

IMUNO TF

O sistema imunológico é um sistema multifacetado, que protege o organismo contra substâncias prejudiciais presentes no ambiente e é essencial para a nossa sobrevivência. Ele é composto por diferentes órgãos, células e proteínas e, depois do sistema nervoso, é o sistema mais complexo do corpo humano, totalizando mais de um trilhão de células, com um peso total de cerca de 1kg.

As defesas do organismo trabalham de forma silenciosa, de modo que nós não percebemos sua ação, embora diferentes grupos de células estejam trabalhando em conjunto para combater patógenos. Porém, quando o sistema imune está comprometido, ou patógeno é muito agressivo ou se nos deparamos com um patógeno nunca antes combatido por nosso organismo, podemos desenvolver algumas doenças.

Desta forma, as funções básicas do sistema imunológico são:

- Neutralizar patógenos como bactérias, vírus, parasitas ou fungos que entrem no organismo, removendo-os;
- Reconhecer e reagir especificamente contra diferentes tipos de agentes prejudiciais;
- Desenvolver a memória imunológica, para reconhecer e combater rapidamente futuras invasões.

A imunidade é dividida em dois tipos: a **imunidade inata**, definida como aquela que os indivíduos já apresentam ao nascimento; e a **imunidade adquirida** ou adaptativa, que ocorre após contato com um agente invasor.

Muitos agentes infecciosos têm a capacidade de mudar sua estrutura, se apresentando de forma diferente a cada novo contato. Esse é o motivo pelo qual estamos sempre suscetíveis a infecções virais como gripes e resfriados. Alguns parasitas também são capazes de sofrer mutações para "enganar" nosso sistema imunológico. Cada alteração na aparência dos vírus ou parasitas desencadeia um novo ciclo de identificação e resposta imunológica.

Por ser um dos sistemas mais importantes do corpo, a imunidade dos animais deve sempre estar em ótimas condições. Para ter-se uma boa imunidade, é importante, por exemplo, a presença de uma alimentação saudável e uma suplementação adequada.

Imunidade Inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do indivíduo, com a qual ele já nasce. É uma resposta rápida, não específica e limitada aos estímulos ao corpo. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com agentes agressores. As principais células efetoras da imunidade inata são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK) responsáveis pelo processo de fagocitose, com exceção das células NK. Na imunidade inata também há outros mecanismos envolvidos, como a liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas.

Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida é ativada pelo contato com agentes infecciosos e sua resposta à infecção aumenta em magnitude a cada exposição sucessiva ao mesmo invasor. Em contraposição à resposta inata, a resposta imune adquirida depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os

linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APC) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal para os linfócitos T. A imunidade adquirida pode ser classificada em imunidade ativa e passiva. A imunidade ativa é aquela que é induzida pela exposição a um antígeno e pode ser natural, adquirida através de doenças, ou passiva, quando adquirida por meio de vacinas. Já a imunidade passiva é obtida através da transferência de anticorpos específicos de um indivíduo para outro e pode ser natural, por exemplo, através da amamentação, ou artificial, como num soro antiofídico.

Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) Células <i>natural-killer</i> (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos.	Linfócitos T (CD4, CD8, TH1 e TH2), B e NK/T Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APC)
Moléculas solúveis	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticorpos Citocinas Quimiocinas

Tabela 1. Células e moléculas solúveis do sistema imunológico

Memória Imunológica

Ao entrar em contato com um agente invasor, nosso sistema imunológico deve identificar esse patógeno e combatê-lo. Por vezes, esse processo pode durar até 14 dias para que o organismo possa desenvolver corretamente a resposta a aquele invasor e removê-lo completamente. Depois que esse processo é finalizado e o patógeno foi eliminado, o sistema imunológico tem a capacidade de armazenar a identidade do agente invasor, criando uma célula de memória. Dessa forma, toda vez que o mesmo agente entrar em contato com o organismo, o nosso sistema é imediatamente avisado pelas células de memória e o patógeno é eliminado sem que o corpo manifeste a doença. As células de memória criadas após o combate a um patógeno, são chamadas de **Fatores de Transferência**. Qualquer desequilíbrio na produção dos fatores de transferência, levam ao desenvolvimento de doenças como artrite reumatoide, câncer, mal de Alzheimer, doenças vasculares, hepatite, doenças autoimunes, entre outras.

O primeiro leite materno de todos os mamíferos, chamado de colostro, é uma forma de transmitir imunidade passiva para recém-nascidos. Essa substância é muito rica em fatores de transferência não específicos, que terão a função de inserir no sistema imunológico do lactente, códigos de reconhecimento necessários para identificar os patógenos. Dessa forma, a imunidade é rapidamente estabelecida em bebês que recebem a amamentação, diferentemente daqueles que não a recebem e se tornam mais suscetíveis a infecções e alergias.

Os fatores de transferência são compostos por cadeias peptídicas, e não são espécie-específicos, ou seja, os mesmos fatores de transferência são produzidos por diferentes classes de mamíferos, e desempenham as mesmas funções em qualquer espécie. Portanto, um fator de transferência extraído de fontes animais (bovina ou suína) promovem o mesmo efeito benéfico em outras espécies de animais, sem desencadear respostas alérgicas. O sistema imunológico trabalha da mesma forma para todos os animais, e estes por sua vez, durante sua vida, entram em contato com os mesmos patógenos que estão presentes no ambiente. Dessa forma, eles são capazes de se adaptar às necessidades de cada organismo, fortalecendo e acelerando a resposta imunológica.

Imuno TF

Imuno TF é um produto desenvolvido através de um processo tecnológico, composto por fatores de transferência isolados, extraídos de suínos, com a capacidade de ativar os mecanismos de defesa do organismo e combater adequadamente as diversas formas de agentes invasores, por entregar ao organismo células de memória prontas para reconhecer e eliminar diferentes espécies de patógenos. **Imuno TF** é produzido de forma que sua molécula não ultrapasse 6 kDa de peso molecular, o que o torna mais biodisponível e eficaz.

O processo de extração de **Imuno TF** é feito através de ultrafiltração, o que garante que o produto final obtido seja realmente os fatores de transferências isolados, diferente de glândulas liofilizadas ou ainda um colostro otimizado, comuns em diversos produtos do mercado. **Imuno TF**, por ser um produto de origem animal, possui naturalmente em sua composição, além dos aminoácidos que compõem sua cadeia polipeptídica, microdoses de micronutrientes como zinco, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, cobre, manganês, selênio, cromo, sódio, molibdênio, vitaminas A, B, C e E.

A coloração do produto também é importante para identificar que o produto não passou por processo de liofilização, além de sua análise por eletroforese, que comprova sua faixa de peso molecular característica de fatores de transferência.

Dose usual

Adultos: 50 mg a 100 mg ao dia, isolado ou associado a outras substâncias.
Crianças (acima de 2 anos): 10 mg a 20 mg ao dia.
Crianças abaixo de 2 anos: 0,1 mg/kg, somente sob orientação médica.
Veterinário: 0,1 mg/kg, uma a duas vezes ao dia, conforme orientação veterinária.

Precauções

Durante a gestação ou em caso de uso de imunossupressores.

Aplicações

- ✓ Fortalecimento do sistema imunológico;
- ✓ Prevenção de doenças oportunistas;
- ✓ Coadjuvante no tratamento de doenças crônicas e/ou autoimunes;
- ✓ Fortalecimento imunológico de pacientes em tratamento de câncer;
- ✓ Reforço imunológico em crianças;
- ✓ Combate infecções de repetição;
- ✓ Combate a infecções virais, bacterianas e fúngicas.

Vantagens

- ✓ Reduz a resposta imunológica de 14 dias para até 24 horas;
- ✓ Equilibra o sistema imunológico;
- ✓ Não provoca reações alérgicas;
- ✓ Dose baixa, facilitando adesão e associação a outras substâncias;
- ✓ Baixo peso molecular = maior biodisponibilidade.

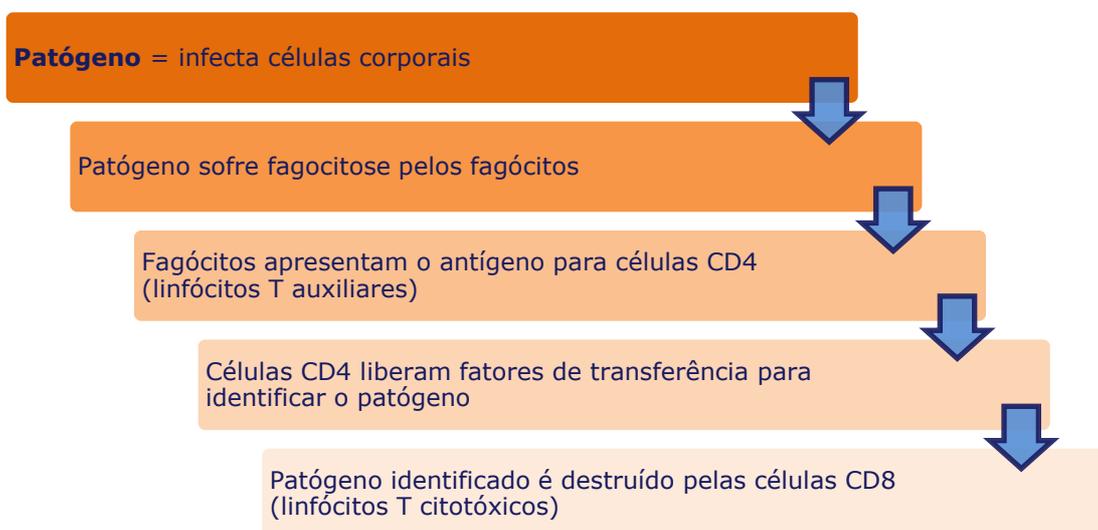


Mecanismo de ação

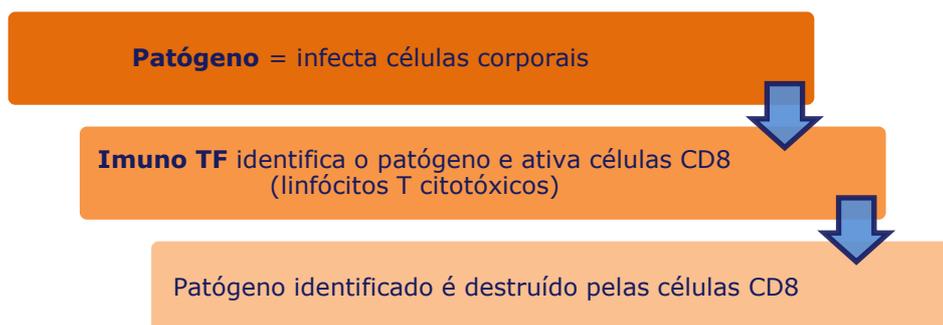
Imuno TF é um polipeptídeo conjugado, com estrutura semelhante ao RNA. Ele possui uma importante função estimuladora do sistema imunológico promovendo:

- ✓ Maturação e diferenciação dos timócitos em linfócitos T;
- ✓ Restauração das funções dos linfócitos periféricos com deficiência funcional;
- ✓ Recuperação da imunidade humoral através da diferenciação dos linfócitos B, formando plasmócitos e sintetizando anticorpos humorais específicos;
- ✓ Ativação *in vitro* dos linfócitos T através da ação citotóxica, da produção de linfocinas e do aumento da atividade do sistema mononuclear fagocítico.

Resposta Imunológica Normal



Resposta Imunológica com Imuno TF



Quando administrado oralmente, estabelece um contato direto com as placas de Peyer e com os linfonodos, onde exerce uma ação eletiva sobre os linfócitos e as células apresentadoras de antígenos. As enzimas digestivas e o ácido clorídrico não influenciam a sua estabilidade.

Os fatores de transferência foram descobertos em meados de 1950, pelo cientista Dr. H. Sherwood Lawrence, e desde então milhares de artigos já foram publicados à respeito de seus resultados. Diversas doenças já foram estudadas com o uso de fatores de transferência (Tabela 1).

Doenças	Efeitos	Referência
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Níveis de C3 elevados foram normalizados, sem novas infecções e ausência de eczema.	Levin et al., 1970
Coccidioimicose	Notável melhora da resposta imune com tratamento adjunto com FT.	Cantarazo et al., 1974
Osteosarcoma	Aumento de células T e prevenção de metástase.	Fudenberg, 1976
Doença de Crohn	Melhora clínica, significante diminuição do escore do índice de atividade da doença.	NG; Vicary, 1976 Vicary et al., 1979
Infecções oportunistas em pacientes com câncer (leucemia)	Controle terapêutico de infecções oportunistas (fúngica, viral e micobacteriana).	Ketchel et al., 1979
Varicela com leucemia aguda em crianças	Aumento de resposta humoral contra o vírus.	Steele et al., 1980
Tuberculose	Melhora.	Rocklin, 1975 Estrada-Parra et al., 1983
Vírus Herpes simplex	Aumento da função de células T.	Steele et al., 1976 Viza et al., 1986
Câncer cervical	Redução de recidivas pós-histerectomia.	Wagner et al., 1987
Asma brônquica extrínseca	Redução da frequência e intensidade das crises, redução das concentrações de IgE.	Cabezas et al., 1991
Câncer de próstata	Maiores taxas de sobrevivência.	Pizza et al., 1996
Câncer de pulmão	Aumento de longevidade.	Pilotti et al., 1996
Candidíase crônica mucocutânea	Imunidade celular restaurada.	Masi et al., 1996
Síndrome da fadiga crônica relacionada com infecção viral	Redução da atividade viral associada, aumento da contagem de células T e melhora de sintomas clínicos.	Hana et al., 1996
Hepatite C	Estímulo de células T auxiliares, eliminando partículas virais.	Milich et al., 1998 Tsai et al., 1997
Herpes-zoster	Efeito imunomodulador, aumento dos níveis de INF- γ e da contagem de células CD4+ no grupo tratado com FT.	Estrada-Parra et al., 1998 Cabezas-Quiroga et al., 1990
HIV	Aumento dos níveis de células T auxiliares e células T citotóxicas.	Granitov et al., 2002
Câncer gástrico	Melhora clínica, aumento de CD3+, CD4+, CD8+, células NK. Alterações positivas para níveis normais de TNF- α e IL-1 β .	Russian Ministry of Health, 2004.

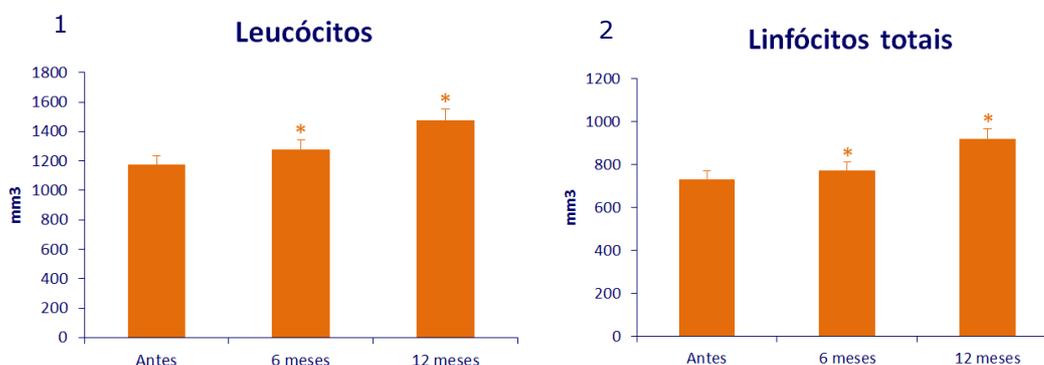
Dermatite atópica	Redução de eosinófilos periféricos e do nível de IgE.	Oroxco et al., 2004 Flores et al., 2005
Glioma	Redução no tamanho do tumor, aumento de CD2+, CD4+, CD8+ e células NK, células tumorais apoptóticas.	Pineda et al., 2005
Infecções pediátricas produzidas por diversos germes patógenos	Melhora.	Berrón-Pérez et al., 2007
Toxoplasmose	Melhora.	Berrón-Pérez et al., 2007
Sinusite, faringite e otite média	Resolução total ou parcial.	Berrón-Pérez et al., 2007
Leishmaniose	Melhora notável.	Berrón-Pérez et al., 2007
Asma alérgica	Redução do requerimento de glicocorticóides.	Padilla et al., 2009
Rinite alérgica (adjuvante)	Melhora dos sintomas.	Homberg et al., 2013
Pacientes com neoplasia maligna e imunodeprimidos	Ativação de leucócitos e linfócitos; aumento da resposta imune.	Garritano et al., 2017

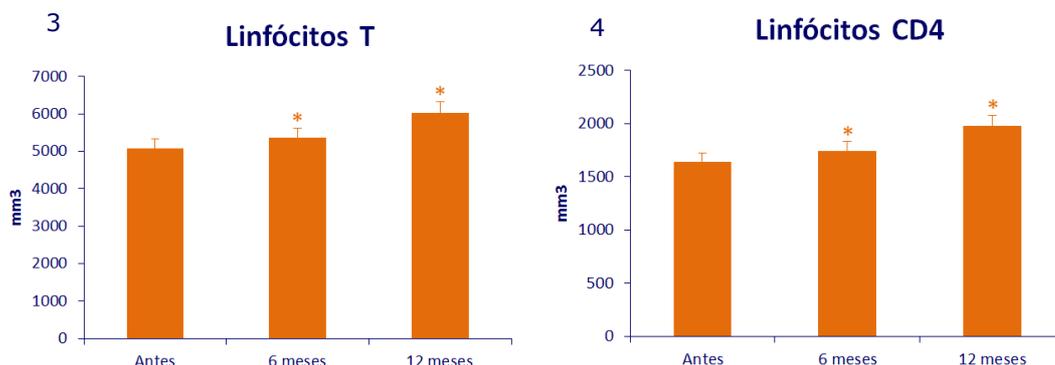
Tabela 2. Doenças estudadas com fatores de transferência

Nenhum efeito colateral ou indesejado foi relatado com o uso de fatores de transferência. O uso contínuo dessa substância mostrou-se seguro, conveniente e bem aceito por crianças e idosos.

1. Avaliação do uso de fatores de transferência na resposta imunológica de pacientes cirúrgicos imunodeprimidos

Estudo realizado no Hospital Universitário Gaffré e Guinle da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 60 pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 30 anos, portadores de neoplasia maligna comprovada por exame histopatológico, submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia pós-cirúrgica, acompanhados por 12 meses. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação imunológica antes de iniciar o tratamento através de exames laboratoriais (contagem de leucócitos, linfócitos totais, linfócitos T e subpopulação de linfócitos CD4) que foram repetidos após 6 e 12 meses do início da terapia.





Gráficos 1 a 4: Variações nos valores de leucócitos, linfócitos totais, linfócitos T e linfócitos CD4. Valores expressos em média \pm desvio padrão. Valor de p muito significativo ($p < 0,0001$, MS).

Ao avaliar as médias dos resultados dos exames no período estudado, observou-se que em todas elas houve elevação dos valores, que foi mais expressiva com 12 meses de tratamento. Concluiu-se, assim, que os fatores de transferência promoveram a ativação de leucócitos, linfócitos totais e suas sub-classes, acarretando um estímulo da resposta imune, principalmente quando utilizado por um período superior a 12 meses.

2. Uso de Imuno TF no tratamento de verrugas periungueais

Relato de caso com o uso de fatores de transferência isolados, administrados via sublingual, em um caso de verrugas periungueais persistentes. Paciente masculino, de 52 anos de idade, com presença de verrucose hiperqueratótica na parte posterior dos dedos de ambas as mãos. Após a realização de dermatoscopia, foi constatado trombose dos vasos, achado sugestivo de verrugas periungueais. O paciente tinha diagnóstico anterior de Espondilite anquilosante, e fazia uso regular de Adalimumabe há 7 anos. Além disso, o paciente apresentava um histórico malsucedido de diversos tratamentos contra as verrugas, ao longo de um ano, que incluiu: eletrocoagulação, crioterapia, uso domiciliar de creme tópico contendo ureia 40% e ácido salicílico 2%, zinco oral (20 mg/dia), creme tópico de imiquimod 5% (3x/semana), ácido salicílico 16,5%, solução de ácido láctico 14,5% (3x/semana), creme de ácido retinoico 0,1% (3x/semana), lisina (500 mg, 3x/dia) e aplicações intralesionais de bleomicina (3 UI). Após todas as tentativas terapêuticas, o paciente não apresentava melhora clínica ou apresentava exacerbação (aparição de pápulas ceratóticas na região palmar) (Figura 1A). O tratamento com **Imuno TF** foi iniciado com 2 gotas sublinguais de uma solução de **Imuno TF** a 100 mg/ml, 3 vezes ao dia, após as refeições. Nenhum outro tratamento concomitante foi prescrito. Após 2 meses de uso de **Imuno TF**, o paciente retornou ao serviço médico apresentando remissão quase que total das verrugas periungueais (Figura 1B). Um mês após, o paciente continuou em remissão, e a dose de **Imuno TF** foi reduzida para duas gotas sublinguais, duas vezes ao dia, por 30 dias (Figura 1C). A dermoscopia realizada após o tratamento demonstrou melhora nas condições trombóticas. Nove meses após o início do tratamento, o paciente ainda continuava em remissão, e não relatou nenhum efeito adverso.

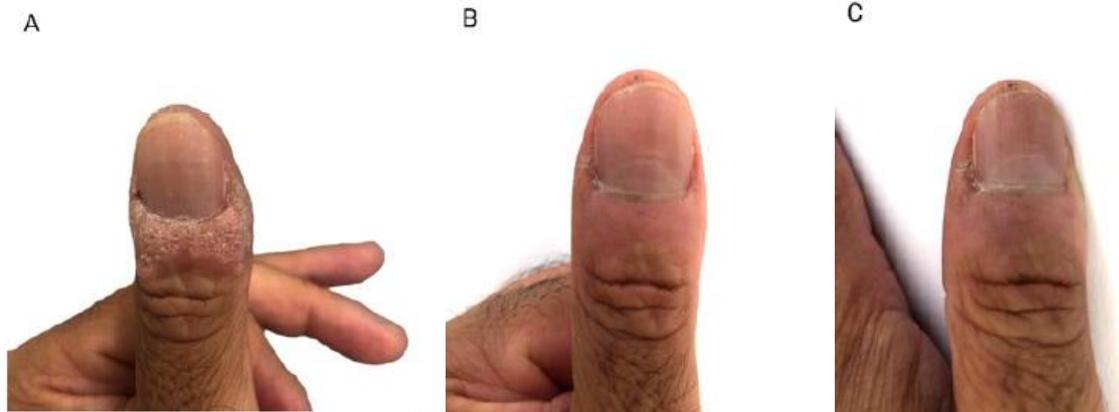


Figura 1: (A) Condição clínica após diferentes tratamentos, sem sucesso; (B) Melhoria após o uso de **Imuno TF** (2 gotas sublinguais de uma solução de 100 mg/mL, 3 vezes ao dia após a refeição); (C) Manutenção da remissão após 1 mês de tratamento.

3. Fatores de transferência como imunoterapia adjuvante em Glioma:

Estudo para determinar a eficácia dos fatores de transferência como imunoterapia no tratamento de glioblastoma. Foi utilizado fator de transferência extraído de suínos (**Imuno TF (IT)**). Foram avaliadas diferentes doses de IT intratumoral (produto de células 4×10^6 , 8×10^5 e 1.6×10^5). A melhor dose (produto de células 4×10^6) de IT foi ainda combinada ao uso de carmustina (CM), um agente quimioterápico, para terapia experimental em ratos com Glioma C6 maligno. Alterações na contagem de linfócitos T sanguíneos (CD2, CD4, CD8 e NK) foram avaliadas por citometria. A expressão de citocinas no tumor foi avaliada por RT-PCR e a apoptose foi avaliada utilizando método sub G0.

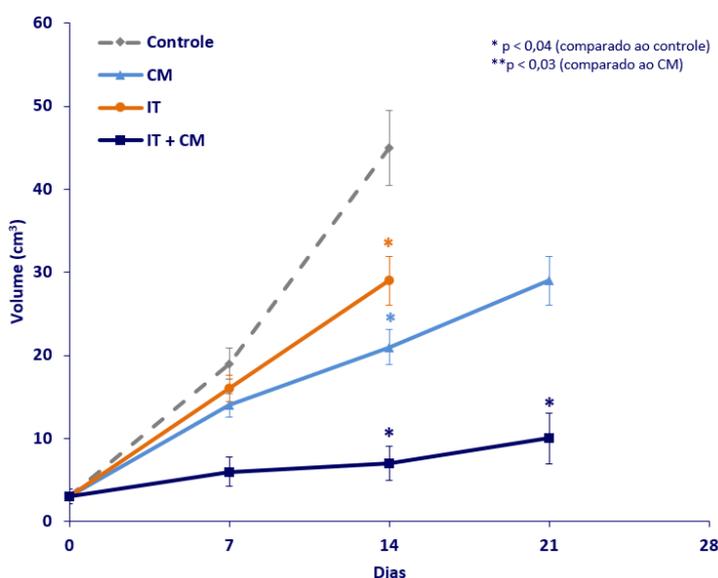


Gráfico 5: Volume tumoral dos grupos Controle, Imuno TF (4×10^6 células), CM isolado e IT + CM. A combinação de Imuno TF e quimioterapia promoveu redução significativa no volume tumoral comparado aos outros grupos.

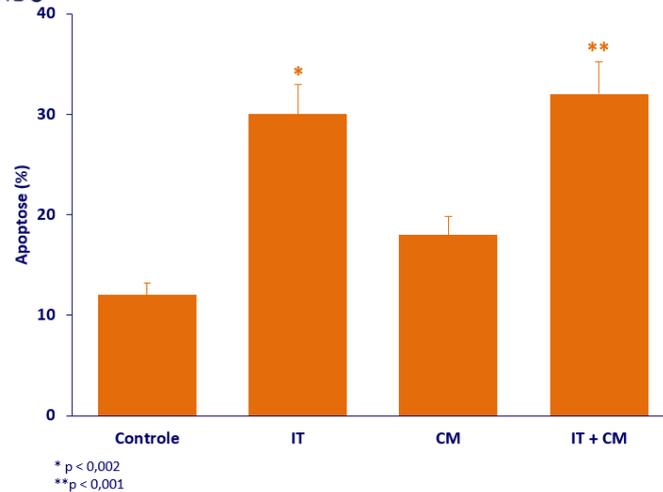
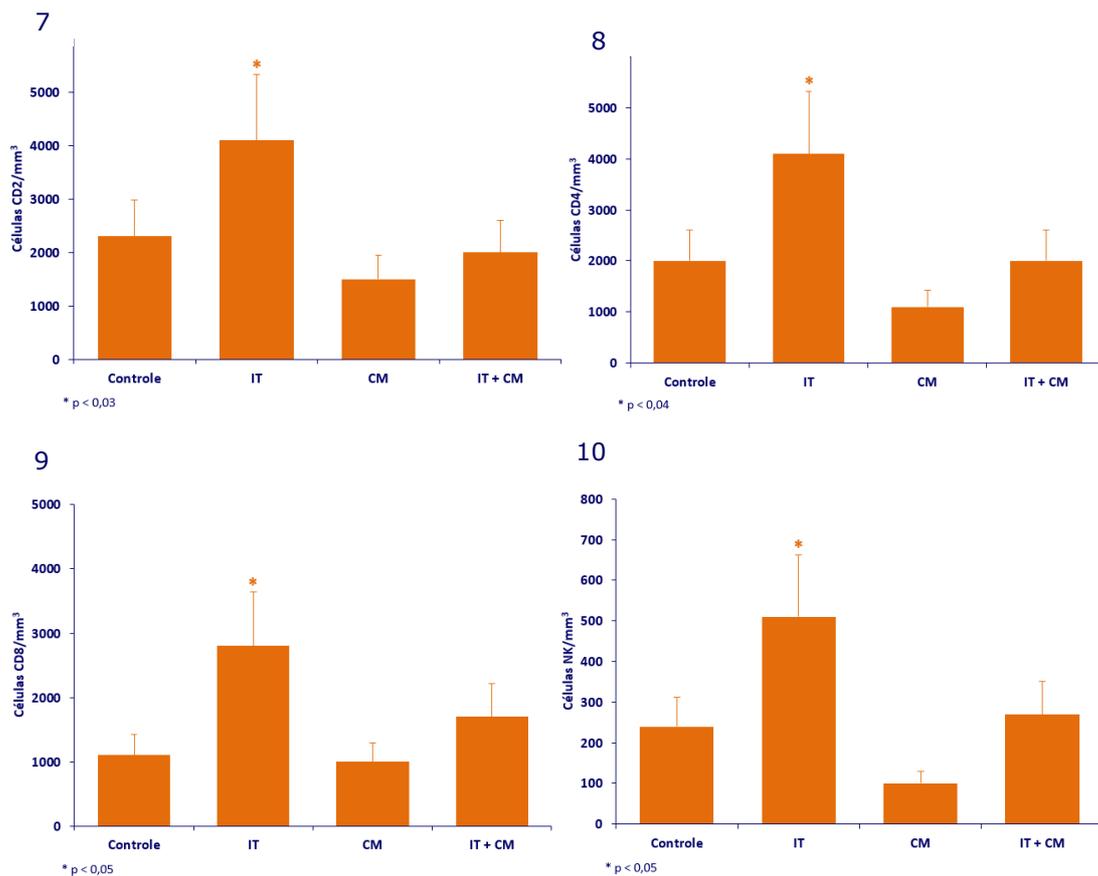


Gráfico 6: Porcentagens de células apoptóticas, determinadas por citometria de fluxo em tumores tratados com IT intratumoral isolado, CM isolado e IT + CM. Houve um aumento significativo na porcentagem de células apoptóticas nos grupos que receberam IT intratumoral isolado ($p < 0,05$) e associado a CM ($p < 0,01$) quando comparado aos demais grupos.



Gráficos 7 a 10: Alterações no número de subpopulações de linfócitos no sangue dos animais dos grupos controle, e que receberam IT intratumoral isolado, CM isolado e IT + CM. O número de células CD2, CD4, CD8 e NK foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo que recebeu IT isolado quando comparado ao grupo controle. Alterações no número de linfócitos no sangue em Controles, ratos que recebem IT intratumoral isolado, CM isolado e IT + CM.

A aplicação de IT intratumoral reduziu significativamente o tamanho do tumor, e aumentou os níveis de linfócitos CD2, CD4 e CD8 e células NK, aumentou o número de células tumorais apoptóticas e o número de ratos expressando citocinas Th1 no tecido tumoral. O efeito antitumoral do IT foi aumentado quando combinado à quimioterapia. Esse estudo comprova ainda a especificidade antigênica de IT, mostrando que ele não é espécie-específico, e sim antígeno-específico.

Informações farmacotécnicas

Imuno TF apresenta-se na forma de pó branco ou levemente amarelado, higroscópico, compatível com qualquer excipiente para cápsulas. (Recomenda-se o uso de excipientes que diminuam a característica higroscópica). É solúvel em água, o que permite sua formulação em formas farmacêuticas líquidas e alimentícias, tais como sachês, xaropes, flaconetes, gotas, filme orodispersível, gomas, biscoitos, entre outras.

Referências Bibliográficas

1. Hennen WJ. *The Transfer Factor Report. Transfer Factor: Natural Immune Booster*, 1998.
2. Krishnaveni M. *A review on transfer factor an immune modulator*. Drug Invention Today, 2013.
3. Garritano CRO et al. Use of transfer factor in immunosuppressed surgical patients. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 2017.
4. Fudenberg HH. *Dialyzable transfer factor in treatment of human osteosarcoma: an analytic review*. *Ann NY Acad. Sci.*, 1976.
5. Steele RW et al. *Transfer factor for the prevention of Varicella zoster in childhood leukemia*. *N Eng J Med*, 1980.
6. Steele RW et al. *Prevention of Herpes simplex virus type I fatal dissemination in primates with human transfer factor*. *Transfer Factor New : Basic Properties and Clinical applications*, New York: Academic Press, 1976.
7. Viza D et al. *Specific transfer factor protects mice against lethal challenge with Herpes simplex virus*. *Cell Immunol.*, 1986.
8. Levin AS et al. *Wiskott-Aldrich Syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor*. *Proc Natl Acad. Sci. USA*, 1970.
9. Pineda B et al. *Interstitial transfer factor as adjuvant immunotherapy for experimental glioma*. *J Exp. Clin. Cancer Res.*, 2005.
10. Pizza G et al. *A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone unresponsive metastatic prostate cancer*. *Biotherapy*, 1996.
11. Granitov VM et al. *Use of activated transfer factor in treatment of HIV-infected patients*. *Russ J HIV/AIDS Relat Probl.*, 2002.
12. Pilotti V et al. *Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer therapy*. *Biotherapy*, 1996.
13. Milich DR et al. *The secrete hepatitis precove antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence*. *J Immunol.*, 1998.
14. Tsai SL et al. *Detection of type 2 like T helper cells in hepatitis C detection: implications for hepatitis C virus chronicity*. *Hepatology*, 1997.
15. Masi M et al. *Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis*. *Biotherapy*, 1996.
16. Nascimento e Silva. *Effect of Sublingual Isolated Transfer Factors in a Case of Therapy Resistant Periungual Warts*. *Journal of Dermatology Research and Therapy*, 2020.

Última atualização: 21/05/2021 CMS