

Capítulo V: Imunoterapia oral ao ovo

Normas de orientação em imunoterapia oral na alergia alimentar

Chapter V: Oral immunotherapy to egg

Guidelines of oral immunotherapy for food allergy

Data de receção / Received in: 21/12/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/04/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (3): 135-153

Susana Piedade¹ , Graça Sampaio² , Ângela Gaspar¹ , Sara Prates³ , Isabel Carrapatoso⁴ , Ana Reis-Ferreira⁵ , pelo Grupo de Interesse de “Alergia Alimentar” da SPAIC

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

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ 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 quinto capítulo das normas, dedicado à imunoterapia oral ao ovo, com vista a desenvolver um guia clínico baseado na evidência científica disponível e nas opiniões de consenso de um grupo de especialistas com experiência nesta área específica. Neste sentido, os autores efetuam uma revisão sobre os alérgenos do ovo, as manifestações clínicas e a evidência atual dos esquemas de imunoterapia oral publicados, pretendendo comentar e discutir os protocolos existentes. Uma imunoterapia oral bem-sucedida permitirá modificar a qualidade de vida dos doentes com alergia alimentar ao ovo.

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

© 2026 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.2026.06.187>

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 fifth chapter of the guidelines, dedicated to oral immunotherapy with egg, to develop a clinical guide based on the available scientific evidence and the consensus opinion of a group of experts in this specific area. The authors provide an updated review of egg allergens, clinical manifestations, and current evidence on published oral immunotherapy regimens, aiming to comment on and discuss existing protocols. Successful oral immunotherapy will improve the quality of life of patients with egg allergy.

Keywords: Egg allergy, desensitization, food allergy, guidelines, oral immunotherapy, tolerance.

© 2026 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

Alergia ao ovo de galinha é a segunda causa mais frequente de alergia alimentar na criança, em Portugal e na restante Europa (1,2). O ovo é um alimento habitualmente introduzido durante o primeiro ano de vida, de elevado consumo no seio familiar e de elevado teor proteico, fatores que contribuem para que seja um dos alimentos que mais causam alergia nos primeiros anos de vida.

As crianças com dermatite atópica apresentam maior risco de alergia ao ovo. A exposição inicial às proteínas do ovo, que geralmente ocorre por via cutânea (baixas doses e de frequência irregular), parece favorecer a sensibilização ao ovo. Por outro lado, a exposição precoce por via oral, com doses mais elevadas ingeridas regularmente, parece prevenir o desenvolvimento da alergia ao ovo. De acordo com as recentes orientações clínicas internacionais, a introdução precoce do ovo, entre os 4 e 6 meses de idade, na forma de ovo bem cozido ou ovo *baked* (cozinhado com exposição a elevadas temperaturas [180 °C] e por um período extenso [cerca de 30 minutos] em matriz de trigo), e dada regularmente, pode ser a melhor forma de

prevenir a sensibilização e a alergia ao ovo. Nas crianças com evidência de sensibilização alérgica, não deve ser atrasada a introdução precoce do alimento por poder favorecer a tolerância e impedir a evolução para a alergia. Por outro lado, não é recomendada a introdução precoce de ovo cru ou mal cozinhado, por parecer estar associada a um maior risco de sensibilização e alergia (3-6).

ALERGÉNIOS DO OVO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A alergia ao ovo é uma reação adversa de base imunológica, desencadeada pela ingestão ou pelo contacto com o ovo. As formas mediadas por imunoglobulina E (IgE) correspondem a reações de hipersensibilidade imediata do tipo I, enquanto as não mediadas por IgE podem enquadrar-se nas reações de hipersensibilidade do tipo IVb (mediadas por células Th2) ou do tipo V (epitelial), segundo a nova nomenclatura das doenças alérgicas e das reações de hipersensibilidade (7).

A maioria das reações alérgicas ao ovo é mediada pela IgE. Os sintomas surgem, habitualmente, nos primeiros

30 minutos a 2 horas após a exposição e manifestam-se predominantemente a nível cutâneo (até 90% dos casos), sob a forma de urticária e angioedema, seguindo-se o envolvimento do sistema digestivo (até 60%), com vômitos, dor abdominal e diarreia, e do sistema respiratório (até 40%), com dispneia, pieira e rinoconjuntivite (8). A alergia ao ovo é uma das causas mais frequentes de anafilaxia na criança (9,10). A sensibilização mediada por IgE pode ser detetada por testes cutâneos por picada (TCP) ou doseamento de IgE específicas séricas para clara ou gema de ovo e/ou proteínas do ovo (11).

As reações alérgicas não IgE-mediadas são menos frequentes e caracterizam-se, geralmente, por um início tardio dos sintomas, frequentemente mais de 2 horas após a ingestão do ovo, com predomínio de manifestações digestivas, nomeadamente quadros de enterocolite ou de enteropatia induzida pelas proteínas do ovo (8). Nestes casos, os testes cutâneos e o doseamento sérico de IgE específicas não apresentam utilidade diagnóstica. Atendendo a que a alergia não IgE-mediada não constitui indicação para imunoterapia com ovo (12), não será mais abordada neste capítulo.

Geralmente, a alergia ao ovo coincide com a introdução do ovo na dieta, normalmente a partir dos 6 meses de idade, após as primeiras ingestas, mas pode ocorrer na primeira ingestão, o que indica sensibilização prévia.

Há crianças que podem estar sensibilizadas sem nunca terem ingerido ovo. A gema costuma ser introduzida primeiro e geralmente é bem tolerada, os sintomas aparecem mais frequentemente quando a clara é introduzida. Muitas crianças toleram o ovo *baked* e a clara de ovo bem cozida, e só apresentam sintomas quando é introduzido o ovo mal cozinhado (omelete, ovo mexido) ou o ovo cru (ex.: gelados, mousses ou outras sobremesas, maionese).

A compreensão das razões da tolerância ao ovo *baked* e cozido por algumas crianças alérgicas implica o conhecimento sobre os alérgenos do ovo e as alterações que o calor e a digestão podem causar na estrutura das suas proteínas, com um impacto significativo na sensibilização e na reatividade alérgica ao alimento.

Os principais alérgenos do ovo de galinha estão na clara do ovo, constituída maioritariamente por água e contém 11% de proteínas de 40 tipos diferentes. As proteínas da clara do ovo, mais abundantes, identificadas como principais alérgenos, são: a ovomucoide (OVM) (Gal d 1, aproximadamente 11%), a ovalbumina (OVA) (Gal d 2, aproximadamente 54%), a ovotransferrina (Gal d 3, aproximadamente 12%) e a lisozima (Gal d 4, aproximadamente 3,5%). Foram também identificados dois alérgenos clinicamente importantes na gema do ovo, a seroalbumina α -livetina (Gal d 5) e a lipoproteína YGP42 (Gal d 6). Os alérgenos do ovo encontram-se sumariados na Tabela I (13,14).

Tabela I. Alérgenos do ovo (13,14)

Alergénio	Nome	Local	PM (kDa)	Estabilidade ao calor	Estabilidade à digestão
Gad d 1	Ovomucoide	Clara ovo	28	Sim	Moderada, sensível à pepsina mas os epitopos permanecem após a digestão
Gad d 2	Ovalbumina	Clara ovo	44	Não	Sim, na forma nativa Não, na forma cozida
Gad d 3	Ovotransferrina	Clara ovo	78	Não	Não
Gad d 4	Lisozima	Clara ovo	14	Moderada	Sim
Gad d 5	α -livetina	Gema ovo	69	Não	Não
Gad d 6	YGP42	Gema ovo	35	Sim	Não

PM: peso molecular

São vários os tipos de tratamento térmico que podem ser aplicados ao ovo na confeção de diferentes produtos alimentares: a pasteurização do ovo líquido (exposição a 58-65,5°C de 2 a 5 minutos), a fervura (ovo *boiled*, cozido em água a 100°C de 5 a 30 minutos), o ovo mexido (na frigideira, de 4 a 6 minutos) e o ovo *baked*. O ovo *baked* é caracterizado por um método de cozedura que utiliza o calor seco prolongado, num forno, a elevadas temperaturas (180°C) e por um período extenso (cerca de 30 minutos), na presença de uma matriz de trigo (por exemplo, em queques ou biscoitos). O desdobramento e a desnaturação progressiva das proteínas do ovo e sua glicação após a cozedura depende do tempo e temperatura de aquecimento, das características das proteínas da clara e de fatores ambientais (por exemplo, o pH e a presença de outras fontes de proteína, como o glúten do trigo) (1,13,15-18).

A OVM e a OVA são os alérgenos imunodominantes aos quais estão sensibilizados a maioria dos doentes. A reatividade IgE ocorre em relação a epitopos lineares e a epitopos conformacionais. A cozedura do ovo pode modificar os epitopos imunorreativos e também facilitar a digestão das proteínas (13,16).

A OVA é termolábil: desnatura-se a 70 °C, pelo que o calor pode destruir os epitopos conformacionais ou mascarar os epitopos lineares devido à agregação ou à glicação da proteína, o que pode diminuir a acessibilidade da IgE ao epitopo. No entanto, alguns epitopos lineares da OVA podem persistir após a cozedura, e alguns doentes podem manter a reatividade mesmo com o ovo bem cozido. A OVA nativa apresenta alta resistência à digestão gástrica, enquanto a OVA cozida é facilmente digerida. Por outro lado, a glicação da OVA reduz a sua digestão gástrica.

A OVM, por ser termorresistente, só desnatura com cozedura prolongada a temperaturas superiores a 90 °C (por exemplo, fervura durante mais de 30 minutos). O calor tem um impacto limitado nos epitopos conformacionais e lineares da OVM, pelo que muitos epitopos permanecem acessíveis à IgE e a OVM mantém a alerge-

nidade. Para alguns doentes, a reatividade da IgE persiste mesmo após a glicação, sugerindo a formação de novos epitopos. A alergenidade da OVM é reduzida quando o ovo é cozido no forno misturado com a farinha de trigo (ovo *baked*), devido à formação de complexos de alto peso molecular com o glúten, mas também depende do tempo de confeção, que deve ser prolongado a 30 minutos a 180°C (13,15,16).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA ALERGIA AO OVO

O diagnóstico da alergia IgE-mediada ao ovo baseia-se numa história clínica sugestiva, na demonstração de sensibilização por anticorpos IgE específicos — através de TCP com extratos alérgenos de clara, gema, OVA e OVM, de testes cutâneos por picada-picada com clara de ovo (alimento em natureza), quando indicado, de doseamento sérico de IgE específica (sIgE) para clara, gema, OVA e OVM e de teste de ativação dos basófilos (TAB), quando disponível — que sustentam o diagnóstico e identificam o mecanismo imunológico, e na prova de provocação oral (PPO), realizada em ambiente hospitalar, que permite a confirmação diagnóstica (11).

Têm sido estudados valores de resultados de TCP e de sIgE que possam ser usados para discriminar as crianças que têm alta probabilidade de ter alergia ao ovo e, assim, evitar a realização de prova de provocação diagnóstica. Numa revisão sistemática publicada em 2015, em crianças menores de 2 anos, a alergia ao ovo cru é muito provável se houver um TCP com clara (extrato) ≥ 4 mm, ou se os níveis de sIgE para clara forem $\geq 1,7$ kU/L; e em crianças com mais de 2 anos, se o TCP com clara (extrato) ≥ 10 mm, ou se a sIgE para clara $\geq 7,3$ kU/L (19).

As crianças que toleram ovo *baked* ou ovo cozido e que reagem apenas ao ovo cru apresentam, em geral, níveis baixos a moderados de sIgE para clara de ovo (0,35–<6 kU/L), níveis baixos de sIgE para ovomucoide (Gal d I) (0,35–<1 kU/L) e níveis baixos a moderados de

slgE para ovalbumina (Gal d 2) (0,35–<5 kU/L). Em contraste, as crianças com alergia persistente a todas as formas de ovo apresentam níveis mais elevados de slgE para clara de ovo (≥ 6 kU/L), ovomucoide (Gal d 1) (≥ 4 kU/L) e ovalbumina (Gal d 2) (≥ 5 kU/L). A IgE para Gal d 1 é o melhor preditor de alergia persistente, incluindo ao ovo cozido. A IgE para Gal d 2 associa-se a reatividade a ovo cru ou mal cozinhado por ser termolábil. Geralmente, valores elevados (p. ex.: >10 kU/L) associam-se a maior probabilidade de persistência. A interpretação dos níveis séricos de slgE para os principais alérgenos do ovo encontra-se sintetizada na Tabela 2 (14).

Tem sido explorado o interesse em avaliar a razão entre slgE e IgE total (slgE/tIgE) em comparação com a avaliação isolada de slgE na abordagem da alergia alimentar em crianças. Num estudo recente, verificou-se que a razão slgE/tIgE apresenta valor preditivo superior ao da slgE isolada na identificação da reatividade clínica à clara de ovo, constituindo um marcador laboratorial adicional relevante, embora a sua aplicabilidade possa variar consoante o alérgeno e a população em causa (20).

Num estudo clínico randomizado controlado publicado em 2023, incluindo 150 crianças submetidas à prova de provocação com ovo *baked* (21), os autores concluíram que o TAB com clara de ovo e a IgE específica são os testes com melhor valor preditivo para o diag-

nóstico de alergia ao ovo e que o resultado do TAB poderá indicar as crianças que podem introduzir com segurança o ovo *baked*. No entanto, o TAB é um teste dispendioso e, atualmente, pouco acessível na nossa prática clínica.

Na história inicial, é determinante questionar a forma de ovo e a quantidade com que ocorreu a reação, uma vez que essa informação deverá ser o ponto de partida para a definição da melhor estratégia de abordagem diagnóstica e terapêutica, que deverá ser personalizada.

O tratamento da alergia ao ovo baseia-se em evitar a ingestão de proteínas de ovo. É difícil manter uma dieta rigorosa, e os acidentes são relativamente frequentes e podem provocar reações graves. É fundamental ensinar a identificar e tratar as reações alérgicas decorrentes da exposição accidental ao ovo (2).

Apesar do bom prognóstico, no que respeita à aquisição de tolerância às proteínas do ovo, até 15-20% das crianças continuam alérgicas na idade escolar e expostas ao risco de ingestão accidental do alimento, com consequente reação alérgica muitas vezes grave (8). Estão descritos alguns fatores relacionados com a persistência da alergia ao ovo, entre os quais se destacam níveis iniciais elevados de slgE para clara de ovo (principalmente OVM), presença de dermatite atópica ou de outras alergias alimentares (22-24).

Tabela 2. Interpretação dos níveis de IgE específica para os principais alérgenos do ovo (14)

Perfil clínico	slgE Clara de ovo (kU/L)	slgE Gal d 1 (OVM) (kU/L)	slgE Gal d 2 (OVA) (kU/L)	Probabilidade de reação alérgica ao ovo
Sensibilização assintomática / / tolerância clínica	0,35 – 2	0,35 – 1	0,35 – 2	Baixa (provável tolerância ou reação ligeira a ovo cru)
Risco moderado de reatividade a ovo cru ou mal cozinhado	2 – 6	1 – 4	2 – 5	Média (reação provável a ovo cru ou mal cozinhado; tolerância frequente a ovo <i>baked</i>)
Alergia persistente a todas as formas de ovo	≥ 6	≥ 4	≥ 5	Alta (reação provável a todas as formas de ovo)

Os valores na tabela representam intervalos clinicamente validados de IgE específica sérica (slgE) para alergia ao ovo na criança, alinhados aos princípios do *EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0* (14). Os valores refletem uma síntese da evidência proveniente de múltiplos estudos sobre slgE para clara de ovo e seus componentes moleculares (Gad d 1 e Gad d 2). Estes intervalos são meramente orientadores e devem ser interpretados no contexto clínico individual, não constituindo limites absolutos.

Com o passar dos anos, a dieta de evicção é mais difícil de manter e pode reduzir significativamente a qualidade de vida da criança e da sua família (2,8,25). A aquisição espontânea de tolerância deve ser avaliada em intervalos regulares, na ausência de reação acidental, considerando a evolução dos parâmetros imunológicos. Deve ser testada por PPO a tolerância ao ovo *baked*, ao ovo cozido e ao ovo cru, sequencialmente, da forma menos para a mais alergénica do alimento.

A imunoterapia oral (ITO) emerge como uma alternativa para doentes com alergia ao ovo mediada por IgE que não alcançaram espontaneamente tolerância (12,24). A ITO induz a dessensibilização, definida como um aumento do limiar da dose do alérgeno que desencadeia a reação alérgica, enquanto sob tratamento (ingestão regular de proteínas do ovo). Há dados limitados sobre a tolerância a longo prazo se não for mantida a dose de manutenção diária, referida como tolerância permanente (do inglês *sustained unresponsiveness*), que não é alcançada por todos os doentes (12). As taxas de eficácia descritas para a ITO ao ovo são muito variáveis, devido à heterogeneidade dos estudos e dos protocolos. No entanto, uma grande proporção de doentes tratados com ITO adquire tolerância em comparação com aqueles que seguem a dieta de evicção. As questões de segurança continuam a ser uma preocupação. As reações alérgicas são mais frequentes na fase de indução e são causa comum de desistência da ITO com ovo (12,17).

REVISÃO DE ESTUDOS DE IMUNOTERAPIA AO OVO

Em 2018, foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 10 estudos clínicos randomizados, comparando a ITO ou a sublingual, independentemente do protocolo adotado, com o placebo ou com a dieta de evicção, em crianças com alergia ao ovo. A evidência mostrou que o tratamento da alergia ao ovo através da ITO pode ajudar a maioria das crianças a tolerar uma

dose parcial de ovo (1 a 7,5 g), desde que continuem a consumir diariamente essa dose. As reações adversas foram frequentes durante o tratamento com ITO, mas geralmente ligeiras a moderadas. No entanto, 8% (21 das 249 crianças) tiveram uma reação grave. Os estudos não referiram informações sobre a qualidade de vida das crianças e das suas famílias durante o tratamento de ITO. Os autores concluíram que a ITO para a alergia ao ovo parece ser eficaz, mas há baixa confiança na relação entre benefícios e riscos, pois encontraram um pequeno número de estudos randomizados com poucos participantes e outros problemas metodológicos (26).

A *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Task Force* em imunoterapia com alérgenos na alergia alimentar IgE-mediada propõe que a ITO com ovo possa ser recomendada como opção de tratamento eficaz para aumentar a dose limiar de reação desde que mantida a exposição contínua ao alérgeno (dessensibilização) em crianças com alergia ao ovo persistente, pelos 4 a 5 anos de idade, mas não pode ser recomendada como opção de tratamento eficaz para obter a tolerância permanente, dado que muitos doentes perdem a tolerância após um período de ausência de exposição ao ovo (27). Não há evidência suficiente para recomendar a ITO como opção terapêutica em adultos com alergia ao ovo mediada por IgE. Na imunoterapia ao ovo a via oral apresenta melhor eficácia que a via sublingual, no entanto está associada a maior frequência de reações adversas, as quais podem ocorrer na fase de indução ou na fase de manutenção, mas a maioria não são graves. Para a ITO é aconselhável a utilização de alimentos nativos. A combinação da imunoterapia com produtos biológicos (como o omalizumab) pode aumentar a segurança da imunoterapia. Os dados relativos a uma maior eficácia, em comparação com a imunoterapia isolada, requerem confirmação adicional (27).

Em 2023 foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise, incluindo um elevado número de estudos clínicos randomizados controlados (RCT) e não randomizados controlados (CCT), sobre a eficácia e a segu-

Tabela 3. Correspondência em quantidade de proteína de ovo (29)

Alimento	Quantidade produto	Quantidade em proteína
Ovo completo	1 mg	0,125 mg
Clara do ovo	1 mg	0,105 mg
1 ovo médio completo	58 000 mg	7250 mg
1 clara, 70% de 1 ovo médio	40 600 mg	5075 mg

rança da imunoterapia e dos biológicos no tratamento da alergia alimentar IgE-mediada (28). A maioria dos estudos apresentou elevado risco de viés, havendo elevada heterogeneidade no desenho e nos resultados. Foi encontrada evidência com um nível de certeza moderado para a ITO na dessensibilização ao ovo em doentes com alergia IgE-mediada ao ovo entre os 4 e os 17 anos de idade. Não foram encontrados dados suficientes sobre a imunoterapia sublingual ou epicutânea com ovo. Em relação ao uso do omalizumab, isoladamente ou em combinação com a ITO, foi encontrada evidência com um nível de certeza moderado para alcançar a dessensibilização enquanto o tratamento se mantém, mas um nível de certeza reduzido para a manutenção da tolerância a longo prazo após a interrupção do tratamento. A maioria das reações adversas referidas foram ligeiras. Para a ITO, a reação adversa mais comum envolveu o sistema gastrointestinal. Não foram encontrados dados sobre reações adversas graves ou potencialmente fatais. Foi limitada a evidência de eficácia a longo prazo e impacto na qualidade de vida (28).

Outra EAACI Task Force realizou uma revisão sistemática, publicada em 2023 (29), para avaliar os *outcomes* de eficácia usados nos estudos de imunoterapia com alimentos (amendoim, leite, ovo). Foram analisados 21 estudos de imunoterapia com ovo, incluindo 17 RCT e 4 CCT. A maioria dos estudos incluiu crianças a partir dos 4 anos de idade; apenas um estudo incluiu adultos (30), e em apenas três estudos a média etária dos participantes era inferior a 4 anos (31-33). Todos os estudos se referem à imunoterapia por via oral; no entanto, foram

utilizadas múltiplas formas de ovo: clara de ovo crua pasteurizada (em pó) (34-40), clara de ovo crua pasteurizada (líquida) (41,42), ovo completo cru (líquido) (43,44), ovo completo (em pó) (31,45,46), ovo completo hidrolisado (33), ovo *baked* (47,48). Num dos estudos, não se explica a forma de ovo utilizada, se cozido ou cru (30). Nos estudos em que os autores não indicaram a quantidade de proteína de ovo nas doses utilizadas, para homogeneização dos dados a EAACI Task Force considerou as correspondências relativas ao ovo discriminadas na Tabela 3 (29).

A maioria dos estudos usou, na fase de indução, um protocolo lento (30,31,33-36,39,40,42-48). Em alguns dos protocolos, a fase de indução inicia-se com um dia de escalada de dose no hospital (34,35,42,45), com doses iniciais diluídas em água e aumento de dose a cada 30 minutos, em 8 a 12 passos. O doente mantém, em casa, a toma diária da última dose tolerada. Nas sessões seguintes da fase de indução, o aumento da dose é feito em um único passo, no hospital, semanalmente ou quinzenalmente, até alcançar a dose-alvo e iniciar a fase de manutenção. A fase de indução teve duração variável, de 2 meses (31) a 1 ano (48). Três estudos usaram um protocolo *rush* (37, 38, 49).

A medida de eficácia mais comumente usada nos estudos é a dessensibilização, definida como o aumento da dose limiar necessária para provocar a reação, que é avaliada por PPO no final da fase de indução. A maioria dos protocolos tem uma dose-alvo elevada (34-38, 42-45) equivalente a uma porção normal de ovo cozido ou cru para permitir uma dieta livre durante a fase de manuten-

ção da ITO. Os protocolos que têm uma dose-alvo baixa (47,48,50,51) pretendem proteger contra reações acidentais, mas implicam manter a evicção do ovo na fase de manutenção da ITO.

Alguns estudos avaliam a tolerância permanente (*sustained unresponsiveness*) como medida de eficácia (31,34-36,38,39). Após a fase de manutenção, que pode variar entre 3 meses (35) e 2 anos (34,39), segue-se um período de interrupção da ITO que varia de 2 (38) a 12 semanas (36), no final do qual é realizada uma PPO para avaliar se permanece a tolerância à mesma dose do alimento.

Novas estratégias têm sido estudadas, como o tratamento de avanço dietético (*Dietary Advancement Therapy* - DAT), que utiliza a “escada do ovo” (do inglês *egg ladder*), que tem sido usado como método de prevenção primária, secundária e terciária de alergia, particularmente na Irlanda, no Reino Unido e no Canadá. Esta estratégia pretende induzir a tolerância e considera as recomendações das atuais orientações para a introdução precoce de alimentos para prevenir a sensibilização e a alergia ao alimento: na prevenção primária, como um método de introdução do ovo nas crianças com elevado risco de atopia; na prevenção secundária, nas crianças já sensibilizadas para impedir a evolução para alergia; na prevenção terciária, nas crianças com alergia IgE-mediada ao ovo (imunoterapia com ovo *baked*). Este tratamento conta com a participação ativa da família, é realizado no domicílio e consiste numa dieta que aumenta gradualmente a exposição ao ovo, tanto em quantidade quanto em alergenidade. Começa pelas formas de ovo *baked* e chega ao ovo cru. Têm sido debatidas a eficácia, a segurança e quais são as crianças elegíveis para este tratamento. As orientações canadianas citam a anafilaxia como uma contraindicação, mas na Irlanda este tratamento é usado mais liberalmente (52-57). Num estudo irlandês, publicado em 2024, em que foi avaliado de forma retrospectiva o uso da *egg ladder* e da *milk ladder* em crianças com menos de 3 anos de idade com história de alergia IgE-mediada e de anafilaxia ao ovo (n=34) ou ao leite (n=36), verificaram que 85,2% e 77,8%, respetivamente, completaram a es-

cada com sucesso e que as reações alérgicas que ocorreram foram ligeiras; com base nesses resultados, concluíram que estas escadas são um tratamento seguro para induzir tolerância, incluindo nas crianças com história de anafilaxia (58). No entanto, esta conclusão não foi apoiada por uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2024 sobre a segurança e a eficácia da DAT em crianças com alergia IgE-mediada ao ovo ou ao leite; os autores concluíram que há evidência com um nível de certeza muito baixo a apoiar a segurança e a eficácia da DAT e que não podem concluir que a DAT acelera o desenvolvimento de tolerância (19). Os esforços de investigação futura devem procurar standardizar os protocolos e adotar medidas de resultado consistentes, de modo a permitir comparações mais robustas entre estudos. Esta necessidade crítica de rigor metodológico e de normalização é fundamental para o avanço da área (59).

Na Tabela 4, é efetuada uma revisão dos principais estudos de imunoterapia oral ao ovo publicados na literatura (32,34,36,37,39,40,44,46-48,51,60-62).

RECOMENDAÇÕES

Na ausência de protocolos normalizados para ITO ao ovo que cumpram os princípios já definidos da ITO na alergia alimentar (12,17,63), salientamos os aspetos a considerar e caracterizar na abordagem terapêutica ativa da alergia alimentar ao ovo, tendo em conta a complexidade individual destes casos.

Quem tem indicação para ITO ao ovo?

- Crianças com alergia IgE-mediada persistente ao ovo. A maioria das crianças alérgicas ao ovo desenvolve a tolerância espontaneamente, pelo que é sensato aguardar até aos 4 a 5 anos de idade. A ausência de um limite inferior de idade pode ser considerada em casos mais graves, quando a sIgE não desce nas sucessivas reavaliações, ou em crianças com reações anafiláticas, devido à menor pro-

babilidade de tolerância espontânea e ao maior risco de reações graves.

- Crianças e respetivas famílias / cuidadores que aceitem o tratamento e assinem o consentimento informado após previamente esclarecidos quanto a: procedimentos e protocolos adotados pela equipa médica; potenciais benefícios e riscos, resultados esperados, alternativas terapêuticas, estratégias práticas de redução de risco, dificuldades na adesão, motivos para descontinuação; e necessidade de manutenção do tratamento a longo prazo (64).
- Nos doentes com asma ou dermatite atópica, é necessário otimizar o tratamento e o controlo clínico destas doenças antes de iniciar a ITO.

Quais são as contraindicações para ITO ao ovo?

São contraindicações para a ITO ao ovo a alergia não IgE-mediada ao ovo e a esofagite eosinofílica.

Os doentes com refluxo gastroesofágico ou sintomas digestivos recorrentes devem ser referenciados à consulta de gastroenterologia para avaliação e exclusão de possíveis doenças eosinofílicas do aparelho digestivo.

Outras contraindicações são: asma não controlada, dermatite atópica grave não controlada, doença autoimune sistémica ativa, neoplasia maligna ativa, doença inflamatória intestinal, mastocitose, tratamento imunossupressor, doenças e/ou tratamentos que contraindicam o uso de adrenalina, dificuldade na compreensão dos riscos e benefícios do tratamento e fatores familiares e/ou sociais que complicam o tratamento a longo prazo.

Por quem e onde deve ser realizada a ITO ao ovo?

É um tratamento que só deve ser realizado por equipas médicas especializadas em imunoalergologia e em ITO, com treino e acesso imediato a tratamento de emergência para tratar reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave, e em hospitais onde o doente pode permanecer sob vigilância após a administração das doses na fase de indução.

Que avaliação deve ser realizada antes de iniciar a ITO ao ovo?

- Avaliar a gravidade das reações alérgicas, a quantidade e a forma de ovo que causou a reação.
- Avaliar a evolução dos dados imunológicos: realizar TCP com clara de ovo, gema de ovo, OVA, OVM, e determinar a IgE total e as sIgE para clara de ovo e proteínas da clara de ovo (OVA, OVM).
- Avaliar se a criança tolera o ovo *baked*, se sim, avaliar se tolera o ovo cozido, dado que há doentes que toleram o ovo *baked* e não toleram o ovo cozido (sem farinha de trigo).
- Caso não tenha havido exposição recente a estas formas de ovo e seja incerta a sua tolerância, há indicação para realizar PPO com ovo *baked* e/ou com ovo cozido antes de realizar PPO com ovo cru. Antes de definir o protocolo da ITO é preciso conhecer se o doente tolera o ovo *baked* e/ou o ovo cozido ou se reage a todas as formas de ovo, para definir o produto a usar na ITO. A PPO também permitirá conhecer a dose limiar que desencadeia uma reação alérgica, ajudando assim a definir a dose inicial da fase de indução de uma ITO.

Que produto deve ser usado na ITO ao ovo?

O ovo *baked* é menos alergénico do que o ovo cozido, que por sua vez é menos alergénico do que o ovo cru. Consequentemente, a forma como o alergénio é preparado influenciará o resultado da ITO.

Os alergénios do ovo responsáveis pela alergia IgE-mediada são encontrados na clara do ovo; por isso, a clara do ovo é a fonte de alergénio a ser usada, com ou sem gema.

O ovo desidratado e pasteurizado garante a segurança microbiológica, preserva e facilita o doseamento. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a sua equivalência ao ovo cru natural.

A clara de ovo desidratada ou o ovo completo desidratado (em pó, comercial) tem a vantagem da segurança microbiológica, mais precisão no doseamento

Tabela 4. Eficácia e segurança da imunoterapia oral com ovo: Revisão comparativa de estudos

Estudo	Tipo estudo	População (número e idade)	Protocolo e forma de ovo	Duração FI e FM
Toscano-Rivero (2025) (62)	R Ab C	6-18 A ITO - 10 GC - 10 OB não tolerantes Ø EoE	LDB COCPP	FI até 1 A FM 1 A
Ishikawa (2025) (51)	DC R C	4-8 A DCT fixa 8 Cr DIMB 8 Cr	LDB: DCT fixa <i>versus</i> DIMB (bolos cozidos a vapor baixo teor alergénico 1x/dia)	DCT fixa 48S DIMB FI 12S FM 36S PPO 24S
Sasamoto (2022) (61)	C Anafilaxia ao ovo	5-10 A ITO - 20 GC - 20	LDB 5 dias hospital seguintes domicílio OC em pó	FI NR FM ≥ 3 M < 3 A PPO aos 1, 2 e 3 A (após 2 sem de DEO)
Palosuo (2021) (40)	R Ab	6-17 A 50	COCPP (ITO)	FI 8 M FM 18 M
Kim (2020) (39)	R	3-16 A 50	COCPP (ITO) <i>versus</i> OB	2 A PPO aos 12 e 24 M
Sugiura (2020) (48)	C (excluídos doentes muito graves)	< 18 A (> 15kg) ITO - 104 GC - 29	LDB ITO (OC ou OB)	12-15 M
Takaoka (2019) (47)	DCCP	< 18 A Alergia grave ao ovo ITO - 19 P - 12	Bolachas com baixo teor alergénico > 6 dias/S	3-4 M

Dose-alvo	Taxa de dessensibilização	Tolerância sustentada	Reações adversas	Dados imunológicos	Notas principais
FM 300mg proteína de CO PPO 1 A > 1g / > 2g proteína de CO	ITO - 100% GC - 0%	NA	15,6% doses + Ligeiras ITO EoE - 1 Cr GC 30% RA acidentais	↓ TCP, IgE ↑ IgG4	ITO com dose manutenção baixa induz alterações clínicas e imunológicas significativas com < RA associadas
DCT (12,5mg - 500mg proteína ovo)	PPO 24S a 3Cr: - 2 DCT fixa: ↑ DCT - 1 DIMB ≡ DCT	NA	DCT fixa 75% - 6 Cr Anafilaxia 5Cr DIMB 12,5% - 1 Cr Anafilaxia 1Cr	24S ↓ IgE CO, OVM (DCT fixa e DIMB) ↑ IgG4 CO, OVM (DCT fixa)	Dose inicial muito baixa melhora segurança, reduz carga terapêutica e aumenta adesão terapêutica
1g proteína ovo	ITO Aos 3 A D 80% (16/20 Cr)	ITO 1 A – 20% 2 A – 35% 3 A – 55% GC 1 A – 20% 2 A – 0% 3 A – 5%	Hospital 72% doses 40,5% Cr Domicílio 16% doses RM - 0,9% RG - 0,04%	ITO ↓↓ IgE CO e OVM ↑↑ IgG4 CO e OVM GC ↓ IgE CO e OVM = IgG4 CO e OVM	ITO prolongada melhora imunidade e tolerância, mas reações graves podem ocorrer durante o tratamento
1g proteína (~1/3 CO)	8 M: D 44% DP 46% 18 M: D 72% DP 16%	NA	82% ++ GI Ø AG	IgE CO kU/L D / DP / F 21,6/197/246 IgE OVM kU/L D / DP / F 21,9/ 73,4/ 92,2 IgE OVA kU/L D / DP / F 8,8 /127/ 185	Sensibilização a múltiplos alérgenos do ovo < sucesso; quando IgE elevadas tratamento mais prolongado
2 g proteína	> ITO aos 1 e 2 A	Após evicção 8-10 sem. > ITO	Frequentes Desistências ++ grupo OB	↓ IgE e TCP CO ↑ IgG4 CO (++ ITO)	ITO ao ovo + eficaz do que a ingestão de OB na indução de TS ao ovo
Até 8,7g ovo cozido ou OB	DP 35,9% (↑ limiar RA)	NA	Sintomas ligeiros 0,58%/ dose	↓ significativa IgE CO e IgE OVM	Protocolo seguro para casos graves
79 -110mg proteína de CO PPO 2 g CO cozida	BTA 37% P 8%	NA	99 reações ligeiras em 1938 doses; sem registo de anafilaxia	≈ IgE CO e OVM ≈ TCP CO	Aumento do limiar de tolerância com boa segurança

Estudo	Tipo estudo	População (número e idade)	Protocolo e forma de ovo	Duração FI e FM
Pérez-Rangel (2017) (37)	R C	5-18 A ITO 1 - 19 ITO 2 - 13 GC - 14	COCPP	FI 5 dias FM 5 M
Akashi (2017) (46)	R C	3-15 A ITO - 18 GC - 18	OCP	FI NR FM < 6.5 M
Caminiti (2015) (36)	DCCP	4-11 A ITO - 17 GC - 14	COCPP (FI) I OC 2-3 vezes/S (FM)	FI 4 M FM 6 M DE 3 M
Vazquez-Ortiz (2014) (60)	C	5-18 A ITO - 50 GC - 32	COCPL	FI 16 S FM 12-18 M
Meglio (2013) (44)	R C Alergia moderada-grave ao ovo	Mediana 8-9 A ITO - 10 GC - 10	Ovo cru Longa duração 1ª dose Hospital seguintes Domicílio	> 6 M (média 215 dias)
Burks (2012) (34)	DCCP	5-11 A ITO - 40 P - 15	COCPP	2g COCPP (⇔ 1/3 ovo) diariamente
Morisset (2007) (32)	R C	1-8 A Toleravam 965mg COC	EO: - 1º M OC - 2º M OB - 3º M OMC	FI 3 M FM 3 M

Dose-alvo	Taxa de dessensibilização	Tolerância sustentada	Reações adversas	Dados imunológicos	Notas principais
I OMC	ITO 1 - 89% ITO 2 - 94%	NA	(FI) 69% Cr 31% doses 2% graves 55% GI	↓ TCP, IgE, IgE/ IgG4 ↑ IgG4	Dose limiar de reação na PPO, IgE e IgE/IgG4 - fatores preditivos de RA na ITO
1,7g proteína (4g OCP)	D 8/14 (57%) DP 6/14	NA	17/18 Cr	≈ IgE ↑ IgG4	ITO eficaz na D ao ovo e todas as crianças aumentaram o seu limiar de tolerância
4g COCPP ↔ teor proteico de 1 COC	D 16/17	ITO - 5/16 (31%) P - I	5/17 Cr	↓ TCP, IgE, ↑ IgG4	ITO ovo é eficaz e segura, promovendo tolerância alimentar duradoura
Dose elevada: 1 ovo cru	D 54% DP 8%	NA	90% Cr 7,6% doses (+ FI) Adrenalina 26% Cr	NA	ITO ovo tem riscos substanciais. IgE OVM basal pode definir melhores candidatos
25ml Ovo Cru (↔ 1 ovo cru) 3 vezes/S	D 80% DP 10%	NA	5/10 Cr	↓ TCP CO ↓ IgE OVM ↑ IgG4 OVA ≈ IgG4 OVM	Protocolo gradual e moroso mas pode ser realizado em casa. É seguro e eficaz, mas exige equipa treinada
	10 M D 55% 22 M D 75%	ITO - 11/40 (28%)	Ligeiras a moderadas ITO 25%/11860 doses P 3,9%/4018 doses	↓ TCP ovo ↓ BAT ovo ≈ IgE ovo ↑ IgG4 ovo	Estudo de referência. ITO ovo permite D em muitas crianças e induz TS em algumas
NR (PPO 7g COC)	ITO 69,4% GC 51,2%	NA	NR	↓ IgE e TCP COC (++) ITO)	ITO diminui a sensibilidade e melhora a evolução da alergia ao ovo no sentido da sua resolução

A – anos; Ab – aberto; AG – anafilaxia grave; BTA – alimentos contendo baixo teor alergénico; C – controlado; CO – clara de ovo; COC – clara de ovo crua; COCPP – clara de ovo crua pasteurizada em pó; COCPL – clara de ovo crua pasteurizada líquida; Cr – crianças; DC – duplamente cego; DCCP – duplamente cego, controlado por placebo; DCT – dose cumulativa tolerada; DEO – dieta de evicção de ovo; DIMB – dose inicial muito baixa e crescente até DCT; DP – dessensibilização parcial; EO – “escada do ovo”; EoE – esofagite eosinofílica; F – insucesso; FI – fase de indução; FM – fase de manutenção; GC – grupo de controlo; GI – sintomas gastrointestinais; ITO – imunoterapia oral; LDB – protocolo lento e de doses baixas; M – meses; Mc – multicêntrico; NA – não avaliada; NR – não referido; OB – ovo “baked”; OC – ovo cozido; OCP – ovo cru em pó; OMC – ovo mal cozinhado; OVA – ovalbumina; OVM – ovomucoide; P – placebo; PPO – prova de provocação oral; R – randomizado; RA – reação alérgica; RG – reação alérgica grave; RM – reação alérgica moderada; S – semanas; TCP – testes cutâneos por picada; TS – tolerância sustentada.

e não necessitar de refrigeração, com a desvantagem do custo mais elevado, indisponibilidade, doses preestabelecidas e maior dificuldade na adaptação perante a necessidade de alteração do protocolo.

A **clara de ovo pasteurizada** ou **ovo completo pasteurizado (líquido)** tem a vantagem da segurança microbiológica, é mais fácil dosear, tem baixo custo e a desvantagem de necessitar de refrigeração e de validade curta (poucos dias).

A **clara de ovo crua** tem a vantagem da disponibilidade, do baixo custo e a desvantagem do risco de contaminação e da dificuldade em dosear.

O **ovo cozido** tem a vantagem da disponibilidade fácil, do baixo custo e a desvantagem da dificuldade em dosear e de não garantir a dessensibilização ao ovo cru.

O **ovo baked** apresenta menor eficácia na ITO.

Qual deve ser a dose inicial da fase de indução?

Os protocolos que usam a dose fixa são a opção mais frequentemente usada, mas a dose inicial pode ser individualizada de acordo com o resultado obtido na PPO basal. A dose individualizada pode variar entre 10% e 50% da dose limiar da reação ou começar pela última dose tolerada na PPO. Os protocolos com dose inicial individualizada podem ser indicados em doentes que reagiram a doses médias ou altas do alimento na PPO, com a vantagem de reduzir a fase de indução, reduzir o consumo de recursos de saúde e proporcionar maior comodidade ao doente.

Como é feita a escalada da dose na fase de indução da ITO ao ovo?

A fase de indução da imunoterapia oral (ITO) ao ovo pode ser realizada de acordo com diferentes protocolos, sendo a maioria descrita como lenta e habitualmente conduzida em ambiente hospitalar. Quase todos os protocolos incluem uma fase inicial de escalada da dose nos primeiros 1 a 2 dias, durante a qual são administradas doses sucessivas a intervalos de 30 a 60 minutos, com incrementos de 50% a 100%, conforme o protocolo. Nes-

ta fase inicial, as doses administradas são, em geral, inferiores à dose limiar de reação do doente.

Segue-se a continuação da fase de indução com escalonamento progressivo da dose, geralmente realizada com aumentos semanais, embora alguns protocolos prevejam intervalos quinzenais ou de 1 a 3 dias, com duração variável até ser atingida a dose-alvo. Incrementos de dose mais elevados associam-se a um maior risco de reações alérgicas.

Nos protocolos de escalada mais lenta, alguns autores admitem que a continuação da fase de indução possa ser realizada no domicílio, em doentes cuidadosamente selecionados, nomeadamente aqueles com formas clínicas menos graves, ausência de antecedentes de anafilaxia grave, bom controlo de comorbilidades alérgicas (como asma), e cujos cuidadores ou doentes demonstrem adequada compreensão do protocolo, capacidade de reconhecimento precoce de sintomas e acesso rápido a cuidados de saúde.

São escassos os estudos publicados sobre protocolos *rush* de ITO ao ovo (37,38,49), não existindo, até ao momento, estudos que comparem diretamente o perfil de segurança dos protocolos *rush* com os protocolos lentos. Os protocolos *rush* poderão, contudo, ser considerados em doentes selecionados, nomeadamente em casos de alergia ao ovo de menor gravidade.

Qual é a dose-alvo a alcançar no final da fase de indução da ITO?

A dose-alvo ideal é a que permite uma dieta sem restrições, ou seja, um ovo inteiro cru (45-50 ml) ou uma clara de um ovo médio cru (30 ml) que corresponde a 3,6 g de proteínas de clara de ovo. A dose-alvo pode ter de ser ajustada de acordo com a gravidade da alergia ao ovo e com a evolução do tratamento de dessensibilização. Nos casos mais graves, poder-se-á definir uma dose mais baixa, ou seja, uma dessensibilização parcial que apenas proteja o doente contra uma reação alérgica por exposição acidental ao ovo.

A dose máxima a alcançar no final da fase de indução depende do objetivo pretendido da ITO, condicionado

pela gravidade e pela preferência do doente, após terem sido fornecidas as informações necessárias. É necessária tolerância a um ovo inteiro cru ou a uma clara de ovo crua para seguir uma dieta sem restrições. Se o objetivo for proteger contra exposição accidental, pode ser estabelecida uma dose de 2,2 ml de clara crua ou equivalente, embora sejam necessários mais estudos para definir essa dose. Se o objetivo for a tolerância apenas ao ovo cozido, o doente deve ser alertado sobre a necessidade de evitar alimentos com ovo cru ou mal cozinhado.

Quais as indicações que devem ser dadas ao doente e sua família para o domicílio?

- Instruções sobre a administração da dose do ovo / clara de ovo:
 - Administrar a dose com alimentos;
 - Evitar exercício físico nas 2 a 3 horas após a administração do ovo;
 - Não tomar anti-inflamatórios não esteroides nas 2 a 3 horas próximas à ingestão do ovo;
 - No caso de uma doença intercorrente, o plano de ajuste da dose.
- Plano de tratamento e prescrição de fármacos para tratar reações alérgicas (dispositivo autoinjeter de adrenalina, anti-histamínico oral, corticosteroide oral, broncodilatador inalado).
- Registo de reações adversas e incidentes durante a ITO no domicílio.
- Disponibilidade de um contacto telefónico para permitir o contacto mais fácil, rápido e 24 horas por dia com a equipa médica.

Qual a duração recomendável da fase de manutenção?

Não existe evidência publicada que defina a duração mínima necessária da fase de manutenção da ITO ao ovo. Recomenda-se, contudo, um acompanhamento a longo prazo, podendo mesmo ser indefinido, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento. O seguimento deverá ser mantido até que o doente apresente perda de

sensibilização ao alimento, confirmada por TCP e por níveis de sIgE negativos, ou, pelo menos, até que a tolerância permanente seja demonstrada após um período de evicção alimentar de, no mínimo, 4 semanas.

A confirmação da tolerância permanente deverá ser efetuada quando considerada oportuna pelo médico responsável após avaliação dos riscos e benefícios e em concordância com o doente e os seus cuidadores.

Na ausência de dados específicos relativos à duração mínima da fase de manutenção, esta deve manter-se até que se documente a perda da sensibilização alérgica, por meio de testes cutâneos e de sIgE negativos, ou até que se atinja tolerância permanente (12, 63). Em casos selecionados, especialmente quando há redução significativa da sIgE, a avaliação da tolerância pode ser considerada mais precocemente, desde que não tenham ocorrido reações adversas nos últimos 2 anos.

Qual a estratégia recomendada para o acompanhamento de doentes em fase de manutenção da ITO ao ovo?

Durante o seguimento de doentes em fase de manutenção da ITO ao ovo recomenda-se avaliação clínica 1 mês após a conclusão da ITO, seguida de avaliações semestrais no primeiro ano e, posteriormente, anuais.

Os testes de TCP e o doseamento dos níveis séricos de IgE total e específica devem ser realizados no final da fase de indução e, posteriormente, com periodicidade anual.

Atendendo ao risco de desenvolvimento de EoE no contexto da ITO alimentar, é fundamental que, durante as avaliações de seguimento, seja sistematicamente investigada a presença de sintomas ou sinais sugestivos de disfunção esofágica, nomeadamente disfagia, dor torácica, dor abdominal, regurgitação alimentar, vômitos ou náuseas frequentes. Perante suspeita clínica de EoE, o doente deverá ser encaminhado para consulta de gastroenterologia para avaliação diagnóstica e orientação adequada, com o objetivo de prevenir complicações e assegurar a segurança do seguimento pós-ITO.

Agradecimentos

Aos Drs. Carlos Lozoya, Célia Costa, Daniela Abreu, Filipe Benito-Garcia 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 dos restantes capítulos das normas.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Susana Piedade  0009-0003-1990-5387

Graça Sampaio  0009-0002-7537-3410

Ângela Gaspar  0000-0001-8330-8016

Sara Prates  0000-0001-7726-2576

Isabel Carrapatoso  0000-0002-4819-9229

Ana Reis-Ferreira  0000-0002-2446-8551

Autor correspondente

Susana Piedade 

Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa
Av. Lusíada 100, 1500-650 Lisboa, Portugal
E-mail: susanapiedade@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1617-24. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.013.
4. Turner PJ, Feeney M, Meyer R, Perkin MR, Fox AT. Implementing primary prevention of food allergy in infants: New BSACI guidance published. *Clin Exp Allergy* 2018;48(8):912-5. doi: 10.1111/cea.13218.
5. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(5):843-58. doi: 10.1111/pai.13496.
6. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1):22-43.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002.
7. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* 2023;78(11):2851-74. doi: 10.1111/all.15889.
8. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2013;41(5):320-36. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005.
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. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
12. 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.
13. Leau A, Denery-Papini S, Bodinier M, Dijk W. Tolerance to heated egg in egg allergy: Explanations and implications for prevention and treatment. *Clin Transl Allergy* 2023;13(12):e12312. doi: 10.1002/ct2.12312.
14. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34:e13854.
15. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(1):42-7. doi: 10.4168/air.2013.5.1.42.

16. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(8):740-6. doi: 10.1111/pai.12283.
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 (SEAIC). 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. Anagnostou A, Mack DP, Johannes S, Shaker M, Abrams EM, De-Santo 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.
19. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):509-21. doi: 10.1111/pai.12432.
20. Xu X, Liu L, Zhang Y, Zhou P, Wang P, Zhou J, et al. Allergen-specific IgE/total IgE ratio for food allergy diagnosis in children. *Front Pediatr* 2025;13:1628506. doi:10.3389/fped.2025.1628506.
21. Krawiec M, Radulovic S, Foong RX, Marques-Mejias A, Bartha I, Kwok M, et al. Diagnostic utility of allergy tests to predict baked egg and lightly cooked egg allergies compared to double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2023;78(9):2510-22. doi: 10.1111/all.15797.
22. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):492-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1041.
23. Peters RL, Guarneri I, Tang MLK, Lowe AJ, Dharmage SC, Perrett KP, et al. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the HealthNuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(3):657-65.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.008.
24. Anagnostou A. A practical focus on egg oral immunotherapy. *J Food Allergy* 2022;4(2):132-5. doi: 10.2500/jfa.2022.4.220013.
25. Golding MA, Batac ALR, Gunnarsson NV, Ahlstedt S, Middelveld R, Protudjer JLP. The burden of food allergy on children and teens: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(3):e13743. doi: 10.1111/pai.13743.
26. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD010638. doi: 10.1002/14651858.CD010638.pub3.
27. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815. doi: 10.1111/all.13319.
28. 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.
29. 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.
30. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45(19):52-8.
31. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62(11):1261-9. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01501.x.
32. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(1):12-9.
33. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R, Konstantinopoulos AP, Mercenier A, et al. Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. *Allergy* 2016;71(11):1575-84. doi:10.1111/all.12905.
34. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RV, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367(3):233-43. doi:10.1056/NEJMoal200435.
35. Escudero C, Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farínós N, García-Fernández C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1833-43. doi:10.1111/cea.12604.
36. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with Postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):532-9. doi:10.1016/j.jaip.2015.01.017.
37. Pérez-Rangel I, Rodríguez del Río P, Escudero C, Sánchez-García S, Sánchez-Hernández JJ, Ibáñez MD. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(3):356-64.e3. doi:10.1016/j.anai.2016.11.023.
38. Itoh-Nagato N, Inoue Y, Nagao M, Fujisawa T, Shimojo N, Iwata T, et al. Desensitization to a whole egg by rush oral immunotherapy

- improves the quality of life of guardians: a multicenter, randomized, parallel-group, delayed-start design study. *Allergol Int* 2018;67(2): 209-16. doi:10.1016/j.alit.2017.07.007.
39. Kim EH, Perry TT, Wood RA, Leung DYM, Berin MC, Burks AW, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(4):851-62.e10. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.040.
40. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A randomized, open-label trial of Hen's egg Oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(5):1892-901.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.01.020.
41. Martín-Muñoz MF, Belver MT, Alonso Lebrero E, Zapatero Remón L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, et al. Egg oral immunotherapy in children (SEICAP I): daily or weekly desensitization pattern. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(1):81-92. doi:10.1111/pai.12974.
42. Martín-Muñoz MF, Alonso Lebrero E, Zapatero L, Aparicio VF, Gibert MP, Martín AMP, et al. Egg OIT in clinical practice (SEICAP II): maintenance patterns and desensitization state after normalizing the diet. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30(2):214-24. doi:10.1111/pai.13002.
43. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli SS. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(1):66-74. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01349.x
44. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(1):75-83. doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01341.x
45. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(3):143-50. doi:10.1016/j.aller.2012.02.007.
46. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M, et al. Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int* 2017;59(5):534-9. doi:10.1111/ped.13210.
47. Takaoka Y, Maeta A, Takahashi K, Ito YM, Takahashi S, Muroya T, et al. Effectiveness and safety of double-blind, placebo-controlled, low-dose oral immunotherapy with low allergen egg-containing cookies for severe Hen's egg allergy: a single-center analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(4):244-9. doi:10.1159/000502956.
48. Sugiyama S, Kitamura K, Makino A, Matsui T, Furuta T, Takasato Y, et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. *Allergol Int* 2020;69(4):601-9. doi:10.1016/j.alit.2020.03.008.
49. Garcia Rodriguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41(9):1289-96. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03722.x.
50. 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.
51. Ishikawa F, Miyaji Y, Yamamoto-Hanada K, Shimada M, Kiguchi T, Hirai S, et al. Safer oral immunotherapy with very low-dose introduction for pediatric hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2025;4(4):100542. doi:10.1016/j.jacig.2025.100542.
52. Chomyn A, Chan ES, Yeung J, Vander Leek TK, Williams BA, Soller L, et al. Canadian food ladders for dietary advancement in children with IgE-mediated allergy to milk and/or egg. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17(1):83. doi: 10.1186/s13223-021-00583-w.
53. Cotter S, Lad D, Byrne A, Hourihane JO. Home-based graded exposure to egg to treat egg allergy. *Clin Transl Allergy* 2021;11(8): e12068. doi: 10.1002/ctt2.12068.
54. Lawler M, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, Kinoshita M, et al. The impact of COVID-19 lockdown on infants' coronavirus exposure and routine healthcare access in Ireland: The CORAL birth cohort study at 6 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(8):1876-9. doi: 10.1111/pai.13591.
55. Hurley S, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, Byrne S, et al. Allergy-related outcomes at 12 months in the CORAL birth cohort of Irish children born during the first COVID 19 lockdown. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(3):e13766. doi: 10.1111/pai.13766.
56. Hurley S, Franklin R, McCallion N, Byrne AM, Fitzsimons J, White M, et al. Atopic outcomes at 2 years in the CORAL cohort, born in COVID-19 lockdown. *Pediatr Allergy Immunol* 2023; 34(9):e14013. doi: 10.1111/pai.14013.
57. Cronin C, McGinley A, Flores L, McKiernan A, Velasco R, O'B Hourihane J, et al. Primary care as a setting for introducing milk using the milk ladder in children with IgE-mediated cow's milk protein allergy. *Clin Transl Allergy* 2023;13(7):e12286. doi: 10.1002/ctt2.12286.
58. Gallagher A, Cronin C, Heng TA, McKiernan A, Tobin C, Flores L, et al. Dietary advancement therapy using milk and egg ladders among children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(8):2135-43. doi: 10.1016/j.jaip.2024.04.057.
59. Gallagher A, Delgado-Mainar P, Cronin C, Muñoz C, Rodrigues-Calleja J, Loughnane C, et al. Managing egg allergy: A systematic review of traditional allergen avoidance methods and emerging graded exposure strategies. *Pediatr Allergy Immunol* 2025;36(4): e70075. doi:10.1111/pai.70075.
60. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):130-41. doi: 10.1111/cea.12233.

61. Sasamoto K, Yanagida N, Nagakura KI, Nishino M, Sato S, Ebisawa M. Long-term outcomes of oral immunotherapy for anaphylactic egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2022;1(3):138-44. doi: 10.1016/j.jacig.2022.03.005.
62. Toscano-Rivero D, Kimchi N, Zhao W, Abi-Rafeh J, Ke D, Lejtenyi D, *et al*. Egg desensitization is achieved effectively and safely through a low maintenance dose protocol. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2025;4(4):100547. doi:10.1016/j.jacig.2025.100547.
63. 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.
64. Mack DP, Dribin TE, Turner PJ, Wasserman RL, Hanna MA, Shaker M, *et al*. Preparing patients for oral immunotherapy (PPOINT): International Delphi consensus for procedural preparation and consent. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:1621-33. doi:10.1016/j.jaci.2024.02.019.