, desde a imunoterapia com alimentos, particularmente para o leite de vaca, o ovo, o amendoim e o pêssego, até à utilização de terapêutica com anticorpos monoclonais, particularmente com o omalizumab (24,25,39-42) em monoterapia (42) ou em associação com a imunoterapia oral com alimentos (24,25,39-41). A utilização do anticorpo monoclonal anti-IgE encontra-se associada a redução do risco de anafilaxia, permitindo aumento do limiar de reatividade clínica e consequente redução da suscetibilidade de reação alérgica em caso de ingestão acidental (40,42-44). Refira-se, no entanto, que escasseiam evidências sobre a eficácia a longo prazo do omalizumab quando utilizado em monoterapia, ou seja, sem associação com a imunoterapia oral com alimentos, sendo expectável que o efeito seja perdido após a cessação da terapêutica com o omalizumab (25). Mesmo quando usado como terapêutica adjuvante da imunoterapia com alimentos, alguns estudos têm descrito a ocorrência de reações adversas, inclusive anafilaxia, após a interrupção do omalizumab, particularmente nos casos em que a cessação foi feita de forma abrupta e não gradual (39-41).

A terapêutica adjuvante com omalizumab permite a dessensibilização de doentes com formas mais graves de alergia alimentar, nomeadamente em situações em que uma prévia tentativa de imunoterapia com o alimento se tenha verificado ineficaz (39,40); recomenda-se que o omalizumab seja iniciado quatro a nove semanas antes do começo da imunoterapia oral com o alimento e que a cessação do omalizumab seja feita de forma gradual e cuidadosamente monitorizada.

### AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Célia Costa, Daniela Abreu, Filipe Benito-Garcia, Graça Sampaio e Joana Gomes, do Grupo de Trabalho das “Normas de Orientação em Imunoterapia Oral na Alergia Alimentar” do Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC, pela contribuição na revisão do presente texto e na elaboração de restantes capítulos das normas.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

### ORCID

Ângela Gaspar  0000-0001-8330-8016

Carlos Lozoya  0000-0001-5836-1245

Isabel Carrapatoso  0000-0002-4819-9229

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

Susana Piedade  0009-0003-1990-5387

Ana Reis-Ferreira  0000-0002-2446-8551

### Autor correspondente

Ângela Gaspar 

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa  
Av. Lusíada 100, 1500-650 Lisboa, Portugal

E-mail: [angela.gaspar@sapo.pt](mailto:angela.gaspar@sapo.pt)

### REFERÊNCIAS

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305.
2. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2736-2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020.
3. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated system-

- atic review and meta-analysis. *Allergy* 2023;78(2):351-68. doi: 10.1111/all.15560.
4. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
  5. Falcão H, Lunet N, Lopes C, Barros H. Food hypersensitivity in portuguese adults. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(12):1621-1625. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602017.
  6. Gaspar-Marques J, Carreiro-Martins P, Papoila AL, Caires I, Pedro C, Araújo-Martins J, et al. Food allergy and anaphylaxis in infants and preschool-age children. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(7):652-7. doi: 10.1177/0009922814527502.
  7. Jorge A, Soares E, Sarinho E, Lorente F, Gama J, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in portuguese children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:40. doi: 10.1186/s13223-017-0212-y.
  8. Lozoya-Ibáñez C, Morgado-Nunes S, Rodrigues A, Fernandes P, Lourenço O, Fonseca AM, et al. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in portuguese adolescents. *World Allergy Organ J* 2020;13(8):100453. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100453.
  9. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423.
  10. Silva D, Gaspar A, Couto M, Morais-Almeida M. Anafilaxia em idade pediátrica: Do lactente ao adolescente. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(3):157-75.
  11. Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Marta C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47(6):197-205.
  12. Morais-Almeida M, Prates S, Pargana E, Arêde C, Godinho N, Tavares C, et al. Alergia alimentar em crianças numa consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 1999;7(3):167-71.
  13. Fernandes RA, Regateiro F, Pereira C, Faria E, Pita J, Todo-Bom A, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: One-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50(2):81-8. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.45.
  14. Matias J, Gaspar A, Borrego LM, Piedade S, Pires G, Arêde C, et al. Tree nuts anaphylaxis in preschool age children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020;52(4):182-6. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.128.
  15. Spolidoro GCI, Ali MM, Amera YT, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023;78(9):2361-417. doi: 10.1111/all.15801.
  16. Warren C, Gupta R, Seetath A, Schuldt R, Wang R, Iqbal A, et al. The clinical burden of food allergies: Insights from the Food Allergy Research & Education (FARE) Patient Registry. *World Allergy Organ J* 2024;17(3):100889. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100889.
  17. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anafilaxia em Portugal: 10 anos de Registo Nacional da SPAIC 2007-2017. *Rev Port Imunoalergologia* 2019;27(4):289-307. doi: 10.32932/rpia.2020.01.023.
  18. Gaspar A, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The portuguese anaphylaxis registry. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1278-86. doi: 10.1111/pai.13511.
  19. Gaspar A, Santos N, Faria E, Câmara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anaphylaxis: A decade of a nationwide allergy society registry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32(1):23-32. doi: 10.18176/jiaci.0515.
  20. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAC). Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(4):225-37. doi: 10.18176/jiaci.0177.
  21. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023.
  22. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1413-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.040.
  23. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al; GA<sup>2</sup>LEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA<sup>2</sup>LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* 2022;15(9):100687. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
  24. Gaspar A. Alergologia na infância e adolescência. Madrid: Ibáñez Sandín DP, Carreiro Martins P. (eds); 2023. Capítulo 4.7, Gestão e tratamento da alergia alimentar; p. 645-67.
  25. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2024. doi: 10.1111/all.16345. ("in press").
  26. Stensgaard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D, Munch M, DunnGalvin A. Quality of life in childhood, adolescence and adult food allergy: Patient and parent perspectives. *Clin Exp Allergy* 2017;47(4):530-9. doi: 10.1111/cea.12849.
  27. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(7):689-704. doi: 10.1111/pai.12960.

28. Patel N, Herbert L, Green TD. The emotional, social, and financial burden of food allergies on children and their families. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(2):88-91. doi: 10.2500/aap.2017.38.4028.
29. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016-8. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622.
30. Lebovidge JS, Strauch H, Kalish LA, Schneider LC. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1282-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.045.
31. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ* 2021;372:n251. doi: 10.1136/bmj.n251.
32. Westwell-Roper C, To S, Andjelic G, Lu C, Lin B, Soller L, et al. Food-allergy-specific anxiety and distress in parents of children with food allergy: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(1):e13695. doi: 10.1111/pai.13695.
33. Golding MA, Batac ALR, Gunnarsson NV, Ahlstedt S, Middeldveld R, Protudjer JLP. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(3):e13743. doi: 10.1111/pai.13743.
34. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy. *Pediatrics* 2013;131(1):e10-17. doi: 10.1542/peds.2012-1180.
35. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815. doi: 10.1111/all.13319.
36. Carneiro-Leão L, Santos N, Gaspar A. Anafilaxia na comunidade – materiais educacionais. *Rev Port Imunoalergologia* 2018;26(2):121-6.
37. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022;77(2):357-77. doi: 10.1111/all.15032.
38. Leão L, Santos N, Gaspar A. Anafilaxia: Diagnóstico e tratamento. *Acta Med Port* 2018;31(2):134-5. doi: 10.20344/amp.10271.
39. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, Molini-Menchón N, Cerdá-Mir JC, Félix-Toledo R, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and CM in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(5):544-6. doi: 10.1111/pai.12567.
40. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(5):508-18. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.002.
41. Ibáñez-Sandín MD, Escudero C, Candón Morillo R, Lasa EM, Marchán-Martín E, Sánchez-García S, et al. Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: real life survey from a Spanish registry. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(6):1287-95. doi: 10.1111/pai.13517.
42. Wood RA, Toggias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, et al. Omalizumab for the treatment of multiple food allergies. *N Engl J Med* 2024;390(10):889-99. doi: 10.1056/NEJMoa2312382.
43. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M, et al. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(4):1134-46. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.036.
44. Riggioni C, Oton T, Carmona L, Du Toit G, Skypala I, Santos AF. Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. *Allergy* 2024; 79(8):2097-127. doi: 10.1111/all.16129.