

# Capítulo IV: Imunoterapia oral ao leite

*Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar*

## Chapter IV: Oral immunotherapy with milk

*Guidelines of oral immunotherapy for food allergy*

Data de receção / Received in: 30/10/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/02/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (1): 9-26

Ângela Gaspar<sup>1</sup> , Célia Costa<sup>2</sup> , Susana Piedade<sup>1</sup> , Sara Prates<sup>3</sup> , Isabel Carrapatoso<sup>4</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 Santa Maria, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, 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 concetualização, 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 quarto capítulo das normas, dedicado à imunoterapia oral ao leite de vaca, com vista a desenvolver um guia clínico baseado na evidência científica disponível e nas opiniões de consenso de um grupo de especialistas com vasta experiência nesta área específica. Neste sentido, os autores efetuam uma revisão atualizada sobre o tema, apresentam protocolos e emanam recomendações clínicas, abrangendo indicações e contra-indicações, fatores de risco e cofatores, requisitos e orientações no seguimento a longo prazo de doentes submetidos a imunoterapia oral com leite de vaca.

**Palavras-chave:** Alergia ao leite de vaca, alergia alimentar, dessensibilização, imunoterapia oral, normas de orientação, tolerância.

© 2025 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.2025.03.153>

## ABSTRACT

To develop clinical practice recommendations and standardize 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 fourth chapter of the guidelines, dedicated to oral immunotherapy with cow’s milk, to develop a clinical guide based on the available scientific evidence and the opinion consensus established by a group of experts in this specific intervention. The authors carry out an updated review on the topic, present protocols, and elaborate practical recommendations, covering indications, contraindications, risk factors, cofactors, requirements, and guidance for the long-term follow-up of patients undergoing oral immunotherapy with cow’s milk.

**Keywords:** Cow’s milk allergy, desensitization, food allergy, guidelines, oral immunotherapy, tolerance.

© 2025 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/>).

## ENQUADRAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

**A**lergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a principal causa de alergia alimentar em idade pediátrica, podendo afetar até 3 a 5% das crianças nos primeiros anos de vida (1-4). Na revisão sistemática e meta-análise de Nwaru e colaboradores (1), referente à epidemiologia da alergia alimentar na Europa, foi identificada uma prevalência global de alergia ao leite autorreportada de 2,3%, reduzindo para 0,6% quando confirmada por prova de provocação oral. A APLV foi a alergia alimentar mais frequente nos países em análise, em particular em idade pré-escolar. Uma década depois, na revisão sistemática e meta-análise de Spolidoro e colaboradores (4), a APLV persiste como principal causa de alergia alimentar na Europa, com uma prevalência global autorreportada de 3,1%, reduzindo para 0,3% quando confirmada por prova de provocação oral.

No nosso país, o leite de vaca é também o alimento mais frequentemente responsável por casos de alergia alimentar em idade pediátrica (5,6), assim como é a principal causa de anafilaxia (32% das anafilaxias de etiologia alimentar em idade pediátrica) e a primeira causa de re-

corrência de anafilaxia na criança (7-10). Sendo o leite de vaca um alérgeno alimentar ubíquo, a APLV revela-se uma doença associada a redução marcada da qualidade de vida do doente e da família, impacto psicológico e social negativo, além de risco de vida, particularmente nas formas graves e persistentes (3,11).

Embora na maioria das crianças a APLV resolva espontaneamente até aos cinco anos de idade, os quadros clínicos são cada vez mais persistentes, com mais de um terço dos casos a perdurar na adolescência (12,13). Skripak e colaboradores realizaram um estudo prospetivo englobando 807 crianças com APLV mediada por imunoglobulina E (IgE), identificando taxas de resolução de apenas 42%, 64% e 79% em crianças com idades de 8, 12 e 16 anos, respetivamente (12). Nos quadros mediados por IgE, o prognóstico é cada vez menos favorável à medida que aumenta a duração da doença (12-14). Esta realidade torna-se ainda mais preocupante e geradora de marcada ansiedade no doente e na família (15,16) quando a clínica é grave e a probabilidade de ocorrerem contactos acidentais com o alérgeno oculto é elevada. Foram identificados como fatores de risco para a persistência da APLV a existência de asma (12,17) e os níveis mais

elevados de IgE específica sérica para leite de vaca, maior persistência associada a valores  $\geq 5$  kU/L e pior prognóstico se  $\geq 20$  kU/L (12), embora os valores variem entre as populações estudadas (14,17,18).

Com a enorme variedade de produtos alimentares processados, a dieta de evicção de proteínas do leite de vaca (PLV) torna-se difícil de executar, estando associada a um elevado risco de ingestão acidental, nomeadamente na forma oculta, com consequentes reações adversas, que podem ser graves ou mesmo fatais (13,19-21). Numa revisão efetuada no Reino Unido, com duração de vinte anos, o leite de vaca foi identificado como o principal responsável por anafilaxia fatal em crianças em idade escolar, tendo sido responsável por 17 dos 66 casos (26%) de morte por anafilaxia em idade escolar (20). Atualmente, o leite de vaca é globalmente considerado a principal causa de anafilaxia fatal em idade escolar, atingindo o maior risco na adolescência (13,20,22).

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Para os casos de APLV persistente e grave, a abordagem terapêutica clássica, que assenta na dieta de evicção, torna-se insuficiente e associada a elevado risco de reação adversa grave por ingestão inadvertida de PLV, alergénio altamente disseminado nos alimentos processados. Deste modo, e pela facilidade de obtenção de uma matéria-prima barata e facilmente doseável em quantidades crescentes, justifica-se que o leite de vaca seja, indiscutivelmente, o alergénio alimentar mais investigado no âmbito dos protocolos de imunoterapia oral com alimentos.

Deve ser sempre obtida evidência da presença de IgE específica (23) através da realização de testes cutâneos por picada e do doseamento de IgE específica sérica para leite total e PLV (caseína, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina). Caso exista alguma dúvida sobre a tolerância atual às PLV, deve ser realizada uma prova de provocação oral com leite de vaca, após obtenção de

consentimento informado. Embora a prova de provocação oral em dupla ocultação controlada com placebo seja considerada necessária para efeitos de estudos de investigação, a prova de provocação oral em protocolo aberto é, em geral, suficiente na prática clínica. A prova de provocação oral deve ser sempre realizada em hospital-de-dia, garantindo as condições de segurança indispensáveis ao diagnóstico e tratamento de eventuais reações adversas, incluindo anafilaxia.

Na avaliação destes doentes, é ainda importante alertar que na APLV está bem documentado um elevado grau de reatividade cruzada entre as caseínas do leite das diferentes espécies de mamíferos, pelo que a recomendação nestes doentes deve ser a evicção rigorosa de PLV e de búfala, cabra e ovelha (24,25).

As indicações e contra-indicações para a realização de imunoterapia com leite estão descritas na Tabela I (3,13,26,27). A imunoterapia oral está indicada na APLV IgE-mediada, particularmente casos graves e persistentes que mantêm a reatividade clínica após os quatro a cinco anos de idade (26,27). No entanto, alguns estudos têm incluído 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 o início da imunoterapia com leite (13). Assim, apesar da elevada probabilidade de desenvolvimento de tolerância espontânea nesta faixa etária, em casos excecionais uma imunoterapia precoce pode ser considerada em função do prognóstico individual.

Esta intervenção terapêutica específica deve ser criteriosamente utilizada, sempre em centros hospitalares especializados, com a necessária diferenciação e apoio permanente de uma equipa médica especializada e experiente, garantindo a máxima segurança e eficácia da intervenção (13,26,27). São também condições necessárias, a disponibilidade e a compreensão de objetivos por parte do doente e prestadores de cuidados, assim como o conhecimento informado dos riscos associados e da necessidade de terapêutica de manutenção prolongada com o alimento (23).

**Tabela 1.** Indicações e contraindicações da imunoterapia oral com leite (3,13,26,27)

<b>CrITÉRIOS recomendados:</b>
<p><b>I. APLV IgE-mediada confirmada e persistente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Crianças com alergia ao leite não resolvida até aos 4 a 5 anos de idade;</li> <li>– História recente de reação alérgica sistémica após ingestão (últimos seis meses) ou prova de provocação oral positiva com leite de vaca;</li> <li>– Sensibilização alérgica documentada por testes cutâneos por picada e IgE específicas séricas positivos.</li> </ul> <p><b>II. Formas graves da doença:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reações sistémicas prévias;</li> <li>– Medidas de evicção ineficazes, indesejáveis ou com impacto negativo na qualidade de vida do doente e família.</li> </ul>
<b>Condições necessárias</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pais esclarecidos sobre todos os aspetos do protocolo no curto e no longo prazo, nomeadamente necessidade de manutenção de uma ingestão diária, risco de reações alérgicas e incerteza quanto à aquisição de tolerância permanente;</li> <li>– Boa adesão da família ao tratamento e acompanhamento;</li> <li>– Estabilidade no local de residência e na situação familiar;</li> <li>– Capacidade dos cuidadores para gerir adequadamente as reações alérgicas;</li> <li>– Equipa médica experiente neste tipo de procedimento;</li> <li>– Condições necessárias à segurança do doente garantidas (idênticas às exigidas para a realização das provas de provocação oral).</li> </ul>
<b>Contraindicações absolutas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– APLV não IgE mediada;</li> <li>– Esofagite eosinofílica ou outra patologia gastrointestinal eosinofílica;</li> <li>– Asma não controlada (tem de ser controlada antes de iniciar a imunoterapia);</li> <li>– Família sem condições de boa adesão ao protocolo ou sem capacidade para identificar e tratar adequadamente as reações alérgicas;</li> <li>– Neoplasia ou tratamento sistémico imunossupressor;</li> <li>– Doenças autoimunes sistémicas ativas;</li> <li>– Início durante a gravidez.</li> </ul>
<b>Contraindicações relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dermatite atópica não controlada / urticária crónica não controlada;</li> <li>– Mastocitose sistémica;</li> <li>– Doença inflamatória intestinal;</li> <li>– Doenças autoimunes sistémicas em remissão ou específicas de órgão (ex. tiroidite);</li> <li>– Terapêutica com beta-bloqueantes (não cardiosseletivos) ou IECA.</li> </ul>

APLV: alergia às proteínas do leite de vaca; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina

## REVISÃO DE ESTUDOS

Nos últimos anos têm-se multiplicado as publicações sobre esta abordagem inovadora, existindo vários casos clínicos e estudos que confirmam elevadas taxas de sucesso na imunoterapia com leite de vaca (28-40), incluindo estudos controlados e aleatorizados (31-33,35,36,39), bem como a persistência do efeito após vários anos de

tratamento (40-42), geralmente dependente da exposição diária mantida às PLV.

A maioria dos protocolos utiliza a via oral e alguns, em menor número, a via sublingual. Há muitas diferenças entre os protocolos publicados, nomeadamente no que diz respeito à idade de início e características dos doentes incluídos, dose inicial, ritmo de progressão, dose de manutenção, produto utilizado, entre outras. Na maioria

dos estudos, o leite de vaca em natureza puro é o produto utilizado, não diluído, ou diluído a 1:10, 1:25 ou 1:100. O leite *baked*, ou seja, cozinhado (com exposição a elevadas temperaturas [180°C] e por um período extenso [cerca de 30 minutos]) em matriz de trigo, foi proposto por alguns autores por ser menos alergénico, ao alterar a estrutura dos epitópos conformacionais (13,43), mas revelou menor eficácia para a dessensibilização (3,44,45). No entanto, Dantzer e colaboradores (39), em 2022, publicaram um protocolo com doses progressivas de leite *baked* em que obtiveram 73% de dessensibilização total, tendo sido utilizada adrenalina em 20% dos doentes. Importa referir que um dos critérios de inclusão no estudo era as crianças previamente tolerarem 3 mg de leite *baked*. Salienta-se que o consenso da WAO (*World Allergy Organization*) não recomenda a imunoterapia oral com leite *baked* (3). A utilização de leite aquecido também foi proposta por alguns autores pelo mesmo motivo, mas revelou igualmente menor eficácia para a dessensibilização (46).

Têm sido publicados protocolos muito diversos de imunoterapia oral ao leite, todos eles incluindo uma fase de indução, que corresponde ao intervalo de tempo entre a primeira dose de leite de vaca e a dose-alvo e uma fase de manutenção em que o doente se encontra a ingerir diariamente a dose-alvo definida de leite de vaca durante anos. 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 (*rush*), os aumentos de dose fazem-se a cada 20 minutos até poucas horas. Existem, ainda, protocolos mistos que se iniciam com uma fase rápida seguida de uma abordagem convencional mais lenta (23).

A dessensibilização ao leite através da imunoterapia oral caracteriza-se por um aumento transitório do limiar da dose do leite que pode desencadear a reação alérgica, ou seja, por uma redução reversível da reatividade clínica após exposição a doses progressivamente crescentes do leite, que pode ser perdida após interrupção da ingestão regular das PLV. O objetivo da imunoterapia, o esta-

do de tolerância permanente (23), define-se como a ausência permanente da reatividade clínica ao leite, mesmo que este não seja consumido de forma regular. O sucesso da imunoterapia com o leite pode assim definir-se em dois níveis. No primeiro nível, ocorre a dessensibilização e o doente atinge a capacidade de tolerar a ingestão diária de uma quantidade normal de leite ou derivados (habitualmente 200mL, correspondendo a 6,4 - 7 g de PLV), voltando a reagir se a ingestão deixar de ser regular. No segundo nível, o doente atinge a tolerância permanente e o leite é tolerado sem reação, mesmo na ausência de ingestão regular de PLV.

Na literatura publicada observa-se alguma variabilidade nas taxas de sucesso, dependendo do tipo de protocolo, características da população tratada e critérios de avaliação dos resultados. Na Tabela 2 efetua-se uma revisão de alguns dos principais estudos publicados de imunoterapia oral e sublingual ao leite de vaca, avaliando dados como o tipo de estudo, a população incluída, o produto utilizado, a dose-alvo considerada, a eficácia e a segurança do estudo (29,31-36,38-40,46-52).

Bauer e colaboradores, em 1999, publicaram o caso de uma adolescente de 12 anos com APLV IgE-mediada que foi submetida, com sucesso, a imunoterapia oral em protocolo rápido com duração de cinco dias em ambiente hospitalar, iniciando com 1mL de leite de vaca diluído a 1:100 até à dose-alvo de 200mL (28).

Martorell-Aragonés e colaboradores adaptaram o protocolo de Bauer e colaboradores (28) e, em 2007, apresentaram um estudo prospetivo de três anos de duração incluindo quatro crianças com APLV IgE-mediada grave que foram submetidas, com sucesso, a imunoterapia oral em protocolo rápido com duração de 5 dias em ambiente hospitalar, iniciando igualmente com 1mL de leite de vaca diluído a 1:100 até à dose-alvo de 200mL (30). Este protocolo é apresentado na Tabela 3 (30) e foi, precisamente, o primeiro protocolo utilizado no nosso país. No estudo referido, este protocolo obteve 100% de dessensibilização total e evidência de diminuição progressiva da reatividade nos testes cutâneos por picada

**Tabela 2.** Revisão de estudos de imunoterapia oral e sublingual ao leite de vaca: número de doentes incluído, tipo de estudo, idade da população incluída, produto utilizado, dose-alvo do estudo, eficácia (percentagem de doentes que conseguiram a dessensibilização) e segurança (anafilaxia e esofagite eosinofílica durante a dessensibilização) (29,31-36,38-40,46-52)

Autor, ano	Tipo de estudo	Número de doentes ITO	Idade em anos, mediana (intervalo)	Gravidade (anafilaxia antes ITO)	slgE em kU/L, mediana (intervalo)	Produto usado	Dose inicial	Esquema fase indução	Dose de manutenção	DZT total na ITO	Anafilaxia durante ITO	EoE durante ITO
Meglio (2004) (29)	Prospetivo	21	7 (5-10)	Sim	3,9 (0,1-94,8)	UHT	1 gota de LV diluído 1:25	24 semanas	200 mL	71%	Sim 10% (2/21)	ND
Longo (2008) (47)	RCT	30	7,9 (5-17)	Sim	> 85	UHT	5 gotas de LV diluído 1:10	12 meses	150 mL	37%	Sim 17% (5/30)	ND
Skrupak (2008) (31)	RCT	13	9,3 (6-17)	Não	34,8 (4,86-314)	leite em pó	0,4 mg	8 semanas	500 mg (15 mL)	92%	Sim 31% (4/13)	ND
Pajno (2010) (32)	RCT	15	9 (4-12)	Sim	32,7 (8,8-124,6)	UHT	1 gota de LV diluído 1:25	18 semanas	200 mL	77%	Sim 20% (3/15)	ND
Martorell (2011) (33)	RCT	30	2-3	Não	15 (3,35-48,7)	UHT	1 mL de LV diluído 1:100	16 semanas	200 mL	90%	Sim 7% (2/30)	ND
Morais-Almeida (2011) (34)	Prospetivo	10	12,5 (4-16)	Sim	13,85 (0,98-59,8)	UHT	1 gota de LV sublingual	12 semanas	200 mL	100%	Sim 20% (2/10)	Não
Salmivesi (2012) (35)	RCT	18	10,1 (7-14)	Sim	(0,7->400)	UHT	1 gota de LV diluído 1:25	23 semanas	200 mL	89%	Não	Sim 11% (2/18)
Keet (2012) (49)	RCT	30 (10 SL; 20 oral)	8-9 (6-16)	Não	23-47 (1,1-572)	extrato laboratório	0,067 mg	12 meses	7 mg SL vs. oral 33 / 66 mL	10% SL vs. oral 60 / 80%	Sim 20% (6/30)	ND
Lee (2013) (36)	RCT	16	0,7-1	Sim	16,8±12,1	UHT	0,5 mL de LV	24 semanas	200 mL	88%	Não	ND
Costa (2014) (48,50)	Prospetivo	10	17 (9-22)	Sim	4,9 (5->100)	UHT	1 mL de LV diluído 1:10000 a 1:100 *	5 dias (1.ª fase) / 24 semanas	200 mL	70%	Sim 10% (1/10)	ND
Mota (2018) (38)	Prospetivo	42	6 (2-18)	Sim	13,99 (0,51-62,6)	UHT	1 gota de LV sublingual	12 semanas	200 mL	92%	Sim 14% (6/42)	ND
Schryver (2019) (51)	RCT	26	12,1 (6-18)	Sim	21,1±33	UHT	1 mL de LV diluído 1:100	18 semanas	200 mL	69%	Sim 27% (7/26)	Sim 4% (1/26)
Nagakura (2021) (46)	RCT	33 (17 HM; 16 UHT)	7,6 / 6,1 (5-11)	Sim	56,0 / 55,2 (4,3-2630)	HM vs. UHT	0,1 mL de LV	5 dias	3 mL	35% HM vs. 50% UHT	Sim 9% (3/33)	Sim 3% (1/33)
Maeda (2021) (52)	RCT	14	5,5 (3-12)	Sim	51,7±40,2	UHT	5 gotas de LV diluído 1:10	12 meses	100 mL	50%	Sim 43% (6/14)	ND
Dantzer (2022) (39)	RCT	15	13 (4-18)	Não	114 (7,2-1625)	leite "baked"	3 mg de leite "baked"	12 meses	4044 mg de leite "baked"	73%	Sim 20% (3/15)	ND
Gaspar (2024) (40)	Prospetivo	33	7 (2-16)	Sim	17,75 (0,51-78,9)	UHT	1 gota de LV sublingual	12 semanas	200 mL	94%	Sim 33% (11/33)	Sim 12% (4/33)

Dessensibilização total na ITO: Definida como a percentagem de doentes que atingiu a dose de manutenção

\* dose correspondente à diluição superior à que foi reativa no teste cutâneo por picada-picada (de 1mL de LV diluído a 1:10000 a 1mL de LV diluído a 1:100)

DZT – dessensibilização; EoE – esofagite eosinofílica; ITO – imunoterapia oral; HM – leite aquecido (leite em pó, preparado por aquecimento a 125°C por 30 segundos e secagem por pulverização por 3 segundos); Leite em pó – leite em pó desnatado seco; LV – leite de vaca; ND – não disponível; RCT – estudo controlado e aleatorizado; slgE – imunoglobulina E específica para leite de vaca; SL – imunoterapia por via sublingual; UHT – leite de vaca puro ultrapasteurizado

**Tabela 3.** Protocolo rápido de imunoterapia oral com leite de vaca de Costa e colaboradores (48,50) adaptado do protocolo de Martorell-Aragonés e colaboradores (30) (adaptado do protocolo de Bauer e colaboradores) (28)

Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<b>Diluição 1/10000*</b> 1 mL	<b>Diluição 1/100</b> 16 mL 32 mL	<b>Diluição 1/10</b> 24 mL 48 mL	<b>Puro</b> 32 mL 64 mL 100 mL	<b>Puro</b> 100 mL 200 mL
<b>Diluição 1/1000*</b> 1 mL	<b>Diluição 1/10</b> 6 mL 12 mL 24 mL	<b>Puro</b> 8 mL 16 mL 32 mL		
<b>Diluição 1/100</b> 1 mL 2 mL 4 mL 8 mL 16 mL				
Intervalo entre as administrações: <b>1 hora</b>			Intervalo entre as administrações: <b>2 horas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas ligeiros ou isolados: prosseguir protocolo após regressão dos sintomas.</li> <li>• Anafilaxia ou persistência de sintomas: tratar de acordo; reiniciar no dia seguinte com dose anterior e incremento mais lento de doses.</li> </ul> <p>* só no protocolo de Costa e colaboradores</p>				

para o leite, e dos valores de IgE específica para caseína, tendo estes últimos negativado após 3 anos em três crianças estudadas (30). No entanto, importa referir que três crianças tinham apenas dois anos ou menos de idade (duas crianças com dois anos e uma com 19 meses).

Um dos estudos iniciais sobre imunoterapia oral com leite de vaca, embora não controlado, foi publicado por Meglio e colaboradores em 2004 (29), tendo incluído 21 crianças (com idades superiores a cinco anos) com APLV IgE-mediada grave que foram submetidas a um protocolo lento com seis meses de duração, com início em 1 gota de leite diluído a 1:25 (correspondendo a 0,06mg de PLV) e término aos 180 dias com 200mL (6,4g de PLV). Em 15 das 21 crianças (71%) foi atingida a dose-alvo de 200mL (dessensibilização total), sendo que três crianças toleraram doses entre 40 e 80mL de leite (dessensibilização parcial). Quatro anos depois (41), os mesmos autores demonstraram que a dessensibilização se manteve em 14 das 20 crianças (65%), isto sempre dependente da ingestão regular de leite. Nestas 14 crianças ocorreu diminuição dos valores de IgE específica sérica para leite de vaca

e, em seis casos, os testes cutâneos por picada negativaram, sendo propostos pelos autores como indicadores de bom prognóstico (41).

Staden e colaboradores, em 2008, publicaram os resultados de um protocolo com uma fase de indução rápida (53), visando atingir 120mL de leite numa semana. Em seis de nove crianças (67%) foi possível atingir a dose-alvo na primeira semana e, nas restantes, foi alcançada uma dessensibilização parcial (toleraram doses entre 3 e 40mL de leite). Ocorreram com frequência efeitos adversos, ligeiros e controlados com tratamento sintomático.

O estudo controlado de Longo e colaboradores (47), publicado em 2008, incluiu 30 crianças (com idades entre os cinco e os 17 anos) com formas graves de APLV IgE-mediada submetidas a imunoterapia oral com leite. Na inclusão, todas as crianças reagiam previamente a doses inferiores a 1mL no decurso de provas de provocação oral em dupla ocultação. O protocolo apresentado consistiu em duas fases: uma primeira fase rápida em ambiente hospitalar com duração de 10 dias (com início em 5

gotas de leite de vaca diluído a 1:10 e final em 20mL do leite puro); uma segunda fase lenta no domicílio, com aumento gradual da dose de 1mL a cada dois dias, até à dose-alvo de 150mL. Os pais possuíam um esquema escrito com o aumento das doses no domicílio e contacto telefónico da equipa disponível nas 24 horas. Após um ano, das 30 crianças que efetuaram imunoterapia oral, 11 (37%) alcançaram dessensibilização total e 53% dessensibilização parcial, totalizando 90%; no mesmo período, nenhuma das 30 crianças do grupo-controlo atingiu a tolerância. Em cinco crianças que efetuaram imunoterapia oral ocorreu anafilaxia, com necessidade de administração de adrenalina intramuscular (17%).

Posteriormente, foram publicados diversos estudos controlados de imunoterapia com o leite de vaca que confirmaram a eficácia desta intervenção terapêutica para aumentar o limiar de reatividade clínica, ou seja, assegurar a dessensibilização (31-33,35,36,54-60). Uma meta-análise publicada em 2022 (54), que incluiu 469 crianças, englobando 11 estudos controlados e aleatorizados de imunoterapia oral com leite de vaca, demonstrou um benefício significativo no que respeita à eficácia em termos de dessensibilização (73%) para a APLV (RR: 7,35; IC95%, 2,82-19,13). O benefício foi mais significativo nas crianças com mais de três anos de idade (RR: 18,05; IC95%, 6,48-50,26). As reações adversas foram frequentes, ocorrendo em 82% das crianças submetidas a imunoterapia oral ao leite, embora tenham sido maioritariamente ligeiras e autolimitadas. Ainda assim, a ocorrência de anafilaxia com necessidade de uso de adrenalina foi significativamente mais frequente (13%) nas crianças submetidas a imunoterapia oral ao leite, em comparação com a dieta de evicção ou o placebo (RR: 7,69, IC95%: 2,16-27,33).

Os protocolos em que o leite é administrado por via oral têm melhor eficácia do que os que utilizam a via sublingual, mas, em contrapartida, associam-se a maior risco de reações adversas (49,54). Keet e colaboradores (49) efetuaram um estudo controlado que comparou a eficácia da imunoterapia por via sublingual com a imunoterapia oral, incluindo um total de 30 crianças que rece-

beram imunoterapia por via sublingual (7mg por dia) em monoterapia ou imunoterapia sublingual seguida da via oral (1 ou 2g por dia). O estudo revelou que a imunoterapia oral após a via sublingual foi mais eficaz para a dessensibilização (60 a 80% consoante 1 a 2g de PLV, comparativamente a apenas 10% na monoterapia sublingual) e a aquisição de tolerância permanente após seis semanas sem tratamento (10 a 33% consoante 1 a 2g, comparativamente a 0% na monoterapia sublingual). A frequência de reações sistémicas foi mais elevada no esquema com imunoterapia oral.

Uma outra abordagem proposta para reduzir a frequência de reações adversas sistémicas são os protocolos com dose baixa fixa (61,62), comparativamente à dose-alvo habitual. Miura e colaboradores (62), publicaram em 2021 um estudo incluindo 33 crianças com APLV IgE-mediada grave que foram submetidas a imunoterapia com dose diária de 3mL de leite de vaca. Durante o seguimento, efetuado ao longo de 3 anos, a proporção de crianças que toleraram 25mL (em prova de provocação oral, após duas semanas de interrupção) aumentou anualmente (27%, 51% e 61% após um, dois e três anos de tratamento, respetivamente). Após três anos, ocorreu uma redução significativa dos valores de IgE específica para leite e para caseína e um aumento significativo dos valores de IgG4 para caseína. Porém, o interesse destes protocolos será apenas em termos de redução do risco associado a ingestões acidentais, pois não permitem uma dieta livre sem restrições de PLV, que é o objetivo prioritário da imunoterapia com leite de vaca. No entanto, em doentes de alto risco de anafilaxia, pode ser uma opção a longo prazo. Esta pode ser também uma opção preferida por alguns doentes que não pretendam uma dieta livre sem restrições de PLV e queiram apenas reduzir o risco de reação por exposição acidental.

Como referido, os protocolos publicados e as populações estudadas têm características muito diversas, mas a maioria dos estudos apresenta frequências de dessensibilização elevadas (superiores a 70%) (29,31-36,38-40,56). Pelo contrário, são muito escassas as informações

sobre resultados a longo prazo, nomeadamente no que respeita à eficácia quanto à aquisição de tolerância permanente (35,54,56,59,63), à segurança quanto à ocorrência de reações alérgicas graves e uso de adrenalina durante a fase de manutenção e quanto à possibilidade de aparecimento de esofagite eosinofílica como efeito adverso indesejável após imunoterapia oral com leite. A meta-análise publicada pela WAO em 2022 (63), que incluiu 13 estudos controlados e aleatorizados e 109 estudos observacionais de imunoterapia oral com leite de vaca, demonstrou um benefício significativo no que respeita à eficácia em termos de dessensibilização para a APLV (RR: 12,3; IC95%, 5,9-26), mas reduzindo para apenas 36% quanto à aquisição de tolerância permanente. A imunoterapia oral com leite aumentou o risco de anafilaxia (RR: 60; IC95%, 15-244) e a frequência do uso de adrenalina (RR: 35,2; IC95%, 9-136,5) e associou-se a uma frequência média de 6,9% de desenvolvimento de esofagite eosinofílica. Na revisão de estudos apresentados na Tabela 2, a frequência de anafilaxia durante imunoterapia com leite varia de 0 a 43% e a frequência de aparecimento de esofagite eosinofílica de 3 a 12%, sendo expectável que estudos com mais tempo de seguimento se associem a frequências mais elevadas da doença (35,40).

## PROTOSCOLOS UTILIZADOS A NÍVEL NACIONAL

O primeiro protocolo de imunoterapia oral utilizado a nível nacional foi o protocolo rápido de Martorell-Aragonés e colaboradores, publicado em 2007 (30). Este protocolo, apresentado na Tabela 3, consiste em 5 dias consecutivos no hospital-de-dia, utilizando o leite de vaca ultrapasteurizado, iniciando-se com diluições de 1:100, depois 1:10, em doses crescentes, seguindo-se o leite não diluído no terceiro dia, até à dose-alvo prevista de 200mL. Em 2011, Costa e colaboradores (48,50) apresentaram uma série de doentes submetidos a um protocolo adaptado de Martorell-Aragonés e colabora-

dores (30), em que antes da imunoterapia oral com leite de vaca todos os doentes realizaram testes cutâneos por picada-picada com leite de vaca em natureza em diluições progressivas de 1:10000, 1:1000, 1:100, 1:10 e 1:1, de modo a encontrar a menor dose reativa, iniciando-se a fase rápida do protocolo com a dose correspondente à diluição superior à que foi reativa no teste cutâneo (exemplo: se positividade no teste cutâneo com a diluição 1:100, o protocolo inicia-se com a diluição 1:1000, exceto se o teste for positivo na diluição de 1:10000, a dose inicial da imunoterapia será com essa diluição, 1:10000), aumentando progressivamente a dose ao longo de 5 dias consecutivos no hospital-de-dia (Tabela 3). Nos doentes que não atingiram na primeira fase os 200mL, segue-se uma segunda fase com aumento gradual semanal até à dose-alvo de 200mL.

Como referido, a imunoterapia oral com leite em alguns doentes com clínica grave de anafilaxia associou-se a ocorrência de anafilaxia com necessidade de administração de adrenalina intramuscular (31-33,47,48,56,63). Neste sentido, e atendendo à menor ocorrência de reações adversas nos protocolos sublinguais comparativamente aos orais, foi elaborado um protocolo misto, sublingual e oral, utilizando o leite de vaca ultrapasteurizado puro, não diluído. O protocolo misto sublingual-oral de imunoterapia com leite de vaca de Morais-Almeida e colaboradores, publicado em 2011 (34), revelou-se uma terapêutica inovadora, eficaz e segura. Este protocolo é apresentado na Tabela 4. Neste protocolo, as doses iniciais são sublinguais (contacto com a mucosa oral durante dois a cinco minutos, expelindo o alérgeno no final), seguidas da ingestão oral de doses progressivamente crescentes de leite de vaca até à dose-alvo de 200mL por dia, estando previstas cinco visitas hospitalares num intervalo variável de 12 semanas. Na fase de indução, podem ser realizadas aplicações adicionais sublinguais ou orais quando necessário, nomeadamente se ocorrerem manifestações locais ou sistémicas significativas.

A dose-alvo de 200mL é a dose aceite como critério de sucesso da intervenção em ambos os protocolos, sen-

**Tabela 4.** Protocolo de imunoterapia sublingual-oral ao leite de vaca de Morais-Almeida e colaboradores (34)

Visita 1 (dia 1)	Visita 2 (dias 14 a 28)	Visita 3 (dias 28 a 56)	Visita 4 (dias 42 a 70)	Visita 5 (dias 56 a 84)
1 gota * 2 gotas * 3 gotas * 4 gotas * 0,1 mL 0,2 mL 0,5 mL 0,5 mL 1 mL	1 mL 5 mL 5 mL 10 mL 10 mL	10 mL 10 mL 20 mL 20 mL 50 mL	50 mL 50 mL (intervalo 2 horas) 100 mL	100 mL 100 mL (intervalo 2 horas) 200 mL
<b>Dose de manutenção</b> (no domicílio) 0,5 a 1 mL 2 vezes/dia	<b>Dose de manutenção</b> 5 a 10 mL 2 vezes/dia	<b>Dose de manutenção</b> 20 a 50 mL 2 vezes/dia	<b>Dose de manutenção</b> 100 mL 2 vezes/dia	<b>Dose de manutenção</b> 200 mL dose única ...Dieta livre...
Intervalo entre doses: <b>20 a 30 minutos</b>			Intervalo entre doses: <b>20 a 120 minutos</b>	
Sintomas ligeiros ou isolados: prosseguir protocolo após a regressão dos sintomas - eventual prescrição de anti-histamínicos e ajuste / repetição de doses. Anafilaxia ou persistência de sintomas: tratar de acordo, reiniciar com dose anterior e incrementar de acordo com a resposta e a tolerância evidenciada.				

\* doses sublinguais.

**Nota:** A programação das visitas hospitalares é variável, de acordo com a resposta ao tratamento e a conveniência do doente e da família. Estão previstas visitas adicionais e ajustes na progressão das doses. As doses de manutenção são realizadas no domicílio. O alérgeno utilizado é o leite de vaca puro.

do esta dose consensualmente aceite pela maioria dos autores (29,32,33,35,36,38,40,51). A programação das visitas é flexível, de acordo com a resposta ao tratamento e a conveniência do doente e da família, estando previstas visitas adicionais e ajustes na progressão das doses, quando necessário. A subida da dose, na fase de indução, decorre sempre em hospital-de-dia de Imunoalergologia. O consentimento informado é obtido em todas as sessões do tratamento. É facultado o contacto telefónico da equipa médica nas 24 horas. Até à sessão seguinte, os doentes cumprem no domicílio a ingestão diária das doses atingidas em ambiente hospitalar na fase de indução, e depois na dose de manutenção, sempre após a refeição, evitando o exercício físico vigoroso nas duas horas subsequentes. Todos os doentes dispõem de medicação de

emergência para tratamento de reação alérgica (incluindo dispositivo autoinjeter de adrenalina, anti-histamínico e corticosteroide orais e, se doente asmático, broncodilatador beta2-agonista de curta ação inalado) (13,34,64,65). Em todos os doentes devem ser mantidas as suas terapêuticas de prevenção diária, incluindo terapêutica com anti-histamínico oral, e de agudização para as patologias alérgicas coexistentes.

No estudo de Morais-Almeida e colaboradores (34) foram incluídas 10 crianças, entre os 4 e os 16 anos (média etária de 10,9 anos), com APLV IgE-mediada persistente e grave, com clínica anterior de anafilaxia e manifestações alérgicas no último ano (por ingestão de leite como alérgeno oculto, ou por realização de prova de provocação oral). Neste estudo, todas as crianças alcan-

çaram a dose-alvo de 200mL, permitindo uma dieta sem restrições relativamente às PLV. Registaram-se, durante a fase de indução, reações alérgicas ligeiras a moderadas em 80% das crianças, resolvidas com terapêutica oral (anti-histamínicos e/ou corticosteroides) e reações de anafilaxia em 20% (um caso após exercício físico, dependente da ingestão de leite de vaca, e um caso por ingestão acidental de leite de vaca).

No estudo de Costa e colaboradores (50), foram incluídos 10 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 22 anos (média etária de 16,8 anos) com APLV IgE-mediada persistente e grave, com manifestações alérgicas nos últimos três meses (por exposição acidental ou em prova de provocação oral). Todos os doentes conseguiram cumprir a fase rápida (5 dias) do protocolo: cinco doentes atingiram os 200mL de leite de vaca, um alcançou 100mL, dois 45mL, um 40mL e um 10mL. Após seis meses, 70% dos doentes obtiveram a dessensibilização total, tendo alcançado a dose-alvo de 200mL por dia, permitindo uma dieta sem restrições relativamente às PLV.

No estudo prospetivo de Mota e colaboradores (38), incluindo 42 doentes submetidos a imunoterapia com leite, com um tempo de seguimento de até 8 anos, a utilização do protocolo de Morais-Almeida e colaboradores (34) confirmou-se eficaz e segura. A dessensibilização total foi obtida em 92% dos doentes, e durante a fase de manutenção registaram-se reações alérgicas em 45% dos casos, maioritariamente associadas a dois cofatores, exercício físico e infeções (respiratórias e gastrointestinais). Neste estudo, foram identificados como fatores de risco para a ocorrência de reações alérgicas na fase de manutenção a existência de história prévia de anafilaxia e a coexistência de asma.

No estudo prospetivo de Gaspar e colaboradores (40), incluindo 33 doentes submetidos a imunoterapia com leite, com um tempo de seguimento de até 15 anos, a utilização do protocolo de Morais-Almeida e colaboradores (34) confirmou-se igualmente eficaz e segura. A dessensibilização total foi obtida em 94% dos doentes, e

durante a fase de manutenção registaram-se reações alérgicas em 77% dos doentes, com destaque para a ocorrência de anafilaxia em sete doentes, com um total de 11 episódios de anafilaxia durante a fase de manutenção, incluindo cinco episódios induzidos pelo exercício físico e quatro associados a ingestão acidental de proteínas do leite de cabra e de ovelha (três deles, em contexto de ingestão de queijo).

## COFATORES E RECOMENDAÇÕES

Durante a realização da imunoterapia com leite de vaca, vários cofatores podem aumentar a permeabilidade intestinal, relacionando-se com a ocorrência de reações adversas inesperadas e potencialmente graves para doses previamente bem toleradas (13,66). Estas reações, possíveis de ocorrer em qualquer fase do tratamento, têm sido mais frequentemente reportadas na fase de indução e no início da fase de manutenção, bem como sempre que ocorre um aumento da dose diária do leite.

O cofator mais descrito e caracterizado na imunoterapia oral com leite é o exercício físico (13,38,42,67,68). A realização de esforço físico pode estar relacionada com a ocorrência de quadros de urticária ou mesmo de anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de PLV; por este motivo, deverá ser sempre recomendado a todos os doentes que seja respeitado um intervalo mínimo de duas horas entre a exposição ao leite e a prática de exercício físico vigoroso. Alguns consensos aconselham períodos mais prolongados, nomeadamente até três horas (13,26) e mesmo até quatro horas (3). 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.

Outros cofatores têm sido descritos na imunoterapia com leite de vaca, entre os quais o jejum, a febre, a existência de infeção aguda concomitante (particularmente infeções virais respiratórias ou gastrintestinais), a toma

**Tabela 5.** Recomendações durante a imunoterapia oral com leite de vaca para prevenir reações adversas relacionadas com cofatores (3,13,26,27,66)

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

AINE: anti-inflamatórios não esteroides

de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, o stresse emocional, o cataménio, a ingestão de álcool (importante nos adolescentes) e a maior exposição a aeroalergénios a que o doente está sensibilizado (principalmente em época polínica) (3,13,26,27,66).

As recomendações mais importantes que devem ser respeitadas para prevenir reações adversas durante a imunoterapia oral com leite estão enumeradas na Tabela 5 (3,13,26,27,66). A comunicação adequada entre o médico e o doente e seus familiares, 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, permite minimizar a ocorrência de reações adversas (23).

### **SEGUIMENTO: DA AVALIAÇÃO INICIAL À FASE DE MANUTENÇÃO**

A imunoterapia oral com leite implica um seguimento de longa duração na fase de manutenção, com necessidade de assegurar a ingestão diária da dose do leite de vaca (40,42,58,66). A maioria dos doentes necessita de manter a exposição diária às PLV para assegurar a des-

sensibilização. Deve-se alertar que o estado de tolerância permanente pode não ser alcançado, existindo um estado de dessensibilização dependente da ingestão regular do leite (58,66), pelo que o doente e os seus cuidadores têm de ser continuamente motivados para a adesão ao tratamento. Na fase de manutenção, a opção de transitar para derivados do leite (como o iogurte) ou outros produtos alimentares comerciais com quantidades equivalentes de PLV (cerca de 6,4g por dia), que podem ser mais agradáveis em termos do paladar para o doente, tem-se revelado uma forma eficaz de assegurar a adesão ao tratamento (58). Doses menos frequentes, ou seja, não diárias, ou diminuídas, ou seja, inferiores à dose-alvo, podem fornecer benefícios práticos ao doente para assegurar a adesão na fase de manutenção, mas podem afetar a dessensibilização (58).

O objetivo da imunoterapia com leite de vaca é permitir uma dieta livre, sem restrições de PLV. No entanto, no início da fase de manutenção é importante alertar que o consumo de alimentos contendo PLV deve ser efetuado respeitando um intervalo mínimo de duas horas com a dose de manutenção estabelecida do leite (66).

Em relação aos derivados do leite, convém alertar para o problema do queijo, não só pela elevada concen-

tração proteica, como pela possibilidade de ter na sua composição proteínas do leite de outras espécies de mamíferos (particularmente cabra e ovelha), às quais o doente submetido a imunoterapia com leite de vaca pode reagir (13,25,40). A dieta livre para as PLV deve manter a evicção de proteínas do leite de cabra, ovelha e búfala até ser confirmada a tolerância a estas proteínas.

Em doentes sensibilizados às proteínas do leite de outras espécies de mamíferos, no final do protocolo a tolerância deve ser avaliada por testes cutâneos por picada e se necessária prova de provocação oral, antes da introdução na dieta, exceto no caso de ser conhecida a tolerância a esses leites antes da imunoterapia ao leite de vaca (13).

A existência de fatores de risco, como asma, dermatite atópica ou rinite mal controladas, podem influenciar negativamente a tolerância durante o protocolo (3,13,27), motivos pelos quais não só durante a fase de indução, como também na fase de manutenção, o doente deve manter a terapêutica preventiva indicada no controlo de patologias coexistentes, incluindo terapêutica com anti-histamínico oral.

De igual modo, a possibilidade de ocorrência de reações não esperadas, nomeadamente associadas a cofatores, justifica que os doentes continuem a ser portadores do dispositivo autoinjeter de adrenalina, mesmo após a conclusão da fase de indução. É importante a atualização constante do plano de emergência, nomeadamente de acordo com o peso da criança, e a revisão do treino do dispositivo autoinjeter de adrenalina (11,64,65).

Os doentes e cuidadores devem ser informados sobre a importância dos cofatores, de forma a minimizar a ocorrência de reações alérgicas na fase de manutenção do protocolo (Tabela 5). A família deve escolher, de forma cuidadosa, a hora preferida para a toma da dose diária do leite, que tem de ser supervisionada pelos cuidadores, assegurando nunca ser dada em jejum e evitando o exercício físico nas duas horas seguintes.

Estudos de imunoterapia com leite têm demonstrado uma diminuição progressiva da reatividade cutânea

(dimensão da pápula no teste cutâneo por picada) e dos valores de IgE específica sérica para o leite de vaca e a caseína, em comparação com os níveis basais (30,38,40-42,48,50,52,58,66). Alguns estudos prospetivos demonstraram que os testes cutâneos ficaram negativos com a imunoterapia oral com leite (30,40,41,66). Em paralelo, ocorre um aumento gradual dos valores de IgG4 específica sérica para o leite de vaca e a caseína (31,32,40,42,48,50,58,66), sendo estes dados indicativos de uma dessensibilização bem-sucedida.

Assim, no âmbito do protocolo da imunoterapia com leite, deve constar a avaliação seriada através da realização de **testes cutâneos por picada e IgE específicas séricas para o leite de vaca e as PLV** (caseína, alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina), nos seguintes tempos:

- avaliação basal,
- avaliação no final da fase de indução,
- avaliação na fase de manutenção, a cada seis meses no primeiro ano e depois a cada 12 meses (66).

Deve também ser efetuada a avaliação por **testes cutâneos por picada e IgE específicas séricas para o leite de cabra e o leite de ovelha** (13,25) (não existindo extrato comercial, o teste cutâneo é feito com o alimento em natureza). Esta avaliação pode ser dispensada no início do protocolo, mas é imprescindível no final, para avaliar a tolerância a estas proteínas.

Se disponíveis, deve ser também incluída a avaliação das **IgG4 específicas séricas para o leite de vaca e a caseína**, com o intuito de efetuar o estudo comparativo com a avaliação basal.

Em caso de doentes com refluxo gastroesofágico conhecido ou em caso de sintomas digestivos recorrentes, a realização de **endoscopia digestiva alta** com biópsias esofágicas com contagem de eosinófilos é imprescindível antes de iniciar o protocolo, para exclusão de esofagite eosinofílica que é uma contraindicação absoluta para a realização de imunoterapia oral com leite. Por outro lado,

a evidência do desenvolvimento de esofagite eosinofílica em alguns doentes submetidos a imunoterapia oral com leite (69-72) enfatiza a importância de alertar os doentes a cumprir este tratamento para o possível aparecimento de sintomas de disfunção esofágica sugestivos do desenvolvimento desta doença (73-75).

O seguimento do doente submetido a imunoterapia com leite deve ser mantido até perda da sensibilização alérgica documentada por testes cutâneos por picada negativos e IgE específicas negativas, ou até aquisição do estado de tolerância permanente, confirmado por período de evicção do alimento de cerca de quatro semanas, seguido de prova de provocação oral negativa (66), o que não é habitualmente realizado na vida real no seguimento destas crianças, pela possibilidade de pôr em risco o estado de dessensibilização adquirido com o procedimento.

## CONCLUSÕES

A imunoterapia oral, ou sublingual-oral, na APLV IgE-mediada persistente tem-se revelado uma estratégia terapêutica eficaz e segura, apesar da frequência de reações alérgicas associadas. A imunoterapia com leite é o único tratamento com capacidade de modificar a história natural da doença, que confere proteção contra a ingestão inadvertida de PLV, especialmente na forma de alérgico oculto, o que permite uma melhoria da qualidade de vida, reduzindo o risco de vida e o impacto psicossocial negativo da APLV no doente e na família.

A APLV é a principal causa de alergia alimentar na criança, e no nosso país é a principal causa de anafilaxia e de recorrência de anafilaxia em idade pediátrica. A acrescentar, os quadros de APLV são cada vez mais persistentes, com vários casos a manter a alergia durante a segunda década de vida. Neste sentido, nos últimos anos têm-se multiplicado as publicações sobre imunoterapia oral com leite, existindo estudos que confirmam elevadas taxas de sucesso, bem como a persistência do efeito após

vários anos de tratamento, apesar de geralmente dependente da exposição mantida às PLV. A maioria dos doentes necessita de cumprir a ingestão diária da dose de manutenção para manter a dessensibilização, que de forma consensual se considera os 200mL de leite, ou o equivalente de PLV em derivados do leite ou outros produtos alimentares comerciais.

A ocorrência de reações adversas é mais frequente nas ocasiões em que é realizado aumento de dose, na fase de indução, mas também pode acontecer na fase de manutenção após a ingestão de doses previamente toleradas. A possibilidade de ocorrência de reações graves em ambulatório é uma realidade, mas o contacto permanente com a equipa médica tem permitido minimizar estas situações com o acompanhamento próximo e a gestão rápida e eficaz destes episódios. É importante o doente e a família conhecerem os principais cofatores e respeitarem as respetivas recomendações.

As crianças que mais beneficiam da imunoterapia com leite são aquelas com doença mais grave (história prévia de anafilaxia ou maior impacto da doença) e risco mais elevado de anafilaxia e de persistência da doença (valores mais elevados de IgE específica para leite e para caseína), precisamente as crianças que têm maior risco de reações adversas sistémicas no decurso da imunoterapia oral com leite.

Por todos estes motivos, o recurso a este tipo de intervenção terapêutica deve ser ponderado caso a caso. A tomada de decisão deve ser partilhada entre a família (e o doente, quando aplicável) e o médico. A imunoterapia com leite deve ser realizada por especialistas experientes, em condições adequadas e reservada a centros diferenciados de Imunoalergologia. O protocolo escolhido deve ser capaz de ser adaptado ao doente em específico. O pilar para o sucesso da imunoterapia com leite assenta na otimização da relação médico-doente/família, com equipa médica com disponibilidade permanente e capacidade de resposta rápida, e doente e cuidadores bem informados e motivados para a adesão ao tratamento.

## Agradecimentos

Aos Drs. 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

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Susana Piedade  0009-0003-1990-5387

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

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](mailto:angela.gaspar@sapo.pt)

## REFERÊNCIAS

1. 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.
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):2736-46.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gaspar A, Lozoya C, Carrapatoso I, Prates S, Piedade S, Reis-Ferreira A. Capítulo I: Da epidemiologia ao tratamento da alergia alimentar. Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2024;32(4):187-94. doi: 10.32932/rpia.2024.12.148.
12. 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.
13. 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.
14. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational

- cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.060.
15. 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.
  16. 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.
  17. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(8):1127-34. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x.
  18. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):387-91. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.032.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Baseggio Conrado A, Patel N, Turner PJ. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(6):1515-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.048.
  22. Fiocchi A, Bognanni A, Brožek J, Ebisawa M, Schünemann H; WAO DRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) Guidelines update – I – Plan and definitions. *World Allergy Organ J* 2022;15(1):100609. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100609.
  23. Gaspar A, Prates S, Piedade S, Carrapatoso I, Reis-Ferreira A. Capítulo II: Princípios básicos da imunoterapia oral com alimentos. Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar. *Rev Port Imunoalergologia* 2024;32(4):195-208. doi: 10.32932/rpia.2024.12.149.
  24. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999;29(7):997-1004. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00563.x.
  25. Benito-García F, Couto S, Gaspar A, Piedade S, Morais-Almeida M. Anafilaxia a proteínas do leite de cabra após indução de tolerância oral específica ao leite de vaca. *Rev Port Imunoalergologia* 2019; 27(2): 151-5. doi:10.32932/rpia.2019.07.012.
  26. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvarado-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.
  27. 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.
  28. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54(8):894-5. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00228.x.
  29. 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.
  30. 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.
  31. Skripak 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.
  32. 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.
  33. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1297-304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03749.x.
  34. 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.
  35. Salmivesi S, Korppi M, Mäkelä MJ, Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2012; 102(2):172-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02815.x.
  36. Lee JH, Kim WS, Kim H, Hahn YS. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(6):523-8. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.001.
  37. Santos N, Gaspar A, Borrego LM, Morais-Almeida M. Successful oral tolerance induction to cow's milk in a child with allergy to extensively hydrolysed formula. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(2):216-8. doi: 10.1016/j.aller.2013.11.005.
  38. Mota I, Piedade S, Gaspar A, Benito-García 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.
  39. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe

- milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(4):1383-91.e17. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.023.
40. Gaspar A, Piedade S, Monteiro-Marques C, Mota I, Borrego LM. Cow's milk oral immunotherapy in real life: up to 15-year follow-up study. (*in press*).
41. 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):412-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00670.x.
42. 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.
43. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):234-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832b88e7.
44. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, Michelet M, Chabbert-Broue A, Didier A. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(4):364-70. doi: 10.1111/pai.13216.
45. 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.
46. Nagakura KI, Sato S, Miura Y, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, et al. A randomized trial of oral immunotherapy for pediatric cow's milk-induced anaphylaxis: Heated vs unheated milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(1):161-9. doi: 10.1111/pai.13352.
47. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):343-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.029.
48. Costa AC, Duarte FC, Silva PM, Caiado J, Pedro, E Bento ML, et al. Indução de tolerância oral específica em jovens/adultos com alergia persistente grave ao leite de vaca. *Rev Port Imunoalergologia* 2011; 19 (Supl 1):56.
49. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):448-55.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023.
50. Costa AC, Duarte F, Pedro E, Pereira Santos MC, Pereira-Barbosa M. Eficácia y seguridad de inmunoterapia oral de leche en un grupo de pacientes portugueses con alergia severa persistente a leche de vaca - evaluación clínica e inmunológica. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(Suppl 2):144.
51. De Schryver S, Mazer B, Clarke AE, St Pierre Y, Lejtenyi D, Langlois A, et al. Adverse events in oral immunotherapy for the desensitization of cow's milk allergy in children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1912-9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.007.
52. Maeda M, Imai T, Ishikawa R, Nakamura T, Kamiya T, Kimura A, et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int* 2021;70(2):223-8. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.011.
53. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):418-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.002.
54. 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.
55. de Silva D, Rodríguez Del Río P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Węgrzyn A, et al; GA<sup>2</sup>LEN 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.
56. Tang L, Yu Y, Pu X, Chen J. Oral immunotherapy for immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in children: A systematic review and meta analysis. *Immun Inflamm Dis* 2022;10(10):e704. doi: 10.1002/iid3.704.
57. 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/ctt2.12268.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Okada Y, Ogura K, Ebisawa M. A single-center, case-control study of low-dose-induction oral immunotherapy with cow's milk. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168(2):131-7. doi: 10.1159/000442157.
62. Miura Y, Nagakura KI, Nishino M, Takei M, Takahashi K, Asaumi T, et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunother-

- apy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(4):734-41. doi: 10.1111/pai.13442.
63. 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.
64. Leão L, Santos N, Gaspar A. Anafilaxia: Diagnóstico e tratamento. *Acta Med Port* 2018;31(2):134-5. doi: 10.20344/amp.10271.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.anai.2014.08.004.
70. 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):531-6. doi: 10.1016/j.aller.2016.05.002.
71. Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(3):237-40.e4. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.016.
72. 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.
73. Piedade S, Gaspar A. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17(3):215-24.
74. Couto M, Rodrigues S, Piedade S, Gaspar A, Morais-Almeida M, Macedo G. Esofagite eosinofílica. *Acta Med Port* 2011;24(Suppl 4):949-60.
75. 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.