



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



ALINE TAMIRIS RIVELLO FERREIRA

INDUÇÃO POR VIA ORAL DE TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA COMO TRATAMENTO
PARA HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR DO TIPO I

Macaé

Fevereiro de 2016

ALINE TAMIRIS RIVELLO FERREIRA

INDUÇÃO POR VIA ORAL DE TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA COMO TRATAMENTO
PARA HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR DO TIPO I

Relatório final, apresentado a
Universidade Federal do Rio de
Janeiro- *Campus* Macaé, como parte
das exigências para a obtenção do
título de farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana
Passos Chaves

Macaé
Fevereiro de 2016

Dedico este trabalho a toda minha família, por todo seu apoio, amor e carinho, e por acreditarem em mim quando eu não mais acreditava.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus e a Virgem Maria e a Nossa Senhora das Dores por me abençoarem grandemente, me guiarem por caminhos onde já não encontrava mais forças para andar e por passarem na frente de todos os meus medos.

Agradeço aos meus pais, Dora e Jorge, por acreditarem em mim e serem a pilastra principal que me mantêm erguida nesses momentos de dificuldade. Em especial para minha grande e poderosa mãe, por todos os abraços quando precisei, e por secar aquelas teimosas lágrimas que cismavam em cair.

Ao meu irmão, Felipe, que mesmo de longe, sempre me apoiou e me ajudou até quando era difícil para ele.

Ao meu grande amigo e namorado, Rodrigo, por secar minhas lágrimas, me colocar pra cima, e me fazer voltar a acreditar em mim mesma e na minha capacidade.

Agradeço as minhas grandes amigas, Ana Paula, por ser o meu braço em Macaé e, mesmo quando não podia, me ajudava. Sempre me apoiava e me passava força quando eu precisava, e Ariana pelas incríveis palavras de apoio e superação que sempre foram importantes.

Agradeço a minha tia (mãe) Rosária, por todas as orações que me ajudaram a alcançar os meus objetivos e me deram fé para terminar esse trabalho.

Em especial, agradeço a mulher que me guiou e levou a conclusão desse trabalho, a minha orientadora, e em certas vezes minha psicóloga, Suzana. A essa incrível profissional, toda a minha gratidão, respeito e carinho. Obrigada por toda a paciência e por dividir comigo tudo o que você sabe.

Aos meus verdadeiros amigos e familiares, obrigada pelas mensagens de conforto e força, elas foram importantes e imprescindíveis para a conclusão desse trabalho.

A todos vocês: Muito obrigada! Essa vitória é nossa!

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”
Martin Luther King

RESUMO

Hipersensibilidade imunológica é um termo clínico que se refere a uma reação anormal do sistema imunológico. É classificada em quatro tipos, conforme o mecanismo imunológico utilizado na resposta. A hipersensibilidade do tipo I (imediate) ou atopia resulta em liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos que são sensibilizados pela IgE, produzindo assim, uma resposta inflamatória aguda. Esse tipo de hipersensibilidade compreende a alergia alimentar. Indivíduos atópicos podem apresentar manifestações clínicas como urticária, conjuntivite, rinite, asma ou mesmo anafilaxia. Atualmente, o tratamento dessa desordem é evitar por completo o consumo do alimento que desencadeia a reação alérgica, e em casos de exposição acidental, faz-se o uso de medicamentos antialérgicos, tratando apenas as manifestações clínicas decorrentes da doença. Partindo dessa premissa, o trabalho possui como objetivo pesquisar sobre o uso de indução de tolerância imunológica como imunoterapia para o tratamento da hipersensibilidade do tipo I alimentar. Para tal, utilizamos como metodologia a revisão integrativa, utilizando as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, que foram acessadas entre os dias 15 e 22 de setembro de 2015. Os artigos foram escolhidos através de critérios de inclusão: (i) indução de tolerância por via oral e (ii) hipersensibilidade I alimentar, e de critérios de exclusão: (i) artigos completos não disponíveis, (ii) artigos com mais de 10 anos e (iii) artigos de revisão e sem resumo. As palavras chaves de busca utilizadas em inglês/português foram: (i) Hipersensitivity and tolerance/Hipersensibilidade e tolerância, (ii) Oral tolerance and food / Tolerância oral e alimento e (iii) Hipersensitivity and tolerance and food and immunotherapy / Hipersensibilidade e tolerância e alimento e imunoterapia. Os estudos selecionados demonstraram resultados promissores em relação ao uso da imunoterapia aplicada à alergia alimentar, visto que, nos estudos realizados a maioria dos pacientes alcançou a tolerância após o tratamento. Em estudo com pacientes alérgicos a amendoim, ao final da imunoterapia oral, 14 dos 23 pacientes que iniciaram o estudo, conseguiram consumir a dose de 500 mg de amendoim em oito semanas de tratamento. Já em outro estudo realizado, 25 das 31 crianças alérgicas a ovo foram tolerizadas consumindo até 50 mL de ovo. Em pesquisa realizada com 30 pacientes alérgicos a pêssigo, no final de seis meses de tratamento, todos conseguiram atingir a tolerância a essa fruta. Foi observado que, em determinados casos, dependendo do tipo de alimento utilizado, a tolerância foi alcançada em questões de dias de tratamento e, depois de anos de acompanhamento, o paciente ainda permanecia tolerante ao alimento, podendo inclui-lo em sua dieta diária, fazendo a ingestão de uma quantidade mínima para a manutenção da tolerância. Através de ensaios imunológicos, observou-se também que ocorreram importantes mudanças imunológicas, dentre elas, um aumento significativo de células T regulatórias e uma diminuição acentuada da liberação das interleucinas 5, 4 e 2. Assim, a indução de tolerância oral para o tratamento da alergia alimentar tem demonstrado ser uma boa ferramenta imunológica para a terapia desses distúrbios, dando uma melhor qualidade de vida aos pacientes estudados.

Palavras-chave: Hipersensibilidade, Tolerância, Alimento, Imunoterapia

SUMÁRIO

1 Introdução	1
1.1 Sistema Imune	1
1.2 Função do Sistema Imune.....	1
1.2.1 Células do Sistema Imune.....	5
1.3 Sistema Linfóide	10
1.4 Sistema Imune de Mucosa	11
1.4.1 Anatomia do Sistema Imune de Mucosa	12
1.4.2 Células do Sistema Imune de Mucosa	13
1.4.2 Tolerância Imunológica	13
1.4.4 Tolerância Imunológica Central	14
1.4.5 Tolerância Imunológica Periférica	15
1.4.6 Tolerância Imunológica Oral.....	15
1.5 Hipersensibilidades	16
1.5.1 Tipos de Hipersensibilidades.....	16
1.5.2 Hipersensibilidade do tipo I	17
2. Justificativa	19
3. Objetivo	20
3.1 Objetivos específicos	20
4 Metodologia	21
5 Resultados	23
5.1 Alergia alimentar nos dias de hoje	30
5.2 Alergia ao leite.....	31
5.3 Alergia ao amendoim	34
5.4 Alergia ao ovo	38
5.5 Alergia ao pêssego.....	40
5.6 Possíveis mecanismos para o desenvolvimento da tolerância.....	41
6 Discussão	44
7 Conclusão	51
8 Referências bibliográficas	52

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Imunidade Inata x Imunidade Adaptativa.....	2
Figura 2- Imunidade Humoral e Imunidade Celular.....	4
Quadro 1: Características gerais das imunoglobulinas.....	4
Quadro 2: Outros mecanismos de defesa da mucosa.....	7
Figura 4- Estrutura de uma imunoglobulina.....	7
Quadro 3 : Células do Sistema Imune de Mucosa.....	8
Figura 5- Estrutura celular dos neutrófilos, eosinófilos e basófilos.....	10
Quadro 4: Tipos de Hipersensibilidades de acordo com Gel e Coombs.....	11
Quadro 5: Artigos selecionados para estudo conforme critérios propostos de inclusão e exclusão.....	18
Figura 2: Distribuição dos artigos selecionados na base de dados Pubmed.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Temas abordados nos artigos.....	24
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Célula Apresentadora de Antígeno
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Immunopatologia
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LB	Linfócito B
LT	Linfócito T
SBI	Sociedade Brasileira de Immunologia
Th	Linfócito T helper
Treg	Células T regulatórias

1 Introdução

1.1 Sistema Imune

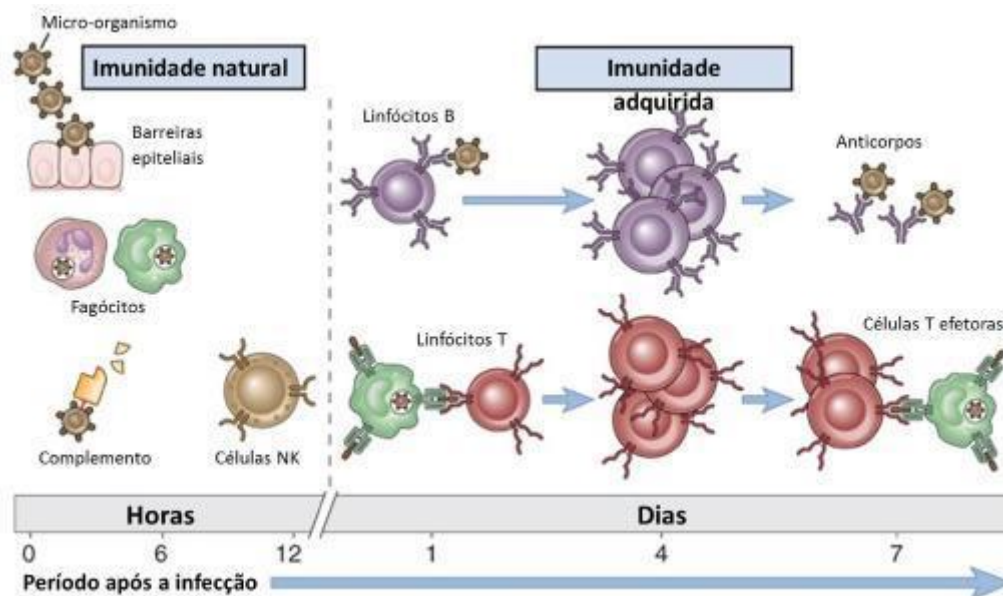
O sistema imune é primordial para a sobrevivência do ser humano, atuando de forma eficaz na defesa do organismo contra micro-organismos invasores e a transformação maligna das células. Ele é composto pelo trabalho ordenado de órgãos, células e moléculas que estão presentes por todo o corpo e se caracterizam por reconhecer estruturas estranhas e desenvolver uma resposta efetora contra esses invasores, destruindo-os ou inativando-os (ANTUNES E CORREA, 2006).

Esse sistema possui uma grande eficiência na eliminação de agentes patogênicos, entretanto, ele também possui a capacidade de eliminar do organismo células mortas, atua na rejeição de enxertos e tem a capacidade de gerar memória imunológica de forma natural após a exposição a um patógeno ou de forma artificial com a administração de vacinas. Ainda, o sistema imune também consegue identificar células alteradas, que são resultado de mitoses anormais. Tais células, se não forem eliminadas, podem gerar tumores. (PARKIN et al., 2001)

1.2 Função do Sistema Imune

A função principal do sistema imunológico consiste em proteger o hospedeiro contra os agentes ambientais tais como micro-organismos, preservando deste modo a integridade do corpo. Isto é realizado pelo reconhecimento do próprio e não-próprio, que é uma das mais importantes capacidades que esse sistema possui. A resposta imune é dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade adaptativa está dividida em imunidade humoral, que é envolvida com anticorpos, e a imunidade celular, que é modulada pelas células T (CRUVINEL et al., 2010).

Figura 1- Imunidade Inata x Imunidade Adaptativa



Fonte: Elsevier, Abbas et al: Imunologia celular e molecular 6 ed.

O sistema imune inato propicia uma defesa inicial contra a invasão de patógenos. As células que estão envolvidas nessa proteção inicial são os granulócitos, monócitos/macrófagos, células dendríticas e mastócitos (SIMON et al, 2015). Essa resposta imune responde imediatamente a presença de agentes patogênicos e pode efetivamente limitar infecções, e induzir sinais adequados que ativam as respostas imunitárias adaptativas (PATHINAYAKE et al, 2000). Ela tem a mesma força e velocidade de resposta em qualquer exposição. (ANTUNES e CORREA, 2006).

Ainda sobre a imunidade inata, Cruvinel et al (2010) afirma que “esses mecanismos são ativados por estímulos específicos, representados por estruturas moleculares de ocorrência ubíqua em micro-organismos, mas que não ocorrem na espécie humana. Moléculas tais como lipopolissacarídeos, resíduos de manose e ácidos teicóicos, comumente encontradas na superfície de micro-organismos, constituem Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e ativam a resposta imune inata, por interação com diferentes receptores conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), dentre os quais estão a família dos receptores Toll-

like (TLRs)". Entretanto, esse reconhecimento somente ocorre a esses padrões moleculares pré-definidos, não sendo gerados novos receptores ou novos padrões (CRUVINEL *et al*, 2010).





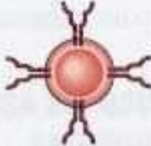




Já a imunidade adaptativa tem como principais características a especificidade e memória. Essa imunidade possui a capacidade de reconhecer e reagir de forma mais rápida e específica, conseguindo desenvolver memória em relação a determinado patógeno. É chamada de adaptativa, pois o sistema se adapta, reconhecendo tipos específicos e diferentes de patógenos (PEREIRA, 2008) e é mediada por células do sistema imune denominadas linfócitos B e T. (SIMON *et al.*, 2015). Quando ocorre o primeiro contato com o patógeno, esse sistema aprende a se defender do mesmo, memorizando-o. Esta característica permite que as sucessivas infecções com o mesmo patógeno sejam tratadas de uma forma mais rápida e eficiente pelo sistema imune (CRUVINEL *et al*, 2010).

Existem dois tipos de respostas imunitárias adaptativas que são mediadas por diferentes componentes do sistema imunitário:

Imunidade humoral – essa imunidade possui como mecanismo efetor os anticorpos, que são produzidos por linfócitos B. Os anticorpos possuem como função reconhecer, neutralizar e marcar para eliminação os antígenos microbianos, evitando a sua disseminação pelo organismo. Além disso, conseguem estimular a liberação de mediadores inflamatórios nas células (ROSA e VAISBERG, 2012).

Imunidade celular – é mediada por linfócitos T, que são capazes de atuar sobre micro-organismos que conseguem sobreviver e proliferar dentro do fagócito e de outras células hospedeiras, onde os anticorpos circulantes não conseguem alcançar. (CRUVINEL *et al*, 2010).

Figura 2- Imunidade Humoral e Imunidade Celular

	Imunidade humoral	Imunidade mediada por célula	
Microrganismo	 <p>Bactéria extracelular</p>	 <p>Microrganismos fagocitados no macrófago</p>	 <p>Microrganismos intracelulares (p. ex., vírus) replicando dentro de célula infectada</p>
Linfócitos respondedores	 <p>Linfócito B</p>	 <p>Linfócito T</p>	 <p>Linfócito T</p>
Mecanismo efetor	<p>Anticorpo secretado</p>  <p>Eliminação de bactérias</p>	 <p>Ativação do macrófago induzindo morte microbiana</p>	 <p>Lise da célula infectada</p>
Transferido por	Soro (anticorpos)	Linfócitos	Linfócitos

Fonte: Elsevier, Abbas et al: Imunologia celular e molecular 6 ed.

1.2.1 Células do Sistema Imune

As células do sistema imunológico são sintetizadas na medula óssea vermelha, localizada nas cavidades ósseas e no tecido ósseo esponjoso, presente em alguns ossos do corpo humano. (JÚNIOR et al., 2010).

Figura 3- Células dos Sistema Imune



Fonte: <<http://imunologando.blogspot.com.br/2010/05/formacao-do-sistema-imune-no-embriao.html>>

As principais células envolvidas no sistema imune são os leucócitos, estas são um grande número de células, que podem ser classificadas de acordo com a morfologia nuclear apresentada: mononucleares (linfócitos B e T, células *natural killers*, monócitos/ macrófagos, células dendrítica e mastócitos) e também podem ser classificadas como polinucleares (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) (JÚNIOR et al., 2010).

a- Linfócitos T

Existem dois tipos de Linfócitos T (LT) efetores, os auxiliares (Th) e os citotóxicos [MESQUITA et al, 2009]. No processo de maturação dos LT, há a expressão de um receptor TCR e dos co- receptores CD4 e/ou CD8. (JÚNIOR et al., 2010).

b- Linfócitos T CD4 Auxiliares (Th)

Os LTh são subdivididos a partir das citocinas que sintetizam. Após o contato com uma APC, um linfócito Th0 pode virar : (FARIA et al., 2008)

b.1) LTh1- sintetizam a interleucina 2 (IL-2). Essa interleucina consegue estimular a proliferação de LT e também estimulam a ação dos LT CD8. Além disso, produz o interferon gama (INF- γ) em grandes quantidades, que apresenta também um papel relevante na ativação de LT CD8 (PARKIN et al., 2001).

b.2) LTh2- sintetizam as interleucinas 4, 5, 6, 10 e a TGF- β . Essa via está ligada às alergias e infecções por helmintos, uma vez que a IL-4 auxilia a troca de classe nos linfócitos B (LB) para IgE e a IL-5 estimula a ação de eosinófilos (MESQUITA et al., 2009).

b.3) LTh17- sintetizam as interleucinas 17, 22 e 26, que são pró- inflamatórias, levando à infiltração celular e levam a formação de outras citocinas que também estimulam a inflamação. (CHEN et al, 2007)

c- Linfócitos T CD8 citotóxicos

São células que possuem a capacidade reconhecer microorganismo intracelulares que são apresentação via MHC I. Tendo também a capacidade de reconhecer células infectadas por vírus e tumores. Os LT CD8 induzem a morte da célula infectada através da indução de perforinas e granzimas. Podendo também levar a apoptose através da expressão do receptor Fas L, que interage com a molécula Fas nas células alvo. (JÚNIOR et al., 2010)

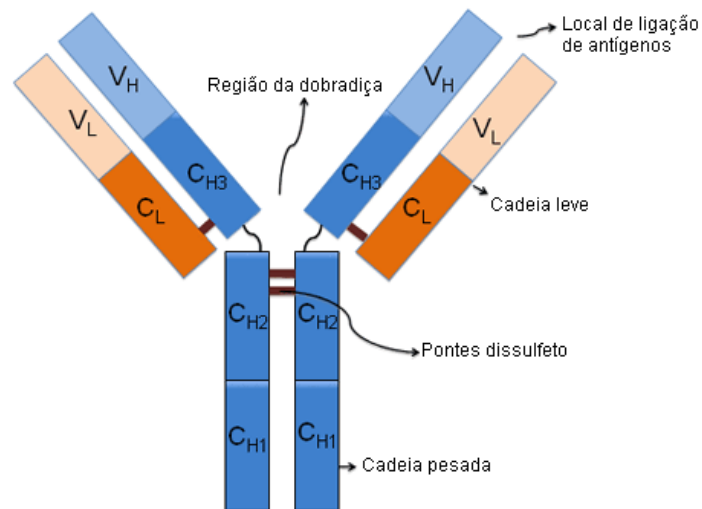
d- Células T regulatórias (Treg)

As Tregs presentes no timo ao saírem para a periferia, se tornam ativadas, adquirindo capacidade de memória. As Tregs apresentam altos níveis de CD25, e exercem sua função através da liberação de citocinas inibitórias como IL-10 e TGF- β . Essas células também expressam outros marcadores de superfície que não são específicos, mas auxiliam na identificação destas células, dentre estes marcadores o CTLA-4, que se acredita que o bloqueio desta molécula possa afetar a função das Tregs (JÚNIOR et al, 2010). Como nenhum dos marcadores encontrados nas Tregs são exclusivos dessas células, foi a descoberta do fator de transcrição FOXP3 que permitiu caracterizar melhor estas células. A FOXP3 é uma proteína que controla a função e o desenvolvimento das Tregs. (MELO et al, 2009)

e- Linfócitos B

Os linfócitos B têm como função a produção de anticorpos para a defesa contra invasores. Anticorpos são proteínas heterodiméricas, compostas por 2 cadeias pesadas e 2 leves denominadas de imunoglobulinas que exercem várias atividades tais como: opsoninas, neutralizadores de substâncias tóxicas, aglutinação, etc. Elas são classificadas em IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Elas podem ser separadas funcionalmente em domínios variáveis que se ligam a antígenos e domínios constantes que especificam as funções efetoras. (MESQUITA et al, 2009).

Figura 4- Estrutura de uma imunoglobulina



Fonte: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/bestpractice/monograph/891.html?locale=el&>>

Quadro 1- Características gerais das imunoglobulinas

Imunoglobulina	Características e Funções
IgA	Está presente nas mucosas, impedindo o crescimento dos micro-organismos. É encontrada também na saliva, lágrimas e leite.
IgD	São denominadas de imunoglobulinas de membrana, e também estão presentes no receptor de LB virgens (BCR).
IgE	É ligada às reações de natureza alérgica porque sua interação com basófilos e mastócitos causa liberação de histamina.
IgG	É considerada como a imunoglobulina de infecções crônicas. Tendo a capacidade de atravessar a barreira

	placentária.
IgM	Também faz parte da composição do BCR. É encontrada no soro durante a resposta imune adquirida aguda.

Fonte: ONO, Lia Mizobe- et al. **Componentes das imunidades inata e adaptativa presentes na saliva humana. Revista de Odontologia da UNESP**, Manaus, 10/2006.

A IgG possui quatro subtipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 que possuem características individuais e concentrações biológicas diferentes. A IgG4 possui uma baixa atividade inflamatória se tornando um importante alvo em tratamentos que envolvem a imunoterapia, pois nessas terapias o objetivo é o aumento dessa subclasse de IgG para reduzir as reações mediadas via IgE, ou seja, se os antígenos possuem uma maior preferência em reagir com a IgG4, eles não reagirão com a IgE, não causando as reações clínicas ligadas a alergia. Por isso são chamados, com certa frequência, de anticorpos de bloqueio. (VIDARSSON et al., 2014)

f- Basófilos

Os basófilos são células encontradas no sangue em baixas concentrações, entretanto em casos de reações inflamatórias, eles aumentam de quantidade, sendo recrutados para os sítios inflamatórios. Seus grânulos contêm histamina e em reação via IgE, essas células degranulam. Para haver essa degranulação, os basófilos precisam ser ativados através da ligação ao seu receptor encontrado da porção Fc da IgE, que por sua vez está ligada a um antígeno. (CRUVINEL et al., 2010)

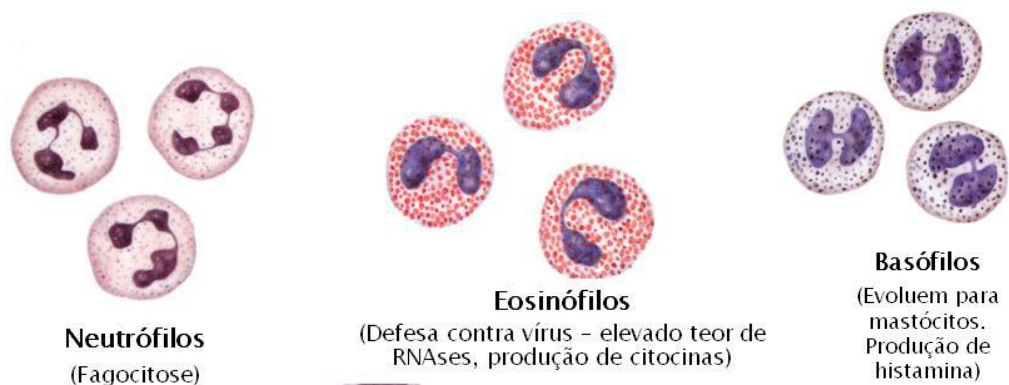
g- Neutrófilos

Apesar de possuírem um curto tempo de vida (até dois dias), apresentam-se em maior número e, em conjunto com os macrófagos, são importantes no processo de fagocitose de micro- organismos na resposta imune inata (ANTUNES e CORREA, 2006).

h- Eosinófilos

Os eosinófilos liberam substâncias tóxicas como a proteína básica principal, que apresenta a capacidade de defender o corpo contra a ação de helmintos. Contudo, essas células também são capazes de reduzir a resposta inflamatória através da produção de algumas enzimas como a arilsulfatase- B, que consegue diminuir a ação de alguns leucotrienos. (ANTUNES e CORREA, 2006).

Figura 5- Estrutura celular dos neutrófilos, eosinófilos e basófilos



Fonte: <http://biologicamentefalando.blog.com/2011/02/24/sistema-imunitario-introducao/>

i- Células Dendríticas

As células dendríticas são classificadas como apresentadoras de antígenos (APCs). Elas apresentam antígenos ligados a moléculas do MHC para os LT *naïve*, iniciando assim a resposta imune. Possuem também, um importante papel na regulação e equilíbrio da resposta imune mediada por LT, e também no desenvolvimento de linfócitos T reguladores (Treg). (ANTUNES e CORREA, 2006).

1.3 Sistema Linfóide

Os órgãos linfóides são responsáveis pela síntese de leucócitos, e são neles onde encontram-se a maior parte dessas células. Esse sistema é dividido em órgãos linfóides primários e secundários. Os órgãos linfóides primários são compostos pelo timo e medula óssea. É nesses órgãos que

ocorre o processo de produção dos linfócitos, chamada de linfopoese. Assim, neles as células sofrem diferenciação, proliferação e amadurecimento chegando a células linfoides funcionais. Os linfócitos T amadurecem no timo, podendo ser classificados em citotóxicos (CD8) ou auxiliares (CD4). Já os linfócitos B amadurecem na medula óssea. Além disso, ocorre também nesses órgãos, a seleção do repertório de receptores antígenos-específicos e são selecionados de acordo com a resposta aos auto- antígenos. (ANTUNES E CORREA, 2006)

Os órgãos linfóides secundários são compostos pelo baço, linfonodos, amígdalas, placas de peyer, apêndice e vasos linfáticos. Nesses locais, os linfócitos interagem entre si, com antígenos e com as células apresentadoras de antígenos, levando ao início das respostas imunológicas. (ANTUNES E CORREA, 2006)

1.4 Sistema Imune de Mucosa

O sistema imune de mucosas é composto por um conjunto de tecidos linfoides que são associados às superfícies mucosas (MALT) do trato gastrointestinal, das vias respiratórias e do trato urogenital. Esse sistema apresenta uma ambientação diferente do restante do organismo, tornando-o diferente da imunidade sistêmica, e consiste em uma das barreiras de defesa do corpo. Esse constante contato com antígenos externos leva a mudanças imunológicas e fisiológicas como uma alta produção de IgA secretória e tolerância oral (CRUVINEL et al, 2010).

A mucosa se torna essencialmente frágil devido as suas funções fisiológicas, tais quais há a necessidade de grande permeabilidade como a troca de gases (pulmões), absorção de alimentos (intestino), atividade sensorial (boca, nariz, orofaringe e olhos) e reprodução (útero e vagina) (JANEWAY ,2010). Além do MALT, o corpo possui outras formas de barreira e proteção. Segue no quadro abaixo as outras proteções:

Quadro 2- Outros mecanismos de defesa da mucosa

Outro Mecanismos de Defesa	Ações
Barreira Mecânica: integridade do epitélio, peristaltismo e movimento ciliar	Fluxo contínuo, reduz a interação patógeno- hospedeiro
Barreira química: HCl, bile, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase	Substâncias que são lesivas aos parasitas
Barreira Biológica: flora bacteriana existente	Inibem o crescimento de patógenos potenciais
Resposta Imune Inata: sistema complemento , proteínas de fase aguda, células fagocíticas e NK, interferons tipo II (α e β)	Neutralização de agentes, destruição de células, citotoxicidade e proteção contra infecções virais.

Fonte: MURPHY, Kenneth; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark: **Imunologia de Janeway** 7ª edição

1.4.1 Anatomia do Sistema Imune de Mucosa

Para separar todo o sistema imune das mucosas, as seguintes designações foram criadas: “*mucosa-associated lymphoid tissue*” (MALT), que recebe um nome específico conforme sua localização. A maior parte do MALT consiste de “*gut-associated lymphoid tissue*” (GALT), relacionado ao sistema digestivo. O MALT do trato respiratório subdivide-se em “*nasal-associated lymphoid tissue*” (NALT) e “*bronchial associated lymphoid tissue*” (BALT). Esses tecidos foram divididos sendo utilizado como parâmetro as especificações antigênicas que são predominantes nessas áreas (MYIAKE et al; 2003)

1.4.2 Células do Sistema Imune de Mucosa

Quadro 3 - Células do Sistema Imune de Mucosa

Células	Funções/ Característica Imune
Célula M	Consegue realizar transcitose. Tem a capacidade de transportar proteínas solúveis, partículas inertes e vários micro-organismos, dando a ela uma certa seletividade. As partículas transportadas atingem as áreas do Domo Folicular e Interfolicular e são captadas pelas APC's.
Células T	As células TCD8+ são encontradas nas áreas interfoliculares.
Células B	Possui sIgA na sua superfície
Células Caliciformes	Tem a capacidade de produzir muco, lubrificando e protegendo o epitélio intestinal.
Células de Paneth	Possui grânulos que contêm lisozima, que possui atividade antibacteriana.

Fonte: [MURPHY, Kenneth; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark: **Imunologia de Janeway** 7º edição

1.4.2 Tolerância Imunológica

Uma característica do sistema imune é a capacidade de distinguir entre o próprio e o não-próprio, ou seja, tolerância a auto-antígenos, e geração de uma resposta imunitária eficaz contra agentes patogênicos e células malignas. Para isso, existem vários processos adquiridos ativamente, em que linfócitos autorreativos são excluídos ou inativados após encontrar antígenos próprios. A relação entre a tolerância e imunidade é dinâmica, a perda desta tolerância desencadeia acontecimentos adversos que levam a eventos fisiopatológicos, tais como: infecções, doenças malignas ou autoimunidade. (BERRUETA et al., 2010)

1.4.4 Tolerância Imunológica Central

É induzida no local primário de desenvolvimento dos linfócitos: medula óssea para os linfócitos B e no timo para os linfócitos T, para atingir um equilíbrio no reconhecimento dos antígenos próprios evitando a autorreatividade ou anergia. (BERRUETA et al, 2010)

Há dois processos de seleção de linfócitos que ocorrem no timo e no fígado fetal: a seleção positiva e a seleção negativa (JÚNIOR et al., 2010).

a- Linfócitos T

A seleção dos LT ocorre no timo e fundamenta-se na deleção clonal de LT autorreativos. Antígenos próprios são apresentados aos LT pelas APC's e células epiteliais, e esses linfócitos podem apresentar três tipos de comportamento (JÚNIOR et al, 2010):

- Não reconhecem e são levados a apoptose por não terem estímulo; (JÚNIOR et al, 2010)
- Reconhecem com alta avidéz e são levados para apoptose por apresentarem autorreatividade; (JÚNIOR et al, 2010):
- Reconhecem com pouca avidéz e são levados para a maturação nos órgãos linfóides periféricos. (JÚNIOR et al, 2010):

b- Linfócitos B

A seleção dos linfócitos B ocorre na medula óssea, onde há a presença de antígenos próprios. Caso o LB reconheça esses antígenos, há uma mudança na especificidade dessas células, com a expressão de novas cadeias leves nas imunoglobulinas. Se esse mecanismo não funcionar, essa célula é levada para apoptose. Já os LB que apresentam baixa reatividade aos antígenos próprios tem suas funções inativadas em um processo conhecido como anergia. (JÚNIOR et al, 2010)

1.4.5 Tolerância Imunológica Periférica

Esta é induzida nos órgãos periféricos onde linfócitos maduros conseguiram passar na seleção clonal e reagem a antígenos próprios, podendo desenvolver autoimunidade. (BERRUETA et al., 2010)

a- Linfócitos T

É o processo onde os LT maduros que reconhecem auto- antígenos nos tecidos periféricos deixam de responder a estes antígenos. Essa não responsividade deve-se a anergia, deleção ou supressão de linfócitos T. (BERRUETA et al., 2010)

b- Linfócito B

LBs que reagem contra antígenos próprios nos tecidos periféricos tornam-se anérgicos, são excluídos dos folículos linfoides, ou morrem por apoptose. Os mecanismos envolvidos na tolerância de LB são semelhantes aos para LT. LB tolerogênicos deixam de expressar receptores como CXCR5 assim perdendo a capacidade de migrarem para os linfonodos, perdendo contato com células estimulatórias e acabam morrendo. (BERRUETA et al., 2010)

1.4.6 Tolerância Imunológica Oral

Tolerância oral é uma inibição da resposta imunológica a um determinado antígeno através de uma exposição prévia por via oral. Essa tolerância oral pode ocorrer devido a deleção de linfócitos T periféricos que reagem a antígenos ingeridos, podendo ser comparado ao que ocorre com os timócitos presentes no córtex tímico, que são eliminados ao interagirem com alta avidéz com o complexo antígeno próprio e moléculas do MHC presentes na membrana das APC's. (JÚNIOR et al, 2010)

1.5 Hipersensibilidades

As reações de hipersensibilidade são como respostas imunológicas a indivíduos que já foram sensibilizados anteriormente. Isto ocorre através dos receptores de antígenos que levam a uma ativação prévia de LB e LT específicos, originando os plasmócitos que secretam anticorpos e LT ativados, bem como a LB e LT de memória. (JANEWAY, 2010)

O que vai diferenciar as respostas imunológicas normais de uma reação de hipersensibilidade é justamente a resposta exacerbada que uma hipersensibilidade causa que acaba levando danos ao organismo atingido. (ARAÚJO et al 2009).

1.5.1 Tipos de Hipersensibilidades

Gel e Coombs (1963) propuseram uma classificação para a hipersensibilidade em quatro tipos que é usada até hoje, segundo os mecanismos que levam ao desencadeamento destes eventos: Tipos I, II, III e IV.

Quadro 4- Tipos de Hipersensibilidades de acordo com Gel e Coombs

Tipos de Reações	Nome Alternativo	Doenças Associadas	Mecanismo Imunológico
I (Anafilática)	Hipersensibilidade imediata	Atopia Anafilaxia Asma	Mediada pelas IgE, ativando os mastócitos
II (Citotóxica)	Hipersensibilidade mediada por anticorpos	Anemia hemolítica auto-imune Síndrome de Goodpasture Eritroblastose fetal	Mediada pela IgG, fagócitos e complemento
III (Imunocomplexos)	Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos	Doença do Soro Reação de Arthus Nefrite lúpica	Mediada por IgG, complexos imunes e

			fagócitos
IV (Celular ou tardia)	Hipersensibilidade tardia	Rejeição de transplante Dermatite de contato Tuberculose	Mediada por linfócitos T

1.5.2 Hipersensibilidade do tipo I

A hipersensibilidade do tipo I é desencadeada através das IgE, que se ligam aos receptores dos mastócitos, possuindo alta afinidade, e em poucos minutos de exposição ao alérgeno, geram uma reação alérgica. Os mediadores liberados causam diversas consequências como vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, provocando uma inflamação tissular (SBI, 2003)

O indivíduo alérgico, quando em contato com certos alérgenos, responde ativando fortemente linfócitos T CD4+ do tipo TH2, que, por sua vez, induzem a produção de anticorpos da classe IgE, sofrendo assim uma sensibilização. A IgE tem uma alta afinidade pelo seu receptor FcεRI que é encontrado na superfície de mastócitos, causando sua degranulação. Geralmente, há a presença da histamina que leva a vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, contração da musculatura lisa e aumento das atividades glandulares. (ARAÚJO et al 2009).

Indivíduos considerados atópicos são os que apresentam predisposição genética para se sensibilizarem com mais facilidade a alérgenos que são comuns no meio ambiente, em geral, as proteínas. Eles também produzem anticorpos da classe IgE de forma rápida e em quantidades maiores e podem apresentar vários tipos de manifestações clínicas. (OLIVEIRA et al.,2010)

De acordo com a ASBAI, as doenças atópicas possuem também tendências genéticas, que levam ao desenvolvimento de respostas via IgE específica após a exposição a alérgenos ambientais, podendo levar a coceira e asma. A microflora intestinal, quando bem equilibrada, pode prevenir a hipersensibilidade. De acordo com Lenoir-Wijnkoop e Hopkins (2013), em estudos anteriores, foi mostrado que crianças com menos de 4 anos de idade,

que possuíam alergia a alérgenos ambientais, possuíam uma microflora intestinal diferente em relação às crianças que não eram alérgicas. Ainda mais, a ingestão em conjunto com probióticos aumentava a eficácia na prevenção de reações alérgicas (LENOIR-WIJNKOOP e HOPKINS, 2013).

2. Justificativa

A alergia alimentar hoje é um grave problema nutricional e imunológico que ainda não possui um tratamento efetivo, sendo somente utilizados tratamentos paliativos que visam o não desenvolvimento de um processo alérgico. Nesse contexto, o uso da indução da tolerância em pacientes alérgicos alimentares possui animadoras perspectivas, pois proporciona uma melhor qualidade de vida do paciente. Assim, o atual trabalho visou avaliar e compreender o desenvolvimento da tolerância em pacientes que possuem alergia alimentar, através do uso de revisão sistemática, avaliando também os avanços feitos na área até hoje.

3. Objetivo

Estudar a indução de tolerância imunológica através de imunoterapia oral no tratamento da hipersensibilidade do tipo I alimentar.

3.1 Objetivos específicos

1. Avaliar a efetividade das metodologias utilizadas para tratamento da alergia alimentar através de indução de tolerância imunológica.
2. Avaliar os avanços feitos na área com as pesquisas realizadas.

4 Metodologia

Por ser um tema que ainda possui muitas lacunas a serem preenchidas, a imunologia aplicada a alergia alimentar ainda está em processo de estudo, assim, há muitos artigos de estudos randomizados que foram publicados nos últimos anos. Para estudar este tema, a revisão integrativa foi escolhida para o desenvolvimento do presente TCC.

De acordo com Mendes “*A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas que leva ao estado do conhecimento de um determinado assunto, sendo possível também definir as lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos*”.

Para a elaboração desse trabalho, escolhemos utilizar a metodologia de revisão integrativa da bibliografia disponível através de artigos de pesquisa que abordavam como tema a pesquisa com alergia alimentar, imunoterapia, desenvolvimento de tolerância oral, e o uso deste como tratamento para hipersensibilidades do tipo I alimentar.

Nossa hipótese a ser desenvolvida no trabalho foi a seguinte: **A indução de tolerância imunológica por via oral funciona como tratamento para hipersensibilidade do tipo I alimentar?**

As palavras chaves que foram utilizadas para as buscas foram:

- (i) Hipersensibilidade e Tolerância / Hypersensitivity and Tolerance
- (ii) Tolerância Oral e Alimento / Oral tolerance and food
- (iii) Hipersensibilidade e Tolerância e Alimento e Imunoterapia / Hypersensitivity and tolerance and food and immunotherapy

As bases de dados onde as pesquisas foram realizadas foram PubMed, Scielo, Lilacs, *Science Direct*,

Os critérios de inclusão utilizados foram os artigos que continham em seu conteúdo os temas:

- (i) Indução de tolerância por via oral

(ii) Hipersensibilidade I alimentar

E os critérios de exclusão dos artigos foram:

(i) Artigos de revisão e sem resumo

(ii) Artigos completos não disponíveis para acesso no Portal Capes da Universidade Federal do Rio de Janeiro

(iii) Artigos com mais de 10 anos

5 Resultados

Após a definição da hipótese deste trabalho e das palavras chaves e parâmetros a serem utilizados no mesmo conforme descrito anteriormente, iniciamos nossa busca nas bases de dados citadas.

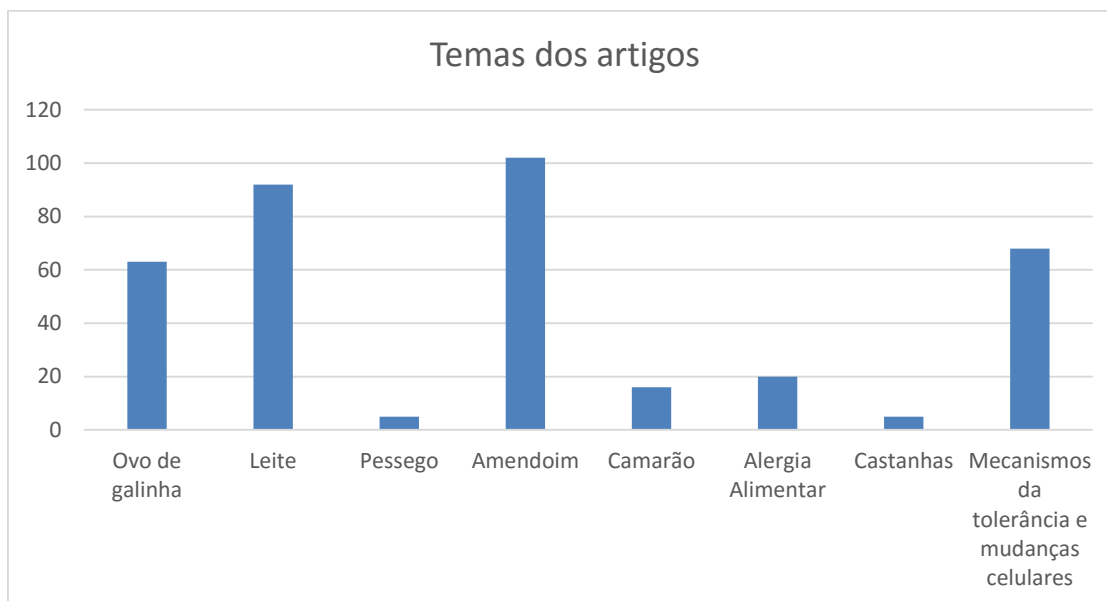
As buscas nas bases de dados *Web of Science* e INPI não resultaram em nenhum artigo. Na página do *Science Direct* foram achados sete artigos, mas nenhum estava disponível no Portal CAPES – UFRJ, sendo excluídos conforme fator de exclusão.

Na base de dados Scielo utilizando as palavras-chaves: tolerância e imunoterapia / *tolerance and immunotherapy* foi achado um artigo, que foi selecionado para leitura, pois atendia aos critérios de inclusão. Na base de dados Lilacs, utilizando essas mesmas palavras-chaves foram localizados 20 artigos, que foram incluídos nos critérios de exclusão, pois possuíam mais de 10 anos de publicação, não sendo assim utilizados.

Na base de dados do Pubmed, com as palavras-chaves *hipersensitivity and tolerance and food*, foram achados 787 artigos, com isso percebemos que, o tema ficou muito amplo. Assim adicionamos a palavra-chave: *immunotherapy*, que nos possibilitou direcionar mais a nossa pesquisa. Assim, foi realizada a pesquisa no banco de dados do Pubmed, seguindo as palavras-chave: *hipersensitivity tolerance food immunotherapy*. Sendo encontrados 371 artigos.

Os temas abordados nesses 371 artigos foram conforme tabela abaixo:

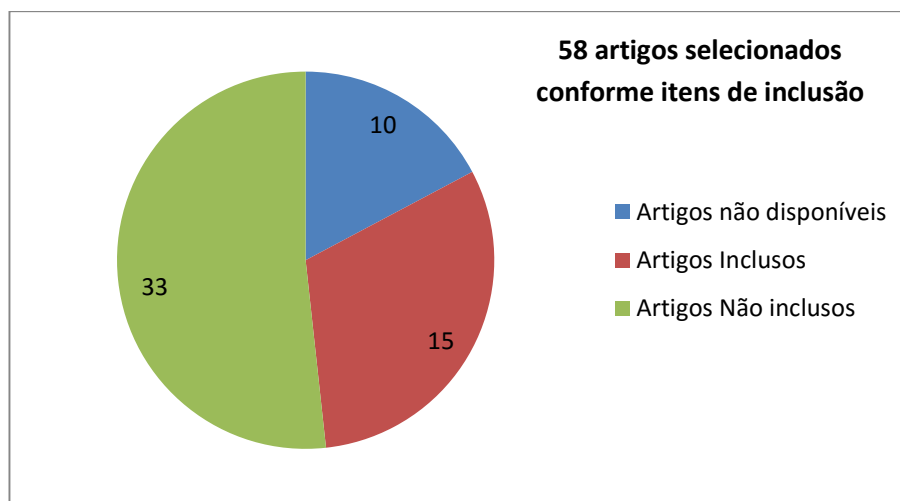
Tabela 1- Temas abordados nos 371 artigos



Ao final dessa pesquisa, os artigos que não se encaixavam nos critérios de exclusão: possuíam resumo, não eram artigos de revisão e foram publicados nos últimos 10 anos, foram em um total de 255 artigos.

Então, foi feita uma avaliação dos títulos e dos resumos para definir os artigos que seriam estudados e lidos conforme os itens de inclusão. Do total dos artigos pré-selecionados, 58 artigos obedeceram aos critérios propostos (**Figura 1**). Desses, 10 artigos não estavam disponíveis para acesso no Portal CAPES – UFRJ, sendo 48 artigos lidos integralmente. Após avaliação e leitura dos 48 artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão: (i) indução de tolerância oral e (ii) hipersensibilidade tipo I alimentar, 15 artigos foram utilizados para a confecção da presente monografia (**Tabela 1**). Os outros 33 artigos que não foram escolhidos após a leitura utilizavam a tolerância oral e/ou hipersensibilidade do tipo I alimentar com objetivos diversos que não a hipótese de estudo apresentada no presente trabalho, ou seja, apesar de abordarem o tema de alergia alimentar, eles não focavam no tema desejado que é o de desenvolvimento de tolerância via oral, ou eram artigos de revisão que não foram filtrados pelos filtros dos sites utilizados (**Figura 1**).

Figura 1: Distribuição dos artigos selecionados na base de dados Pubmed.



Quadro 5: Artigos selecionados para estudo conforme critérios propostos de inclusão e exclusão.

Título do Artigo	Autores	Ano	Tipo de estudo	Revista
Are Basophil Activation and Sulphidoleukotriene Determination Useful Tests for Monitoring Patients With Peach Allergy Receiving Sublingual Immunotherapy With a Pru p 3-Enriched Peach Extract?	S Garrido-Fernández, BE García, Sanz, S Echechipía, Lizaso, Al Tabar	2014	Estudo prospectivo	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology
Efficacy of Oral Immunotherapy Protocol for Specific Oral Tolerance	Silvia Sánchez-García, Pablo Rodríguez del Río, Carmelo Escudero,	2012	Estudo prospectivo	The Israel Medical Association Journal

Induction in Children with Cow's Milk Allergy	Cristina García-Fernández Antonio Ramirez and M. Dolores Ibáñez			
Home-Based Oral Immunotherapy Protocol with Pasteurized Egg for Children Allergic to Hen's Egg	Pedro Ojeda, Isabel Ojeda, Gema Rubio and Fernando Pineda	2012	Estudo prospectivo	The Israel Medical Association Journal
Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis	Katharina Blumchen, Helen Ulbricht, Ute Staden, Kerstin Dobberstein, John Beschoner, Lucila Camargo Lopes de Oliveira, Wayne G. Shreffler, Hugh A. Sampson, Bodo Niggemann, Ulrich Wahn, and Kirsten Beyer,	2010	Estudo prospectivo	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up	Naoka Itoh, Yasuharu Itagaki, Kazuyuki Kurihara	2010	Estudo retrospectivo	Japanese Society of Allergology
Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A	Mimi L. K. Tang, Anne-Louise Ponsonby, Francesca Orsini, MSc, e Dean	2014	Estudo prospectivo	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

randomized Trial	Tey, Marnie Robinson, Ee Lyn Su, Paul Licciardi, PhD,c Wesley Burks, and Susan Donath, MAb,e			
Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk	Noriyuki Yanagida, Takanori Minoura and Setsuko Kitaoka	2015	Estudo prospectivo	Allergy, Asthma & Immunology Research: AAIR
Evidence of pathway- specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children	Ananth Thyagarajan, Stacie M. Jones, Agustin Calatroni, Laurent Pons, Mike Kulis, Caitlin S. Woo, Mohanapriya Kamalakannan, Brian P. Vickery, Amy M. Scurlock, A. Wesley Burks, and Wayne G. Shreffler	2012	Estudo prospectivo	Clinical & Experimental Allergy
Food allergy	Thomas Werfel	2008	Estudo Retrospectivo	Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Food allergy	Scott H. Sicherer and Hugh A. Sampson,	2010	Estudo Retrospectivo	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<p>IgG₄ inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens</p>	<p>Alexandra F. Santos, Louisa K. James, Henry T. Bahnson, Mohammed H. Shamji, Natália C. Couto-Francisco, Sabita Islam, Sally Houghton, Andrew T. Clark, Alick Stephens, Victor Turcanu, Stephen R. Durham Hannah J. Gould, Gideon Lack</p>	<p>2014</p>	<p>Estudo Prospectivo</p>	<p>Journal of Allergy and Clinical Immunology</p>
<p>Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced Treg function and hypomethylation of <i>FOXP3</i></p>	<p>Aleena Syed, Marco A. Garcia, Shu-Chen Lyu, Robert Bucayu, Arunima Kohli, Satoru Ishida, Jelena P. Berglund, Mindy Tsai, Holden Maecker, Gerri O’Riordan, Stephen J. Galli, and Kari C. Nadeau,</p>	<p>2014</p>	<p>Estudo Prospectivo</p>	<p>Journal of Allergy and Clinical Immunology</p>
<p>Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed</p>	<p>Brian P. Vickery, Amy M. Scurlock, Michael Kulis, Pamela H. Steele, Janet</p>	<p>2014</p>	<p>Estudo Retrospectivo</p>	<p>Journal of Allergy and Clinical Immunology</p>

peanut oral immunotherapy	Kamilaris, Jelena P. Berglund, Caitlin Burk, Anne Hiegel, Suzanna Carlisle, Lynn Christie, Tamara T. Perry, Robbie D. Pesek, Saira Sheikh, Yamini Virkud, P. Brian Smith, Mohamed H. Shamji, Stephen R. Durham, Stacie M. Jones, and A. Wesley Burks			
Eficácia e tolerância de Imunoterapia sublingual com Pru p 3 em doentes com alergia grave ao pêssigo: evolução clínica e imunológica ao longo de 12 meses	<u>Ana Célia, Costa; Alcinda, Melo; Fátima, Duarte; Manuel, Pereira-Barbosa; M Conceição Pereira, Santos.</u>	2015	Estudo Prospectivo	Revista Portuguesa de Imunoalergologia
Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa	Stephanie A. Leonard, Gustavo Martos, Wei Wang, Anna Nowak-Węgrzyn, M. Cecilia Berin,	2012	Estudo Prospectivo	Journal of Allergy and Clinical Immunology

Nos artigos selecionados, os assuntos abordados foram: (i) leite de vaca (2 artigos), (ii) amendoim (5 artigos), (iii) ovo de galinha (2 artigos), (iv) pêssego (2 artigos), (v) mecanismos que levam a tolerância (2 artigos) e (vi) alergia alimentar (2 artigos). Em seis dos artigos escolhidos, os pesquisadores utilizaram a alergia a determinado alimento para estudar o mecanismo indutor de tolerância alimentar do antígeno em questão.

5.1 Alergia alimentar nos dias de hoje

De acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) a alergia alimentar é um distúrbio imunológico onde a resposta imune responde de forma indevida a um determinado antígeno e que possui muitas variações clínicas, podendo se manifestar com reações leves, como uma simples coceira até reações mais graves como a anafilaxia, variando de intensidade conforme a exposição ao antígeno (ASBAI, 2015). Também, a alergia alimentar afeta indivíduos em qualquer idade, de crianças a adultos, e tanto a gravidade quanto a frequência dessa afecção influenciam fortemente na qualidade de vida daqueles que sofrem dessa desordem (SICHERER e SAMPSON, 2009).

Não há ainda uma cura efetiva para a alergia alimentar, e os tratamentos são baseados em ações paleativas, como evitar a ingestão do alimento que desencadeia o processo alérgico e, no caso de ingestão acidental, é feito o uso de medicamentos corticóides para o tratamento das manifestações clínicas subsequentes. (ASBAI, 2015).

O lado negativo de uma dieta restritiva aum alimento é a dificuldade de cumprir a mesma, especialmente para a população mais jovem, uma vez que qualquer contato com o alimento pode desencadear uma reação grave, que dependendo da concentração do alérgeno pode levar ao óbito. Há também o risco de uma reação após a ingestão de alimentos contaminados com o antígeno que induz atopia, juntamente com a dificuldade frequente para entender os rótulos dos alimentos, o que dificulta ainda mais o dia a dia das pessoas que apresentam essa desordem (WERFEL T., 2008).

Como exemplos mais comuns de hipersensibilidade alimentar em crianças encontram-se alimentos como o leite de vaca e amendoim, em

conjunto com as alergias a frutas, vegetais e especiarias. Nos adultos, parte das alergias alimentares ocorre em combinação com alergias por inalação, com mais frequência o pólen. (WERFEL T. 2008). Diante dessa realidade, a imunoterapia oral aparece sendo uma alternativa animadora e que tem sido explorada e muito estudada como uma nova forma de tratamento para induzir a tolerância e, assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (OJEDA et al, 2012).

5.2 Alergia ao leite

A alergia ao leite é uma afecção que é considerada uma alergia passageira, onde crianças com até três anos de idade normalmente conseguem se curar. Entretanto há aqueles casos onde a cura não ocorre, e o paciente atinge uma idade adulta ainda apresentando alergia. (GARCÍA S. et al, 2012)

Nesse contexto, a imunoterapia oral do leite tem se mostrado um promissor tratamento para aqueles que apresentam essa alergia. O protocolo do desenvolvimento dessa tolerância se dá através da administração de doses crescentes de leite, respeitando a resposta do paciente ao tratamento (YANAGIBA et al, 2015).

As metas a serem alcançadas pelo paciente podem ser:

- a. Conseguir atingir tolerância a uma pequena dose de leite que o proteja em caso de uma exposição acidental; (GARCÍA S. et al, 2012)
- b. Conseguir atingir tolerância a uma dose maior de leite que o permita ingerir diariamente uma quantidade de até 250 mL. (GARCIA S. et al, 2012)

Nos dois casos, o objetivo maior desejado é alcançar a tolerância ao leite. Seja por indução de uma tolerância permanente ao leite, seja por um dessensibilização que necessita de uma administração diária para manter esse efeito. (GARCÍA S et al, 2012)

Seguindo essa linha García e colaboradores (2012) realizaram um estudo com 105 pacientes de 2 a 18 anos de idade que possuíam IgE positiva para alergia ao leite com o intuito de comprovar a eficácia de um protocolo que visava alcançar a tolerância ao leite com uma dose mínima de 200 mL de leite

por dia. Assim, a imunoterapia se seguiu com quantidades crescentes de leite diariamente por via oral. No primeiro dia, os pacientes participaram de um desafio oral de leite, onde beberam doses de leite de forma crescente: 0.2, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25, 60 e 145 mL. Todas essas doses foram administradas no mesmo dia e em caso de aparecimento de alguma sintomatologia clínica ligada a alergia como falta de ar ou coceira, por exemplo, eram administrados anti-histaminicos para o tratamento e resolução dos sintomas. A segunda fase consistia em um protocolo de imunoterapia oral de leite. Esse protocolo era composto pela fase de indução e pela fase de manutenção. A fase de indução foi realizada através da administração de doses de leite que aumentavam semanalmente, sendo esse tratamento continuado em casa através da administração da dose tolerada pelo paciente. Essa fase tinha como objetivo o paciente atingir a dose de 200 mL de leite diária. Após atingir esse limiar, não necessitando mais da administração de antiistamínicos, o paciente passava para a fase de manutenção, onde doses ainda maiores de leite eram administradas. Como resultado, os pesquisadores viram que dos 105 pacientes que participaram do estudo, 86 (81,9%) concluíram o tratamento, conseguindo assim tomar ao menos 200 mL de leite diariamente e 19 (19,1%) não alcançaram a tolerância almejada. Os pesquisadores ainda ratificaram que apesar de mais estudos serem necessários, esses resultados são animadores e demonstram que a indução da tolerância, no caso da alergia ao leite é promissora. Os pesquisadores afirmam que a balança de risco/ benefício dessa imunoterapia é positiva porque, mesmo com possibilidades de haver reações alérgicas relacionadas as doses aumentadas do leite, o número de casos bem sucedidos, onde os pacientes atingiram a tolerância, é alto tornando essa terapia uma boa candidata ao tratamento da alergia ao leite. (GARCÍA S. *et al*, 2012)

De acordo com alguns estudiosos, algumas crianças que são alérgicas a leite, conseguem se alimentar de leite aquecido, e de outros alimentos que também contenham leite aquecido, tendo desenvolvido alguma forma de tolerância. (YANAGIBA *et al*, 2014). Para avaliar se crianças alérgicas a leite conseguiriam se alimentar de manteiga, Yanagida e colaboradores (2014) desenvolveram um estudo que avaliou 68 crianças com alergia ao leite de vaca. Os resultados foram considerados positivos quando a criança não

desenvolvia nenhum tipo de reação alérgica quando consumia ou a manteiga ou o leite. A pesquisa seguiu os seguintes passos: primeiro foi realizado um desafio oral para a manteiga, onde foi feito um bolo de batata doce com 10 g de manteiga, o que equivale a 2,9 mL de leite. O bolo foi administrado de uma só vez, exceto para pacientes com histórico grave de alergia ao leite, em que a porção do bolo foi administrada em duas partes, com 1 hora de intervalo. Para o desafio oral ao leite aquecido, foi feito um bolo de abóbora aquecido contendo 25 mL de leite de vaca. Neste, o bolo foi administrado em duas partes com 1 hora de intervalo. Os resultados do desafio oral da manteiga demonstraram que 38 crianças toleraram a manteiga e 6 reagiram a ela. Já no desafio oral do leite: 24 toleraram o leite aquecido e 38 crianças reagiram apenas ao leite de vaca aquecido. Em comparação, 24 crianças não reagiram ao leite aquecido e nem a manteiga. Através desses resultados e da quantificação da IgE sérica, os estudiosos salientaram que um total de 90,2% dos pacientes com níveis de IgE específica de leite de 11,3 kUA / L a 100kUA/L toleraram o desafio da manteiga, e 60,0 % dos pacientes com níveis de IgE específica de leite maior de 100 kUA / L toleraram o desafio da manteiga. Sendo assim o autores criaram uma curva de probabilidade através dos resultados dos desafios. Eles afirmaram que, com um valor da IgE específica de leite sendo baixa, há uma maior probabilidade do desafio oral de comida para manteiga seja positivo, ou seja, que o paciente não apresente nenhum tipo de reação alérgica a manteiga. Baseado nisso, os pesquisadores estipularam o valor de 17,8 kUA/L como limite para saber se o paciente poderia tolerar o desafio oral da manteiga. Através desses dados, Yanagiba e seus colaboradores conseguiram demonstrar que pacientes que possuíram resultados positivos no desafio oral do leite aquecido, ou seja, aqueles pacientes que conseguiam beber o leite sem apresentar nenhum sintoma alérgico, podiam consumir manteiga crua sem também apresentar nenhum tipo de reação alérgica. (YANAGIBA et al, 2014)

5.3 Alergia ao amendoim

Alergias ao leite de vaca e ovo de galinha geralmente desaparecem ao longo do tempo, diferente da alergia ao amendoim que persiste, sendo ainda presente quando o indivíduo atinge a vida adulta. É uma das alergias mais graves, pois as severidades de cada crise alérgica são variadas, não podendo ser medidas através de reações passadas. (Blumchen et al, 2010) A gravidade dessa afecção se dá porque pequenas quantidades desse alérgeno podem causar graves sintomas que podem até levar ao óbito. O grande uso do amendoim pela indústria alimentar também dificulta muito a vida de quem convive com essa alergia, pois nem sempre nos rótulos dos alimentos vem discriminado de forma compreensível que há presença do alérgeno. (SYED et al, 2014)

Para avaliar a possibilidade de desenvolvimento de tolerância em pacientes alérgicos ao amendoim, Blumchen e colaboradores (2009) avaliaram 23 pacientes com alergia a amendoim confirmada. Os pacientes receberam placebo ou amendoim torrado e tostado envolto por uma matriz de maçã cozida, em dois dias diferentes de forma randomizada. Foram administradas 7 doses crescentes de amendoim torrado e tostado (0,03 g, 0,06 g, 0,13 g, 0,25 g, 0,5 g, 1 g, 2 g), de 30 em 30 minutos. Se o paciente não apresentava nenhum sintoma alérgico, uma dose de 4 g de amendoim era administrada no terceiro dia de tratamento. No dia seguinte, após essa fase de duplo cego, uma imunoterapia oral foi iniciada, onde doses de amendoim torrado e tostada eram administradas nos paciente A imunoterapia oral se iniciou com um "Protocolo de corrida" onde doses crescentes de amendoim torrado e tostado eram administrados nos pacientes de 2 a 4 vezes ao dia por 7 dias. A dose inicial era individual de cada paciente, sendo de 1/100 da dose que inicia a reação alérgica no paciente, sendo essa dose determinada na fase de duplo placebo. Essas doses iam aumentando e eram dadas de 2 a 4 vezes por dia por até 7 dias. O objetivo principal era o de alcançar 0,5 g de amendoim. Após atingir ao menos os 500 mg de amendoim e mantendo essa dose por ao menos 8 semanas, a manutenção foi considerada estável e o paciente parava com a imunoterapia oral, evitando o consumo de amendoim nas 2 semanas seguintes. Após 2 semanas sem consumir amendoim, os pacientes

participaram de mais um desafio oral igual ao que eles participaram anteriormente, onde 7 doses de amendoim foram administradas (0,03 g, 0,06 g, 0,13 g, 0,25 g, 0,5 g, 1 g, 2 g), de 30 em 30 minutos, para saber se o limiar mais alto que poderia desencadear os sintomas seria atingido. Após o início dos testes, os pesquisadores viram que os pacientes toleraram uma única dose média de 0,15 g de amendoim. Vinte e dois dos 23 pacientes continuaram com o protocolo de longo prazo e, depois de uma média de 7 meses, 14 pacientes atingiram a dose protetora de 500 mg diários de amendoim. No final, os pacientes que chegaram até o fim dos testes, conseguiram aumentar a dose média tolerada sendo ela de 1 g em comparação a dose de 0,15 g de amendoim do início dos testes. Através de testes imunológicos, os estudiosos observaram mudanças imunológicas como um aumento significativo da IgG4 sérica específicas para amendoim e uma diminuição da produção de IL-5 e IL-4. Os estudiosos afirmaram também, que é postulado que a IL-10 está ligada no desenvolvimento da tolerância oral, entretanto, nesse estudo, eles não conseguiram demonstrar uma regulação positiva dessa interleucina, porque eles só avaliaram a produção das citocinas 9 meses após o término da imunoterapia oral e podem ter perdido o ponto de síntese da IL-10, como também foi observada uma regulação negativa de IL-2 sérica, os pesquisadores consideraram como sendo mais consistente com a hipótese de anergia clonal ou deleção clonal (BLUMCHEM et al, 2009).

Seguindo a mesma linha de pesquisa, durante 24 meses, Syed e colaboradores (2013) conduziram um estudo com 23 pessoas que possuíam alergia ao amendoim para avaliar mudanças celulares imunológicas ao longo da imunoterapia. As doses de proteína de amendoim foram administrados por via oral, com aumento da dose a cada 2 semanas conforme tolerado pelo paciente, até atingir 4 g de proteína por 24 meses, atingindo os 24 meses, os pacientes permanecerem sem realizar a terapia por 3 meses e no 27º mês, foi realizado um desafio oral com amendoim para avaliar a não reatividade dos pacientes. Os resultados observados mostraram que 20 dos 23 participantes completaram a imunoterapia oral de forma satisfatória, tolerando até 4 g de proteína de amendoim após a terapia de manutenção. Dos 20 participantes 7 foram definidos como tolerantes, e apenas 3 desses 7 permaneceram clinicamente não reativos após o desafio oral com amendoim. Os níveis de IgE

específica de amendoim dos pacientes que atingiram tolerância não demonstraram diferenças significativas em relação a IgE específica dos pacientes que não atingiram tolerância. A ativação dos basófilos diminuiu em ambos os grupos, também não demonstrando diferenças significativas quando comparadas. Foi observado também um aumento na população de Treg e houve uma regulação positiva da IL- 10, após a terapia. (SYED et al, 2013)

Como a imunoterapia oral ainda não possui comprovações o bastante para validar a sua efetividade, Tang e colaboradores (2015) desenvolveram um estudo onde juntaram o *Lactobacillus rhamnosus* com amendoim. Esse probiótico foi selecionado devido a sua comprovada capacidade de conseguir promover a ação de células Treg e Th1, além de conseguir induzir tolerância. Assim, os estudiosos realizaram um estudo randomizado duplo-cego controlado com placebo durante 18 meses com 62 crianças de 1 a 10 anos com alergia comprovada a amendoim. O grupo ativo, com 31 crianças, recebeu o *Lactobacillus rhamnosus* junto com o amendoim uma vez ao dia por 18 meses; o grupo placebo, também com 31 crianças, recebeu placebo que possui as mesmas características sensoriais que o do grupo ativo, sendo composto por maltodextrina, corante marrom alimentar e essência de amendoim. A cada duas semanas, durante 8 meses, a dose era aumentada até atingir 2 g de proteína de amendoim, atingindo essa dose, os pacientes chegavam na fase de manutenção onde permaneceram por 10 meses. Após essa fase, um desafio duplo-cego controlado com placebo foi realizado onde uma dose de 4 g de proteína de amendoim foi usada. As crianças que conseguiram passar por essa fase, ficaram duas semanas ou mais evitando ingerir amendoim, e então passaram por um segundo desafio duplo-cego controlado com placebo para observar seu estado de não responsividade. Após esses 18 meses, no grupo ativo, 23 conseguiram atingir um estado de não responsividade ao alérgeno e no grupo placebo, 1 criança. Houve uma diminuição da IgE específica e um aumento da IgG4 específica de amendoim, entretanto no grupo placebo não foram observados essas mudanças(TANG et al, 2015).

Thyagarajan e colaboradores (2012) desenvolveram um estudo com 28 crianças na faixa dos 5 anos de idade. O objetivo principal era o de estudar a resposta dos basófilos frente a uma imunoterapia oral. 18 crianças ficaram

no grupo ativo e 10, no grupo placebo. As crianças do grupo ativo receberam farinha de amendoim sem gordura e o grupo placebo recebeu farinha de aveia. O protocolo foi estabelecido da seguinte forma: as crianças recebiam 0,1 mg de proteína de amendoim ou placebo; essa dose era dobrada a cada 30 minutos até atingir a dose de 6 mg. Em uma segunda fase, a dose de amendoim ou placebo era aumentada a cada duas semanas, até atingir 4000 mg de proteína de amendoim ou placebo, que é a dose de manutenção. Um mês após atingir essa dose de manutenção, todas as crianças participaram de um desafio de comida com duplo-cego controlado com placebo para o amendoim. Ao final dos testes, os estudiosos observaram uma reatividade reduzida dos basófilos frente aos alérgenos e um aumento da IgG4, mas não observaram mudanças nos níveis da IgE específica. Além desses parâmetros, os estudiosos também avaliaram a atuação do CD63 que é um marcador de fusão dos grânulos do basófilo durante a degranulação, havendo uma baixa dose de expressão desse marcador, que de acordo com os pesquisadores, é consistente com a hipótese de anergia. (THYAGARAJAN et al, 2012)

Ainda sobre a indução de tolerância oral, Santos e colaboradores (2015) desenvolveram uma linha de pesquisa onde possuíam como propósito avaliar as diferenças celulares entre pacientes sensibilizados e aqueles que possuem efetivamente alergia ao amendoim, visto que essa diferença é de extrema importância para se descobrir os caminhos que levam a tolerância e a alergia alimentar. Como a Ara h 2, que é uma das proteínas do amendoim, tem se mostrado um importante marcador de alergia ao amendoim, os pesquisadores a usaram para determinar a existência ou não da alergia. Para esse estudo foram utilizadas 108 crianças alérgicas ao amendoim, 77 crianças sensibilizadas e 43 crianças não alérgicas e não sensibilizadas. As crianças foram separadas nesses grupos através de desafios orais, exceto quando (1) aquelas que possuíam um histórico de reações sistêmicas ao amendoim com menos de 1 ano e (2) aquelas que conseguiam comer até 4 g de amendoim sem apresentar nenhum sintoma clínico de alergia. Após os grupos serem separados, amostras do soro e plasma foram coletados simultaneamente para a sorologia e posterior teste de sensibilização de mastócitos e basófilos. Para a obtenção dos resultados os seguintes ensaios foram realizados: (i) os níveis de IgE e IgG4 específicos para amendoim e seu componentes proteicos (rAra h 1,

rAra h 2, rAra h 3, rAra h 8, e rAra h 9); (ii) depleção do anticorpo IgG4; (iii) ensaios de ativação e inibição de basófilos e mastócitos e (iv) análises estatísticas que correlacionavam os resultados encontrados nos grupos. Os resultados demonstraram que pacientes com alergia ao amendoim possuíam altos níveis de IgE específicas para amendoim (Ara h1, Ara h2 e Ara h8) em comparação aos pacientes não sensibilizados. Também foi observado que pacientes alérgicos ao amendoim eram sensibilizados a mais de um dos principais alérgenos do amendoim ao contrário dos pacientes sensibilizados que eram sensibilizados a 1 e, às vezes, a nenhum dos principais alérgenos do amendoim. Mais que isso, os pesquisadores ressaltaram que todos os pacientes que eram sensibilizados simultaneamente a Ara h1 e Ara h2 possuíam alergia ao amendoim, e todos os pacientes que eram sensibilizados somente ao Ara h1 não desenvolviam alergia. Nos testes com a IgG4 detectável específica de amendoim, foi visto que os níveis desse anticorpo em pacientes sensibilizados é bem mais alto do que em pacientes alérgicos, contudo, não houveram diferenças tão discrepantes na IgG4 específica para os componentes do amendoim, exceto para Ara h2, onde os níveis de IgG4 eram bem maiores em pacientes alérgicos. Nos testes de ativação e inibição de basófilos e mastócitos, as células ativadas por amendoim eram inibidas no plasma de pacientes sensibilizados. (SANTOS et al, 2015)

5.4 Alergia ao ovo

Atualmente, a alergia ao ovo é uma das alergias mais comuns, podendo causar graves efeitos em crianças já sensibilizadas. Itoh e colaboradores (2010) desenvolveram um estudo com seis crianças com grave alergia ao ovo mediada por IgE confirmada, no qual os pacientes ingeriram doses crescentes de ovo várias vezes diariamente. Inicialmente foi administrado placebo ou clara de ovo pulverizada, dobrando a dose a cada 20 minutos, para assim confirmar a existência da alergia. Sendo possível também, determinar o limiar reativo de cada paciente. A dose inicial era de 1/10 do limiar reativo de cada criança. Após essa dose inicial, as doses subsequentes eram aumentadas 1,2x, aproximadamente. Essas doses foram administradas de 30 em 30 minutos de 3 a 5 vezes em um dia, até o paciente apresentar uma

reação positiva, ou seja, apresentar algum sintoma alérgico. Após isso, a clara de ovo pulverizada foi administrada com o veículo de escolha do paciente até atingir 1 grama de ovo pulverizado, o que equivale a 8 gramas de um ovo branco comum. Ao chegar nesse estágio, os pesquisadores começaram a administrar 8 gramas de ovo mexido (mudança devido ao ovo mexido ser mais agradável ao paladar). A partir daí as doses foram sendo aumentadas 1,5x. Após isso, os pacientes conseguiram alcançar a dose de manutenção que era a introdução de um ovo duas vezes na semana para manter os efeitos da imunoterapia. Ao final dos experimentos, os pacientes foram capazes de ingerir um ovo, pelo menos, duas vezes por semana. Após 9 a 12 meses de fase de manutenção, foi realizado um desafio oral com 1 grama de ovo pulverizado. Nos resultados, os estudiosos observaram que todos os pacientes adquiriram tolerância por serem capazes de consumir um ovo inteiro. Na imunologia celular, eles constataram uma diminuição na produção de IL-10 e um aumento dos níveis de TGF- β 1 aos 6 meses de tolerância e uma diminuição da IgE específica de ovo acompanhada por um aumento da IgG4 específica para ovo branco, quando alcançou-se 12 meses de tratamento. Todos os indivíduos foram capazes de ingerir mais do que um ovo inteiro desde o final dos estudos. (ITOH *et al* , 2010)

Ojeda e colaboradores (2012) realizaram outro estudo com 31 crianças que possuem alergia imediata após comerem ovo, seja ele cru ou cozido. A indução de tolerância oral específica para ovo pasteurizado foi realizada inicialmente com a ingestão de ovo pasteurizado diluído, possuindo aproximadamente 45 mL de ovo pasteurizado que é igual a um ovo natural, essa primeira dose foi administrada dentro da clínica, as outras doses foram administradas com os pacientes já em casa. Todos os pacientes foram pré-tratados com cetirizina (anti-histamínico), e esse tratamento durou todo o protocolo. No final dos testes, foi realizado um desafio oral final do ovo com 50 ml de ovo não diluído. Após os testes, os pesquisadores chegaram aos seguintes resultados, 25 dos 31 pacientes alcançaram tolerância completa ao ovo pasteurizado, 1 de 31 conseguiu atingir uma tolerância parcial, e 3 dos 31 não alcançaram a tolerância em quantidades suficientes de ovo pasteurizado para seguir uma dieta normal com a inclusão de um ovo no dia a dia, mas aumentaram o seu limiar de tolerância, estando protegidos se houver uma

ingestão acidental. E 2 dos 31 pacientes, não conseguiram atingir a tolerância e nem aumentaram o seu limiar reativo. Além disso, dos 25 pacientes que atingiram a tolerância completa, 23 também toleraram, sem nenhuma reação, ao desafio oral final para ovo. (OJEDA et al, 2012)

5.5 Alergia ao pêssego

A alergia ao pêssego tem como principais alérgenos envolvidos as proteínas *Pru p 3* e *Pru p 4*. A presença oculta de *Pru p 3* em produtos alimentares pode desencadear reações acidentais graves, incluindo anafilaxia. A maioria destes pacientes, além de serem alérgicos ao pêssego, é também alérgica a outros frutos frescos, secos e/ou vegetais. (COSTA A . et al, 2015).

Para avaliar a atuação da *Pru p 3*, Costa e colaboradores (2015) realizaram um estudo com 8 pacientes, onde o objetivo era demonstrar a eficácia e segurança da imunoterapia sublingual com *Pru p 3*. Para tal, os 8 pacientes participaram de uma prova de desafio oral em dupla-cego, contra placebo antes do início do estudo. Então foi administrado de forma sublingual uma vacina de *Pru p 3* nas concentrações sucessivas de 0,05, 0,5, 5 e 50 µg/mL, essa foi chamada de fase de indução e durou 4 dias. Após essa fase, entrou-se na fase de manutenção que durou 3 anos, e consistia na administração de 5 gotas por dia de *pru P3*. Como resultado, os autores viram que o diâmetro médio da pápula diminuiu de forma significativa nos pacientes estudados. Na quantificação de IgE e IgG4 específicas para extrato de pêssego e *Pru p 3* verificou -se uma diminuição de IgE específica, e um aumento da IgG4 específica para pêssego e *Pru p 3* quando comparadas com o valor basal. Já no teste de ativação dos basófilos, ao longo dos 12 meses de imunoterapia, observou-se uma diminuição significativa da expressão de CD63 em basófilos ativados nas 3 concentrações de *Pru p 3* (0,05, 0,5 e 5 µg/mL) e entre os diferentes tempos de aplicação das doses. Esta diminuição foi significativa desde o primeiro mês de imunoterapia, com maior impacto na concentração de 5 µg/mL de *Pru p 3*. (COSTA A.et al, 2015).

Com essa mesma linha de raciocínio, S Garrido-Fernández e colaboradores (2014) conduziram um estudo semelhante com 31 pacientes,

onde queriam avaliar a melhora clínica e as alterações imunológicas em pacientes com alergia a pêsego seguido de imunoterapia sublingual com extrato de pêsego. Após 6 meses de teste, o grupo ativo mostrou uma melhoria de 3 vezes na tolerância à Pru p 3 e uma diminuição significativa em IgE para rPru p 3. No teste de ativação dos basófilos viram que, nos primeiros meses de tratamento, há um aumento na estimulação dos basófilos. Os autores salientaram que certas limitações do estudo como a duração do estudo e as baixas concentrações de Pru p 3 não permitiram avaliar se a diminuição da IgE específica e a sensibilidade dos basófilos é um fenômeno transitório e, por isso, seriam necessários mais estudos. Todos os pacientes que chegaram até o final do estudo conseguiram atingir a dose de manutenção que é de 30 µg de Pru p3 por semana. (S GARRIDO-FERNÁNDEZ et al., 2014).

5.6 Possíveis mecanismos para o desenvolvimento da tolerância

Grande parte dos indivíduos com IgE específicos para alimentos não tem quaisquer sintomas de alergia quando consomem o alimento, criando assim uma diferença entre a sensibilização alérgica e alergia alimentar clínica, causando dificuldades de diagnóstico e um espaço em branco que é vital no entendimento sobre os mecanismos da alergia alimentar e tolerância. (SANTOS A. et al, 2015). Assim, os mecanismos que levam a esse estado, permanecem desconhecidos. Entretanto, há estudos que abordam essas vias.

García et al (2012) através de seus estudos de potenciais mecanismos de tolerância induzida por imunoterapia observaram *“um aumento de anticorpos IgG alérgeno-específicos de bloqueio, havendo uma troca de resposta Th2 para Th1, com aumento da síntese de IFN-γ, redução de IgE específica, aumento ou redução do recrutamento, anergia / eliminação de Linfócitos T (LT) efetores e a indução de células Treg”* (GARCÍA et al, 2012). Estudos já mostraram que há um aumento das células T reguladoras em pacientes que desenvolvem tolerância imunológica. As Treg induzidas por antígeno, mesmo sendo em número relativamente pequeno em comparação as outras células imunitárias, demonstraram estar associadas com a perda natural da alergia pelo alimento (ITOH et al, 2010). Além disso, os LT de crianças com alergia a amendoim mostraram uma produção de citocinas Th2 após

estimulação *in vitro* com amendoim. A hipótese proposta pelos pesquisadores foi que a produção de citocinas de crianças com alergia a amendoim seria desviada para a produção de citocinas Th1 depois da imunoterapia oral. (BLUNCHEM et al, 2009).

Nos estudos conduzidos por Blunchem e colaboradores (2009) houve uma redução bastante significativa na secreção das interleucinas 5, 4 e 2 em todos os pacientes após a imunoterapia. Também, houve a detecção de outras citocinas: IFN- β , TNF- α e IL-10, sendo observado que estavam um pouco acima do limite de detecção após a estimulação *in vitro* com extrato de amendoim. Após a interrupção por 2 semanas da imunoterapia oral, a redução da secreção de IL-5 , IL-4 , IL-2 manteve-se estável na maioria dos pacientes. (BLUNCHEM et al, 2009).

Leonard e colaboradores (2012) com o objetivo de determinar o que pode afetar a dessensibilização e o mecanismo que chega a essa dessensibilização, utilizaram camundongos fêmea C3H/HeJ, que foram sensibilizadas com administração intragástrica de 1 mg de ovoalbumina mais 10 μ g de toxina da cólera, semanalmente por 6 semanas. Os camundongos foram desafiados oralmente com 50 mg de ovalbumina ou 25 mg de ovomucóide, um dia após e 2 semanas após o término da imunoterapia oral. Para avaliar as mudanças da expressão de genes no intestino, dois pedaços do jejuno foram obtidos. Como resultado os pesquisadores viram que houve uma dessensibilização, mas não um desenvolvimento de tolerância. As células efectoras não ficaram dessensibilizadas e a proteção ficou localizada sobre o trato gastrintestinal. A imunoterapia oral também foi ligada a alterações na expressão gênica no jejuno, incluindo genes que são expressos por células do intestino. Através desses resultados, os pesquisadores salientaram que a imunoterapia oral gera uma proteção que evita anafilaxia através de um mecanismo que é localizado na mucosa intestinal e está ligada a alterações importantes no intestino delgado. (LEONARD et al, 2009)

Nos estudos de tolerância oral, resultados dos estudos com a ativação de basófilos durante a imunoterapia oral sustentam um importante papel *in vivo* dessa célula. Os basófilos possuem um papel semelhante ao de um biomarcador quando ocorre uma hipersensibilidade via IgE, se tornando alvo de tratamentos com ação imunomodulatória (GARRIDO- FERNANDEZ et al,

2014). Thyagarajan e colaboradores (2012), através de seus estudos, hipotetizaram que a imunoterapia oral com amendoim, aplicada na via de anergia dos basófilos, em conjunto de outros efeitos imunomoduladores, como a indução da IgG, pode contribuir para o sucesso desse possível tratamento. (THYAGARAJAN et al, 2012).

6 Discussão

As reações de hipersensibilidade são respostas imunológicas desenvolvidas de forma indevida pelo sistema imune. Em particular, a hipersensibilidade do tipo I é desenvolvida contra antígenos inócuos, devido a fatores genéticos e ambientais (PEREIRA et al, 2008). De acordo com dados da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), estima-se que as reações alimentares de causas alérgicas acometam 6-8% das crianças com menos de três anos de idade e 2-3% dos adultos. Além disso, pacientes com doenças alérgicas apresentam uma maior incidência de alergia alimentar, sendo encontrada em 38% das crianças com Dermatite Atópica e em 5% das crianças com quadro de asma. (ASBAI, 2015)

Nas últimas décadas, esse grave problema nutricional apresentou um crescimento que pode ser devido a uma maior exposição da população a um grande número de alérgenos alimentares. Devido a isso, a hipersensibilidade alimentar vem se tornando um problema de saúde, não só no Brasil, como em todo o mundo, e está associada a um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes (ASBAI, 2015). Os alimentos mais citados como causadores de alergias alimentares são: leite, ovos, amendoim, castanhas, camarão, peixe e soja, e os principais alérgenos alimentares identificados são de natureza proteica. (WERFEL, 2008) A natureza dos alérgenos é proteica em sua maior parte, devido à necessidade da interação de linfócitos B com linfócitos T, que reconhecem obrigatoriamente proteínas, para haver a mudança de classe para imunoglobulina E (JANEWAY, 2010).

Ainda que certos tipos de alergia alimentar, como a alergia ao leite, desapareçam com o passar dos primeiros anos de vida, essa remissão é bastante ligada ao aparecimento posterior de alergias que se manifestam, principalmente, no trato respiratório e na pele (YU, 2012). A probabilidade de uma pessoa desenvolver alergia a um alimento não está ligada somente a sua genética, mas depende, também, de outras variáveis que estão ligadas ao alérgeno, como por exemplo, dose e modo de processamento (OLIVEIRA L; SOLÉ D, 2012).

A imunoterapia oral é um tratamento promissor para a alergia alimentar, entretanto o seu mecanismo ainda não é muito bem compreendido. Contudo, sabe-se do envolvimento de respostas celulares e também humorais, sendo observada uma supressão de mastócitos, basófilos e de células T CD4 Th2, indução de populações de células T reguladoras, e indução anticorpos específicos ao antígeno incluindo IgG , IgG4 e IgA. A tolerância oral, de acordo com as hipóteses lançadas pelos estudiosos, pode ser induzida através de uma elevada dose unitária ou através de baixas doses repetidas. (ITOH et al, 2010)

A imunoterapia consiste na administração de doses do alérgeno que vão aumentando gradualmente com o objetivo de reduzir os sintomas clínicos alérgicos decorrentes da exposição ao alérgenos, sendo possível induzir alterações imunológicas que são possíveis de mensurar como exemplo: IgE, IgG4 e células Th1/ Th2. Ainda, ser possível manter essa dessensibilização com uma administração diária dos alérgenos em questão (PAJNO et al, 2014). A exposição a uma baixa dose inicial pode promover uma dessensibilização local que facilita o controle das subsequentes doses aumentadas (KAMDAR T; BRYCE P , 2010).

Na fase de sensibilização o que se sabe é que há uma alta síntese de IgE e citocinas mediadas via Th2, que são as interleucinas 4, 5 e 13. Em indivíduos atópicos é possível se observar uma alta produção de IL-4 no sangue e na mucosa intestinal, lembrando que essa interleucina é de grande importância para a estimulação da mudança de classe de imunoglobulinas em LB, promovendo um aumento da síntese de IgE antígeno-específico. Ainda mais, altos níveis de IgE antígeno-específico são observados no fluido intestinal e nas amostras de fezes de pacientes com alergia alimentar. (YU, 2012)

Nos estudos de Garcia e colaboradores (2012), onde crianças tomaram doses crescentes de leite, 81,9% dos pacientes estudados conseguiram atingir uma tolerância para 200 mL de leite. (GARCIA et al, 20102). Jiménez e colaboradores (2013) também avaliaram a possibilidade de desenvolvimento de tolerância em um estudo prospectivo com 18 crianças de 2 a 14 anos alérgicas a leite, administraram doses crescentes de leite, e no final de 2 anos, 72% do paciente conseguiram atingir a tolerância ao alérgeno.

Observando um aumento da IgE ao atingir 24 meses de terapia. (JIMÉNEZ et al, 2013). Os níveis de IgE antígeno-específicas tendem a aumentar logo no início de uma imunoterapia oral mas diminuem subsequentemente. A IgG4 também aumenta, permanecendo elevada. (SATO et al, 2016). Nos diversos protocolos de indução de tolerância estudados, a IgG4 foi apresentada como um dos resultados da indução tolerogênica. Pensa-se que a IgG4 possa desempenhar um papel inibitório na ligação da IgE com o alérgeno em pacientes sensibilizados. Os níveis de IgG4 são aumentados em pacientes que naturalmente desenvolvem a alergia alimentar mediada por IgE , tais como alergia ao leite de vaca , e em pacientes que são submetidos a uma imunoterapia oral e imunoterapia para alérgenos respiratórios (SANTOS et al., 2015). Resultado também observado no estudos desenvolvidos por Meglio e colaboradores (2004), onde das 21 crianças estudadas 18 conseguiram atingir uma certa tolerância ao leite após uma imunoterapia oral que durou 6 meses. Nos avaliações celulares, eles observaram uma diminuição da IgE específica e um aumento da IgG4 específica. (MEGLIO et al, 2004)

Nos estudos desenvolvidos por Itoh e colaboradores (2010) e Ojeda e colaboradores (2012) foi visto que dos 42 pacientes totais, 37 conseguiram alcançar a tolerância proposta pelos experimentos descritos. Entretanto, nos estudos desenvolvidos por Itoh e colaboradores 100% das crianças conseguiram atingir a tolerância contra os 80,6% dos pacientes tolerizados de Ojeda e colaboradores. Um dos diferenciais entre as pesquisas foi à utilização de clara de ovo pulverizada no primeiro estudo (ITOH et al), e no segundo estudo (OJEDA et al), ovo pasteurizado. Os protocolos utilizados em ambos os estudos foram diferentes também, no protocolo do primeiro estudo (ITOH et al), primeiramente foi descoberto o limiar reativo de cada paciente e a partir daí a dose inicial foi estabelecida, sendo assim, cada criança foi recebendo sua dose individual, e a doses eram aumentadas de acordo com a resposta alérgica da criança. Já no segundo estudo (OJEDA et al), foi pré-estabelecido uma dose geral de 45 ml de ovo pasteurizado que já equivale a 1 ovo branco comum. Talvez em um tratamento em vias de pesquisa, o interessante seja avaliar cada paciente e desenvolver um protocolo individual, e de acordo com as respostas do mesmo, o tratamento se desenvolva e as doses sejam aumentadas.

O que se sabe é que, na maioria das vezes, as crianças alérgicas a ovo e leite são capazes de tolerar esses alimentos na sua forma cozida, devido à mudanças na estrutura do alimento, por exemplo, em pães, as quantidades de ovo e leite são bem menores do que o encontrado quando em sua forma crua. Mais ainda, crianças alérgicas a esses alimentos, mas que são capazes de tolerar esses alérgenos quando cozidos, são mais propensos a desenvolver tolerância em comparação às crianças que apresentam reações alérgicas ao alérgeno mesmo quando cozido. (DANG et al, 2016). Yanagiba e colaboradores (2014) ao avaliarem 68 crianças alérgicas a leite para ver a possibilidade de elas ingerirem leite aquecido e manteiga, viram que 24 crianças conseguiram tolerar o leite aquecido e a manteiga. Ao observar os níveis séricos da IgE das crianças estudadas, eles viram que aquelas que possuíam uma melhor capacidade de tolerar o alimento cozido possuíam a IgE específica para leite menor que 100 kUA / L. (YANAGIBA et al, 2014) Os níveis baixos da IgE específica diminuem a reatividade contra determinado alérgeno. Além disso, as crianças que sintetizam IgE que reconhecem epítopos conformacionais, ou seja, aqueles formados por estruturas secundárias, conseguem ingerir ovos cozidos sem desenvolver nenhum tipo de reação alérgica. Mais ainda, a proteína do ovo em conjunto do bicarbonato da farinha de trigo formam um tipo de matriz que diminui a alergenicidade da proteína. Seja dificultando a digestão dessas proteínas seja diminuindo a acessibilidade da ligação da IgE. (DANG et al, 2016).

Blumchen e colaboradores (2010) desenvolveram um estudo com 23 pacientes onde 14 conseguiram atingir uma dose protetora após 7 meses de tratamento, viram que somente as crianças com baixos níveis de IgE específica para amendoim atingiram uma dose protetora de manutenção. (BLUNCHEM et al, 2010). Tang e colaboradores (2015) em um estudo com 62 crianças alérgicas à amendoim, desenvolveu um imunoterapia oral com a junção de um probiótico e amendoim para obter a tolerância, os estudiosos disseram que os resultados foram animadores pois houve um diminuição da IgE específica e um aumento da IgG4, levando a um estado de não responsividade do organismo mesmo após a ingestão do alérgeno. (TANG et al, 2015) As diferenças entre os resultados podem estar ligadas a junção do probiótico *Lactobacillus*

rhamnosus, ao amendoim que foi utilizado no desenvolvimento da imunoterapia oral e, este possui capacidade de atuar também no sistema imune. *Lactobacillus rhamnosus* é uma cepa segura que pode ser utilizada até com crianças de pouca idade. O uso de probióticos em conjunto da imunoterapia oral tem sido estudado recentemente, mas o que se sabe é que cepas específicas encontradas no intestino são importantes no desenvolvimento da tolerância oral. Para inibir o desenvolvimento da alergia há a geração de IL-10 e TGF- β , que são associadas à diminuição de citocinas que facilitem a inflamação, tendo assim um controle da síntese de IgE e reduzindo a inflamação intestinal alérgica. (COCCO et al, 2007)

Nos estudos conduzidos por Syed et al (2014), onde 20 dos 23 pacientes atingiram tolerância ao amendoim após consumirem doses orais de proteína de amendoim por 24 meses, foi visto que os pacientes que atingiram a tolerância possuíam um grande número de Treg com maior função supressora, e com níveis mais elevados de FOXP3, em comparação com os participantes que não foram toleralizados e do grupo controle. Ainda mais, este estudo demonstrou um possível mecanismo dos pacientes toleralizados pela imunoterapia oral envolvendo : i) um aumento de Treg com maior quimiotática e comportamento supressivo , e ii) modificações epigenéticas, ou seja mudanças do genoma que não alteram a sequência do DNA, dentro do locus de FOXP3 de tal Treg. (SYED et al, 2014). No estudo desenvolvido por Jones e colaboradores (2009), onde 29 crianças participaram de uma imunoterapia oral para amendoim, após 18 meses de estudo, a IgE específica para amendoim diminuiu, a IgG4 aumentou e a secreção de IL-10, IL-5, IFN- γ e TNF- α também aumentaram. (JONES et al, 2009)

Santos e colaboradores (2015) realizaram um estudo com 228 crianças divididas em grupos de crianças alérgicas, crianças sensibilizadas e crianças não alérgicas/ não sensibilizadas, visando obter informações a cerca das diferenças celulares entre pessoas alérgicas e pessoas sensibilizadas. Como a maioria das pessoas sensibilizadas são tolerantes ao amendoim, é possível que haja diferentes mecanismos em diferentes subgrupos de pacientes sensibilizados. Esse estudo mostrou que a tolerância oral está ligada a presença de IgG4 onde o paciente está produzindo IgE. E os pesquisadores,

através dos resultados, conseguiram ver que os fatores que são responsáveis pela indução da alergia ou da não responsividade estão presentes no plasma (SANTOS et al, 2015). Na pesquisa de Thyagarajan e colaboradores (2012), viu-se que é possível comprovar que os mecanismos da imunoterapia oral do amendoim mudam as resposta via IgE e IgG4 para os epítomos dos alérgenos de amendoim mais usuais, levando a uma menor reatividade dos basófilos durante o tratamento (THYAGARAJAN et al., 2012).

Já nos estudos desenvolvidos por Leonard e colaboradores (2012) que tentaram determinar os mecanismos que levam ao desenvolvimento de dessensibilização em camundongos fêmea, os pesquisadores mostraram que a diminuição da reatividade contra alérgenos não está completamente ligada a redução IgE específica ou o aumento da IgG específica para o alérgeno. Mais ainda, eles salientaram que foi observado um aumento da IgA associada a imunoterapia oral, mas não houve confirmação sobre o aumento da IgA específica para o alérgeno segregado. (LEONARD et al, 2012)

Garrido-Fernández et al (2014), conduziram um estudo com 31 pacientes alérgicos à pêsego, avaliando também a estimulação dos basófilos durante o desenvolvimento da tolerância, os estudiosos viram que nos meses 1 e 6 há um alta porcentagem de basófilos ativados, sendo esse mesmo resultado observado 6 meses depois. Observaram também um aumento da IgE, o que já é esperado nos primeiros meses de estudos com imunoterapia. Para explicar essa relação, os estudiosos disseram que a alta concentração de IgE alérgeno- específico, sensibiliza os basófilos ativando- os. Mais ainda, eles afirmaram que, recentemente, foi descoberto que basófilos são capazes de estimular células TCD4 *naive* antígeno- específicas, agindo como APC's para linfócitos T *naive*, que são necessários na produção de IgE e IL-4. (GARRIDO-FERNANDEZ, 2014). Costa e colaboradores (2015), conduziram um estudo semelhante com 8 pacientes alérgicos a pêsego, e observaram que a longo prazo a imunoterapia sublingual do pêsego ganha muitas vantagens pois mesmo após a descontinuação do tratamento, é possível observar a remissão da alergia e indução da tolerância ao alérgeno em questão (COSTA et al, 2014)

Um ponto que precisa ser deixado bem claro é a diferença entre dessensibilização e tolerância. A dose limiar é a quantidade mínima de proteína dos alimentos que o sistema imune precisa reconhecer para desenvolver uma

reação alérgica. Então um ato de dessensibilização é conseguir aumentar esse limiar reativo, para assim evitar anafilaxias. Em nível celular, há um aumento da IgG4 específica para a comida e uma diminuição da IgE específica, assim pode levar a uma diminuição da ativação de mastócitos e basófilos, levando a uma menor liberação de mediadores inflamatórios. Já a tolerância, é uma adaptação ativa do sistema imunológico que se dá através de um maior desenvolvimento de células Treg, sendo observada também uma menor resposta via Th2, culminando na resolução da alergia. (THYAGARAJAN A, BURKS A, 2009)

As taxas de sucesso dos estudos apresentados ficaram acima dos 70%, como pode ser observado nos testes com imunoterapia oral apresentados, entretanto as diferenças nos protocolos utilizados, a seleção dos pacientes e até mesmo a definição de sucesso dos testes são grandes impasses. De acordo com Kamdar e Bryce (2010), um dos maiores impasses na imunoterapia oral está justamente nesse último parâmetro, que é o sucesso. Porque em alguns artigos, ele quer dizer dessensibilização (que significa ingerir o alérgeno sem apresentar nenhum sintoma alérgico, sendo necessário ingerir uma dose desse alérgeno diariamente) em outros artigos quer dizer tolerância (que é a capacidade de ingerir um alérgeno sem sintomas mesmo ficando dias sem ingerir o alérgeno). Uma das dificuldades que são encontradas na imunoterapia oral do leite, onde poucas são as crianças que atingem a idade adulta com essa alergia, apresentando um limite pequeno entre a tolerância natural e a induzida. (KAMDAR & BRYCE, 2010)

De acordo com Garcia *et al* (2012) as desvantagens da imunoterapia oral são os seguintes: *“risco de um efeito adverso grave, o medo dos pais , baixa adesão, a fraca acessibilidade a alergistas e a distância para o hospital. Em contraste, os benefícios observados foram a melhoria da dieta e uma melhor qualidade de vida.”* (GARCÍA *et al*, 2012) Sendo assim, a imunoterapia oral é uma opção de tratamento eficaz para pacientes que possuem alergia alimentar. Contudo mais estudos são necessários para avaliar biomarcadores de boa resposta a imunoterapia oral e para otimizar o melhor método em termos de eficácia e segurança

7 Conclusão

Nos presentes estudos, foi demonstrado que em longo prazo a imunoterapia oral pode ser uma maneira segura e eficaz para o tratamento de muitos pacientes com alergia alimentar, para evitar reações graves causadas por ingestão acidental ou, até mesmo, para poder liberar o consumo desses alimentos na dieta do dia a dia. Além disso, um aumento nos níveis acima do limiar da dose de manutenção diária e mudanças de parâmetros imunológicos sugerem que esta forma de terapia pode ser útil para se conseguir a indução de tolerância em longo prazo. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de proteção clínica, e assim identificar métodos potencialmente mais seguros e mais eficazes para dessensibilizar os pacientes dos alérgenos alimentares.

8 Referências bibliográficas

ANTUNES, Mário J.; CORREIA, Manuel E.. **O Sistema Imunitário Humano, Conceitos e Princípios Básicos para Informáticos.** 05/2006. Acesso em: 12/11/2015

ASBAI: Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Disponível em: <<http://www.sbai.org.br/>> Acesso em: 15/11/2015

BERRUETA, Lisbeth; SALMEN, Siham. **La tolerancia inmunológica a 50 años del Premio Nobel en Medicina y Fisiología: Una perspectiva como mecanismo de respuesta inmune frente a patógenos.** Investigación clínica. Mérida. 06/2010. Acesso em:11/08/2015

BLUMCHEN, Katharina et al. **Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 27/04/2010. Disponível em: 04/06/2010 . Acesso em: 28/09/2015

BOTERO, Luz Elena et al. **La microbiota humana: comunidades microbianas en la salud y en la enfermedad.** Acta Biológica Colombiana, v.21, n. 1. 10/07/2015. Acesso em: 02/02/2016

CHEN Z, Tato CM, Muul L, Laurence A, O'Shea JJ. **Distinct Regulation of Interleukin-17 in Human T Helper Lymphocytes.** Arthritis & Rheumatism. Arthritis & Rheumatism, v.56, n. 9. 09/2007

COCCO, Renata R. et al. SARNI, Roseli O. S.; SILVA, Luciana. **Perspectivas futuras no tratamento da alergia alimentar .** Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 30, n. 1, p. 9-12. 02/2007. Acesso em: 13/02/2015

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE ALERGIA ALIMENTAR: 2007. Revista Brasileira De Alergia E Imunopatologia: , v. 31, n. 2, 12/2008. Acesso em: 13/01/2016

COSTA, Ana Célia et al. **Eficácia e tolerância de Imunoterapia sublingual com Pru p 3 em doentes com alergia grave ao pêssego – evolução clínica e imunológica ao longo de 12 meses.** Revista Portuguesa de Imunoalergologia, Lisboa, v. 23. 03/2015. Acesso em: 10/10/2015

CRUVINEL, Wilson de Melo; JÚNIOR, Danilo Mesquita; ARAÚJO, Júlio Antônio Pereira. **Sistema Imunitário – Parte I : Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Revista Brasileira de Reumatologia, p. 434- 461. 18/05/2010. Acesso em: 06/12/2015

D, González Jiménez et al. **Oral rush desensitization for cow milk allergy: Clinical and immunological follow-up.** Anales de Pediatría,12/2013.

DANG, Thanh D.; PETERS,, Rachel L.; ALLEN, Katrina J.. **Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk.** World Allergy Organization Journal, v.9. 26/01/2016. Acesso em: 17/02/2016

DIOSZEGHY,V et al. **The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice.** Clinical & Experimental Allergy. 01/01/2014. Acesso em: 21/09/2015

ELSEVIER, Abbas et al: **Cellular and Molecular Immunology** 6° edição

FARIA, Bruno A. et al. **Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, n. 4, . 08/2008.

GARCÍA, Silvia Sánchez et al. **Efficacy of Oral Immunotherapy Protocol for Specific Oral Tolerance Induction in Children with Cow's Milk Allergy.** The Israel Medical Association Journal, v. 14. 01/2012. Acesso em: 22/09/2015

GARRIDO-FERNÁNDEZ, S et al. **Are Basophil Activation and Sulphidoleukotriene Determination Useful Tests for Monitoring Patients With Peach Allergy Receiving Sublingual Immunotherapy With a Pru p 3-Enriched Peach Extract?.** Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, v. 24, p. 106-113. 12/2014. Acesso em: 22/09/2015

ITOH, Naoka; ITAGAKI, Yasuharu; KURIHARA, Kazuyuki. **Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up.** Allergology International, v. 59, p. 43-51. 01/2010. Acesso em: 02/10/2015

JÚNIOR, Danilo Mesquita; ARAÚJO, Júlio A. Pereira; CATELAN, Tânia Tiek Takao. **Aspectos celulares e moleculares da inflamação,** p. 66-81. 10/2010. Acesso em: 18/08/2015

JÚNIOR, Danilo Mesquita; ARAÚJO, Júlio Antônio Pereira; CATELAN, Tânia Tiek Takao. **Sistema Imunitário – Parte II : Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B .** Revista Brasileira de Reumatologia, 2010. Acesso em: 06/12/2015

KAMDAR, Toral; BRYCE, Paul J. **Immunotherapy in food allergy.** Future Medicine. p. 329- 338. 1/05/2010. Acesso em: 17/02/2016

LEONARD, Stephanie A. et al. **Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 1. 05/2012. Acesso em: 20/09/2015

LENOIR-WIJNKOOP, I.; HOPKINS, M. **The Intestinal Microflora: Understanding the Symbiosis.** Nutrition and health collection, 12/2003. Acesso em: 12/03/2016

LLANOS, Carolina; CARREÑO, Leandro J.; KALERGIS, Alexis M. **Contribution of dendritic cell/T cell interactions to triggering and maintaining autoimmunity.** Biological Research. 11/05/2011. Acesso em: 30/07/2015

MACHADO, Claudia Saad Magalhães. **Desenvolvimento da resposta imune de mucosas: influências do aleitamento materno e ambientais.** Jornal de Pediatria : Sociedade Brasileira de Pediatria. 19/03/2015. Acesso em: // 02/08/2015

MAGALHÃES, Pedro Silva Correa de; BÖHLKE, Maristela; NEUBARTH, Fernando. **Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC): codificação genética, bases estruturais e implicações clínicas.** Revista Medica UCPEL Pelotas, p. 27-32. 06/2004. Acesso em: 01/08/2015

MALOZI, Márcia Carvalho. **A importância da microbiota no sistema imunológico.** v. 48, p. 387 - 392. 11/2010. Acesso em: 02/02/2016

MELO, Karina Mescouto; CARVALHO, Beatriz Tavares Costa. **Células T regulatórias: mecanismos de ação e função nas doenças humanas .Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia,** São Paulo, v. 32, n. 5, p. 184-188. 12/2009. Acesso em: 07/03/2016

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto contexto - enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, Dec. 2008. Acesso em 20/10/2015

MERAD, Miriam; SATHE, Priyanka; HELFT, Julie. **The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting.** Annual Review of Immunology 6/12/2013. Acesso em: 24/11/2015

MESQUITA, Júnior et al. **Autoimmune diseases in the TH17.** Brazilian Journal Of Medical and Biological Research. 2009

MIYAKE, Mônica Aidar Menon et al. **Mecanismos Imunológicos da Mucosa das Vias Aéreas Superiores e Fisiopatologia do Anel Linfático de Waldeyer: Conceitos Atuais.** International Archives of Otorhinolaryngology , v. 7, n. 2, p. . 04/2003. Acesso em: 13/10/2015

MURPHY, Kenneth; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark. **Imunobiologia de Janeway.** 7. ed : Artmed, 2010.

OJEDA, Pedro et al. **Home-Based Oral Immunotherapy Protocol with Pasteurized Egg for Children Allergic to Hen's Egg.** The Israel Medical Association Journal, v. 14, 01/2012. Acesso em: 25/09/2014

- OLIVEIRA, Ana Karolina K. et al. **Manifestações dermatológicas em pacientes atópicos respiratórios.** Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 33, n. 5, p. 203- 208. 07/2010. Acesso em: 13/10/2015
- OLIVEIRA, Lucila Camargo Lopes de; SOLÉ, Dirceu. **Alergia ao amendoim: revisão.** Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 35, n. 1, p. 3-8. 02/2012. Acesso em: 13/02/2015
- ONO, Lia Mizobe- et al. **Componentes das imunidades inata e adaptativa presentes na saliva humana .** Revista de Odontologia da UNESP, Manaus, 10/2006. Acesso em: 18/01/16
- PAJNO, Giovanni B. et al. **Oral Immunotherapy for Treatment of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: The Transition to Clinical Practice.** Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology, , v. 27, p. 42-50. 04/01/2014. Acesso em: 17/02/2016
- PARKIN J, Cohen B. **An overview of the immune system.** The Lancet . v. 357. n. 9279, p.1777- 1789
- PATIL, Sarita U. et al. **Peanut oral immunotherapy transiently expands circulating Ara h 2–specific B cells with a homologous repertoire in unrelated subjects.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 12/03/2015. Acesso em: 25/09/2015
- PEREIRA, Ana Carolina da Silva; MOURA, Suelane Medeiros; CONSTANT, Patrícia Beltrão Lessa. **Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos.** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Loderina, v. 29, n. 2, p. 189- 200. 12/2008. Acesso em: 13/02/2015
- ROSA, Luiz Fernando Pereira Bicudo Costa; VAISBERG, Mauro W. **Influências do exercício na resposta imune.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 8, n. 4, . 07/2012. Acesso em: 25/01/2015
- SANTOS, Alexandra F. et al. **IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, 05/2015. Acesso em: 22/09/2015
- SATO, Sakura et al. **Immunotherapy in food allergy: towards new strategies .** Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, v. 32, p. 195-202. 9/2014. Acesso em: 17/02/2016
- SICHERER, Scott H.; SAMPSON, Hugh A. **Food allergy.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 21/09/2009. Acesso em: 22/09/2015
- SIMON, A. Katharina; HOLLANDER, Georg A.; MCMICHAEL, Andrew. **Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.** Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 23/12/2015. Acesso em: 03/08/2015

SM, Jones et al. **Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, p. 292-300. 07/2009. Acesso em: 25/01/2016

SYED, Aleena et al. **Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced Treg function and hypomethylation of FOXP3.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, p. 500- 510. 02/2014. Acesso em: 25/09/2015

TANG, Mimi L. K. et al. **Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial.** American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 26/11/2014. Disponível em: 13/01/2015. Acesso em: 21/09/2015

THYAGARAJAN, Ananth et al. **Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children.** Clinical & Experimental Allergy, 08/2012. Acesso em: 22/03/2015

THYAGARAJAN, Ananth; BURKS, Wesley. **Food Allergy: Present and Future Management.** World Allergy Organization Journal, v. 2, p. 22-288. 15/12/2009. Acesso em: 17/02/2016

VICKERY, Brian P. et al. **Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, , v. 6. 19/12/2013. Acesso em: 20/09/2015

VIDARSSON, Gestur; DEKKERS, Gillian; RISPENS, Theo. **IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions.** Frontiers in Immunology. Frontiers in Immunology . 20/10/2014. Acesso em: 23/08/2015

WERFEL, Thomas. **Food allergy.** Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft . 04/09/2008. Acesso em: 22/09/2015

YANAGIDA, Noriyuki; MINOURA, Takanori; KITAOKA, Setsuko. **Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk.** Allergy, Asthma & Immunology Research: AAIR, 03/2015. Acesso em: 21/09/2015

YU, Linda Chia-Hui. **Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Food Hypersensitivity.** Clinical & Experimental Allergy, 08/07/2011. Acesso em: 23/09/2015