

Participação da Imunogenética no Tratamento da Asma Brônquica: a vacina de Anti-IgE

Use os Immunogenetic to Treat Asthma: an Anti-IgE vaccin

Jeferson Freixo Guedes ¹
 Ricardo Barbosa Pinheiro ²
 Fábio Aguiar Alves ³
 Claudia Yamada Utgawa ⁴

Artigo
Original

Original
Paper

Palavras-chaves:

Asma
 Tratamento
 Imunoterapia

Resumo

Introdução: Diversas pesquisas almejando novas abordagens terapêuticas têm sido realizadas principalmente para acometimentos de alta prevalência e morbidade como a asma, propiciando perspectivas terapêuticas animadoras a partir de resultados de estudos clínicos. **Objetivos:** Descrever novas abordagens terapêuticas relacionadas à imunogenética e suas perspectivas clínicas para asma brônquica, ressaltando aspectos genéticos envolvidos na etiopatogenia e fisiopatologia da doença. **Métodos:** Realizou-se revisão bibliográfica sistemática de artigos indexados a Scielo e PubMed sobre aspectos relevantes encontrados na literatura médica. **Resultados:** A imunoterapia constitui grande contribuição da imunogenética para terapêutica da asma, sobretudo a vacina de Anti-IgE que apresenta indicação, principalmente, para asma de moderada a grave. **Conclusões:** Devido ao profundo impacto socio-econômico e na qualidade de vida provocado pela asma brônquica, a busca por novas medidas terapêuticas e pela otimização das já existentes trarão grandes benefícios para os pacientes. Além disso, a Imunoterapia com anti-IgE será uma grande alternativa para os pacientes que apresentam sensibilidade e reações adversas aos tratamentos farmacológicos e imunoterapia com alérgenos

Abstract

Introduction: Several studies to discover new therapies have been carried out, mostly for high levels of prevalence and morbidity diseases, like asthma. Objective: Description of new immunology and genetic therapeutical approaches for asthma and it's genetic aspects about etiology and physiopathology. Methods: Sistematic review has been done through asthma Scielo and PubMed articles.. Results: The immunotherapy is an important contribution to asthma treatment, principally Anti-IgE vaccine. This treatment proposes a special indication for moderate and chronic asthma. Conclusions: The asthma causes deep impact in public health economy and als, quality of life, therefore the search for new therapeutical strategies and improvement of current methodologies will make an important benefice for patients. The Immunotherapy with IgE can be used as a valuable alternative for patients preseningt sensibility and side effects under usage of pharmacological agents and Immunotherapy with allergens.

Key words:

Asthma
 Treatment
 Immunotherapy

¹ Graduando - Ciências da Saúde - Medicina - UniFOA

² Especialista - Ciências da Saúde - Medicina

³ Doutor - Ciências da Saúde - Medicina - UniFOA

⁴ Mestra - Ciências da Saúde - Medicina - UniFOA

1. Introdução

Com os recentes avanços na manipulação e sequenciamento do DNA humano, diversas pesquisas almejam melhores abordagens terapêuticas para acometimentos de saúde, sobretudo os que apresentam elevada morbidade e mortalidade. Como exemplos, temos a terapia gênica com potencial aplicação para Diabetes e outros inúmeros distúrbios, e a utilização de células tronco na Cardiologia e em diversos outros ramos da Medicina. A imunogenética, que se relaciona ao genótipo e fenótipo do sistema imune, também apresentou diversos avanços nos últimos anos, com pesquisas envolvendo a asma brônquica, em que destacam-se a identificação e caracterização de genes relacionados a manifestação fenotípica da asma, além da utilização da vacinação com anti-IgE e imunoterapia para alérgenos específicos. (AKDIS, 2005) (EDWARDS, 2005)

A asma brônquica pode ser explicada como um processo alérgico em que há desenvolvimento de uma inflamação crônica nas vias aéreas de maior calibre e bronquíolos induzindo à infiltração celular, hipersecreção de muco, edema e espasmo da musculatura lisa, resultando em obstrução variável do fluxo aéreo ocorrendo com maior frequência na infância e adolescência, sendo atualmente considerada a doença inflamatória crônica mais prevalente na infância. (MAIA, 2004) (ANTÔNIO, 2003) A inflamação das pequenas vias aéreas que apresentam diâmetro interno menor que 2mm pode também ocasionar outras conseqüências clínicas importantes como remodelamento e obstrução irreversível do fluxo aéreo. (CRUZ, 2003) (SBAI, 1998)

A expressão fenotípica da asma apresenta caráter multifatorial, resultante de uma complexa interação de fatores, sendo regulada por componentes genéticos e modulada por fatores ambientais onde se pode destacar: níveis de exposição a alérgenos, presença de infecção crônica ou doenças virais agudas e estado emocional. (SILVA, 2000) (SARTI, 1998) (JUNIOR, 2000)

Sendo válido ressaltar, de acordo com Maziak (2005), a grande influência das modificações no estilo de vida, como aumento no tabagismo, alimentos industrializados e poluição ambiental, ocorridas a partir da

segunda metade do século XX para o aumento na prevalência de asma, havendo segundo Nygaard *et al* (2005) aumento na expressão de citocinas inflamatórias envolvidas com a manifestação da asma com elevada exposição à poluição ambiental.

2. Genética da Produção das Imunoglobulinas

A alergia constitui um estado de sensibilidade anormal do organismo, fazendo com que o mesmo passe a reagir exacerbadamente a certas substâncias que, normalmente, causam pouca ou nenhuma reação em pessoas não portadoras de tal sensibilidade. As alergias se manifestam principalmente em pessoas que possuem predisposição genética, apresentando, devido a algum mecanismo que interfere na região constituinte das cadeias pesadas (determinante do isotipo das imunoglobulinas), uma tendência a produção de maiores concentrações de IgE (imunoglobulina E) aumentando assim o risco para o desenvolvimento de reações alérgicas e Asma Brônquica. (KAY, 2002)

Segundo Spalding *et al* (2000), o nível de IgE é maior em pessoas alérgicas, sobretudo nas que possuem asma brônquica e dermatite atópica, quando comparadas com pessoas não alérgicas.

As imunoglobulinas apresentam fundamental importância para a fase adaptativa da resposta imune (humoral), sendo agrupadas em 5 isotipos, segundo variabilidade estrutural das cadeias pesadas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (envolvida em processos alérgicos), que diferem principalmente quanto ao tipo de resposta imune e composição gênica.

Visto então a existência de uma especificidade entre antígeno e anticorpo, é imprescindível que o sistema imune contenha diversas células com múltiplas variabilidades de seqüências, para que pelo menos uma delas seja capaz de reconhecer um entre os diversos patógenos existentes no ambiente. Os processos genéticos responsáveis pela diversidade seqüencial da região idiotípica são: (1) a existência de múltiplos genes produtores de anticorpos na linhagem germinativa; (2) recombinação somática de segmentos gênicos determinantes da região idiotípica das cadeias pesadas, que ocorrem durante a maturação dos linfócitos B envolvidos com a resposta

humoral; (3) hipermutação somática, que são pequenas variações no DNA codificante das imunoglobulinas após sucessivas multiplicações celulares; e (4) combinação aleatória entre cadeias leves e pesadas. Ocorrendo ainda, em alguns indivíduos predispostos, uma exacerbação na produção de IgE, imunoglobulina desencadeadora dos processos alérgicos.

3. Genética da Asma

Diversos genes estão relacionados com a etiopatogenia e fisiopatologia da asma. Embora não haja conhecimento completo sobre o mecanismo envolvido para a maioria deles, sabe-se que alguns estão relacionados à modulação do nível sérico de IgE e outros influenciam na hiperreatividade brônquica ou favorecem a inflamação de maneira independente da IgE. Para Howard *et al* (2002), na modulação do nível sérico de IgE, extremamente elevado em pacientes asmáticos, há a participação das interleucinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13), codificadas por genes dos cromossomos 16p e 5q respectivamente, havendo, de acordo com Isidoro-Garcia *et al* (2005), risco mais elevado para asma persistente em portadores de um determinado polimorfismo do segmento gênico envolvido na expressão da IL-4. Estas interleucinas são produzidas pelos linfócitos TH2, após a exposição ao alérgeno, havendo posteriormente uma indução na mudança de classe dos linfócitos B, ocasionando um aumento na produção de IgE. No estudo de Howard *et al* (2002), é também sugerido a participação do receptor para IL-4 (IL4R), que também se liga a IL-13, no fenótipo da asma de maneira independente da produção de IgE. Os referidos autores ressaltaram ainda que um polimorfismo na região promotora do gene da IL-13, ocasiona um risco 5 vezes maior de desenvolvimento de asma.

Através de biópsias de tecido brônquico de oito pacientes asmáticos, Laprise *et al* (2004) relataram a existência de 79 genes, que embora apresentem as suas funções já conhecidas, têm uma expressão diferenciada em pacientes asmáticos. Algumas das alterações desses genes, relatadas no referido estudo foram: *up e downregulation*, alterações na resposta imune, produção de enzimas proteolíticas, variações no crescimento e

proliferação celular. Dentre os diversos genes relacionados com a asma, Hakonarson *et al* (2002), através de uma triagem de 596 pacientes, delinearam a participação de alguns genes situados no cromossomo 14q24 na patogênese da asma.

Segundo o estudo de Niimi *et al* (2002), um polimorfismo no gene promotor UGR1, situado no cromossomo 5q31-q34, relacionado à codificação de uma proteína, expressa na traquéia e no pulmão, a qual, provavelmente, desempenha uma função antiinflamatória, pode predispor a asma, sendo demonstrado uma frequência maior de um determinado alelo desse gene UGR1 em pacientes asmáticos.

4. Fisiopatologia e Mecanismo Alérgico Envolvido na Asma

Dentre os processos alérgicos, a asma constitui um acometimento caracterizado pela presença de inflamação e hipersensibilidade nas vias aéreas, levando a broncoespasmos episódicos e reversíveis em decorrência do aumento da responsividade da árvore traqueobrônquica a vários estímulos. A hiperreatividade brônquica, na asma, pode ser classificada de acordo com o estímulo em específica e inespecífica. Quando é específica significa que a resposta broncoconstrictora desencadeou-se a partir do estímulo de substâncias específicas (alérgenos ou sensibilizantes ocupacionais) através de processos inflamatórios desencadeados com a ativação da IgE. (NIEDERBERGER, 2004)

No caso de inespecífica, a hiperreatividade brônquica representa a tendência da redução do calibre das vias aéreas relacionada com estímulos físicos, químicos e farmacológicos. (CAMELO-NUNES, 2002) (CORREIA, 2001) Tal processo desenvolve uma inflamação crônica nas vias aéreas de maior calibre e bronquíolos, o que induz à infiltração celular, hipersecreção de muco, edema e espasmo da musculatura lisa, resultando em obstrução variável do fluxo aéreo.

5. Terapêutica Imunológica para Asma

5.1 Imunoterapia alérgica

Além da terapêutica farmacológica, destinada às consequências da hipersensibilidade imediata, existem tratamentos que limitam o início das reações alérgicas exercendo ação preventiva, como a imunoterapia com alérgenos (vacinação antialérgica), constituindo um programa de vacinação que reduz a quantidade de IgE presente no indivíduo, devido um processo de dessensibilização. (TONNEL, 2005) Com a diminuição da concentração de IgE específica, a concentração de IgG aumenta, talvez inibindo ainda mais a produção de IgE por neutralização do antígeno e feedback do anticorpo IgE.

Os anticorpos IgG induzidos pela imunoterapia podem atuar como bloqueadores de alérgenos. Essas observações sugerem a chamada teoria do “anticorpo bloqueador” que postula a competição entre IgG e IgE, na ligação com alérgenos, bloqueando dessa forma a ativação de mastócitos dependentes de IgE. Dentre os efeitos benéficos propiciados pela dessensibilização, está o sucesso em evitar respostas anafiláticas agudas a antígenos protéicos, como veneno de insetos e drogas. Entretanto, sua eficácia é variável para as afecções atópicas crônicas como a asma e rinite alérgica.

5.2 Vacinação com anti-IgE

Com o reconhecido aumento no número de pacientes com asma que possuem agentes alergênicos específicos, os mecanismos preventivos e terapêuticos para a asma estão sendo direcionados para os mecanismos alérgicos de acordo com Cramei *et al* (2006) e Montaro *et al* (2001) Dessa forma, uma nova estratégia para o tratamento da asma é o bloqueio da IgE, responsável pelo desencadeamento de processos alérgicos, o que pode ser realizado com a utilização de anticorpos monoclonais, que são agentes terapêuticos potencialmente úteis em uma variedade de doenças de mediação imunológica por oferecem a vantagem de ação seletiva nos mediadores do processo imunopatogênico. (HOLGATE, 2000) (LEDIN, 2006) Isso tem sido bem esclarecido para a IgE, anticorpo sintetizado pelo sistema imune que desempenha um papel central na reação alérgica. Numerosos estudos como de Owen (2002), Arshad & Holgate (2001), Hamid *et*

al (2003) e Fick *et al* (2000) demonstraram a interferência direta da modulação da resposta provocada pela IgE com a diminuição ou eliminação da sintomatologia alérgica de asma, rinite e dermatite atópica.

Visto que a IgE é o anticorpo responsável por doenças alérgicas, dentre as quais a asma brônquica, uma nova proposta para o tratamento desse acometimento é a vacinação subcutânea com anti-IgE (Omalizumab), principalmente porque estudos demonstraram a sua interferência direta com as repostas com IgE, conduzindo a um decréscimo ou eliminação de sintomas de asma, rinite e dermatite atópica.

A vacina de anti-IgE é uma molécula recombinante criada a partir da estrutura da IgG1 humana, na qual foram inseridas determinadas regiões, de forma complementar de camundongos, que correspondem a menos de 5% da molécula total. (FICK, 2000) A vacina de anti-IgE se liga seletivamente a IgE circulante no sítio de ligação aos receptores de alta afinidade (FCER1) e, com isso, remove a IgE da via de formação de complexos imunes, prevenindo a liberação de histamina e outros mediadores químicos pelos mastócitos e basófilos e, conseqüentemente, a evolução do processo alérgico, visto que os mastócitos são as principais células que apresentam receptores de alta afinidade para IgE. (MOTTA, 2002)

A vacina de anti-IgE liga-se também aos receptores de baixa afinidade (FCER2), reguladores da expressão de IgE por feedback em linfócitos B. (OWEN, 2002) Sendo assim, através de resultados de dois estudos clínicos, de acordo com Hamid *et al* (2003), foi demonstrado que o tratamento com a vacina de anti-IgE é eficaz tanto na fase inicial como na fase tardia da provocação alérgica.

No estudo de Hamid *et al* (2003), o tratamento com anti-IgE reduziu o nível sérico de IgE livre, aumentou a dose de alérgeno necessária para desencadear a resposta imune imediata e inibiu ao máximo as mudanças imediatas e tardias no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1).

No estudo de Owen (2002), a eficácia da vacina de anti-IgE foi avaliada em termos do impacto na sintomatologia e diminuição concomitante do uso de corticosteróides inalatórios, medicamentos usados freqüentemente em exacerbações. O tratamento com vacina de anti-IgE subcutânea

provou ser bem tolerado durante avaliações clínicas, não sendo notado nenhum distúrbio no sistema imunológico e nenhuma incidência de infecção parasitária decorrente da diminuição do nível sérico de IgE. Sabendo que a exposição alergênica contínua em indivíduos alérgicos pode acarretar inflamação crônica permanente das suas vias aéreas, desencadeando o aparecimento de sintomas, a vacinação de pacientes asmáticos com anti-IgE torna-se bastante promissora, visto que a anti-IgE se liga com a IgE presente no sangue prevenindo a liberação de histamina e outros mediadores químicos pelos mastócitos e, com isso, a evolução do processo alérgico.

A vacina de anti-IgE apresenta indicação para asma de moderada a grave intensidade, pois tem demonstrado grande eficácia, conforme Arshad *et al* (2001), assim como para pacientes com alto risco de morbidade e mortalidade por asma pois a anti-IgE provavelmente será muito útil para profilaxia de exacerbações e hospitalizações.

A vacina de anti-IgE não apresenta indicações para asma branda, por ser na maioria dos casos, eficiente o tratamento com baixas doses de corticoesteróides inalatórios. Dentre os esquemas de tratamento utilizados em pesquisas, no estudo de Owen (2002) houve a aplicação de doses elevadas (5,8 microgramas/Kg/ng IgE/ml) e doses baixas (2,5 microgramas/Kg/ng IgE/ml) para o tratamento de pacientes com asma de moderada a grave, por administração intravenosa durante 20 semanas com um intervalo nas aplicações de 2 semanas, sendo, segundo Holgate (2000), a administração da vacina de anti-IgE por 9 semanas suficiente para redução da broncoconstricção em resposta a alérgenos inaláveis.

6. Conclusões

Devido ao profundo impacto na qualidade de vida, repercussão socioeconômica provocada pela asma brônquica e a elevação de sua prevalência nas últimas décadas, o controle dos fatores ambientais desencadeantes da asma, a busca por novas medidas terapêuticas e a otimização das já existentes propiciarão grandes benefícios para os pacientes asmáticos. Além disso, a vacina com anti-IgE será uma excelente alternativa

para os pacientes que apresentam sensibilidade e reações adversas aos tratamentos farmacológicos e imunoterapia com alérgenos específicos.

7. Referências

- AKDIS, C.A. Future of allergen-specific immunotherapy. **Expert Opin Emerg Drugs** v.10 n.1 p.1-4, 2005.
- ANTÔNIO, M.A.R.G.M., RIBEIRO, J.D., TORO, A.A.D.C., PIEDRABUENA, A.E. e MORULHO, A.M. O crescimento de crianças com asma. **Jornal de Pneumologia** v.29 n.1 p. 36-42, 2003.
- ARSHAD, S.H. E HOLGATE. S. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential intervention with a humanized monoclonal anti-IgE antibody. **Clinical and Experimental Allergy** v.31 p. 1344-51, 2001.
- CAMELO-NUNES, I.C. e SOLÈ, D. Asma e hiperreatividade brônquica. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia** v.25 n.2 p. 42-50, 2002.
- CORREIA, J.M.M. e ZULIAM, A. Imunidade relacionada a resposta alérgica no início da vida. **Jornal de Pediatria** v.77 n.6 p. 441-6, 2001.
- CRAMERI, R. e RHYNER, C. Novel vaccines and adjuvants for allergen-specific immunotherapy. **Curr Opin Immunol** v.18 n.6 p. 761-8, 2006.
- CRUZ, A.A. e PONTE, E.V. Inflamação nas pequenas vias aéreas em asmáticos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia** v.26 n.1 p. 25-32, 2003.
- EDWARDS. K.L., HARRISON, T.A., BURKE, W. The Asthma Consultative Process: A Collaborative Approach to Integrating Genomics Into Public Health Practice **Prev Chronic Dis.** v.2 n.2, 2005.
- FICK, R.B., FOX, J.A. E JARDRIEU, P.M.. Immunotherapy approach to allergic disease. **Immunopharmacology** v.48 p. 307-10, 2000.

- KAY, A.B. Allergy and allergic diseases. **The New England Journal of Medicine** v.344 n.1, 2001.
- HAKONARSON, H., BJORNSDOTTIR, U.S., HALAPI, E., PALSSON., ADALSTEINSDOTTIR, E., et al A Major Susceptibility Gene for asthma Mapsto chromosome 14q24. **Am. J. Hum. Genet** v.71 p.483-91, 2002.
- HAMID, Q., TULIC, M.K., LIU, M.C., MOGBEL, R. Inflammation cells in asthma. Mechanisms and implications for therapy. **Journal of Allergy Clinical and Immunol** v.111 p.5-17, 2003.
- HOLGATE, S.T. Allergic disorders. **British Medical Journal** v.320 n.22 231-4, 2000.
- HOWARD, T.D., KOPPELMAN, G.H., XU, J., ZHENG, S.L., POSTMA, D.S., MEYERS, D.A. e BLEECKER, E.R. Gene-Gene Interaction in Asthma: IL4RA and IL-13 in a Ducth Population with Asthma. **Am. J. Hum. Genet** v.70 p.230-236, 2002.
- ISIDORO-GARCIA, M., DAVILA, L., LAFFOND, E., MORENO, E., LORENTE, F., GONZALES-SARMIENTO, R. Interleukin – 4 (IL4) and Interleukin – 4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study. **Clin Mol Allergy** v.3 n.15, 2005.
- JUNIOR, F.F.C. Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória. **Jornal de Pneumologia** v.27 n.1 p.17-24, 2000.
- LAPRISE, C., SLADER, R., PONTON, A., BERNIER, M., HUDSON, T.T. e LAVIOLLETE, M. Functional classes of bronchial mucosa genes that are differentially expressed in asthma. **BMC Genomics** v.5 n.21, 2004.
- LEDIN, A., BERQVALL, K., HILLBERTZ, N.S., HANSSON, H., ANDERSSON, G et al Generation of therapeutic antibody responses against IgE in dogs, an animal species with exceptionally high plasma IgE levels. **Vaccine** v.24 n.1 p. 66-74, 2006
- MAIA, J.G.S., MARCOPITO, L.F., AMARAL, A.N., TAVARES, B.F. E SANTOS, F.A.N.L. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade. **Rev. Saúde Pública** v.38, n.2 p.292-9, 2004.
- MONTARO, A. e TILLES, A.S. Update in Allergy and Immunology. **Annals of Internal Medicine** v.134 p.291-7, 2001.
- MOTTA, M.E.F.A., SILVA, G.A.P. E SARINHO, E.S.C. Trato gastrointestinal e alergia alimentar na infância. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia** v.25 n.3 p. 81-92, 2002.
- NIEDERBERGER, V., KRAUTH, M.T., VALENT, P., REISINGER, J. et al **PNAS** v.101 n.2, 2004.
- NIMII, T., MUNAKATA, M., KECK-WAGONER, L., POPESCU, N.C., LEVITT, R.C., HISADA, M. e KIMURA, S. A Polymorphism in the Human UGRp1 Gene Promoter that Regulates Transcription in Associated with a Incresed Risk of Asthma. **Am. J. Hum. Genet.** V.70 p.708-15, 2002.
- NYGAARD, U.C., AASE, A.U., LOVIK, M. The allergy adjuvant effect of particles – genetic factors influence antibody and cytokine responses. **BMC Immunol** v.6 n.11, 2005.
- OWEN, C.E. Anti-Immunoglobulin E Therapy for Asthma. **Pulmonar Pharmacology & Therapeutics** v.15 p.427-34, 2002.
- SARTI, W., VOLTARELLI, J.C., BARBOSA, J.E., E LOUZADA P.J. Asma induzida por exposição a alérgenos ocupacionais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia** v.21 n.3 p. 66-74, 1998.
- SPALDING, S.M., WALD, V. e BERND, L.A.G. IgE sérica total em atópicos e não atópicos na cidade de Porto Alegre. **Rev. Ass Med Brasil** v.46 n.2 p. 93-7, 2000.
- SILVA, M.M., NASPITZ, C.K. E SOLE, D. Qualidade de vida nas doenças alérgicas: Porque é importante avaliar? **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia** v.23 n.6 p. 260-9, 2000.

- SBAI-SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. Relação entre inflamação das vias aéreas e função pulmonar. **II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma**. p. 175-7, 1998.

- SBAI-SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. Fatores precipitantes da asma. **II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma** p. 197-203, 1998.

- TONNEL, A.B. Specific Immunotherapy and Therapeutic Strategies in Allergic Diseases. What's New? **Bull Acad Natl Med**, v.189 n.7 p. 1475-87, 2005.

Informação bibliográficas:

Conforme a NBR 6023:2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), este texto científico publicado em periódico eletrônico deve ser citado da seguinte forma:

GUEDES, J. F.; PINHEIRO, R. B.; AGUIAR-ALVES, F.; UTAGAWA, C. Y.. Participação da Imunogenética no Tratamento da Asma Brônquica: a vacina de Anti-IgE. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, ano III, n. 6, abril. 2008. Disponível em: <<http://www.unifoa.edu.br/pesquisa/caderno/edicao/06/73.pdf>>