

Capítulo II: Princípios básicos da imunoterapia oral com alimentos

Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar

Chapter II: Basic principles of oral immunotherapy with food

Guidelines of oral immunotherapy for food allergy

Data de receção / Received in: 02/09/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/11/2024

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (4): 195-208

Ângela Gaspar¹ , Sara Prates² , Susana Piedade¹ , Isabel Carrapatoso³ , Ana Reis-Ferreira⁴ ,
pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

¹Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

²Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

³Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴Serviço 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 segundo capítulo das normas, onde se efetua uma revisão sobre os princípios básicos da imunoterapia oral com alimentos, abrangendo conceitos, eficácia, protocolos, segurança, indicações, contraindicações, fatores de risco, cofatores, requisitos e seguimento a longo prazo deste tratamento específico e diferenciado da alergia alimentar.

Palavras-chave: Alergia alimentar, cofatores, imunoterapia oral, indicações e contraindicações, normas de orientação, seguimento.

© 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.2024.12.149>

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 second chapter of the guidelines, where a review of the basic principles of oral immunotherapy with food is carried out, covering concepts, effectiveness, protocols, safety, indications, contraindications, risk factors, cofactors, requirements and long-term follow-up of this differentiated specific treatment of food allergy.

Keywords: *Cofactors, follow-up, food allergy, guidelines, indications and contraindications, 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/>).

INTRODUÇÃO

A imunoterapia com alimentos tem-se afirmado, cada vez mais, como uma estratégia terapêutica eficaz, com capacidade de modificar a história natural da doença, que confere proteção contra a ingestão inadvertida e, dessa forma, permite uma melhoria da qualidade de vida do doente e da família. Nos últimos anos têm-se multiplicado as publicações sobre imunoterapia oral com alimentos, particularmente para o leite de vaca, o ovo e o amendoim, existindo vários estudos que confirmam elevadas taxas de sucesso (1-10), incluindo estudos controlados que comprovam a eficácia desta terapêutica (3,4,7-12), bem como a persistência do efeito após vários anos de tratamento (9,13,14), no entanto, geralmente dependente da ingestão regular do alérgeno alimentar.

A primeira descrição de imunoterapia oral na alergia alimentar data de há mais de 100 anos (15), num adolescente com anafilaxia submetido de forma eficaz a imunoterapia com ovo. No entanto, a grande maioria das publicações sobre esta temática são das últimas duas décadas. Têm sido testadas diferentes vias de administração de imunoterapia com alimentos, nomeadamente a via oral, sublingual, epicutânea e sub-

cutânea. A imunoterapia oral tem sido a abordagem terapêutica mais estudada até à data, envolvendo a ingestão diária do alérgeno alimentar, na fase de indução em doses crescentes do alérgeno. Na imunoterapia sublingual e na imunoterapia epicutânea, é administrada uma dose fixa do alérgeno, tendo estas vias sido apresentadas como possíveis alternativas à via oral, nomeadamente por se associarem a uma menor frequência de reações adversas. A imunoterapia por via subcutânea foi abandonada devido à ocorrência de reações adversas graves, nomeadamente um caso fatal ocorrido num estudo com imunoterapia subcutânea com extrato de amendoim (16). Apesar desta fatalidade ter ocorrido por um erro de administração (administração de amendoim num doente do grupo de placebo).

É importante realçar que a imunoterapia com alimentos deve ser criteriosamente utilizada, sempre sob a supervisão de especialistas experientes, em centros com a necessária diferenciação, garantindo a máxima segurança e a eficácia da intervenção (17-20).

Os princípios básicos que devem estar sempre presentes quando se pondera a realização de uma imunoterapia oral com alimentos podem, de forma resumida, ser enumerados da seguinte forma:

1. **Diagnóstico correto:** Alergia alimentar mediada por IgE confirmada e persistente documentada pela ocorrência de uma reação alérgica recente ou pela realização de uma prova de provocação oral positiva com o alérgeno em causa.
 2. **Motivação:** Doente e família motivados, com conhecimento real dos riscos e duração da terapêutica.
 3. **Educação:** Doente e prestadores de cuidados informados, sabendo reconhecer e tratar de forma rápida e eficaz qualquer reação alérgica que ocorra no domicílio.
 4. **Indicações e contra-indicações:** Conhecer e confirmar indicações presentes e contra-indicações ausentes.
 5. **Requisitos:** Ter um local apropriado, hospital-dia de Imunoalergologia, e uma equipa diferenciada treinada nestes procedimentos.
 6. **Cofatores:** Conhecer os fatores de risco para a ocorrência de reações adversas, de forma a gerir e prevenir estas situações.
 7. **Protocolo:** Fazer uma escolha cuidadosa do protocolo a usar, com capacidade de adaptação caso a caso.
 8. **Seguimento:** Consciencialização, por parte da equipa médica e por parte do doente e da família, da necessidade de um seguimento de longa duração durante vários anos.
2. **Dessensibilização oral:** Caracteriza-se por um aumento transitório do limiar da dose do alérgeno alimentar que desencadeia a reação alérgica, ou seja, trata-se de uma redução reversível da reatividade clínica após ingestão de doses progressivamente crescentes do alimento. É transitória, dependente da ingestão mantida, habitualmente em base diária, e pode ser perdida após interrupção da ingestão regular do alimento. Consoante a dose atingida pode classificar-se em:
 - **Dessensibilização completa**, quando a dose-alvo é atingida;
 - **Dessensibilização parcial**, quando a dose atingida é inferior à dose-alvo.
 3. **Tolerância permanente:** O objetivo final da dessensibilização oral, o estado de tolerância permanente (do inglês *sustained unresponsiveness*), define-se como uma ausência permanente da reatividade clínica ao alimento mesmo que este não seja consumido de forma regular. É duradoura e persistente para além da imunoterapia, independentemente da sua manutenção.

Assim, durante o procedimento de imunoterapia específica, na fase de indução pretende-se que o doente desenvolva como resposta a dessensibilização, definida como a ausência de reatividade ao alérgeno na ingestão regular deste e que pode reverter quando essa exposição cessa, para na fase de manutenção atingir a tolerância permanente, ou seja, a ausência sustentada de reatividade, definida como a capacidade de consumir de modo seguro o alérgeno após a cessação temporária da exposição ao mesmo.

Importa ainda distinguir o conceito de **tolerância oral**, que se define pela inexistência de uma resposta

CONCEITOS

Quando falamos de imunoterapia oral com alimentos, existem três conceitos básicos que importa distinguir (18-20):

1. **Imunoterapia oral:** É a intervenção terapêutica específica, definida pela administração oral de doses progressivamente crescentes do alérgeno alimentar, com o objetivo de reduzir a reatividade

ativa do sistema imunitário a um alergénio administrado por via oral, podendo este estado ocorrer naturalmente em doentes alérgicos ou ser induzido pela imunoterapia com o alimento. Numa percentagem significativa de doentes, especialmente quando envolvidos alergénios de origem animal, pode-se conseguir apenas a dessensibilização. No caso de alergénios de origem vegetal, é mais provável alcançar um estado de tolerância permanente.

Existem vários relatos que confirmam o carácter transitório do estado imunológico alcançado durante a dessensibilização, em que a curta interrupção do alergénio durante poucas semanas, ou mesmo dias, leva à perda do estado de tolerância (7,17,21).

O objetivo primário da maioria dos estudos é a dessensibilização e não a indução de tolerância permanente ao alimento em causa (11,12). Nos estudos que avaliam a obtenção de tolerância permanente, esta é habitualmente avaliada pela realização de uma prova de provocação após 2 a 4 semanas de interrupção do contacto com o alimento (9,12,21), mas existem estudos em que este intervalo de tempo é superior, chegando às 26 semanas (22).

EFICÁCIA

A imunoterapia oral com alimentos tem-se revelado eficaz e segura, possibilitando uma redução do impacto psicológico e social da doença com melhoria da qualidade de vida do doente e da família. No entanto, comparar eficácia e segurança entre estudos é difícil devido à heterogeneidade das metodologias utilizadas (9,11,12).

Estudos controlados de imunoterapia oral com o leite de vaca, o ovo e o amendoim confirmaram a eficácia desta abordagem terapêutica para aumentar o limiar de reatividade clínica, ou seja, assegurar a dessensibilização, no tratamento de crianças com alergia alimentar persistente (3,4,7-12). Uma meta-análise publicada em 2022 (7), que incluiu 2126 indivíduos, maioritariamente crianças, englobando 36 estudos controlados e aleatorizados, de-

monstrou um benefício significativo no que respeita à dessensibilização oral na alergia ao leite de vaca (RR: 5,7; IC95%, 1,9-16,7), ao ovo (RR: 8,9; IC95%, 4,4-18) e ao amendoim (RR: 9,9; IC95%, 4,5-21,4). Posteriormente, outra meta-análise publicada em 2023 (8), incluindo 18 estudos controlados sustentou estes resultados, demonstrando uma eficácia em termos de dessensibilização para a alergia ao leite de vaca (RR: 13,98; IC95%, 3,51-55,65), ao ovo (RR: 4,67; IC95%, 2,66-8,21) e ao amendoim (RR: 11,32; IC95%, 5,93-21,6). Mais recentemente, uma meta-análise publicada em 2024 (10), abrangendo 111 estudos controlados, confirmou estes resultados, demonstrando uma eficácia em termos de dessensibilização para a alergia ao leite de vaca (RR: 5,88; IC95%, 2,27-15,18), ao ovo (RR: 3,43; IC95%, 2,24-5,27) e ao amendoim (RR: 11,94; IC95%, 1,76-80,84).

A eficácia da imunoterapia oral com alimentos é afetada por dois tipos de fatores: os dependentes das características clínicas do doente e os dependentes do protocolo de imunoterapia oral selecionado.

Poucos estudos têm avaliado a eficácia do procedimento na aquisição da tolerância permanente (11,12,21). Os resultados parecem variar, não só com o intervalo de tempo considerado para a interrupção do contacto com o alimento, com grande variabilidade nos diferentes estudos, como também com o tempo de duração da imunoterapia até ter sido feita a interrupção do contacto com o alimento. Os melhores resultados têm sido obtidos quando o tempo de duração da imunoterapia é maior e quando o intervalo de tempo de interrupção do contacto com o alimento é menor (9,12). Num estudo efetuado em doentes alérgicos ao amendoim tratados com imunoterapia oral a amendoim e submetidos a um intervalo de interrupção de exposição de 26 semanas (22), foi possível identificar alguns fatores preditivos para a obtenção da tolerância permanente relacionados com as características do doente, nomeadamente a idade deste e os níveis basais de IgE específica (idade inferior e níveis mais baixos de IgE específica) (22).

PROTOCOLOS

Têm sido preconizados diferentes protocolos para diferentes alimentos, entre os quais se destacam principalmente o leite de vaca, o ovo, o amendoim e o pêsego (5-10,23).

Com o objetivo de induzir tolerância reproduzindo o processo natural mais frequente, o alérgénio alimentar implicado deve ser preferencialmente apresentado no tubo digestivo por via oral e/ou sublingual. Os protocolos têm início com a ingestão de uma dose baixa do alérgénio (dose inicial), que vai aumentando progressivamente até à quantidade habitualmente ingerida numa refeição ou até se atingir a dose máxima tolerada (dose de manutenção). Existe assim uma **fase de indução** (do inglês *build-up*), em que ocorrem os aumentos da dose, até se atingir a **fase de manutenção**, em que é mantida a ingestão diária do alimento na dose de manutenção.

Nos protocolos convencionais, a fase de indução pode durar vários meses, com aumentos de dose diários ou a intervalos de poucas semanas. Nos protocolos rápidos (do inglês *rush*), os aumentos de dose são feitos a cada 20 minutos até poucas horas. Existem, ainda, os protocolos mistos que se iniciam com uma fase *rush* seguida de uma abordagem convencional mais lenta.

Os protocolos publicados apresentam uma grande heterogeneidade para o mesmo alimento (9,11,12,17,20), nomeadamente em termos da dose inicial, do esquema utilizado na fase de indução, da dose-alvo de manutenção considerada e do produto que é utilizado na imunoterapia com o alimento implicado. O alimento pode ser administrado isoladamente ou adicionado a um veículo líquido ou sólido, sendo que a sua apresentação é variável, desde o alimento em natureza ao alimento *baked* (cozinhado no forno [com exposição a elevadas temperaturas e por um período extenso] em matriz de trigo) ou ao alérgénio produzido em laboratório. O alimento *baked* é menos alérgénico por alteração na estrutura dos epítomos conformacionais (17,24). No entanto, importa referir que

alguns consensos internacionais não recomendam a imunoterapia oral com leite *baked* (25).

Alguns autores preconizam, como abordagem alternativa, os protocolos de dose baixa fixa, comparativamente à dose-alvo habitual, para reduzir a frequência de reações adversas sistémicas associadas à imunoterapia oral (26-28). Estes protocolos não permitem uma dieta livre, sem restrições do alérgénio implicado, que é o objetivo prioritário da imunoterapia oral, mas podem ter interesse em doentes com alto risco de anafilaxia com o objetivo de reduzir o risco de reações graves associado a ingestões acidentais.

Independentemente do protocolo utilizado, a fase de indução deve ser sempre realizada em ambiente hospitalar. Após identificação da dose não tolerada e de acordo com a clínica e a experiência da equipa médica, o protocolo é iniciado em hospital-de-dia com uma dose inicial variável, que pode ser até 10 mil vezes inferior à dose-alvo pretendida. Após a alta, deve existir contacto direto com a equipa médica e, em geral, no domicílio não são realizados aumentos da dose do alérgénio. As doses de manutenção são continuadas no domicílio. O tratamento de emergência individualizado (incluindo o dispositivo autoinjeter de adrenalina) deverá estar sempre disponível (29,30).

SEGURANÇA

Durante a realização destes procedimentos é frequente o aparecimento de reações adversas, entre as quais se inclui a anafilaxia, que podem ocorrer em qualquer altura, embora sejam mais frequentes na fase de indução (9,11,17,20). O risco de reação alérgica é superior no início do tratamento e sempre que haja aumentos da dose administrada do alimento (17,20).

Os doentes que recebem imunoterapia com alimento sofrem mais reações adversas, tanto locais como sistémicas, comparativamente aos doentes que recebem placebo. A imunoterapia com alimentos provoca com fre-

quência um amplo leque de reações adversas ligeiras, principalmente prurido orofaríngeo, eritema e urticária perioral, urticária generalizada, sintomas abdominais, rinite, conjuntivite, sintomas laringeos ligeiros e broncoespasmo ligeiro. No entanto, muito embora com menor frequência, algumas reações ligeiras podem evoluir para reações sistémicas mais graves, nomeadamente anafilaxia grave.

A ocorrência de reações adversas sistémicas pode levar à interrupção da imunoterapia oral com alimentos em até 20% dos casos (17). Felizmente, e até à data, não foram relatadas mortes na imunoterapia oral com alimentos.

Existem evidências de que a imunoterapia oral aumenta o risco de reação alérgica e o risco de anafilaxia em comparação com a dieta de evicção ou o placebo (7,9,21,25). A meta-análise publicada em 2022, que englobou 36 estudos controlados (7), demonstrou que a imunoterapia oral pode aumentar as reações adversas (ligeiras) na alergia ao leite de vaca (RR: 3,9; IC95%, 2,1-7,5) e na alergia ao ovo (RR: 7,0; IC95%, 2,4-19,8). Esta meta-análise também revelou que a imunoterapia oral aumentava o risco de anafilaxia (RR: 3,12; IC95%, 1,76-5,55) e a consequente utilização de adrenalina (RR: 2,21; IC95%, 1,27-3,83), tanto na fase de indução como na fase de manutenção.

Entre os riscos associados à imunoterapia oral importa ainda alertar para o facto de poder desencadear esofagite eosinofílica, muito embora na maioria das séries publicadas não tenha sido excluída a presença de doença esofágica antes do início do tratamento, nomeadamente pela realização de endoscopia digestiva alta com biopsias esofágicas com contagem de eosinófilos (31,32). Uma revisão sistemática publicada em 2014 concluiu que a prevalência combinada da esofagite eosinofílica diagnosticada durante a imunoterapia com leite, ovo, amendoim ou trigo foi de 2,7% (33). Outros estudos mais recentes têm encontrado valores mais elevados com frequências de esofagite eosinofílica até 6,9% em doentes submetidos a imunoterapia oral com alimentos (21,34-36).

INDICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA COM ALIMENTOS

A imunoterapia com alimentos está potencialmente indicada em doentes com alergia alimentar mediada por IgE, particularmente em formas graves e persistentes, em que as medidas de evicção alimentar sejam ineficazes, indesejáveis ou causem graves limitações na qualidade de vida do doente e da família. As indicações para a realização de imunoterapia com alimentos estão descritas na Tabela 1 (17-19).

Tabela 1. Indicações da imunoterapia com alimentos (17-19)

Indicações da imunoterapia com alimentos
<p>Alergia IgE mediada:</p> <ul style="list-style-type: none"> – História de reação alérgica sistémica após ingestão / prova de provocação oral positiva; – Reação IgE-mediada: evidência de sensibilização alérgica (testes cutâneos por picada e IgE específicas séricas positivos).
<p>Formas persistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Resolução espontânea não esperada; – Após os 4 a 5 anos de idade.
<p>Formas graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reações prévias graves; – Interferência na qualidade de vida do doente e família.
<p>Consentimento informado:</p> <p>Doente e família conhecedores dos riscos da imunoterapia e da necessidade de terapêutica de manutenção prolongada.</p>
<p>Estabilidade:</p> <p>Estabilidade no local de residência e na situação familiar.</p>

O diagnóstico da existência de uma alergia alimentar atual deve ser confirmado antes do início da imunoterapia. Para tal, são necessárias uma história clínica recente e sugestiva de reação alérgica aguda após a ingestão do alimento-alvo e a presença de IgE contra esse alimento demonstrada através de testes cutâneos e/ou de IgE específicas séricas positivos. Caso exista alguma dúvida sobre o diagnóstico atual de alergia alimentar, tem de ser realizada uma prova de provocação oral com o alimento implicado. A realização da prova de provocação oral an-

tes do início da imunoterapia, para além de permitir confirmar o diagnóstico de alergia, também possibilita determinar o limite basal de tolerância ao alimento. Este último dado pode ser importante para prever a resposta ao tratamento e para adaptar o protocolo da imunoterapia à reatividade basal do doente.

A idade recomendada para o início do tratamento na maioria dos consensos é após os quatro a cinco anos (18,19). No entanto, alguns estudos incluíram crianças com idades inferiores, e as normas de orientação da SEAIC (*Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*) propõem a idade superior a dois anos para a alergia alimentar às proteínas do leite de vaca (17). Apesar da elevada probabilidade de desenvolvimento de tolerância espontânea nesta faixa etária ao leite de vaca e ao ovo, a persistência da alergia pode ter um impacto elevado em alguns doentes e seus cuidadores, pelo que, em casos excecionais, uma imunoterapia precoce pode ser considerada em função do prognóstico individual.

Como já foi exposto, estes procedimentos não estão isentos de risco, pelo que deverá obter-se o consentimento informado por escrito. O doente e a família devem ser conhecedores dos riscos da imunoterapia e da necessidade de terapêutica de manutenção prolongada. Maturidade, disponibilidade e compreensão dos objetivos do procedimento por parte do doente e dos seus cuidadores são imprescindíveis. Importa também assegurar estabilidade, quer do local de residência quer da situação familiar. A imunoterapia com alimentos implica a necessidade de ingestão regular do alergénio, de modo que o doente e seus cuidadores têm de ser continuamente motivados para a adesão ao tratamento.

CONTRAINDICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA COM ALIMENTOS

As contraindicações para a realização de imunoterapia com alimentos estão descritas na Tabela 2 (17-19). Existem contraindicações absolutas, de entre as quais

Tabela 2. Contraindicações da imunoterapia com alimentos (17-19)

Contraindicações da imunoterapia com alimentos
Contraindicações absolutas: <ul style="list-style-type: none">– Alergia não IgE mediada;– Asma não controlada (tem de ser controlada antes de iniciar a imunoterapia);– Incapacidade de adesão à terapêutica ou às recomendações de segurança (pelo doente ou pelos prestadores de cuidados na criança);– Dificuldades na perceção dos riscos ou da manutenção do tratamento a longo prazo (ex. fatores familiares (conflitos parentais), fatores sociais);– Diagnóstico prévio de esofagite eosinofílica ou outra patologia gastrointestinal eosinofílica;– Neoplasia ou tratamento sistémico imunossupressor;– Doenças autoimunes sistémicas ativas;– Início durante a gravidez.
Contraindicações relativas: <ul style="list-style-type: none">– Dermatite atópica não controlada / urticária crónica não controlada;– Mastocitose sistémica;– Doença inflamatória intestinal;– Doenças autoimunes sistémicas em remissão ou específicas de órgão (ex. tireoide);– Terapêutica com betabloqueantes (não cardiosseletivos) ou IECA.

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

se destacam a alergia alimentar não mediada por IgE, a asma não controlada, pois existe um maior risco associado de reações sistémicas graves, a esofagite eosinofílica e outras doenças gastrointestinais eosinofílicas, devido ao risco de agravamento da doença. A dermatite atópica grave e a urticária crónica não controladas são contraindicações relativas. Importa salientar que o atingimento do controlo da asma, da dermatite atópica e da urticária crónica permite reavaliar o doente como candidato a imunoterapia.

Existem também circunstâncias específicas do doente e dos seus cuidadores que têm sempre de ser avaliadas antes de ponderar o início de uma imunoterapia oral com alimentos: a dificuldade em comparecer às visitas programadas e em cumprir o protocolo, a falta de compreensão dos riscos do tratamento, a incapacidade de

seguir instruções, identificar reações adversas ou administrar medicação (dispositivo autoinjeter de adrenalina), a existência de barreiras linguísticas, a dinâmica familiar não cooperativa e a falta de compromisso por parte do doente ou dos seus cuidadores. Caso estas limitações, relativas à incapacidade de adesão à terapêutica e às recomendações de segurança, dificuldade na perceção dos riscos ou da manutenção da terapêutica a longo prazo, não sejam ultrapassadas de forma satisfatória, constituem contra-indicações absolutas para a imunoterapia com alimentos.

Embora os antecedentes de anafilaxia grave possam estar associados a uma maior frequência de reações adversas durante o tratamento, não são uma contra-indicação. Pelo contrário, são estes os doentes que habitualmente mais beneficiam da imunoterapia com alimentos. Os fármacos que podem interferir com a eficácia do tratamento da anafilaxia, como os betabloqueantes (particularmente não cardiosseletivos) ou os inibidores da enzima de conversão da angiotensina devem ser suspensos se possível, avaliando sempre o risco-benefício dessa atitude. Os dados disponíveis sobre o risco do procedimento em doenças autoimunes e na mastocitose sistémica são escassos.

FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES ADVERSAS

Os fatores de risco para reações adversas estão descritos na Tabela 3 e dividem-se em fatores de risco próprios do doente e fatores de risco circunstanciais, denominados de cofatores (17-19,25,37).

Fatores de risco do doente

Os fatores de risco próprios do doente englobam, entre outros, comorbilidades não controladas, idade mais problemática (adolescência), clínica mais grave, grau e padrão de sensibilização alérgica (caseína [Bos d 8] na alergia ao leite de vaca, ovomucoide [Gal d 1] na alergia

Tabela 3. Fatores de risco para ocorrência de reações adversas durante a imunoterapia com alimentos (17-19,25,37)

Fatores de risco próprios do doente
<ul style="list-style-type: none"> – Comorbilidades: asma, dermatite atópica, urticária crónica e rinite não controladas; – Idade: adolescência; – Clínica: história prévia de anafilaxia, baixo limiar de tolerância; – Sensibilização alérgica: níveis elevados de IgE específica, alérgenos recombinantes marcadores de gravidade; – Fármacos: betabloqueantes, IECA, AINE.
Cofatores – fatores de risco circunstanciais
<ul style="list-style-type: none"> – Jejum; – Exercício físico; – Infecção aguda; – Bebidas alcoólicas; – Certos fármacos (AINE); – Stresse emocional; – Privação do sono; – Período menstrual.

AINE: anti-inflamatórios não esteroides; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

ao ovo, albumina 2S [Ara h 2] na alergia ao amendoim, proteínas transportadoras de lípidos (LTP) [Pru p 3] na alergia ao pêssego) e terapêutica concomitante (betabloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e anti-inflamatórios não esteroides).

Sendo fundamental a realização de um inquérito cuidadoso e um exame objetivo minucioso antes de todas as sessões do protocolo da imunoterapia oral com alimento.

Cofatores

O papel dos denominados cofatores na alergia alimentar, fatores aumentadores da gravidade da reação alérgica, deve ser explicado ao doente e prestadores de cuidados. Durante a realização da imunoterapia com alimentos, particularmente na fase de indução, mas também na fase de manutenção, vários fatores podem aumentar a permeabilidade intestinal, relacionando-se com a ocorrência de reações adversas inesperadas, potencialmente graves.

Entre os cofatores mais bem caracterizados estão o exercício físico e a toma de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, que agravam a reação de alergia alimentar, mas outros cofatores têm sido descritos, como o jejum, a febre, a existência de infeção aguda concomitante, o stresse emocional, a ingestão de álcool (importante nos adolescentes), o cataménio, a privação do sono e os banhos de água quente (6,17-19,25,37). Estes cofatores podem justificar a ocorrência de reações adversas não esperadas para doses previamente bem toleradas (17,37).

As recomendações mais importantes que devem ser respeitadas para prevenir reações adversas durante a imunoterapia oral com alimentos estão enumeradas na Tabela 4 (6,17-19,25,37). Sobretudo durante a fase de indução e no início da fase de manutenção estas recomendações são indispensáveis.

As situações mais problemáticas têm ocorrido em adolescentes com prática desportiva regular. Como tem

sido descrito (6,14,17,38,39), a realização de esforço físico intenso pode estar relacionada com a ocorrência de quadros de urticária ou mesmo de anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão do alimento; por este motivo, deverá ser sempre recomendado a todos os doentes que seja respeitado um intervalo mínimo de duas horas entre a exposição ao alergénio e a prática de exercício físico vigoroso. Alguns consensos aconselham períodos mais prolongados, nomeadamente até três horas (17,18) e mesmo até quatro horas (25). No entanto, pela experiência dos autores um intervalo de duas horas é suficiente e prolongar por mais tempo a evicção de exercício físico em idade pediátrica não é viável na vida real.

As intercorrências infecciosas respiratórias ou gastrointestinais, a ocorrência de estados febris, o período menstrual e a coexistência de asma, dermatite atópica, urticária crónica ou rinite mal controladas e períodos de maior exposição a aeroalergénios comuns (principalmente em época polínica), têm sido descritos como fatores que podem influenciar negativamente a tolerância durante o protocolo terapêutico (17,19,25), motivos pelos quais se deve manter a terapêutica antialérgica indicada no controlo de patologias coexistentes. Esta possibilidade justifica também que os doentes com história de anafilaxia continuem a ser portadores do dispositivo autoinjeter de adrenalina, mesmo após a conclusão do protocolo.

A comunicação adequada entre o médico e o doente e seus familiares, baseada em confiança e experiência e assegurando o acesso direto à equipa médica a qualquer hora, bem como a informação sobre os fatores de risco e o ajuste permanente das doses, tem permitido minimizar a ocorrência de reações adversas.

REQUISITOS

Atualmente, a imunoterapia com alimentos é recomendada para realização apenas por centros especiali-

Tabela 4. Recomendações durante a imunoterapia oral com alimentos para prevenir reações adversas relacionadas com cofatores (6,17-19,25,37)

Recomendações durante imunoterapia oral com alimentos para prevenir reações adversas (indispensáveis na fase de indução e início da fase de manutenção)
<ul style="list-style-type: none">– Nunca em jejum, deve ser sempre feita ingestão prévia de outros alimentos antes da administração da dose– Evitar exercício físico nas 2 horas após ingestão da dose– Evitar toma de AINE num período de 2 a 3 horas junto à ingestão da dose– Evitar banho quente nas 2 horas após ingestão da dose– Evitar dormir 1 a 2 horas após ingestão da dose
Se doença intercorrente:
<ul style="list-style-type: none">– Crise de asma: 50% de redução da dose;– Gastroenterite: 50% de redução da dose, ou, se necessário por vômitos, suspensão da dose durante a fase aguda da doença por um período máximo de 3 dias, com retoma em ambiente hospitalar com 50% de redução da dose;– Infeção respiratória com febre: voltar à dose previamente tolerada.

AINE: anti-inflamatórios não esteroides

zados de Imunoalergologia, com experiência no diagnóstico e no tratamento de alergia alimentar, com equipa médica treinada nestes procedimentos e espaço físico apropriado, ou seja, facilidades de hospital-de-dia de Imunoalergologia (5,17). Nestas instalações realiza-se a monitorização do doente durante a administração das doses do alimento na fase de indução, com protocolos de intervenção e recursos terapêuticos adequados para tratar reações graves provocadas pela imunoterapia (incluindo anafilaxia grave), bem como disponibilização permanente de contacto direto com a equipa médica (nas 24 horas) (5,17).

O algoritmo de tratamento da anafilaxia encontra-se de forma didática ilustrado em *poster* elaborado pelo Grupo de Interesse de “Anafilaxia e Doenças Imunoalérgicas Fatais” da SPAIC e que está disponível no *site* da SPAIC (40). O tratamento foi organizado por passos e complementado com as doses de cada fármaco. Reitera-se a importância da adrenalina intramuscular que é, de acordo com os vários consensos (30,40-42), o tratamento de primeira linha da anafilaxia. Os anti-histamínicos e os corticosteroides contribuem para o tratamento, mas nunca constituem uma alternativa à adrenalina por terem início de ação lento e não atuarem sobre as alterações ventilatórias e cardiovasculares que podem conduzir à morte.

As recomendações e planos de instruções para o doente e prestadores de cuidados devem ser cuidadosamente explicados pelo médico e disponibilizados por escrito. Deve ser fornecido um plano de ação personalizado, que deve incluir as instruções escritas sobre a administração das doses do alimento no domicílio (5,17), o plano de emergência escrito para atuação no domicílio e na escola (5,17,29,43) e a medicação de emergência para tratamento de reação alérgica que deve estar sempre disponível com o doente (incluindo autoinjeter de adrenalina, anti-histamínico e corticosteroide orais e, se doente asmático, broncodilatador beta2-agonista de curta ação inalado) (5,17,30,40,43).

SEGUIMENTO

A imunoterapia oral com alimentos implica um seguimento de longa duração na fase de manutenção, com necessidade de assegurar a ingestão regular do alérgeno alimentar, pelo que o doente e os seus cuidadores têm de ser continuamente motivados para manter a adesão ao tratamento (9,14,37). A adesão pode decrescer com o passar do tempo, como acontece com qualquer outro tratamento crónico. Deve-se sempre lembrar que o estado de tolerância permanente poderá não ser alcançado, persistindo apenas um estado de dessensibilização dependente da ingestão regular do alérgeno alimentar (9,37,44). Na fase de manutenção, a opção de transitar para produtos alimentares comerciais com quantidades equivalentes de proteínas, que podem ser mais agradáveis em termos do paladar para o doente, tem-se revelado uma forma eficaz de assegurar a adesão ao tratamento (9). Fornecer uma lista com equivalências proteicas do alimento em causa pode facilitar o dia-a-dia do doente e cuidadores.

Ao longo do tempo, compreendendo meses a anos de tratamento, a maioria dos estudos de imunoterapia com alimentos tem demonstrado uma diminuição progressiva da reatividade cutânea (dimensão do teste cutâneo) e dos níveis de IgE específica sérica contra o alimento específico, e as respetivas proteínas, em comparação com os níveis basais (2,6,9,14,37,45). Muito embora muitas vezes não se verifique o negativar das determinações, mesmo após anos de fase de manutenção. Em paralelo, ocorre aumento gradual dos níveis de IgG4 específica do alimento, diminuição da ativação dos mastócitos e basófilos e ativação de células T reguladoras específicas (4,9,14,37,45,46), sendo estes dados indicativos de uma dessensibilização bem-sucedida.

Assim, no âmbito do protocolo, deve constar a avaliação seriada dos testes cutâneos e das IgE específicas séricas nos seguintes tempos:

- avaliação basal;
- avaliação no final da fase de indução;
- avaliação na fase de manutenção, a cada 6 meses no primeiro ano e depois a cada 12 meses (37).

Se disponíveis, deve ser também incluída a avaliação das IgG4 específicas séricas com o intuito de efetuar o estudo comparativo com a avaliação basal.

O seguimento deve ser mantido até perda da sensibilização alérgica documentada por testes cutâneos negativos e IgE específicas negativas, ou até aquisição do estado de tolerância permanente (37).

Alguns estudos têm avaliado as alterações na qualidade de vida do doente e da família durante e após a imunoterapia oral com alimentos, demonstrando que a qualidade de vida melhora em comparação com os doentes que não realizaram imunoterapia em vários domínios analisados, como impacto emocional, restrições dietéticas e risco de exposição acidental (44), demonstrando que esta melhoria significativa na qualidade de vida é evidenciada particularmente na fase de manutenção do tratamento (44, 47).

Por outro lado, e como referido, a evidência do desenvolvimento de esofagite eosinofílica em alguns doentes submetidos a imunoterapia oral com alimentos, enfatiza a importância de monitorizar todos os doentes a cumprir este tratamento, para o aparecimento de sintomas de disfunção esofágica sugestivos do desenvolvimento desta doença (33-36), sintomas estes que habitualmente variam de acordo com a idade e perfil inflamatório do doente (31,32).

CONCLUSÕES

A imunoterapia oral com alimentos constitui uma estratégia terapêutica inovadora, clinicamente necessária, para o tratamento da alergia alimentar mediada por IgE persistente, mas que deve ser cuidadosamente utilizada e sempre com a supervisão de especialistas experientes. Ape-

nas centros especializados de Imunoalergologia devem aplicar estes protocolos de forma a garantir a segurança e a eficácia do procedimento. O protocolo escolhido deve ser bem definido e objetivo, mas capaz de ser adaptado consoante o caso, de acordo com as particularidades do doente. A fase de indução deve ser sempre preconizada em ambiente hospitalar com medidas de reanimação disponíveis.

A imunoterapia oral constitui a única possibilidade de modificar a história natural da alergia alimentar, sendo uma intervenção eficaz para induzir a dessensibilização ao alérgico; contudo, não é um procedimento isento de risco, podendo ocorrer reações adversas.

O pilar para o sucesso desta terapêutica está intrinsecamente enraizado na relação médico-doente/família estabelecida. A comunicação adequada exige harmonia e uma relação de extrema confiança entre médico, doente e seus familiares, assegurando o acesso direto à equipa médica a qualquer hora, bem como a informação sobre os potenciais cofatores e ajuste das doses sempre que necessário, o que tem permitido minimizar a ocorrência de reações adversas e aumentar a adesão ao tratamento.

É importante manter o doente e os seus cuidadores bem informados e motivados. A maioria dos doentes necessita de cumprir a dose-alvo de manutenção para manter a dessensibilização, sendo que a eficácia do tratamento para alcançar o estado de tolerância permanente é limitada.

Esta estratégia terapêutica é eficaz apenas para o alimento para o qual está sendo especificamente realizada, situação que deve ser sempre reforçada nos casos de alergia alimentar múltipla. Com a exceção da imunoterapia ao pêssego, que permite adquirir tolerância a outros alimentos do reino vegetal, como será abordado em capítulo próprio.

A imunoterapia oral com alimentos permite uma melhoria significativa da qualidade de vida do doente e da família afetados por uma patologia com elevado impacto psicológico e social, e risco de vida, sendo os doentes com formas graves de doença quem mais pode beneficiar deste tratamento específico.

AGRADECIMENTOS:

Aos Drs. Célia Costa, Carlos Lozoya, 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

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

Susana Piedade  0009-0003-1990-5387

Isabel Carrapatoso  0000-0002-4819-9229

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

REFERÊNCIAS

- Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro P. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59(9):980-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00542.x.
- Martorell-Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(5):174-6. doi: 10.1157/13110311.
- Skrupak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1154-60. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.030.
- Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(5):376-81. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.015.
- Morais-Almeida M, Piedade S, Couto M, Sampaio G, Santa-Marta C, Gaspar A. Inovação na indução de tolerância oral específica em crianças com anafilaxia às proteínas do leite de vaca. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19(3):161-9.
- Mota I, Piedade S, Gaspar A, Benito-Garcia F, Sampaio G, Borrego LM, et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study. *Asia Pac Allergy* 2018;8(3):e28. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e28.
- de Silva D, Rodríguez Del Río P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Węgrzyn A, et al; GA²LEN Food Allergy Guidelines Group. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022; 77(6):1852-62. doi: 10.1111/all.15211.
- Lodge CJ, Waidyatillake N, Peters RL, Netting M, Dai X, Burgess J, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transl Allergy* 2023;13(7):e12268. doi: 10.1002/ct2.12268.
- Laubach S, Kim EH, Greenhawt M, Bailey S, Anagnostou A. A review of shared decision-making, published protocols, and post-desensitization strategies in oral immunotherapy (OIT). *Curr Allergy Asthma Rep* 2024;24(4):173-97. doi: 10.1007/s11882-024-01132-2.
- Riggoni 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.
- Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72(8):1133-47. doi: 10.1111/all.13124.
- Rodríguez Del Río P, Álvaro-Lozano M, Arasi S, Bazire R, Escudero C, Patel N, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy* 2024;79(4):793-822. doi: 10.1111/all.16027.
- Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy - follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(5):412-19. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00670.x.
- Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, Azevedo J, Martins C, Morais-Almeida M. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: Clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47(2):133-40. doi: 10.1016/j.aller.2018.07.007.

15. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;171:716.
16. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(2):256-62. doi: 10.1016/0091-6749(92)90080-l.
17. 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 (SEAIAC). 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.
18. 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.
19. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al; GA²LEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* 2022;15(9):100687. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
20. 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").
21. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, et al; WAO DRACMA Guideline Group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. *World Allergy Organ J* 2022;15(9):100682. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100682.
22. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2022;399(10322):359-71. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02390-4.
23. Costa AC, Duarte F, Pedro E, Campos-Melo A, Pereira-Barbosa M, Pereira-Santos MC. Imunoterapia sublingual com pêssego (Pru p 3) – Eficácia e segurança. *Rev Port Imunoalergologia* 2015;23(4): 211-22.
24. Anagnostou A, Mack DP, Johannes S, Shaker M, Abrams EM, DeSanto K, et al. The safety and efficacy of baked egg and milk dietary advancement therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(9):2468-80. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.016.
25. Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A, Arasi S, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J* 2022;15(4):100646. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100646.
26. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int* 2016;65(2):135-40. doi:10.1016/j.alit.2015.10.010.
27. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Nagakura K, Ogura K, Ebisawa M. Safety and efficacy of low-dose oral immunotherapy for hen's egg allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171(3-4):265-8. doi: 10.1159/000454807.
28. Miura Y, Nagakura KI, Nishino M, Takei M, Takahashi K, Asaumi T, et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(4):734-41. doi: 10.1111/pai.13442.
29. Carneiro-Leão L, Santos N, Gaspar A. Anafilaxia na comunidade - materiais educacionais. *Rev Port Imunoalergologia* 2018;26(2):121-6.
30. 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.
31. Piedade S, Gaspar A. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17(3):215-24.
32. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;79(2):394-437. doi: 10.1002/jpn3.12188.
33. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(6):624-9. doi: 10.1016/j.ana.2014.08.004.
34. Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, Muñoz-Archidona C, Checa-Rodríguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):531-536. doi: 10.1016/j.aller.2016.05.002.
35. Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(3):237-240.e4. doi: 10.1016/j.ana.2017.11.016.
36. Pitsios C, Rossi CM, Terreehorst I, Heffler E, Votto M, Konstantinou GN, et al. Eosinophilic esophagitis as a side-effect of allergen immunotherapy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2024;56(1):4-8. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.311.
37. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al; Expert panel selected from mem-

- bers of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEIAC). 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.
38. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno G. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62(3):335-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01289.x.
39. Couto M, Gaspar A, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Cow's milk dependent exercise-induced urticaria after oral tolerance induction in an adolescent. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(1):67-8. doi: 10.1016/j.aller.2011.03.011.
40. Leão L, Santos N, Gaspar A. Anafilaxia: Diagnóstico e Tratamento. *Acta Med Port* 2018;31(2):134-5. doi: 10.20344/amp.10271.
41. Anafilaxia: Abordagem Clínica – Norma da Direção-Geral da Saúde. ed: 014/2012; 2012. Atualização a 18/12/2014. ed2012.
42. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
43. 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.
44. Mori F, Giovannini M, Barni S, Jiménez-Saiz R, Munblit D, Biagioni B, et al. Oral immunotherapy for food-allergic children: A pro-con debate. *Front Immunol* 2021;12:636612. doi: 10.3389/fimmu.2021.636612.
45. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292-300. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.022.
46. Paranjape A, Tsai M, Mukai K, Hoh RA, Joshi SA, Chinthrajah RS, et al. Oral immunotherapy and basophil and mast cell reactivity in food allergy. *Front Immunol* 2020;11:602660. doi: 10.3389/fimmu.2020.602660.
47. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of life of food-allergic patients before, during, and after oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(2):429-36. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.016.