Dataset Reports 3:1 (2024)
ISSN 2965-1182

REVIEW ARTICLE

DATASET REPORTS

Sensibilização com imunoterapia em pacientes com alergia alimentar: uma revisão integrativa da literatura

Sensitization with immunotherapy in patients with food allergy: an integrative literature review

Maria Julia Santana Santos Cotta [a*], Thays Caroline Adriano do Nascimento Murad [a], Daniel Freitas Cotta [a]

[a] Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), 35430-000, Ponte Nova, MG, Brasil.

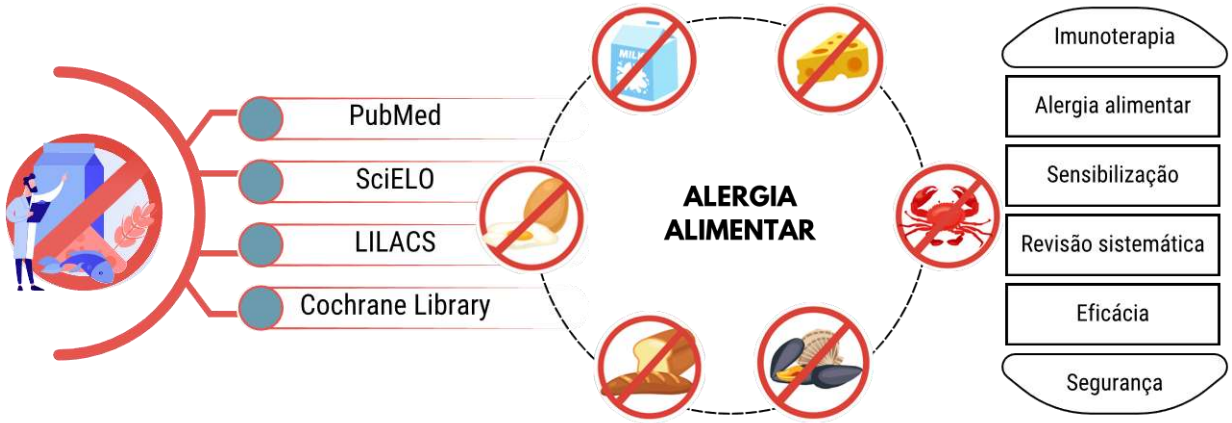
Resumo
A alergia alimentar é uma resposta imunológica mediada por IgE a proteínas alimentares, com sintomas variando de leves (urticária) a graves (anafilaxia). A imunoterapia, especialmente a imunoterapia oral (OIT), consiste na administração progressiva de doses do alérgeno alimentar para dessensibilizar o sistema imunológico, reduzindo a intensidade das reações alérgicas. Esta revisão integrativa avaliou a eficácia e segurança da OIT em pacientes com alergias alimentares, com uma busca realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane Library, abrangendo os últimos dez anos. Foram incluídos artigos completos em português e inglês sobre imunoterapia para alergias alimentares. A revisão de 25 estudos mostrou que a OIT reduziu significativamente os sintomas alérgicos e melhorou a qualidade de vida, com destaque para alergias a amendoim, leite e ovo. Uma meta-análise sobre a alergia ao leite de vaca indicou um aumento na tolerância em crianças tratadas com OIT. No entanto, a OIT para alergia a amendoim foi associada a reações alérgicas menores, que demandam atenção cuidadosa. A eficácia da OIT varia conforme a idade e o tipo de alergia, com melhores resultados observados em crianças mais jovens e em alergias a leite e castanhas. Embora promissora, a OIT requer monitoramento rigoroso devido ao risco de reações adversas. Tratamentos personalizados são essenciais para o sucesso terapêutico. A pesquisa contínua é crucial para melhorar a segurança e eficácia da dessensibilização alimentar a longo prazo.

Palavras-chave: Imunoterapia. Alergia alimentar. Sensibilização. Revisão sistemática. Eficácia. Segurança.

Abstract
Food allergies are immunoglobulin E (IgE)-mediated immune responses to dietary proteins, with symptoms ranging from mild (urticaria) to severe (anaphylaxis). Immunotherapy, particularly Oral Immunotherapy (OIT), involves the gradual administration of increasing doses of the allergenic food to desensitize the immune system, thereby reducing the severity of allergic reactions. This integrative review assessed the efficacy and safety of OIT in patients with food allergies. A systematic search was conducted in databases including PubMed, SciELO, LILACS, and Cochrane Library, covering the past ten years. Studies published in Portuguese and English that addressed immunotherapy for food allergies were included. The review of 25 studies demonstrated that OIT significantly reduced allergic symptoms and improved patients' quality of life, notably in cases of peanut, milk, and egg allergies. A meta-analysis focusing on cow's milk allergy indicated enhanced milk tolerance in children undergoing OIT. However, OIT for peanut allergies was associated with minor allergic reactions, warranting careful attention. The efficacy of OIT varied based on patient age and the specific type of food allergy, with better outcomes observed in younger children and in allergies to milk and nuts. While OIT shows promise, it requires rigorous monitoring due to the risk of adverse reactions. Personalized treatment approaches are essential for therapeutic success. Ongoing research is crucial to enhance the safety and efficacy of food desensitization in the long term.

Keywords: Immunotherapy. Food allergy. Desensitization. Systematic review. Efficacy. Safety.

Graphical Abstract



*Corresponding author: Maria Julia S. S. Cotta. E-mail address: mariajuliascotta@gmail.com
Submitted: 30 September 2024; Accepted: 09 October 2024; Published: 10 October 2024.
© The Author(s) 2024. Open Access (CC BY 4.0).

ROYALDATASET

1. Introdução

A alergia alimentar mediada por imunoglobulina E (IgE) é uma reação adversa do sistema imunológico a proteínas alimentares específicas, reconhecidas como alérgenos. Esse tipo de alergia caracteriza-se pela produção de anticorpos IgE, que se ligam a receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, prostaglandinas e leucotrienos (Yu et al., 2016).

As alergias alimentares têm se tornado uma preocupação crescente na saúde pública, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. O reconhecimento da importância do manejo adequado dessas condições, especialmente em relação à imunoterapia, destaca a necessidade de revisões sistemáticas que consolidam as evidências disponíveis. A imunoterapia oral (OIT) tem mostrado potencial na dessensibilização dos pacientes, mas sua eficácia e segurança precisam ser avaliadas à luz de estudos recentes.

De acordo com um estudo publicado por Vickery et al. (2021), o desenvolvimento de uma alergia alimentar mediada por IgE envolve, inicialmente, a sensibilização do sistema imunológico ao alérgeno. Após a ingestão do alimento alergênico, as proteínas são processadas por células apresentadoras de antígenos e apresentadas a linfócitos T, que promovem a produção de anticorpos IgE por células B. Esses anticorpos IgE circulam no sangue e se ligam a receptores específicos em mastócitos e basófilos. Na reexposição ao alérgeno, ocorre a ligação cruzada de IgE nos receptores, levando à degranulação das células e à liberação de mediadores inflamatórios.

O diagnóstico da alergia alimentar mediada por IgE baseia-se em uma combinação de história clínica detalhada, testes cutâneos de alergia e/ou dosagem de IgE específica no sangue. Os testes cutâneos, como o teste de puntura, introduzem pequenas quantidades de alérgeno na pele para avaliar a reação local. A dosagem de IgE específica no sangue mede a quantidade de anticorpos IgE direcionados contra determinados alérgenos. Em alguns casos, pode ser realizado um desafio alimentar oral, no qual o paciente ingere quantidades controladas do alimento suspeito sob supervisão médica para monitorar possíveis reações (Mehra et al., 2023).

O manejo da alergia alimentar mediada por IgE envolve, principalmente, a evitação do alérgeno identificado. É essencial que os pacientes leiam atentamente os rótulos dos alimentos e estejam cientes de possíveis contaminações cruzadas. Em situações de exposição acidental, o tratamento pode incluir o uso de antihistamínicos, corticosteroides e, em casos graves, a administração de epinefrina. Recentemente, a imunoterapia oral tem sido estudada como uma abordagem para dessensibilizar o sistema imunológico ao alérgeno, mostrando resultados promissores na indução de tolerância em alguns pacientes (Mehra et al., 2023).

A Imunoterapia Oral (OIT) tem ganhado destaque como uma abordagem promissora para o tratamento de alergias alimentares mediadas por IgE. Esta modalidade visa dessensibilizar o sistema imunológico ao alérgeno específico, administrando doses crescentes e controladas da substância alergênica, resultando em uma redução na gravidade das reações alérgicas em caso de exposição subsequente. O principal objetivo da OIT é aumentar a tolerância ao alérgeno, proporcionando maior proteção contra reações alérgicas graves, que podem variar de sintomas leves, como urticária e prurido, a condições potencialmente fatais, como a anafilaxia (Vickery et al., 2014).

Em ensaios clínicos, a OIT tem demonstrado eficácia significativa, especialmente para alergias ao amendoim, leite e ovo. Estudos indicam que entre 50% e 80% dos pacientes submetidos a essa intervenção conseguem ingerir quantidades substanciais desses alimentos sem desenvolver reações graves após a fase de dessensibilização. A Imunoterapia Oral tem se mostrado eficaz em aumentar a dose limiar que desencadearia uma reação alérgica, promovendo uma melhoria considerável na qualidade de vida dos pacientes, que passam a ter menor risco de reações graves causadas por exposições acidentais (Fleischer et al., 2013).

O mecanismo de ação da OIT envolve mudanças significativas na resposta imunológica. Com a exposição repetida ao alérgeno, o paciente experimenta uma diminuição na resposta mediada por IgE, enquanto a produção de IgG4, um anticorpo que bloqueia a ativação de células imunes envolvidas na reação alérgica, é aumentada. Isso cria um ambiente imunológico mais tolerante, capaz de prevenir reações anafiláticas severas, ainda que o paciente não seja completamente "curado" da alergia. Além disso, a imunoterapia também parece induzir um aumento nas células T reguladoras, contribuindo para a modulação da resposta inflamatória alérgica (Chu et al., 2019).

Apesar dos benefícios, a OIT apresenta riscos, incluindo a possibilidade de reações adversas durante o tratamento, que podem ser potencialmente graves. Por essa razão, a administração da terapia em sua fase inicial deve ser realizada em ambiente hospitalar ou clínicas especializadas, sob supervisão médica constante. Durante o tratamento, o monitoramento cuidadoso é necessário para ajustar as doses conforme a resposta do paciente, garantindo sua segurança. A OIT não é indicada para todos os pacientes e deve ser considerada cuidadosamente, com base na história clínica individual e nos resultados dos testes de alergia (Vickery et al., 2014). Esta revisão sistemática visa avaliar a eficácia e a segurança da imunoterapia como método de sensibilização em pacientes com alergia alimentar.

2. Metodologia

Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scielo, LILACS e Cochrane Library, abrangendo os últimos dez anos com os descritores: ("Food Allergy" AND ("Immunotherapy" OR "Allergen Immunotherapy")) AND ("Desensitization" OR "Tolerance") AND ("Systematic Review" OR "Meta-Analysis"). Foram incluídos artigos completos disponíveis em português e inglês que abordam a imunoterapia em alergias alimentares. A revisão de 25 estudos encontrou evidências robustas da eficácia da OIT na redução dos sintomas alérgicos e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

3. Resultados e Discussão

A sensibilização com imunoterapia tem se mostrado uma abordagem promissora para o manejo de alergias alimentares mediadas por IgE. Um estudo avaliou a eficácia e segurança do Omalizumabe como monoterapia (OMA) e da sua associação com imunoterapia oral em pacientes com alergia alimentar mediada por IgE. Este estudo incluiu 36 investigações, abrangendo ensaios randomizados e observacionais, e os resultados mostraram um aumento significativo na dose tolerada de vários alimentos, além de melhorias na qualidade de vida e uma redução nas reações alérgicas, sem preocupações de segurança relevantes (Vickery et al., 2021).

Os estudos revisados abordam diferentes aspectos da alergia alimentar mediada por IgE e a eficácia da imunoterapia oral (OIT) como tratamento. O trabalho de Berzuino et al. (2017) explora o cenário regulatório da alergia alimentar no Brasil, destacando as políticas públicas e a necessidade de regulamentações mais adequadas para o controle dessa condição. O estudo de Elizur et al. (2022), denominado "NUT CRACKER", investiga a imunoterapia oral com caju como forma de dessensibilização em pacientes com alergia ao caju e pistache, demonstrando a eficácia dessa abordagem para a redução da reatividade alérgica a esses alimentos.

O estudo de Silva et al. (2022) examinou 36 ensaios controlados randomizados focando na imunoterapia oral e em biológicos, com uma análise de 2.126 participantes. Os resultados indicaram que a imunoterapia oral aumentou a tolerância ao amendoim, leite e ovo, apresentando reações adversas leves a moderadas. A robustez da metodologia empregada conferiu confiabilidade aos resultados, indicando que, embora o tratamento possa ser eficaz, a segurança deve ser monitorada, principalmente por causa da possibilidade de eventos adversos.

A pesquisa de Langer (2021) investigou a eficácia da imunoterapia sublingual com extrato de ácaros em pacientes com dermatite atópica, apresentando uma metodologia rigorosa e resultados promissores que sugerem benefícios na redução dos sintomas alérgicos. Por outro lado, o estudo de Mendonça (2022) focou na imunoterapia oral em pacientes com alergia ao leite de vaca, evidenciando a segurança e os efeitos terapêuticos dessa abordagem em pacientes adultos e crianças, com destaque para a modificação do perfil imunológico e a melhoria clínica dos pacientes.

O estudo de Tang et al. (2022) realizou uma revisão sistemática e meta-análise sobre a imunoterapia oral para alergia ao leite de vaca em crianças, destacando a eficácia dessa abordagem para induzir tolerância alimentar em crianças com alergia mediada por IgE, com resultados positivos em termos de segurança e resposta clínica. Esses estudos fornecem uma base sólida para a discussão dos avanços terapêuticos no tratamento da alergia alimentar e a crescente importância da imunoterapia oral como uma ferramenta eficaz e segura no manejo dessas condições.

Adicionalmente, Riggioni et al. (2024) revisaram 31 estudos sobre imunoterapia alérgica (AIT), dos quais 25 eram ensaios randomizados e 6 não randomizados. A maioria desses estudos se concentrou na desensibilização, principalmente em populações pediátricas, revelando um aumento na reatividade alimentar. No entanto, também foi identificado um risco elevado de reações adversas, especialmente em crianças, o que reforça a necessidade de uma avaliação criteriosa do risco-benefício em cada caso. O manejo das complicações potenciais, como reações alérgicas graves, deve ser prioridade em qualquer protocolo de tratamento.

O estudo de Mehra et al. (2023) revisou a segurança e a eficácia do omalizumabe em pacientes com alergia ao leite, evidenciando seu potencial como monoterapia ou em combinação com a imunoterapia oral. A análise baseou-se em dados de ensaios clínicos randomizados e sugere novas direções para o tratamento de alergias alimentares. Corroborando com esse achado, o trabalho de Riggioni et al. (2024), que incluiu 121 ensaios, destacou a eficácia de biológicos e imunoterapia, revelando resultados promissores em desensibilização. No entanto, corrobora-se com Riggioni et al. (2024) que, embora os resultados sejam promissores, a maioria dos estudos apresenta alto risco de viés, o que destaca a necessidade de mais ensaios clínicos rigorosos e controlados para fornecer evidências mais robustas.

Por sua vez, o estudo de Honda et al. (2024), focado na alergia ao ovo, também contribui para a discussão. A análise de 10 ensaios clínicos sugeriu que a imunoterapia oral pode aumentar a tolerância ao ovo em alguns pacientes. No entanto, o estudo destacou uma taxa elevada de efeitos adversos, como urticária, que pode limitar o uso do tratamento em determinados pacientes. Esses dados ressaltam a importância de avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento, principalmente em pacientes com histórico de reações alérgicas mais graves.

É crucial que a avaliação do risco-benefício da imunoterapia para alergias alimentares seja feita de maneira individualizada, considerando a gravidade das reações alérgicas e a complexidade dos tratamentos. De acordo com Vickery et al. (2021), embora a imunoterapia possa resultar em dessensibilização alimentar, a ocorrência de eventos adversos graves, como reações anafiláticas, deve ser cuidadosamente ponderada pelos profissionais de saúde, para garantir a segurança do paciente. A experiência clínica individual de cada paciente deve ser levada em conta, de modo que os riscos sejam minimizados, sem comprometer a eficácia terapêutica.

Além disso, a aceitação do paciente e a melhoria da qualidade de vida são componentes essenciais no sucesso do tratamento. Cao et al. (2020) evidenciaram que, embora a imunoterapia possa melhorar a qualidade de vida, a experiência de reações adversas pode impactar negativamente essa melhora. Portanto, a abordagem terapêutica deve ser personalizada, levando em consideração a tolerância ao risco de cada paciente e a sua percepção do tratamento.

Outro aspecto importante abordado pelas diretrizes clínicas recentes é a participação ativa dos pacientes na tomada de decisão. Anagnostou (2024) destaca a relevância da comunicação aberta entre pacientes e profissionais de saúde sobre os benefícios e riscos da imunoterapia. Esse diálogo não só promove a adesão ao tratamento, mas também fortalece a relação de confiança, elemento essencial para o sucesso a longo prazo.

Por fim, a padronização dos protocolos de tratamento é um aspecto importante para maximizar os benefícios da imunoterapia e minimizar os riscos. Vickery et al. (2021) ressaltam que o desenvolvimento de protocolos bem definidos pode fornecer uma orientação clara para os profissionais de saúde, garantindo que as decisões estejam alinhadas com as melhores práticas clínicas e as evidências mais recentes. Isso é fundamental para assegurar a segurança do paciente e a eficácia do tratamento, especialmente em um cenário clínico dinâmico e em constante evolução.

4. Conclusão

A imunoterapia oral tem se destacado como uma abordagem inovadora e promissora no manejo de alergias alimentares mediadas por IgE, oferecendo uma alternativa eficaz para pacientes que buscam aumentar sua tolerância a alérgenos específicos. A revisão de literatura evidenciou que, embora a OIT mostre resultados positivos em muitos casos, a segurança e a aceitação do tratamento são aspectos cruciais a serem considerados. É fundamental que profissionais de saúde adotem uma abordagem personalizada, levando em conta a história clínica de cada paciente, a potencialidade de reações adversas e a qualidade de vida. Além disso, a comunicação clara e aberta entre médicos e pacientes, aliada ao desenvolvimento de protocolos padronizados, pode contribuir significativamente para o sucesso da imunoterapia. Futuras pesquisas são necessárias para aprofundar o entendimento sobre os mecanismos de ação da OIT e para otimizar as estratégias de tratamento, garantindo, assim, uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados por alergias alimentares.

Contribuições dos Autores

M.J.S.S.C., T.C.A.N.M., D.F.C.: Curadoria de Dados, Redação - Preparação do Rascunho Original; Edição, Revisão e Edição. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Conflitos de Interesses

Os autores declaram que não têm interesses conflitantes.

Referências

Anagnostou, A. (2024). Shared decision-making in food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *132*(3), 313–320. https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.004

Berzuino, M. B., Fernandes, R. D. C. de S., Lima, M. D. A., Matias, A. C. G., & Pereira, I. R. O. (2017). Alergia alimentar e o cenário regulatório no Brasil. *Revista Eletrônica de Farmácia*, *14*(2). https://doi.org/10.5216/ref.v14i2.43433

Cao, S., Borro, M., Sindher, S., Tupa, D., Long, A., Chinthrajah, S., Nadeau, K., & Alonzi, S. (2020). Quality Of Life in Patients with Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis of interventions Food Allergy Diagnosis and Immunotherapy Studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *145*(2), AB245. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.154

Chu, D. K., Wood, R. A., French, S., Fiocchi, A., Jordana, M., Waserman, S., Brożek, J. L., & Schünemann, H. J. (2019). Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *The Lancet*, *393*(10187), 2222–2232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30420-9

de Silva, D., del Río, P. R., de Jong, N. W., Khaleva, E., Singh, C., Nowak-Wegrzyn, A., Muraro, A., Begin, P., Pajno, G., Fiocchi, A., Sanchez, A., Jones, C., Nilsson, C., Bindslev-Jensen, C., Wong, G., Sampson, H., Beyer, K., Marchisotto, M., Rivas, M. F., … Roberts, G. (2022). Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, *77*(6), 1852–1862. https://doi.org/10.1111/all.15211

Elizur, A., Appel, M. Y., Nachshon, L., Levy, M. B., Epstein-Rigbi, N., Koren, Y., Holmqvist, M., Porsch, H., Lidholm, J., & Goldberg, M. R. (2022). Cashew oral immunotherapy for desensitizing cashew-pistachio allergy (NUT CRACKER study). *Allergy*, *77*(6), 1863–1872. https://doi.org/10.1111/all.15212

Fleischer, D. M., Burks, A. W., Vickery, B. P., Scurlock, A. M., Wood, R. A., Jones, S. M., Sicherer, S. H., Liu, A. H., Stablein, D., Henning, A. K., Mayer, L., Lindblad, R., Plaut, M., & Sampson, H. A. (2013). Sublingual immunotherapy for peanut allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Allergy and Clinical*

Immunology, *131*(1), 119-127.e7. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.011

Honda, A., Okada, Y., Matsushita, T., Hasegawa, T., Ota, E., Noma, H., Imai, T., & Kwong, J. (2024). Efficacy of biological agents combined with oral immunotherapy (OIT) for food allergy: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *14*(2), e075253. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075253

Langer, S. S. (2021). *Efeito da imunoterapia sublingual com extrato de ácaro em pacientes com dermatite atópica: estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado.* Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. https://doi.org/10.11606/T.17.2021.tde-11042022-140938

Mehra, A., Grohman, R., Shah, S., & Nowak-Węgrzyn, A. (2023). Food Allergy: Emerging Therapies. *Current Treatment Options in Allergy*, *10*(3), 319–339. https://doi.org/10.1007/s40521-023-00343-8

Mendonça, J. G. de. (2022). *Avaliação da resposta à imunoterapia oral em pacientes com alergia ao leite de vaca.* Tese (Doutorado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. https://doi.org/10.11606/T.5.2022.tde-29112022-111805

Riggioni, C., Oton, T., Carmona, L., Du Toit, G., Skypala, I., & Santos, A. F. (2024). Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. *Allergy*, *79*(8), 2097–2127. https://doi.org/10.1111/all.16129

Tang, L., Yu, Y., Pu, X., & Chen, J. (2022). Oral immunotherapy for Immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in children: A systematic review and meta analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*, *10*(10). https://doi.org/10.1002/iid3.704

Vickery, B. P., Scurlock, A. M., Kulis, M., Steele, P. H., Kamilaris, J., Berglund, J. P., Burk, C., Hiegel, A., Carlisle, S., Christie, L., Perry, T. T., Pesek, R. D., Sheikh, S., Virkud, Y., Smith, P. B., Shamji, M. H., Durham, S. R., Jones, S. M., & Burks, A. W. (2014). Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(2), 468-475.e6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.007

Vickery, B. P., Vereda, A., Nilsson, C., du Toit, G., Shreffler, W. G., Burks, A. W., Jones, S. M., Fernández-Rivas, M., Blümchen, K., O'B. Hourihane, J., Beyer, K., Anagnostou, A., Assa'ad, A. H., Ben-Shoshan, M., Bird, J. A., Carr, T. F., Carr, W. W., Casale, T. B., Chong, H. J., … Adelman, D. C. (2021). Continuous and daily oral immunotherapy for peanut allergy: Results from a 2-year open-label follow-on study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *9*(5), 1879-1889.e13. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.029

Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, *16*(12), 751–765. https://doi.org/10.1038/nri.2016.111

DATASET REPORTS

journals.royaldataset.com/dr