

# Indução de tolerância a alimentos – Ficção ou realidade?

## *Food tolerance induction – Fiction or reality?*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (4): 347-356

Susana Oliveira<sup>1</sup>, Rita Câmara<sup>2</sup>, Susana Marques<sup>3</sup>, Sara Prates<sup>4</sup>, Mário Morais de Almeida<sup>5</sup>, José Rosado Pinto<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia – Centro Hospitalar do Funchal

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia – Centro Hospitalar do Funchal

<sup>3</sup> Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia – Hospital de Pulido Valente

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia – Hospital de Dona Estefânia

<sup>5</sup> Assistente Graduado de Imunoalergologia – Hospital de Dona Estefânia

<sup>6</sup> Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

### RESUMO

A alergia alimentar é uma entidade clínica para a qual não temos, até à data, respostas terapêuticas totalmente satisfatórias. A possibilidade de uma abordagem activa, no sentido de induzir a tolerância, tem sido tentada pontualmente, com sucesso variável. Neste trabalho pretendemos fazer uma revisão sistemática dos estudos publicados sobre protocolos de indução de tolerância alimentar, tentando avaliar os seus resultados e perspectivar caminhos futuros. Foi possível identificar 10 estudos, 7 dos quais referentes a indução de tolerância oral e 3 a indução de tolerância subcutânea. Foi feito um resumo de cada estudo e cada protocolo é apresentado de forma esquemática, em quadro, de modo a facilitar a comparação. Verifica-se uma grande variabilidade no desenho dos diversos protocolos. Os resultados parecem promissores,

em particular para os protocolos por via oral. No entanto, dado o risco de reacções adversas e a inexistência de protocolos normalizados, consideramos que esta abordagem deve manter-se reservada para situações clínicas seleccionadas e levada a cabo apenas por equipas experientes em centros de referência.

**Palavras-chave:** Alergia alimentar, indução tolerância, protocolos, eficácia, segurança.

## ABSTRACT

*Food allergy is a clinical situation for which we don't have, until now, a therapy with satisfactory results. A more active food tolerance induction approach has been tried by some investigators, with variable success. Our aim was to systematically review the published papers on food tolerance induction protocols, in order to evaluate their results and perspectives for the future. We found 10 published studies - 7 referring to oral tolerance induction and 3 to subcutaneous tolerance induction. Each study is summarized and the protocols presented in tables in order to make an early comparison between them. The results seem promising, especially for the oral route. However, because of the risk of adverse reactions, and the inexistence of standardized protocols, we think that this approach should still be reserved for selected clinical situations, and performed only in experienced centres.*

**Key-words:** Food allergy, tolerance induction, protocols, efficacy, safety.

## INTRODUÇÃO

Desde há muito tempo que os investigadores reconheceram que a administração de substâncias “estranhas”, por via oral, resultava na ausência de uma resposta imune, apesar da presença de uma abrangente panóplia de células imunocompetentes na mucosa intestinal. Enquanto inicialmente se considerava esta observação de forma empírica, nas últimas três décadas reconheceu-se este fenómeno como um processo de regulação activa do sistema imune, denominado “tolerância oral”.<sup>1</sup>

As primeiras descrições de tolerância induzida por via oral remontam ao século XIX (1829), altura em que Dakin observou índios que bebiam chá de folha de aroeirinha

(Brasil), com consequente desaparecimento de reacção pruriginosa quando do contacto cutâneo posterior com a referida planta.<sup>2</sup> Já mais recentemente, Thomas e Parrot (1970) descreveram o fenómeno de tolerância oral para antigénios proteicos (ex.: albumina sérica bovina).<sup>3</sup> Desde então, a indução de tolerância oral tem sido estudada para vários antigénios, em diversas espécies animais.

Tolerância oral pode definir-se como a existência de uma “não resposta” activa a antigénios apresentados através da mucosa gastrointestinal. O sistema imune intestinal discrimina entre proteínas estranhas “nocivas” e “inofensivas”. A base para esta resposta diferencial poderá estar relacionada com as condições de apresentação do antigénio pelas células apresentadoras de antigénio (APCs), assim como pelo seu fenótipo ou estado de activação.<sup>4</sup>

Os mecanismos de indução de tolerância têm sido estudados em ratos. Estudos semelhantes no homem são escassos, embora existam evidências de que a tolerância pode ser induzida. Admitem-se três mecanismos possíveis para indução de tolerância: a indução de anergia, a deleção de células respondedoras e a activação de células reguladoras de activação ou de mediadores.<sup>4</sup> Permanecem no entanto por responder muitas questões referentes à imunologia da mucosa na indução de tolerância.

As reacções adversas a alimentos continuam a colocar, ainda nos dias de hoje, desafios constantes na prática clínica. O tratamento de escolha continua a ser a evicção do alimento implicado. Contudo, para determinados alimentos, e em diversas situações, essa evicção pode tornar-se de difícil manutenção, com a possibilidade de ingestão inadvertida do alimento alergénico e o conseqüente risco de reacções graves, potencialmente fatais. Pode também, eventualmente, induzir distúrbios nutricionais ou perturbações psico-sociais, sobretudo em crianças com história de reacções graves.

Perante o aparente aumento de frequência da alergia alimentar, o aparecimento de casos que se prolongam no tempo sem aparente evolução para remissão espontânea (mesmo para alimentos como o leite e o ovo) e o cada vez maior número de casos de alergia alimentar múltipla, parece-nos importante explorar a possibilidade de alternativas terapêuticas neste campo. Com este objectivo, procedemos a uma revisão de trabalhos publicados sobre indução de tolerância a alimentos. Nesta revisão foi possível identificar 10 estudos (5 casos clínicos e 5 estudos envolvendo grupos de doentes).

Serão apresentados em primeiro lugar casos em que foi induzida tolerância por via oral e, posteriormente, casos em que a indução de tolerância foi efectuada por via subcutânea, ordenados cronologicamente.

## INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA POR VIA ORAL

### Estudo I (Poisson *et al*, 1987<sup>5</sup>)

Doente do sexo feminino, 5 anos de idade, com história de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) desde os 3 meses (urticária e angioedema). Até aos 5 anos teve várias reacções acidentais por ingestão inadvertida de PLV. Apresentava testes cutâneos por *prick* positivos para ácaros e alimentos (entre os quais leite e ovo) e IgE específica positiva para leite e fracções proteicas (17,5 kU/l) e para a clara de ovo (1,7 kU/l).

Dadas as repercussões na vida da criança, os autores consideraram a necessidade de indução de tolerância para o leite, que foi realizada em regime de internamento, sob terapêutica com cromoglicato de sódio *per os* durante todo o protocolo e metilprednisolona EV nos primeiros dois dias (Quadro I).

Quadro I. Protocolo de indução de tolerância

<b>Alimento</b>	Leite
<b>Dose inicial</b>	1 ml de leite diluído a 1/100
<b>Progressão</b>	intervalos de 30' nos dias 1 a 4 até 6 ml de leite diluído a 1/10 intervalos de 90' nos dias 5 a 10
<b>Duração</b>	10 dias
<b>Dose final</b>	100 ml de leite não diluído
<b>Dose de manutenção</b>	100 ml por dia

No quarto dia teve choque anafiláctico após ingestão de 6 ml de leite diluído a 1/10. O protocolo foi retomado com dose mais baixa e progressão mais lenta, com manifestações ligeiras de urticária. Após o 10.º dia manteve ingestão diária de pelo menos 100 ml de leite ou derivados, sob terapêutica com cromoglicato de sódio. Analiticamente, manteve o mesmo nível de IgE específica para leite e proteínas e verificou-se elevação dos níveis de IgG4.

### Estudo II (Patriarca *et al*, 1998<sup>6</sup>)

Neste trabalho são apresentados os resultados de um protocolo de indução de tolerância num grupo de 22 doentes, com idades compreendidas entre os 4 e os 14

anos, com alergia alimentar (leite em 11 casos, ovo em 9 casos, peixe em 3 casos, maçã em 1 caso), num total de 24 casos. Uma criança tinha simultaneamente alergia ao leite, ovo e peixe.

O diagnóstico de alergia alimentar foi feito com base nos resultados dos TC por picada (extracto e alimento em natureza), doseamento de IgE específicas e prova de provocação – todos com resultado positivo para o alimento implicado.

Esta população foi dividida aleatoriamente em dois sub-grupos:

- **Grupo de estudo** – 12 indivíduos submetidos a 14 tratamentos de indução de tolerância *per os* com o alimento implicado, segundo protocolos descritos pelos mesmos autores em publicação anterior.<sup>7</sup> Foi efectuada indução de tolerância ao leite em 4, ao ovo em 5, ao peixe em 2 e à maçã em 1 (1 doente fez indução de tolerância ao leite, ovo e peixe). Em dois casos, o protocolo foi interrompido por má adesão dos doentes. Completaram o protocolo de dessensibilização 12 indivíduos (85,7%).
- **Grupo-controlo** – Constituído pelos restantes dez doentes, que mantiveram durante o mesmo período

dieta de evicção para o alimento relevante em cada caso (leite, ovo ou peixe).

Durante os primeiros dias de tratamento, 20 minutos antes da ingestão do alimento era administrado cromoglicato de sódio em doses que variavam entre os 250 e 500 mg, *per os*. O protocolo de indução de tolerância durou em média 4 meses (3 a 5 meses). Em 10 dos 14 protocolos verificaram-se efeitos secundários ligeiros, controlados com anti-histamínicos (Quadro 2).

Em todos os casos foi efectuada reavaliação aos 6 meses.

No grupo activo (n = 12) os TC e IgE específica eram idênticos aos realizados no início do estudo. A PP não foi efectuada, uma vez que todos toleravam o alimento.

No grupo-controlo (n = 10), os TC e IgE específica eram idênticos aos realizados no início do estudo e as PP foram positivas.

O caso da criança com AA múltipla é referido como um caso de particular sucesso terapêutico, pois no final deste estudo ingeria os três alimentos, apenas com queixas de eczema peri-oral ligeiro.

### Estudo III (Bauer *et al*, 1999<sup>8</sup>)

Doente do sexo feminino, 12 anos de idade, com APLV

Quadro 2. Protocolo de indução de tolerância

Alimento	leite	ovo	peixe	maçã
Diluição	10 gotas / 10 ml água	10 gotas / 100 ml água	10 ml extracto a 6% / 100 ml água	1 ml batido / 9 ml água
Dose inicial	4 gotas da diluição	4 gotas da diluição	4 gotas da diluição	2x 1 gota da diluição
Progressão	intervalos de 3 a 4 dias 1 gota leite no dia 13	intervalos de 3 a 4 dias 1 gota ovo no dia 21	intervalos de 3 dias 1 g bacalhau no dia 46	intervalos de 3 dias 1 gota de batido no dia 35
Duração	104 dias	90 dias	120 dias	109 dias
Dose final	30 ml 4 vezes / dia	30 ml 3 vezes / dia	200 g bacalhau	1 maçã
Manutenção	100 ml 2 a 3 x / semana	1 ovo 2 a 3 x / semana	200 g peixe / semana	1 maçã 2 x / semana

persistente desde os primeiros meses de vida (urticária e angioedema). Apresentava testes cutâneos positivos para leite em natureza numa diluição de 1/100 e IgE específica positiva para leite total (4,26 kU/l),  $\alpha$ -lactalbumina (4,71 kU/l) e caseína (3,97 kU/l). Com o decorrer do tempo, a dieta de evicção tornou-se difícil, pelo que foi proposta indução de tolerância oral (Quadro 3).

**Quadro 3.** Protocolo de indução de tolerância

<b>Alimento</b>	Leite
<b>Dose inicial</b>	1 ml leite diluído a 1/100
<b>Progressão</b>	duplicação de 2/2 horas até 32 ml da diluição 1/100 repetição para as diluições 1/10 e leite não diluído 4 a 6 doses por dia
<b>Duração</b>	5 dias
<b>Dose final</b>	200 ml
<b>Manutenção</b>	ingestão diária de leite em natureza

A doente tolerou bem todo o procedimento e seis meses mais tarde mantinha ingestão diária de leite sem sintomas.

#### **Estudo IV** (Rüeff *et al*, 2001<sup>9</sup>)

Doente do sexo feminino, de 49 anos, com história de rinoconjuntivite alérgica intermitente. Desde os 29 anos apresentava episódios recorrentes de urticária, associada à ingestão de aipo, cenoura e várias especiarias. Foi instituída dieta de evicção para os alimentos em causa, mas, apesar desta medida terapêutica, ocorreram oito episódios de anafilaxia grave em restaurantes e, cerca de três vezes por semana, reacções ligeiras em casa (devido à reactividade cruzada destes alimentos com especiarias).

Os testes cutâneos por *prick* foram positivos para artemísia, aipo, cenoura, coentros, avelã, amendoim e soja. O doseamento de IgE específica foi positivo para aipo (“classe I”), artemísia, cenoura, maçã, amendoim (“classe II”) e avelã (“classe IV”). Foi efectuada prova de provocação que foi positiva com um grama de aipo.

Perante o risco de anafilaxia, os autores decidiram proceder à indução de tolerância com extracto comercial de aipo. No entanto, seis meses mais tarde foi repetida a prova de provocação, que voltou a ser positiva com 1,2 g de aipo.

Perante este facto, foi decidido iniciar um protocolo de indução de tolerância com sumo de aipo (Quadro 4). Antes do início do protocolo, foi feita nova prova de provocação com sumo de aipo, que foi positiva com 5 ml.

**Quadro 4.** Protocolo de indução de tolerância (aipo)

<b>Alimento</b>	aipo (sumo)
<b>Dose inicial</b>	0,1 ml
<b>Progressão</b>	aumento progressivo da dose em 5 tomas por dia
<b>Duração</b>	4 semanas
<b>Dose final</b>	25 ml
<b>Manutenção</b>	25 ml/dia

Após três meses de ingestão diária de 25 ml de sumo de aipo, foi feita nova prova de provocação com aipo em natureza, que foi negativa até aos 10 g. Aos 20 g, a doente iniciou sintomas. Durante os 3 anos seguintes manteve ingestão diária de 25 ml de sumo de aipo sem manifestações clínicas de alergia alimentar.

#### **Estudo V** (Mempel *et al*, 2003<sup>10</sup>)

Doente do sexo feminino, 29 anos, com história de vários episódios de anafilaxia após ingestão de kiwi, 3 dos quais com perda de consciência. Um dos episódios foi causado por contaminação de uma sobremesa de morangos através de uma faca previamente utilizada para cortar kiwi.

Os testes cutâneos por *prick* foram positivos para kiwi, tendo mesmo desencadeado sintomas sistémicos. O doseamento de IgE específica foi de 28,0 kU/L.

Dado o elevado grau de sensibilidade e a gravidade dos sintomas, foi decidido iniciar imunoterapia específica sublingual com um extracto de kiwi preparado pelos autores em várias diluições (Quadro 5).

**Quadro 5.** Protocolo de indução de tolerância (kiwi):

<b>Alimento</b>	extracto de kiwi produzido pelos autores em várias diluições
<b>Diluição inicial</b>	extracto diluído a $10^{-4}$
<b>Dose inicial</b>	0,1 ml da diluição inicial
<b>Progressão</b>	aumento da dose de 2 / 2 horas até 3 administrações / dia
<b>Duração</b>	5 semanas
<b>Dose final</b>	1 ml do extracto não diluído
<b>Manutenção</b>	1 ml / dia do extracto não diluído

Durante o incremento da dose, a doente desencadeou por várias vezes sintomas ligeiros a graves (edema laríngeo e dispneia), após os quais a dose era repetida ou reduzida. Após atingida a dose de manutenção, a doente tolerou sem sintomas 1 cm<sup>3</sup> de kiwi fresco e apresentava menor reactividade cutânea e aumento dos níveis de IgE e IgG4 específicas. Foi aconselhada a manter a dose de manutenção diária.

**Estudo VI** (Patriarca *et al*, 2003<sup>11</sup>)

Este estudo foi desenvolvido pelos mesmos autores e desenhado nos mesmos moldes do Estudo II. O grupo de doentes estudados é maior e foi feita uma actualização dos protocolos de indução de tolerância oral.

Num grupo de 59 doentes com alergia alimentar (idades entre 3 e 55 anos), foram levados a cabo 66 protocolos de indução de tolerância (6 doentes eram alérgicos a mais do que um alimento). O grupo-controlo foi constituído por 16 doentes, que recusaram tratamento. Na maioria dos casos, os alimentos envolvidos eram o leite (n=24), o ovo (n=18) e o peixe (n=11). Adicionalmente, dois doentes fizeram tratamento com laranja e um com cada um dos alimentos seguintes: amendoim, milho, pêsego, maçã, alface e feijão. Os protocolos efectuados para o leite, o ovo e o peixe encontram-se resumidos no Quadro 6. Em comparação com o estudo anterior dos mesmos autores, resumido no Quadro 2, foram modificados no sentido de se tornarem ainda mais prolongados.

Foram completados com sucesso 45 tratamentos, cerca de metade dos quais com reacções adversas facilmente controladas com anti-histamínicos. Nove tratamentos foram interrompidos por reacções adversas não controladas com anti-histamínicos (5 com leite, três com ovo e um com peixe). Doze tratamentos foram interrompidos por má adesão dos doentes ao protocolo (5 com leite, 2 com ovo, 2 com peixe e um de cada com amendoim, feijão e alface).

Nos doentes que completaram o tratamento verificou-se uma redução ou negatificação dos testes cutâneos e diminuição dos níveis de IgE e aumento da IgG4 aos 6, 12

**Quadro 6.** Protocolo de indução de tolerância (leite, ovo e peixe)

<b>Alimento</b>	Leite	ovo	Peixe (bacalhau)
<b>Diluição</b>	10 gotas / 100 ml água	10 gotas / 100 ml água	
<b>Dose inicial</b>	1 gota da diluição	1 gota da diluição	0,000033mg
<b>Progressão</b>	intervalos de 3 a 4 dias 1 gota leite no dia 19	intervalos de 3 a 4 dias 1 gota ovo no dia 34	intervalos de 3 dias 1 g bacalhau no dia 67
<b>Duração</b>	136 dias	139 dias	165 dias
<b>Dose final</b>	120 ml	1 ovo	160 g bacalhau
<b>Manutenção</b>	120 ml 2 a 3 x / semana	1 ovo 2 a 3 x / semana	160 g peixe 2x / semana

e 18 meses após o tratamento. No grupo-controlo não houve qualquer alteração dos parâmetros clínicos ou laboratoriais.

#### Estudo VII (Meglio et al, 2004<sup>12</sup>)

Este estudo teve por objectivo dessensibilizar um grupo de crianças com APLV grave, de longa duração, durante um período de 6 meses, através da administração de doses crescentes de leite de vaca. Pretendia-se tornar possível a ingestão diária de 200 ml de leite ou identificar a quantidade máxima tolerada, com o intuito de evitar ou minimizar as reacções adversas ocorridas devido a tomas acidentais ou não identificadas. Este protocolo de indução de tolerância foi efectuado em ambulatório, com algumas fases em meio hospitalar e outras no domicílio (Quadro 7).

A população estudada consistiu em 21 crianças, 15 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com uma idade média de 6 anos e 11 meses (5 a 10 anos).

O diagnóstico baseou-se na prova de provocação em dupla ocultação contra placebo.

**Quadro 7.** Protocolo de indução de tolerância (leite)

<b>Alimento</b>	leite
<b>Diluição inicial</b>	1 / 25
<b>Dose inicial</b>	1 gota da diluição inicial
<b>Progressão</b>	aumento gradual até duplicar a dose em cada 7 ou 16 dias início de leite não diluído (5 gotas) no dia 49
<b>Duração</b>	180 dias
<b>Dose final</b>	200 ml
<b>Manutenção</b>	200 ml (ou dose máxima tolerada) / dia

As doses eram duplicadas a cada sete dias até o 70.º dia e, subsequentemente, a cada 16 dias. O incremento das doses era feito de forma gradual ao longo dos 7 ou 16 dias.

Durante todo o protocolo, os doentes estavam meditados com cetirizina (0,25 mg/kg/dia) *per os*. Esta medicação

era interrompida 2 semanas após o final do protocolo.

Dezoito das crianças (85,7%) apresentaram diminuição significativa da reactividade cutânea (TC por picada para caseína e  $\beta$ -lactoglobulina) no fim dos seis meses de tratamento ( $p < 0,001$ ). Quinze (71,4%) atingiram a dose de 200 ml; destas, 8 (53,3%) sem qualquer sintoma durante os 6 meses, e as restantes com alguns sintomas (obstrução nasal, rinite, dor abdominal, prurido orofaríngeo, eritema das mãos) com início poucos minutos após a ingestão e com duração inferior a 24 horas. Não houve necessidade de administração de outros fármacos, para além da cetirizina, e nenhuma criança apresentou sintomas após a sua interrupção.

Três crianças (14,3%) toleraram entre 40 e 80 ml/dia. Três (14,3%) não puderam concluir o protocolo, pois apresentavam sintomas – rinite associada a prurido orofaríngeo com ingestão de 10 gotas de leite não diluído. As diferenças entre as IgE total e específicas (início, meio e fim do protocolo) não foram significativas ( $p > 0,1$ ).

#### INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA ATRAVÉS DE IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA SUBCUTÂNEA

##### Estudo VIII (Oppenheimer et al, 1992<sup>13</sup>)

Foi estudado um grupo de 11 indivíduos, com idades entre os 14 e os 43 anos, com história de reacção sistémica após ingestão de amendoim. Todos tinham TC positivos para extracto de amendoim e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo positiva. Os indivíduos foram aleatoriamente seleccionados para receber imunoterapia de extracto de amendoim ou placebo.

Foi utilizado um protocolo de imunoterapia específica (IE) tipo *rush*, em dupla ocultação contra placebo (Quadro 8). O tratamento inicial foi feito em 5 dias (4 administrações/dia) com administração de doses crescentes de extracto de amendoim (Hollister-Stier Laboratories) ou placebo, a intervalos de 60 minutos. A dose da primeira injeção era determinada com base na reactividade do teste cutâneo e na gravidade dos sintomas ocorridos previamente. A dose

de manutenção consistiu numa administração semanal durante 4 semanas, após o que era feita reavaliação, incluindo testes cutâneos com extracto de amendoim e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo.

**Quadro 8.** Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (amendoim)

<b>Extracto</b>	extracto de amendoim Hollister-Stier
<b>Dose inicial</b>	0,05ml a 1/10000
<b>Progressão</b>	4 administrações por dia de dose crescente, intervalos de 60'
<b>Duração</b>	5 dias
<b>Dose final</b>	0,5 ml a 1/100
<b>Manutenção</b>	semanal durante 4 semanas

A ocorrência de uma morte veio determinar a interrupção do estudo, sendo que nesta altura oito doentes já haviam completado o tratamento (5 amendoim e 3 placebo). Essa morte terá ocorrido devido à administração accidental de uma dose de extracto de amendoim a um doente do grupo placebo.

Dos indivíduos que terminaram o tratamento, 6 (54,5%) repetiram TC, tendo-se verificado redução da reactividade cutânea apenas nos 3 que pertenciam ao grupo com tratamento activo.

Foi feita prova de provocação em dupla ocultação contra placebo em 4 (3 do grupo activo, 1 do grupo placebo). Nos 3 indivíduos tratados com extracto de amendoim, observou-se marcada redução nos *scores* de sintomas durante a segunda prova de provocação. No doente do grupo placebo o *score* sintomático permaneceu inalterado.

Ocorreram reacções sistémicas no decurso da IE em 13,3% dos indivíduos (urticária, asma, conjuntivite), totalizando 16 reacções em 120 administrações.

#### **Estudo IX** (Nelson *et al*, 1997<sup>14</sup>)

Este trabalho tem origem no mesmo centro do anterior e inclui um grupo de 12 doentes com alergia ao amendoim, com diagnóstico confirmado por TC, doseamento

de IgE específica e prova de provocação em dupla ocultação contra placebo. Seis foram submetidos a imunoterapia específica com extracto de amendoim e os restantes seis constituíram o grupo-controlo, sem qualquer tratamento para além da evicção alimentar.

A imunoterapia foi efectuada segundo um protocolo *rush* (Quadro 9). A todos os doentes foram repetidos TC, doseamento de IgE e IgG específica e prova de provocação 6 semanas e 1 ano após o início do protocolo.

**Quadro 9.** Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (amendoim)

<b>Extracto</b>	extracto de amendoim Hollister-Stier
<b>Dose inicial</b>	0,05 ml a 1/10000
<b>Progressão</b>	4 administrações por dia de dose crescente, intervalos de 60'
<b>Duração</b>	5 dias
<b>Dose final</b>	0,5 ml a 1/100
<b>Manutenção</b>	semanal durante 8 semanas, depois mensal durante pelo menos 1 ano

A frequência de reacções sistémicas foi muito elevada, tendo ocorrido em todos os doentes, tanto na fase de *rush*, como na de manutenção. Embora todos tenham conseguido atingir a dose de manutenção prevista, foi necessário mais tempo e maior número de injeções do que o planeado. Em três dos casos acabou por ser necessário reduzir significativamente a dose de manutenção devido à gravidade das reacções adversas. Nos doentes tratados, verificou-se um aumento da dose tolerada na prova de provocação realizada às 6 semanas. No entanto, nos doentes que reduziram a dose de manutenção, este benefício perdeu-se parcial ou totalmente na prova realizada ao fim de um ano de tratamento. No grupo-controlo não se verificou qualquer modificação da situação clínica.

Os autores do estudo consideram que a elevada taxa de reacções adversas graves torna esta abordagem inaceitável e preconizam a necessidade de extractos modificados.

**Estudo X** (Casimir *et al*, 1997<sup>15</sup>):

Criança do sexo feminino, 39 meses, com história clínica de alergia ao peixe, com referência a três episódios de gravidade crescente, de edema da glote e broncospasmo com cianose e urticária grave.

O primeiro episódio sucedeu após ingestão de bacalhau. Os 2.º e 3.º episódios ocorreram na sequência de inalação de odores de peixe, num mercado. Os TC com bacalhau em natureza foram positivos, assim como o doseamento de IgE específica (“classe II”).

Dada a gravidade e baixa probabilidade de resolução espontânea, foi instituída imunoterapia subcutânea com diluições de extracto de bacalhau (Bencard Company). O protocolo encontra-se resumido no Quadro 10.

**Quadro 10.** Protocolo de indução de tolerância por via subcutânea (peixe)

<b>Extracto</b>	extracto de bacalhau Bencard
<b>Dose inicial</b>	0,1ml a 0,00001 µg/ml
<b>Progressão</b>	4 a 6 administrações por dia de dose crescente
<b>Duração</b>	4 dias
<b>Dose final</b>	1 ml a 100 µg/ml
<b>Manutenção</b>	1 ml de 6 / 6 semanas

O *follow-up* durante os 18 meses seguintes demonstrou diminuição da reactividade cutânea, negatização da IgE específica para peixe, tolerância ao contacto por via inalatória e ingestão acidental de pequena quantidade de peixe tolerada sem reacção.

**DISCUSSÃO**

Alguns autores preconizam que a indução de tolerância a alimentos poderá ter indicação em determinadas situações, nomeadamente: 1) risco muito elevado de anafilaxia por alérgenos ocultos; 2) dificuldade na manutenção das dietas de evicção, pelo custo elevado ou pelo impacto na vida social do doente; 3) impossibilidade

de exclusão do contacto com o alimento, pela existência de exposição ambiental; 4) alergia alimentar múltipla, implicando o risco de défices nutricionais.<sup>16</sup>

No entanto, a indução de tolerância a alimentos continua a ser prática pouco comum. Tal poderá ser explicado pelo facto de ainda não existirem protocolos normalizados com níveis de segurança aceitáveis.

Com a revisão dos diferentes trabalhos publicados, observa-se que as metodologias são muito variáveis. Na maior parte dos protocolos é utilizada a via oral, com resultados promissores, mas maioritariamente trata-se de casos isolados, pelo que o número total de doentes tratados acaba por ser relativamente pequeno. Mesmo neste subgrupo, há grande variabilidade entre os diferentes protocolos, em particular no que diz respeito à sua duração, que varia de alguns dias a vários meses. O leite é o alimento mais estudado (total 51 doentes), com resultados bastante favoráveis.

Os trabalhos em que é utilizada a via subcutânea são ainda mais escassos e envolvendo menor número de doentes. Nestes, os resultados parecem menos encorajadores, dada a elevada taxa de reacções graves. Também a eficácia parece ser menor. Embora após o tratamento se verifique um aumento do grau de tolerância, reduzindo o risco de reacções graves, não se torna possível nos casos reportados uma ingestão normal do alimento. Não é claro se a aparente menor eficácia resulta da via de administração, ou se se relaciona com o alimento ou com a maior gravidade do quadro clínico dos doentes. O facto de dois destes três trabalhos incluírem doentes com alergia ao amendoim poderá eventualmente condicionar os resultados, uma vez que este alimento desencadeia quadros clínicos particularmente graves. Alguns dos doentes tratados por via oral ou sublingual também não toleraram doses altas – salientando-se os casos do aipo<sup>9</sup> e do kiwi<sup>10</sup>.

Várias perguntas permanecem sem resposta. Não estão claramente identificados os factores que condicionam o maior ou menor sucesso desta abordagem terapêutica – a via de administração, o tipo de protocolo (mais rápido ou mais lento), o tipo de alimento, o quadro clínico do

doente, ou outro. Não está definida a periodicidade de ingestão ou administração do alimento que é necessária, após o tratamento inicial, para manter com segurança a tolerância. No entanto, há evidências de que a interrupção do contacto regular com o alimento pode ter como consequência a perda do estado de tolerância.<sup>17,18</sup> A maioria dos doentes mantém ou aumenta os níveis de IgE específica após o tratamento. Este facto pode justificar alguma preocupação relativamente ao grau de risco a que o doente poderá estar sujeito, no caso de ser ultrapassado um eventual limiar de tolerância ou de ser interrompida a ingestão regular. Finalmente, não dispomos de informação sobre a evolução destas situações a longo prazo. Será que a tolerância persiste ou haverá risco de ressensibilização? Que factores poderão condicionar uma evolução mais ou menos favorável?

Após a análise destes trabalhos, consideramos que a abordagem terapêutica da alergia alimentar através da indução de tolerância deverá ser reservada para os doentes que apresentam manifestações clínicas potencialmente fatais, e que podem correr risco de vida devido à existência de alérgenos ocultos e/ou não identificados, ou com reactividade cruzada.

Há maior evidência a favor da utilização da via oral, mas não é possível excluir a necessidade de utilizar, em determinadas circunstâncias, a via subcutânea (eventualmente com extractos modificados). Há maior experiência com o leite e com o ovo, mas outros alimentos têm sido utilizados com sucesso.

A inexistência de protocolos normalizados, com um grau de segurança bem definido, implica que estes procedimentos só deverão ser levados a cabo em centros especializados em Imunoalergologia, por equipas experientes no acompanhamento de doentes com alergia alimentar, com treino e condições adequadas para o tratamento de eventuais reacções sistémicas e após obtenção de consentimento informado. Dado o desconhecimento sobre a evolução destas situações a longo prazo, os doentes tratados deverão manter um acompanhamento regular em consulta da especialidade.

### Contacto

Sara Prates  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinta Marto  
1169-045 Lisboa  
Telefone: +351213126653  
Fax: +351213126654  
Email: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

### BIBLIOGRAFIA

1. Mayer L, Sperber K, Chan L, et al. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy* 2001;56 (Suppl 67):12-5.
2. Dakin R. Remarks on a cutaneous affection produced by certain poisonous vegetables. *Am J Med Sci* 1829; 4: 98-100.
3. Thomas HC, Parrott MV. The induction of tolerance to a soluble protein antigen by oral administration. *Immunology* 1974; 27(4): 631-9.
4. Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, et al. Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S175-8.
5. Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, et al. Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant. *Rev Fr Allerg* 1987;27:31-2.
6. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:52-8.
7. Patriarca G, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol et Immunopathol* 1984;12:275-81.
8. Bauer A, Mudiyansele SE, Wigger-Alberti W, et al. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54:894-5.
9. Ruëff F, Eberlein-König B, Przybilla B. Oral hyposensitization with celery juice. *Allergy* 2001;56:82-3.
10. Mempel M, Rakoski J, Ring J, et al. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1406-8.
11. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:459-65.
12. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
13. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of patients anaphylactically sensitive to peanuts with injections of peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
14. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.

15. Casimir G, Cuvelier P, Allard S, et al. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:103-5.
16. Mc Ewen LM. Hyposensitization. In Brostoff J, Challacombe SJ (eds): *Food Allergy and Intolerance*. Baillier Tindall 1988: 985-94.
17. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195-201.
18. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320-2.