

## Perspectivas futuras no tratamento da alergia alimentar

### *Future perspectives in the treatment of food allergy*

Renata R. Cocco<sup>1</sup>, Roseli O. S. Sarni<sup>1</sup>, Luciana Silva<sup>2</sup>,  
Nelson A. Rosário Filho<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>

#### Resumo

Embora a restrição do alimento ao qual o paciente é sensível seja o único tratamento preconizado para as alergias alimentares, na atualidade, várias alternativas terapêuticas têm sido estudadas, sobretudo para serem administradas aos que apresentam manifestações mais graves, com risco de vida, de alergia alimentar. Entre elas destacam-se a imunomodulação realizada via imunoterapia específica com proteínas e peptídeos recombinantes, imunostimulação por DNA, vacinas de DNA, e pelas controversas ervas medicinais chinesas. Além destas, a imunoterapia não-específica realizada com o emprego de anticorpo monoclonal anti-IgE e de anti-citocinas. Aquele impedindo a fixação da IgE ao receptor de alta presente na superfície dos mastócitos e os outros bloqueando a ação das citocinas determinantes da resposta inflamatória. Como medidas preventivas destacam-se o aleitamento materno exclusivo por tempo prolongado e os probióticos.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(1):9-12* proteínas recombinantes, peptídeos recombinantes, vacina DNA, anti-IgE, anti-citocinas, aleitamento materno, probióticos, alergia alimentar

#### Abstract

Although the elimination of a specific food from the diet of a food allergic patient is the recommended treatment nowadays, several alternatives have been developed for the treatment of food allergy, especially for those with most severe disease and with high risk of death. It has been studied the immunomodulation with specific immunotherapy employing recombinant proteins and/or peptides, DNA immunostimulation, DNA vaccine, and Chinese herbs. Besides them, non-specific immunotherapy with monoclonal anti-IgE antibody and anti-cytokine antibodies have been used. The former inhibits IgE linkage to its high affinity receptor at the surface of mast cells, and the second one inhibits the action of fundamental cytokines for the inflammatory response. Long term exclusive breastfeeding and probiotics are also mentioned as preventive treatment.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(1):9-12* recombinant proteins, recombinant peptides, DNA vaccine, anti-IgE, anti-cytokines, breast feeding, probiotics, food allergy.

1. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina;
2. Departamento de Pediatria da Universidade Federal da Bahia;
3. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

Artigo submetido em 04.02.2007, aceito em 16.02.2007.

#### Introdução

O único tratamento preconizado até o momento para as alergias alimentares é a restrição absoluta do alimento responsável pelos sintomas da dieta do paciente. Muitas vezes esta é uma tarefa árdua, uma vez que vários dos antígenos mais prevalentes estão presentes de modo constante na culinária habitual (ex, leite, ovo, trigo). Devido à chance de reações graves que podem acometer os indivíduos mais sensíveis, impõe-se a necessidade de novos planos terapêuticos para o controle das alergias alimentares. Apesar dos muitos estudos nesta área de pesquisa, nenhuma forma de tratamento definitivo foi estabelecida até o momento.

Ao contrário do que ocorre com os alérgenos inalatórios, passível de serem tratados por dessensibilização com imu-

noterapia específica, o paciente com alergia a alimentos apresenta chance muito grande de apresentar reações clínicas graves na fase de indução ou de manutenção desse procedimento<sup>1</sup>. Os protocolos de dessensibilização oral (pe-lo aumento progressivo de doses do antígeno), por outro lado, são alvos de críticas pelo número de reações adversas apresentadas pelos pacientes e por ser um método não definitivo, apesar de seus riscos<sup>2</sup>.

O objetivo deste artigo é apresentar um resumo das linhas de pesquisa que vêm se mostrando promissoras como estratégias de tratamento das alergias alimentares.

#### 1 - Mecanismos de ação da imunomodulação

Como nas demais doenças alérgicas, as alergias alimentares são o resultado do desbalanço no equilíbrio de linfócitos T *facilitadores* do tipo 1 e 2 (T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2), ou da supressão dos mecanismos regulatórios (interleucina [IL] 10, células T regulatórias, T<sub>H</sub>3). Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) são citocinas típicas T<sub>H</sub>1, enquanto que as citocinas T<sub>H</sub>2 estão representadas por IL-4, IL-5 e IL-13. O equilíbrio dinâmico T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2 é mantido por citocinas regulatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$ . O objetivo das terapias imunomodulatórias é o de restabelecer o balanço T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2 e ativar linfócitos T reguladores<sup>3</sup>.

## 2.- Imunoterapia específica:

A administração de doses progressivas de aeroalérgenos, por via subcutânea ou sublingual, é comprovadamente eficaz na dessensibilização de indivíduos alérgicos aos inalantes<sup>4,5</sup>. Algumas diretrizes apontam este tipo de terapia como benéfica nos casos de Síndrome da Alergia Oral, onde pacientes alérgicos ao pólen podem desencadear sintomas quando em contato com frutas e vegetais frescos, devido à reação cruzada entre suas proteínas<sup>6</sup>. Entretanto, os resultados decorrentes deste tipo de imunoterapia específica são inconclusivos. A imunoterapia injetável com extratos de alimentos (amendoim) foi testada em cobaias como um método eficaz de dessensibilização<sup>7</sup>. Em humanos, não é possível esta prática pelo alto risco de reações adversas e eficácia limitada<sup>8</sup>.

### 2.1.- Proteínas e peptídeos recombinantes

Talvez a forma de tratamento mais promissora até o momento consista na reestruturação de aminoácidos dos epítomos de alérgenos alimentares, com fins de imunoterapia. Uma vez identificado o aminoácido considerado essencial para a ligação com a IgE, sua substituição por outro de menor complexidade estrutural (recombinação) resulta na diminuição ou deleção daquele sítio de ligação com a IgE específica. Uma desestruturação mínima da cadeia é capaz de levar à inativação da ligação com a IgE e perda da ativação de células T<sub>H2</sub>, pela produção de anticorpos IgG<sub>4</sub>. Além disso, a imunoterapia com alérgenos recombinantes preservaria a imunogenicidade da proteína por manter o reconhecimento pelos linfócitos T de memória (efeito protetor duradouro)<sup>9</sup>.

Alguns ensaios foram aplicados em cobaias pela inoculação das proteínas, recombinadas e reproduzidas em bactérias posteriormente mortas por aquecimento (*Escherichia coli*). O fato de se utilizar bactérias como veículo para sua inoculação auxilia no desvio imunológico para resposta T<sub>H1</sub>, induzido por sua cápsula lipopolissacarídica. As cobaias previamente sensibilizadas a amendoim que receberam a vacina com alérgenos recombinantes em *E. coli* apresentaram diminuição na liberação de histamina, na produção de IgE específica, efeito imunorregulatório de T<sub>H1</sub>/ T<sub>H2</sub>. Reguladores e proteção duradoura quando submetidas a teste oral<sup>10</sup>. Em humanos, a vacina foi liberada para administração intra-retal (por existirem mais bactérias no trato intestinal do que células no corpo), mas ainda não foi testada.

Outras proteínas de alimentos, como o leite de vaca, vêm sendo recombinadas e testadas quanto à sua alergenicidade. A utilização dos *microarrays* contribui para a rapidez na identificação dos aminoácidos "críticos" e nos testes com soro de pacientes documentadamente alérgicos<sup>11</sup>. A possibilidade de testar vários epítomos de uma só vez com mínimas quantidades de sangue deverá levar, em breve, ao reconhecimento e chances de tratamento das mais diferentes espécies de alergia alimentar<sup>12</sup>.

### 2.2.- Imunoestimulação por DNA

Algumas seqüências de DNA bacterianos, denominados *motifs* CpG (dinucleotídeos não metilados acoplados a seqüências específicas de aminoácidos), são reconhecidas pelo sistema imunológico dos mamíferos pelos receptores *toll-like* do tipo 9, encontrados em linfócitos T, e possuem a capacidade de estimular respostas do tipo T<sub>H1</sub>. A mesma ativação ocorre quando alguns oligonucleotídeos sintéticos são acoplados aos *motifs* CpG (CpG-ODN)<sup>13</sup>.

Alguns estudos vêm demonstrando que pacientes com asma, rinite e conjuntivite apresentam melhora dos sintomas quando tratados com CpG-ODN, com redução de respostas T<sub>H2</sub> e produção de IgE.

Os estudos referentes a esse tipo de tratamento ainda estão em fase II de pesquisa para alérgenos inalantes e

não foram ainda conjugados *motifs* CpG com alérgenos alimentares em humanos.

### 2.3.- Vacinas de DNA

Plasmídeos de DNA de alérgenos, injetados via intramuscular ou intra-peritoneal, podem resultar na transcrição de genes codificados e deflagrar resposta humoral no hospedeiro<sup>14</sup>. Este método de imunização induz a uma resposta T<sub>H1</sub> e à supressão da síntese de IgE. Os efeitos são mediados por linfócitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, e os plasmídeos requerem seqüências imuno-estimulatórias para indução de imunogenicidade<sup>15</sup>.

Alguns alérgenos, incluindo os alimentares, foram testados com vacinas de DNA em modelos experimentais, levando à estimulação de respostas T<sub>H1</sub> e aumento de IL-10. Ao serem submetidas ao teste de provocação, no entanto, as cobaias apresentaram reações mais leves ou mais demoradas, mas não estiveram livres das manifestações<sup>15</sup>.

### 3.- Ervas medicinais chinesas

Fórmulas herbais do tipo 1 e 2 (FAHF 1 e 2) apresentaram, em laboratório, a propriedade de inibir reações anafiláticas em cobaias, reduzindo a degranulação de mastócitos, a liberação de histamina, a produção de IgE específica e a secreção de citocinas T<sub>H2</sub>, sem efeitos tóxicos em animais<sup>16</sup>. Devido a esta característica, alguns estudos vêm sendo realizados para avaliar sua utilização no tratamento das alergias alimentares<sup>17</sup>. Ainda não há testes em humanos.

### 4.- Imunoterapia não específica

Apesar de não modificar a resposta imunológica ao alérgeno específico, esta forma de tratamento é capaz de diminuir sintomas e minimizar efeitos adversos.

#### 4.1.- Anticorpo monoclonal à IgE ou anti-IgE

Não é o mesmo anticorpo utilizado nos pacientes com asma e rinite (omalizumabe). O anticorpo anti-IgE utilizado nas alergias alimentares é denominado TNX-901, e foi testado apenas em pacientes alérgicos ao amendoim. Nestes pacientes, foi identificada a redução nos níveis de IgE sérica e pequeno aumento da tolerância dos pacientes a quantidades mais elevadas do amendoim (até nove amendoins)<sup>18</sup>. Isso permite a diminuição de reações anafiláticas nos indivíduos sensíveis a doses ínfimas do alimento.

#### 4.2.- Inibidores de citocinas

Até o momento, os estudos envolvem apenas doenças como asma e dermatite atópica. Anticorpos monoclonais anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-13, anti-IL-9 e anti eotaxina 1 foram testados, mas, isoladamente não inibiram completamente a resposta alérgica<sup>19</sup>. Talvez a combinação de vários destes antagonistas leve a uma resposta adequada, mas ainda não há estudos disponíveis para avaliação.

### 5.- Aleitamento materno

Vários estudos têm ressaltado o efeito protetor do aleitamento materno no desenvolvimento de alergia<sup>20</sup>. Estudo de coorte, que observou 150 crianças durante 17 anos comprovou o efeito do aleitamento materno como medida efetiva protetora para o desenvolvimento de atopia. As crianças que não receberam aleitamento materno e as que o fizeram por período inferior a um mês tiveram prevalência mais elevada de dermatite atópica, alergia alimentar e asma<sup>21</sup>.

Em metanálise conduzida por Gdalevich *et al.* que incluiu 18 estudos prospectivos observou-se *odds ratio* para o efeito protetor do aleitamento materno de 0,68 (intervalo de confiança 95%, 0,52-0,88). O efeito protetor foi mais expressivo nas crianças com história familiar positiva para atopia<sup>22</sup>.

Entre as inúmeras vantagens do aleitamento materno destaca-se seu papel imunomodulador conferido por vários componentes, tais como, IgA, ácidos graxos, poliaminas, nucleotídeos, lactoferrina e oligossacarídeos entre outros. Outro papel importante reside na proteção durante o período de aleitamento materno exclusivo a novos antígenos potencialmente alergênicos.

Seguramente a promoção do aleitamento materno é a medida mais efetiva na redução da prevalência de alergias alimentares, como a alergia à proteína do leite de vaca.

**6.- Probióticos**

O uso de probióticos tem sido explorado recentemente como opção terapêutica para a alergia alimentar. Cepas específicas da microbiota intestinal contribuem para a indução da tolerância oral por intermédio das células T regulatórias, inibem o desenvolvimento de alergia pela geração de IL-10 e TGF-β. Essas atividades são associadas com a supressão da proliferação das células T facilitadoras e a redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias, com controle da resposta IgE e redução na inflamação intestinal de natureza alérgica<sup>23</sup>. Assim, ressalta-se que o papel dos probióticos não se restringe à resposta imune de mucosa intestinal, mas apresenta, também, importantes efeitos sistêmicos. A maior parte dos estudos foi realizada com o *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), cepa segura para utilização em crianças de baixa idade. A eficácia da suplementação oral com LGG foi confirmada em estudo randomizado envolvendo um grupo de crianças (média de idade de 5,5 meses) com eczema atópico e alergia à proteína do leite de vaca<sup>24</sup>. Em outro estudo, crianças com dermatite atópica e diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca confirmado por teste de desensateamento oral foram alimentadas com fórmula extensivamente hidrolisada à base de proteínas do soro do leite ou fórmula similar contendo LGG. Houve melhora clínica expressiva na evolução da dermatite atópica concomitantemente à redução nas concentrações de TNF-alfa durante o primeiro mês de utilização do probiótico. Resultados semelhantes têm sido observados em crianças de diferentes grupos etários<sup>25,26,27</sup>, e em adultos<sup>28</sup>.

Os eventos adversos associados ao uso de probióticos incluem infecção sistêmica, alterações metabólicas e transferência de genes entre microorganismos. Em duas crianças com síndrome do intestino curto que recebiam suplementação com LGG para tratamento do sobrecrescimento bacteriano houve o desenvolvimento de sepse<sup>29</sup>.

Os resultados com a utilização de microorganismos probióticos são extremamente promissores, mas seu uso rotineiro dependerá dos resultados de novos estudos.

**Referências**

1. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90: 567-78.
2. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59: 980-7.
3. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Treas and allergic diseases. *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97.
4. Varney VA, Tabbah K, Mayroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1076-1082.
5. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60: 4-12.

6. Ma SH, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 784-788.
7. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90: 256-262.
8. Nelson HS, Lahr J, Rulle R, Bock SA, Leung DYM. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 744-751.
9. Valenta R. Recombinant allergen-based concepts for diagnosis and therapy of Type I allergy. *Allergy* 2002;57: 66-67.
10. Li XM, Srivastava K, Grishin A, Huang CK, Schofield B, Burks W *et al*. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing "engineered", recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 159-67.
11. Cocco RR, Jarvinen KM, Sampson HA, Beyer K. Mutational analysis of major sequential IgE-binding epitopes in alpha s1-casein, a major cow's milk allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 433-7.
12. Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 189-97.
13. Serebrisky D, Teper AA, Huang CK, Lee SY, Zhang TF, Schofield BH *et al*. CpG oligodeoxynucleotides can reverse TH2-associated allergic airway responses and alter the B7.1/B7.2 expression in a murine model of asthma. *J Immunol* 2000;165: 5906-5912.
14. Frick OL, Teuber SS, Buchanan BB, Morigasaki S, Umetsu DT. Allergen immunotherapy with heat-killed *Listeria monocytogenes* alleviates peanut and food-induced anaphylaxis in dogs. *Allergy* 2005;60: 243-250.
15. Adel-Patient K, Creminon C, Boquet D, Wai JM, Chatel JM. Genetic immunization with bovine beta-lactoglobulin cDNA induces a preventive and persistent inhibition of specific anti-BLG IgE response in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126: 59-67.
16. Bielory L, Lupoli K. Herbal interventions in asthma and allergy. *J Asthma* 1999;36: 1-65.
17. Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Teper AA, Zhang L *et al*. Food allergy herbal formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 639-646.
18. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH *et al*. Avon longitudinal study of parents and children study team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348: 986-93.
19. Nieuwenhuizen NE, Lopata AL. Fighting food allergy: current approaches. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056: 30-45.
20. Wang J, Sampson HA. Nutrition in infant allergy. *Nutr Today* 2006; 41: 215-8.
21. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-9.
22. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-7.
23. Laitinen K, Isolauri E. Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1305-11.
24. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr* 2003; 36:223-7.
25. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-10.
26. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145: 612-6.
27. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-95.
28. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria downregulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but has an immunostimula-

- tory effect in health subjects. Clin Exp Allergy 1998; 28:1474-9.
29. Kunz NA, FairchoK M. Two cases of lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38:457-9.

Correspondência:  
Dirceu Solé  
Rua Mirassol 236, apto 72  
04044-010 - Vila Mariana - São Paulo - SP  
E-mail: dirceusole.dped@epm.br