



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida****Immunity related to allergic response at the beginning of life*Joaquina M.M. Correa<sup>1</sup>, Antonio Zuliani<sup>2</sup>**Resumo**

**Objetivo:** considerando-se que é na infância que as manifestações alérgicas mais comuns (asma, rinite, dermatite, alergia alimentar) ocorrem, porque é no início da vida que o sistema imune pode ser induzido à sensibilização ao invés de tolerância alérgica, analisamos as principais peculiaridades imunológicas do feto e da criança jovem, inerentes à sensibilização e resposta alérgica.

**Métodos:** os autores realizaram revisão literária detalhada concernente à resposta imune inespecífica (barreiras físico-químicas, células mielóides) e específica (linfócitos T e B, citocinas) do feto e de crianças mais jovens, enfatizando os estudos mais relevantes nos últimos quinze anos.

**Resultados:** vários compartimentos do sistema imune do feto e de crianças mais jovens são diferentes daqueles da criança maior e do adulto. Conseqüentemente, aspectos relativos ao desenvolvimento da imunidade inespecífica e específica, podem contribuir para a geração de atopia.

**Conclusões:** a predisposição atópica determina-se no início da vida e parece originar-se, além dos fatores genéticos, por aqueles ocorridos no ambiente intra-uterino e fase inicial da infância, os quais influenciam o sistema imune à síntese elevada de IgE.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (6): 441-6: hipersensibilidade, autoimunidade, imunidade natural, imunidade celular, formação de anticorpos.*

As alergopatias resultam de uma conjunção de fatores genéticos (produção de células, citocinas e imunoglobulina E, por exemplo) e ambientais específicos (alérgenos) ou inespecíficos (tabagismo, infecções, exercícios, alterações psicossociais, tratamento e outros). Tal conjunção leva à ocorrência de uma reação inflamatória que pode ser generalizada (anafilaxia) ou localizada (vias aéreas, dermatoló-

**Abstract**

**Objective:** given that the most common allergic manifestations (asthma, rhinitis, dermatitis, food allergies) occur during childhood, because the immune system can be induced into sensitization rather than into allergenic tolerance at the beginning of life, we analyzed the main immunological aspects of fetuses and infant in terms of allergic sensitization and response.

**Methods:** detailed bibliographic revision concerning nonspecific immune response (physical and chemical barriers, myeloid cells) and specific immune response (T and B lymphocytes, cytokines) of the fetus and infant, with special attention to studies carried out in the last fifteen years.

**Results:** various compartments of the immune system in fetuses and infants are different from those present in older children and adults. Thus, developmental aspects of nonspecific and specific immunity may contribute to atopic disease.

**Conclusions:** atopic predisposition is determined at the beginning of life and seems to originate not only from genetic factors, but also from intrauterine environment and initial stage of childhood, inducing the immune system to increase the synthesis of IgE.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (6): 441-6: hypersensitivity, autoimmunity, natural immunity, cellular immunity, antibody formation.*

gica, ocular, etc.), determinando o fenótipo alérgico (asma, rinite, conjuntivite e outras)<sup>1,2</sup>.

Manifestações alérgicas iniciadas no primeiro ano de vida sugerem que eventos ocorridos durante o período pré-natal, como exposição aos alérgenos ou outras substâncias, levam a alterações no desenvolvimento e maturação do sistema imune, induzindo o aumento da produção de imunoglobulina E (IgE) nos indivíduos geneticamente predispostos<sup>3-7</sup> (representação esquemática na Figura 1).

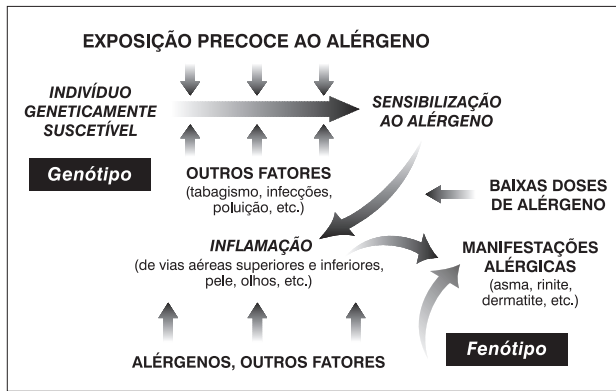
A resposta imune fetal geralmente é avaliada em termos de idade gestacional, tendo seu início a partir do segundo trimestre de desenvolvimento, e maturação completa na adolescência<sup>6,8,9</sup>.

---

1. Mestre em Pediatria pelo Curso de Pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

2. Prof. Dr. do Depto. de Pediatria e do Curso de Pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Chefe da Disciplina de Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Artigo submetido em 09.03.01, aceito em 26.09.01.



Modificado de Annesi-Maesano & Orszczyn<sup>3</sup>

**Figura 1** – Representação esquemática dos mecanismos de sensibilização e resposta alérgica

Frente ao estímulo antigênico, o sistema imune (inespecífico e específico) do recém-nascido e de crianças mais jovens mostra diferenças quantitativas e funcionais em relação ao adulto, podendo influenciar significativamente o desenvolvimento de atopia, segundo suas características genéticas, perfil de citocinas, células apresentadoras de antígenos, tipos de alérgenos e via de acesso destes ao sistema imune<sup>8,10,11-13</sup>.

## Resposta imune inespecífica

### *Barreiras físico-químicas*

As barreiras físico-químicas, representadas pelas superfícies cutâneo-mucosas, são dotadas de enzimas e ácidos graxos com ações bacteriostáticas, interpondo-se entre os ambientes interno e externo, ao mesmo tempo em que também são vias de acesso às diversas categorias de antígenos<sup>8,9</sup>. Alguns autores puderam observar que a partir de três semanas de vida, recém-nascidos que desenvolveram atopia até doze meses de idade, eram aqueles com maiores níveis bacterianos intestinais de *clostridia*, e menos de bifidobactérias, em comparação aos normais. Isso os levou a considerar a hipótese de que o tempo e a intensidade de exposição à microflora comensal podem influenciar seu efeito protetor sobre o sistema imune, contra a atopia, induzindo a maturação imunológica<sup>14</sup>.

A regulação normal do sistema imune à tolerância deve ocorrer no início da vida para prevenir mecanismos imunes desfavoráveis, levando à reatividade alérgica ou à autoimunidade. Embora haja evidência de que tanto tolerância como sensibilização possam ser transferidas entre gerações, no início da infância, frente à exposição antigênica, o mecanismo mais importante, presumivelmente, é o de tolerância, desenvolvido pela mucosa respiratória e gastrointestinal. O antígeno apresentado por via cutânea tende a induzir sensibilização com mais frequência do que o apre-

sentado via mucosas, que tende mais a induzir tolerância<sup>15</sup>. Por outro lado, como nos primeiros meses de vida da criança a permeabilidade das mucosas é maior, há também maior vulnerabilidade à sensibilização aos diversos antígenos aos quais é exposta<sup>7,16</sup> e, portanto, à ocorrência de manifestações alérgicas, se for geneticamente predisposta.

### *Células mielóides e quimiotaxia de neutrófilos*

Se comparados aos adultos normais, os fagócitos, a quimiotaxia e atividade bactericida de neutrófilos de recém-nascidos, prematuros ou de termo, exibem menor capacidade quantitativa e funcional. Nesta faixa etária, no entanto, os leucócitos são numericamente mais elevados do que nas crianças maiores e nos adultos<sup>16,17</sup>.

Recentemente, foi possível demonstrar não haver diferença significativa, em termos de número absoluto, dos receptores de citocinas IL-3 e IL-5, bem como eosinófilos em células progenitoras hematopoiéticas (CD34<sup>+</sup>) no sangue de cordão umbilical de neonatos de pais atópicos e não-atópicos. A expressão de receptores de fatores de crescimento de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CS-FRa) nessas células, no entanto, foi significativamente mais baixa nos recém-nascidos de pais atópicos do que não atópicos, refletindo associação entre risco genético para atopia e alterações na expressão desses receptores no período perinatal<sup>19</sup>.

Anteriormente, Frenkel & Bryson<sup>20</sup> demonstraram que a cultura de macrófagos de recém-nascidos com células T de adultos resultava em produção mínima de interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), ocorrendo o contrário na cultura de macrófagos de adultos com células T de neonatos, revelando a existência de imaturidade funcional fagocítica neste período de vida. A menor produção desta citocina, no entanto, é um dos fatores que propiciam o desenvolvimento de atopia, uma vez que o INF- $\gamma$  atua na inibição da síntese de IgE<sup>11,21</sup>.

## Resposta imune específica

A partir da oitava semana de gestação, os primeiros linfócitos podem ser encontrados no timo fetal. Elevam-se quantitativamente no fígado e baço após a décima quarta semana, migrando para a circulação sanguínea a partir da décima quarta semana<sup>5,8,9,22</sup>, quando então podem ser ativados frente à exposição antigênica<sup>5,6,11,23</sup>.

Está bem evidente que a indução de memória imunológica alérgeno-específica por células T frequentemente inicia-se intra-útero e que o padrão imunológico materno influencia o sistema imune da criança. Reforçam esse fato as observações de níveis significativamente mais elevados de sub-classes de imunoglobulinas G (IgG), especialmente IgG4, a alérgenos inalantes e/ou alimentares em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos de mães atópicas do que de não atópicas<sup>24,25</sup>. A transferência destas classes de

anticorpos pela placenta sugere a probabilidade de haver um mecanismo a mais para a regulação da imunidade alérgico-específica na criança, bem como a influência materna na produção de INF- $\gamma$  pelas células T de seu filho<sup>25</sup>.

### Linfócitos T

Os linfócitos timo-derivados (T) exercem papel fundamental nos mecanismos das doenças alérgicas, tanto como fonte de interleucina-4 (IL-4) quanto por sua habilidade para liberar um dos sinais aos linfócitos B para indução à síntese de IgE<sup>26</sup>.

Na etapa final de diferenciação de células T, destacam-se três espécies maduras que influenciam a resposta imune específica: os linfócitos T de clones de diferenciação ou *cluster of differentiation* (CD) CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> (T<sub>h</sub>), que exercem função indutora ou auxiliadora (*helper*); os linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> (T<sub>s</sub>), que exercem função supressora ou citotóxica e, finalmente, os linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>, que atuam contra agressões externas e por citotoxicidade natural (NK - *natural killer*) contra células neoplásicas ou infectadas por vírus<sup>18,27,28</sup>. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> são qualitativamente funcionais e quantitativamente elevados ao nascimento, declinando em número até o sexto mês de idade. Suas proporções variam durante a infância, tornando a elevar-se progressivamente, de modo a equiparar-se aos do adulto no início da adolescência<sup>18</sup>. Nos últimos anos, alguns pesquisadores têm relatado a existência de um desequilíbrio nessas proporções, pela observação de um predomínio anormal de CD4 ou déficit de CD8 em recém-nascidos de pais atópicos<sup>6,26,30</sup>.

À medida que o sistema imune é ativado pela presença de antígenos, as células T não ativadas (CD45RA<sup>+</sup>) são gradativamente substituídas pelas células TCD45RO<sup>+</sup> (ou CD45RA<sup>-</sup>), que são marcadores de células T ativadas ou de memória (CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> ou T<sub>h</sub>0), agindo sobre a regulação do crescimento e proliferação de linfócitos T e B<sup>31-35</sup>. A placenta constitui barreira eficaz contra a entrada de microorganismos e antígenos ao feto, razão pela qual geralmente há um predomínio correspondente a 90% de subpopulações celulares T CD45<sup>+</sup> na circulação e nos órgãos do feto e do recém-nascido. Com a idade, as células CD45RA<sup>+</sup> são progressivamente substituídas pelas CD45RO<sup>+</sup>, até atingir um platô na adolescência. Assim, a observação de presença desproporcional de CD45RO<sup>+</sup> no recém-nascido reflete resposta a estímulos antigênicos de origem intra-uterina<sup>5,11,36</sup>. Recentemente, demonstrou-se haver similaridade entre neonatos e adultos quanto à cinética de resposta à mudança de fenótipo CD45RA<sup>+</sup> para CD45RO<sup>+</sup>, ao primeiro estímulo com fito-hemaglutinina A (PHA)<sup>35</sup>, bem como aumento no percentual destas células (CD45RO<sup>+</sup>) no sangue de cordão umbilical de crianças que desenvolveram doença alérgica até o final do primeiro ano de vida<sup>37</sup>.

A partir da ativação de clones celulares T<sub>h</sub>0, foram identificadas inicialmente em camundongos e, a seguir em

humanos, duas subpopulações celulares, segundo seu padrão de secreção de citocinas e atividade funcional: células T<sub>h</sub>1 produzindo IL-2, INF- $\gamma$  e linfotoxinas; células T<sub>h</sub>2 produzindo IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e, finalmente, células T<sub>h</sub>1 e T<sub>h</sub>2 produzindo IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) e GM-CSF<sup>4,33,38</sup>.

As células T<sub>h</sub> cooperam com a resposta de células B à maioria dos antígenos, influenciando significativamente o desenvolvimento da competência imune<sup>5</sup>. Células T, quando numericamente inferiores em filhos de pais atópicos no período neonatal, tanto podem significar supressão na ativação de tais células, como ausência de sensibilização antigênica, ou ainda, paucidade de células T<sub>h</sub> de memória que produzem citocinas com padrão T<sub>h</sub>0/T<sub>h</sub>1, predominando, então, o padrão T<sub>h</sub>2-símile naqueles neonatos com predisposição à atopia<sup>5-7,31,33,38,40</sup>.

As células T<sub>h</sub>1 não estimulam a secreção de anticorpos por linfócitos B, possivelmente por sua capacidade de suprimi-los pela secreção de INF- $\gamma$ . A expressão dessas células está relacionada às respostas de hipersensibilidade do tipo tardio e à ativação de macrófagos. As doenças autoimunes e a rejeição a enxertos ocorrem quando há desequilíbrio na diferenciação de células T<sub>h</sub>0 para T<sub>h</sub>1<sup>10,13</sup>.

As células T<sub>h</sub>2 são encontradas em abundância nos indivíduos atópicos<sup>13</sup>. Sua diferenciação e proliferação seletivas estão relacionadas à indução da síntese de IgE e à secreção de citocinas que atuam sobre a imunidade humoral por influência de IL-4, desviando os genes das imunoglobulinas para o *locus* e eosinofilia por ação de IL-5 sobre esses clones celulares<sup>7,10</sup>.

### Linfócitos B

Após contato com antígeno, os linfócitos bursa-equivalente derivados (B) são diferenciados a partir da célula primordial linfóide em plasmócitos secretores de imunoglobulinas, identificadas conforme sua estrutura e função<sup>40</sup>. Sua produção é extremamente baixa no feto e recém-nascido, exceto quando há estímulo infeccioso ou antigênico<sup>5,23</sup>. Das cinco classes de imunoglobulinas conhecidas até o presente (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), a IgG é a única que, indubitavelmente, atravessa a barreira placentária e, desse modo, representa quase a totalidade desses anticorpos no neonato<sup>23,41</sup>.

Durante o primeiro ano de vida, o sistema imune expõe-se a uma ampla variedade de antígenos, sobretudo alimentares, os quais podem ativar a resposta imune mediada por IgG, IgA, IgM e IgE<sup>42,43</sup>. Além disso, a falta de atuação protetora da IgA secretora, ainda que transitória, também eleva o risco de exposição a tais antígenos, possibilitando atopia subsequente<sup>16</sup>.

Os linfócitos B de recém-nascidos e lactentes mais jovens expressam uma proporção dobrada de receptores de baixa afinidade para IgE (CD23 ou Fc $\epsilon$ RII) em comparação aos adultos. Por isso, os níveis de fragmentos solúveis

destes receptores (sCD23) são mais elevados ao nascimento e declinam com a progressão da idade, ao contrário da IgE, possivelmente por mecanismos de *feedback* negativo do sistema imune<sup>11,44</sup>. As doenças alérgicas estão relacionadas ao aumento da expressão de CD23 nas células ativadas que os possuem (células B e T, macrófagos, eosinófilos e plaquetas), refletindo de certo modo o aumento na síntese de IL-4 nessas doenças, bem como a capacidade desta citocina hiperativar a expressão de tais receptores<sup>45</sup>.

### Citocinas

As citocinas, alternativamente chamadas linfocinas, monocinas, interleucinas, fatores de crescimento hematopoiético ou peptídeos e neuropeptídeos – dependendo da ordem de sua descoberta e/ou mecanismos de ação – são moléculas solúveis que mediam a resposta imune intercelular. Devido a essas características, as citocinas permitem uniformidade, diversidade e especificidade nas respostas celulares e nos processos fisiológicos e patológicos, como a inflamação alérgica, por sua capacidade de regular a imunidade inespecífica (IL-1, TNF, IL-6, quimiocinas), promover ativação, crescimento e regulação linfocitária (IL-2, IL-4, fator- $\beta$  de crescimento e transformação – TGF- $\beta$ ), ativar células inflamatórias (INF- $\gamma$ , IL-5, fator inibidor de migração de macrófagos – MIF, linfotóxina, IL-10, IL-12) ou induzir crescimento e diferenciação de colônias celulares (IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF, fator estimulante de colônias de granulócitos – G-CSF, fator estimulante de colônias de macrófagos – M-CSF)<sup>46</sup>.

A produção de citocinas na gravidez provavelmente resulta da resposta imune ao padrão que o feto representa como antígeno à gestante. Assim, para o implante do blastocisto, são necessários IL-1 $\beta$  e M-CSF, e, para o crescimento trofoblástico, IL-3, M-CSF e GM-CSF. Os hormônios placentários também têm participação de citocinas para sua síntese, e as IL-1, IL-2 e IL-6 induzem o aumento da produção de prostaglandinas, que atuam no trabalho de parto<sup>15</sup>.

As células NK na interface mãe-feto são ativadas por interleucinas derivadas de células T<sub>h</sub>1, podendo levar à redução do crescimento ou morte fetal. Por outro lado, as IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, derivadas das células T<sub>h</sub>2, agem de maneira contrária, deixando evidente, então, que o êxito da evolução gestacional ao termo deve ser um fenômeno T<sub>h</sub>2<sup>5,15</sup>.

A partir da vigésima segunda semana de gestação, há resposta proliferativa antigênica após estímulo com PHA, resultando em produção de citocinas provenientes de células T<sub>h</sub>2. O padrão qualitativo de resposta de IL-4, IL-6, IL-13, INF- $\gamma$  e GM-CSF de neonatos *in vitro*, sob estímulos adequados, é igual ao de adultos, embora numericamente diferente, o que pode favorecer suscetibilidade à sensibilização alérgica<sup>5,11</sup>. Nesse mesmo período gestacional, há também produção espontânea e inespecífica de INF- $\gamma$  por

células mononucleares no sangue periférico fetal, provavelmente com a finalidade de neutralizar os efeitos de IL-4 e IL-10, produzidas pela placenta e/ou mãe e, como um mecanismo para prevenção do fenótipo alérgico via T<sub>h</sub>2<sup>5</sup>. Entretanto, a produção quantitativa de INF- $\gamma$  no recém-nascido corresponde a 10% do adulto, possivelmente por deficiência intrínseca em sua capacidade de síntese por células T, ou por atividade acessória ineficiente de células mononucleares e, certamente, devido à baixa exposição dos aparelhos gastrointestinal e respiratório do feto e recém-nascido aos antígenos ambientais<sup>11,47</sup>. Ainda assim, Early & Reen<sup>35</sup> puderam demonstrar similaridade entre neonatos e adultos quanto ao perfil cinético de produção de IL-2, IL-4 e INF- $\gamma$ , após estímulo adicional com PHA.

As produções de IL-4 e células NK também são expressivamente mais baixas no recém-nascido do que no adulto, e aumentam progressivamente com a idade<sup>11</sup>, tendo-se verificado recentemente a presença de IL-4 no epitélio amniótico humano a partir do primeiro trimestre de gestação<sup>48</sup>. Recentemente, foi possível observar IL-4, IL-5 e IL-13 alérgeno-induzidas, mas não de INF- $\gamma$ , significativamente mais elevadas em sangue de cordão umbilical de neonatos que desenvolveram doença alérgica até a idade de um ano do que nos não alérgicos, que apresentaram apenas IL-10 em resposta ao estímulo alérgico, sugerindo a existência de defeito no mecanismo regulador da produção de INF- $\gamma$ <sup>37</sup>.

A predisposição atópica, portanto, parece determinar-se no início da vida, sendo originada por fenômenos ocorridos no período de vida intra-uterino e na fase inicial da infância, os quais influenciam o sistema imune a uma síntese mais elevada de IgE<sup>49,50</sup>. Uma vez que a resposta imune é heterogênea e envolve uma variedade de anticorpos e citocinas, dentre outros elementos e interações com outros sistemas, frente ao estímulo antigênico, esse conjunto compõe o arsenal de marcadores precoces – genéticos, imunológicos e bioquímicos – de sensibilização alérgica<sup>50-54</sup>. Assim sendo, torna-se necessário ampliar o conhecimento sobre tais marcadores e sua participação nos mecanismos alergopatológicos, particularmente na faixa etária pediátrica, considerando-se que seu perfil imune mostra características quantitativas e funcionais distintas durante o desenvolvimento, o que possibilita, então, direcionar melhor as estratégias preditivas, preventivas e terapêuticas das doenças alérgicas.

### Referências bibliográficas

1. Sorensen RU, Moore C. Doenças alérgicas. *Clin Pediatr Am Norte* 1994; 4: 733-47.
2. Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. As células da resposta alérgica. *JAMA* 1997; 2: 771-88.
3. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP. L'apport de l'épidémiologie dans l'étude de la réponse allergique infantile. *Études épidémiologiques de l'allergie infantile. Rev Mal Respir* 1994; 11: 325-44.

4. Kelso A. T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 subsets: paradigms lost? *Immunol Today* 1995; 16: 374-9.
5. Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO. Prenatal origins of asthma and allergy. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 220-32.
6. Hanrahan JP, Halonen M. Antenatal interventions in childhood asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 46s-51s.
7. Blanco-Quirós A. Síntesis y modulación de la IgE en el recién nacido. *Allegriol Immunopathol* 1998; 63: 87-90.
8. Carneiro-Sampaio MMS. O desenvolvimento da resposta imune da criança. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, eds. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. São Paulo: Sarvier; 1992. p.15-27.
9. Zuliani A, Carvalho BC, Naspitz CK. Sistema imune – desenvolvimento imunitário do recém-nascido. In: Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, eds. *Conduas em Pediatria*. 2ª ed. Rio de Janeiro: EPUB; 1999. p.735-45.
10. Leung DYM. Mecanismos da resposta alérgica humana. *Clin Pediatr Am Norte* 1994; 4: 761-77.
11. Koning H, Baert MRM, Orange AP, Savelkoul HFJ, Neijens HJ. Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr Res* 1996; 40: 363-75.
12. Brown MA, Halonen MJ, Martinez FD. Cutting the cord: is birth already too late for primary prevention of allergy? *Clin Exp Allergy* 1999; 27: 4-6.
13. Umetsu DT, Dekruyff RH. T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 CD4<sup>+</sup> cells in the pathogenesis of allergic diseases. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 11-20.
14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-34.
15. Hanson LA, Dahlman-Höglund A, Karisson M, Lundin S, Ahlstedt S, Dahlgren U, Telemo E. Mother-infant interactions during fetal and neonatal life with special reference to atopy. *Pediatr Pulmonol* 1997; supl. 16: 8-9.
16. Vandenplas Y. Myths and facts about breastfeeding: Does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr* 1997; 86: 1283-7.
17. Douglas SD, Hassan NF, Blaese RM. The mononuclear phagocytic system. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic disorders in infants and children*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p.81-96.
18. English KB, Wilson CB. The neonatal immune system. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, eds. *Clinical Immunology: principles and practice*. 4ª ed. St Louis: Mosby; 1996. p.779-87.
19. Upham JW, Hayes LM, Lundahl J, Sehmi R, Denburg JA. Reduced expression of hemopoietic cytokine receptors on cord blood progenitor cells in neonates at risk for atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 370-5.
20. Frenkel L, Bryson YJ. Ontogeny of phytohemagglutinin-induced gamma interferon by leukocytes of healthy infants and children: evidence for decreased production in infants younger than 2 months of age. *J Pediatr* 1986; 111: 97-100.
21. Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S, Takenaka R, Teramoto T, Kaneko H, et al. Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders – 6-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1340-4.
22. Lawton AR, Cooper MD. Ontogeny of immunity. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic disorders in infants and children*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p.1-14.
23. Noelle RJ, Snow EC. B cell differentiation. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, eds. *Clinical Immunology: principles and practice*. 4ª ed. St Louis: Mosby; 1996. p.149-56.
24. Jenmalm MC, Björkstén, B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 34-40.
25. Prescott SL, Holt PG, Lenmalm MC, Björkstén, B. Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy* 2000; 55: 470-5.
26. Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 257-69.
27. Vasconcelos DM, Spalter SH, Duarte AJS. Imunodeficiências primárias celulares e combinadas. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, eds. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. São Paulo: Sarvier; 1992. p.141-56.
28. Punt JA, Singer A. T cell development. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, eds. *Clinical Immunology: principles and practice*. 4ª ed. St Louis: Mosby; 1996. p.157-75.
29. Melnik B, Plewig G. Are disturbances of  $\omega$ -6-fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol* 1992; 176: 77-85.
30. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Loh R, et al. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 39-44.
31. Akbar AN, Salmon M, Janossy G. The synergy between naive and memory T cells during activation. *Immunol Today* 1991; 12: 184-8.
32. Pohl D, Bockelmann C, Förster K, Rieger CHL, Schauer U. Neonates at risk of atopy show impaired production of interferon-gamma after stimulation with bacterial products (LPS and SEE). *Allergy* 1997; 52: 732-8.
33. Sasama J, Vyas B, Vukmanovic-Stejić M, Kemeny DM. Effect of IL-4, IFN- $\gamma$  and IL-12 on cytokine production from human CD45RA and CD45RO CD4 T cell precursors. *Int Arch Allergy Immunol* 1998 117: 255-62.
34. Zilch CF, Walker AM, Timón M, Golf LK, Wallace DL, Beverley CL. A point mutation within CD45 exon A is the cause of variant CD45RA splicing in humans. *Eur J Immunol* 1998; 28: 22-9.
35. Early E, Reen DJ. Rapid conversion of naive to effector T cell function counteracts diminished primary human newborn T cell responses. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 527-33.
36. Miles EA, Warner JA, Lane AC, Jones AC, Colwell BM, Warner JO. Altered T lymphocyte phenotype at birth in babies born to atopic parents. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 202-8.
37. van der Velden VH, Laan MP, Baert MR, de Waal Malefyt R, Neijens HJ, Savelkoul HF. Selective development of a strong T<sub>H</sub>2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-10. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 997-1006.
38. Mosmann T. Cytokines and immune regulation. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, eds. *Clinical Immunology: principles and practice*. 4ª ed. St Louis: Mosby; 1996. p.217-30.
39. Piccini MP, Beloni L, Giannarini L, Livi C, Scarselli G, Romagnani S, Maggi E. Abnormal production of T helper 2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5 by T cells from newborns with atopic parents. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2293-8.

40. Lydyard P, Grossi C. Células envolvidas na resposta imune. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Imunologia*. 3ª ed. São Paulo: Manole; 1992. p.2.1-2.18.
41. Avrech OM, Samra Z, Lazarovich Z, Caspi E, Jacobovich A, Sompolinsky D. Efficacy of the placental barrier for immunoglobulins: correlations between maternal, paternal and fetal immunoglobulin levels. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 160-5.
42. Renz H, Vestner R, Petzoldt S, Brehler C, Prinz H, Rieger CHL. Elevated concentration of salivary secretory immunoglobulin A anti-cow's milk protein in newborns at risk of allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 247-53.
43. Kemny DM, Price JF, Richardson V, Richardson D, Lessof MH. The IgE and subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 920-9.
44. Jyonouchi H, Voss RM, Krishna S, Urval K, Sjahli H, Welty PB, et al. Soluble FcεRII levels in normal children and patients with immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 965-70.
45. Mudde GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today* 1995; 16: 380-3.
46. Denburg JA. Rede de citocinas nas doenças alérgicas. In: Holgate ST, Church MK, eds. *Alergia*. São Paulo: Manole; 1996. p.3.1-4.14.
47. Sopo SM, Pesaresi MA, Minchilli G, Maraglino V, Guerrini B, Rossodivita A, et al. *In vitro* IgE synthesis in neonates with different family history of atopy. *Allergol Immunopathol* 1997; 25: 73-9.
48. Jones CA, Williams KA, Finlay-Jones JF, Hart PH. Interleukin 4 production by human amnion epithelial cells and regulation of its activity by glycosaminoglycan binding. *Biol Reprod* 1995; 52: 839-47.
49. Howarth PH. Is allergy increasing? – early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:2-7.
50. Warner JA. Allergens avoidance in primary and secondary prevention of allergic asthma. In: IAACI. *Perspectives of Allergy: update in evidence based allergy*. Córdoba; 1998. p.3-4.
51. Kobayashi Y, Kondo N, Shinji S, Agata H, Fukutomi O, Orii T. Predictive values of cord blood IgE and cord blood lymphocyte responses to food antigens in allergic disorders during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 907-16.
52. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996; 128: 834-40.
53. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.
54. Jones CA, Warner JA, Warner JO. Fetal swallowing of IgE. *Lancet* 1998; 351: 1859.

Endereço para correspondência:

Dra. Joaquina Maria de M. Correa  
 Depto. de Pediatria – Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP – Rubião Júnior  
 CEP 18618-970 – Botucatu, SP  
 Fone: (14) 6802.6274 / Fone/fax: (14) 6822.0421  
 E-mail: jmmc.blv@terra.com.br