

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA ORAL EM CRIANÇAS COM ALERGIA ALIMENTAR: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN ORAL TOLERANCE INDUCTION IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY: A NARRATIVE REVIEW

Laeny da Silva Chaves¹, Stéfani Moraes¹, Arianna Staiano¹, Mariléia Chaves Andrade²

1. Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), Itajubá - MG, Brasil;

2. Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), Itajubá - MG, Brasil;

E-mail do autor correspondente: marileia.andrade@fmit.edu.br

Eixo Temático: Eixo 01 - Saúde

RESUMO

Introdução: As alergias alimentares afetam de 6% a 8% das crianças, e a disbiose intestinal precoce pode comprometer a indução de tolerância imune mucosa. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas sobre o papel da microbiota intestinal e seus metabólitos na indução de tolerância oral em crianças com alergias alimentares. **Método:** Realizou-se uma revisão narrativa mediante busca nas bases PubMed, ScienceDirect, Scielo e LILACS por artigos publicados entre 2016 e 2025, utilizando descritores combinados sobre microbiota intestinal, alergia alimentar, tolerância oral e pediatria. **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos de 52 identificados. Os achados demonstram que a ebiose, marcada pela presença de *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG e clostrídios produtores de ácidos graxos de cadeia curta (como o butirato), induz a diferenciação de células T reguladoras Foxp3+ e RORγt+, reduz a permeabilidade epitelial e modula a expressão da proteína RELMβ e sIgA, reduzindo a reatividade anafilática. **Conclusão:** A microbiota intestinal e seus metabólitos desempenham papel central na modulação da tolerância oral, consolidando consórcios bacterianos específicos como potenciais alvos adjuvantes na imunoterapia oral.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Alergia Alimentar. Tolerância Oral. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Food allergies affect 6% to 8% of children, and early gut dysbiosis may compromise mucosal immune tolerance induction. **Objective:** To synthesize scientific evidence regarding the role of the gut microbiota and its metabolites in oral tolerance induction in children with food allergy. **Method:** A narrative review was conducted by searching PubMed, ScienceDirect, Scielo, and LILACS databases for articles published between 2016 and 2025, using combined descriptors for gut microbiota, food allergy, oral tolerance, and pediatrics. **Results:** Twelve articles were selected out of 52 identified. Findings demonstrate that eubiosis, characterized by *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, and short-chain fatty acid-producing Clostridia (such as butyrate), induces Foxp3+ and RORγt+ regulatory T cell differentiation, reduces epithelial permeability, and modulates RELMβ and sIgA expression, thereby lowering anaphylactic reactivity. **Conclusion:** The gut microbiota and its metabolites play a central role in modulating oral tolerance, establishing specific bacterial consortia as potential adjuvant targets in oral immunotherapy.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome. Food Hypersensitivity. Immune Tolerance. Pediatrics.

INTRODUÇÃO

As alergias alimentares (AA) configuram um relevante problema de saúde pública em escala global, afetando entre 6% e 8% da população pediátrica, com implicações clínicas que variam de reações cutâneas e gastrointestinais até anafilaxia grave.^{1,2} A elevação contínua da incidência das AAs nas últimas décadas aponta para a interferência de fatores ambientais na maturação imunológica precoce, com destaque para as alterações na colonização microbiana do trato gastrointestinal.^{3,4} Nesses indivíduos, a falha nos mecanismos imunológicos que mantêm a não reatividade a antígenos dietéticos inócuos resulta em respostas mediadas por Imunoglobulina E (IgE), não mediadas por IgE ou mistas.⁵

Embora a exclusão dietética rigorosa permaneça como a conduta padrão, estratégias ativas voltadas à indução da tolerância oral — definida como a ausência sustentada de reatividade imunológica ativa ao alérgeno pelo tecido linfóide associado ao intestino (GALT) — representam o principal objetivo terapêutico na alergia alimentar contemporânea.^{3,6} Contudo, a eficácia das intervenções ativas varia consideravelmente, tornando indispensável a identificação de determinantes biológicos associados à resposta imune tolerogênica.^{6,7}

A microbiota intestinal e seus metabólitos, notadamente os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), atuam diretamente no desenvolvimento do GALT, estimulando a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs ROR γ t+ e GATA3+), a integridade das junções de oclusão e a secreção de IgA mucosa.^{7,8} A disbiose intestinal precoce reduz a plasticidade imune e dificulta a aquisição da tolerância natural ou induzida.^{3,9} Portanto, a lacuna teórica persiste na compreensão pormenorizada de quais táxons e vias metabólicas específicas atuam como facilitadores do sucesso da tolerância oral. A justificativa para este estudo reside na necessidade de compilar evidências recentes que fundamentem futuras abordagens adjuvantes personalizadas.

O objetivo desta pesquisa foi sintetizar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre o papel da microbiota intestinal e de seus metabólitos na indução e manutenção da tolerância oral em crianças com alergia alimentar.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura focada na modulação da tolerância oral pela microbiota intestinal na pediatria. A pergunta norteadora que guiou o estudo foi: "Qual o papel da microbiota intestinal e de seus metabólitos na indução de tolerância oral em crianças com alergia alimentar?". As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, ScienceDirect, Scielo e LILACS, cobrindo o período de publicação entre janeiro de 2016 e janeiro de 2025.

Foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) associados por operadores booleanos: ("Microbiota Intestinal" OR "Gut Microbiota") AND ("Alergia Alimentar" OR "Food Allergy") AND ("Tolerância Oral" OR "Oral Tolerance") AND ("Pediatria" OR "Pediatrics"). Foram incluídos artigos originais, estudos clínicos, modelos translacionais e revisões publicadas em português ou inglês com foco na faixa etária pediátrica (0 a 18 anos). Foram excluídos estudos duplicados, editoriais, capítulos de livros e trabalhos com amostras sem relevância imunológica direta para os desfechos de tolerância.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou 52 trabalhos nas bases de dados consultadas. Após triagem de títulos, resumos e análise do texto integral, 12 artigos atenderam integralmente aos critérios de inclusão e compuseram o corpus da pesquisa. A síntese das principais evidências selecionadas está organizada na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos estudos sobre a influência da microbiota na tolerância oral em pediatria.

Autor & Ano	Delineamento / Amostra	Principais Achados Microbianos	Mecanismos / Biomarcadores
Berni Canani et al. (2016) ⁴	Ensaio clínico / Lactentes com APLV	Aumento de cepas produtoras de butirato e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Aumento substancial do butirato fecal e aceleração da aquisição de tolerância ao leite.
Feehley et al. (2019) ⁹	Estudo translacional / Amostra pediátrica	Transferência de microbiota de lactentes saudáveis vs. alérgicos	Microbiota saudável protegeu contra anafilaxia via regulação de transcrição epitelial.
Zubeldia-Varela et al. (2023) ³	Estudo observacional / Crianças com APLV	Identificação de disbiose com redução de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Clostridia</i>	Correlação entre grau de disbiose e alteração na calprotectina fecal e sIgA.
Stephen-Victor et al. (2025) ⁵	Estudo experimental / Modelo alérgico	Efeito de metabólitos microbianos na expressão de RELM β	Sinalização via RELM β e ebiose estabeleceram o limiar para expansão de Tregs ROR γ t ⁺ .

Fonte: Dados compilados pelos autores (2026).

Conforme exposto na Tabela 1, a presença de uma comunidade microbiana eubiótica correlaciona-se com a aceleração da aquisição de tolerância ao leite de vaca e com a redução do risco anafilático. As evidências agrupam-se em dois eixos principais: o papel dos metabólitos na diferenciação de células T reguladoras e a utilização de biomarcadores fecais na prática clínica.

DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos evidencia que a microbiota intestinal desempenha papel ativo na modulação das respostas imunes mucosas. Crianças que desenvolvem e mantêm tolerância oral apresentam abundância de gêneros como *Bifidobacterium* (notadamente *B. infantis*) e de clostrídios dos grupos IV e XIVa.^{3,4} Em contrapartida, a disbiose observada em pacientes alérgicos é marcada pela depleção dessas cepas e pela colonização por *Enterobacteriaceae*, o que perpetua a polarização Th2 induzida por alérgenos.^{3,9}

O principal mecanismo associado à tolerância imune envolve a produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), em especial o butirato. O butirato atua inibindo desacetilases de histonas (HDACs), promovendo a expressão estável do fator de transcrição Foxp3 e a diferenciação de células T reguladoras (Tregs ROR γ t⁺ e GATA3+).^{4,7,8} Adicionalmente, a ebiose estimula a secreção da proteína epitelial RELM β e eleva os níveis de IgA secretora (sIgA), fortalecendo a barreira física contra a translocação de proteínas intactas.^{3,5}

No âmbito clínico, biomarcadores fecais como a calprotectina e a zonulina têm sido correlacionados à eficácia da imunoterapia oral acompanhada do uso de probióticos (como *Lactobacillus rhamnosus*

GG).^{3,4} A normalização desses marcadores ao longo do tratamento sinaliza a restauração da integridade da mucosa e a redução do status inflamatório associado às reações alérgicas.^{3,8}

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal e seus metabólitos representam elementos centrais no estabelecimento e na manutenção da tolerância oral em crianças com alergia alimentar. A presença de consórcios bacterianos eubióticos e a oferta de metabólitos funcionais, como o butirato, promovem a diferenciação de células T reguladoras e o fortalecimento da barreira intestinal, essenciais para atenuar a resposta inflamatória mediada por Th2.

Esta revisão contribui para a consolidação científica do papel modulador da microbiota na imunologia pediátrica, apontando a intervenção com probióticos e pós-bióticos como uma promissora via adjuvante para acelerar a desensibilização alimentar. Como perspectiva para pesquisas futuras, ressalta-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados de grande porte para padronizar formulações microbianas personalizadas na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKH, Fiocchi A, et al. A global survey of skin prick test practices in pediatrics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):12. doi: 10.1186/1939-4551-6-12.
3. Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Mera-Berriatua L, Bazire R, Cabrera-Freitag P, Ubeda C, et al. Further Insights into the Gut Microbiota of Cow's Milk Allergic Infants: Analysis of Microbial Functionality and Its Correlation with Three Fecal Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9247. doi: 10.3390/ijms24119247.
4. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742-750. doi: 10.1038/ismej.2015.151.
5. Stephen-Victor E, Kuziel GA, Martinez-Blanco M, Jugder BE, Benamar M, Wang Z, et al. RELM β Sets the Threshold for Microbiome-Dependent Oral Tolerance. *Nature*. 2025;638(8051):760-768. doi: 10.1038/s41586-024-08440-7.
6. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850.
7. Di Costanzo M, De Paulis N, Capra ME, Biasucci G. Nutrition during Pregnancy and Lactation: Epigenetic Effects on Infants' Immune System in Food Allergy. *Nutrients*. 2022;14(9):1766. doi: 10.3390/nutrients14091766.
8. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122-1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041.
9. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, Choi SM, Culleen E, Belda-Ferre P, et al. Healthy infants harbor gut microbes that protect against food allergy. *Nat Med*. 2019;25(3):448-453. doi: 10.1038/s41591-018-0324-2.