

# *Imunoterapia Específica com Alérgenos no Tratamento da Rinite Alérgica*

*Ernesto Akio Taketomi e Meimei Guimarães Junqueira Queirós*

## **Introdução**

Ao lado das medidas de controle do ambiente, que visam diminuir a exposição alergênica, a imunoterapia (IT) específica realizada por meio de injeções subcutâneas, instilação nasal ou IT sublingual com alérgenos é o único tratamento causal que controla o processo da doença e a melhora dos sintomas, mesmo após longo tempo de descontinuação do tratamento.

Os extratos alergênicos para IT devem ser purificados, potentes e padronizados, visto que o sucesso da IT depende da dose utilizada do antígeno.

Envolve a administração de quantidades gradualmente crescentes de alérgenos específicos até alcançar uma dose efetiva em reduzir a gravidade da doença, mesmo mantendo a exposição natural ao alérgeno.

## **Objetivos**

Os principais objetivos da IT com alérgenos são: reduzir as respostas aos alérgenos desencadeadores, diminuir a resposta inflamatória e prevenir a doença persistente e crônica por um período longo, por meio da indução de alterações imunológicas ou tolerância contra os alérgenos administrados. Como resultado, o paciente selecionado é capaz de tolerar a exposição ao alérgeno, apresentando redução dos sintomas da rinite e/ou asma.

## **Indicações Gerais da Imunoterapia**

A imunoterapia com alérgenos, também chamada de terapia com vacinas para alergia, está indicada para pacientes atópicos, portadores de doenças alérgicas mediadas por IgE, como rinite alérgica, asma leve e moderada, e alergia à picada de himenópteros.

## **Indicações Específicas da Imunoterapia na Rinite Alérgica**

Na rinite alérgica, a sua indicação deve ser considerada quando: (1) os pacientes apresentam resposta limitada a medicamentos ou a medidas preventivas por meio de controle ambiental; (2) o paciente não desejar permanecer exclusivamente sob farmacoterapia; (3) estiver ocorrendo efeitos adversos inaceitáveis ao paciente; (4) o paciente não desejar permanecer sob medicamentos a longo prazo; (5) co-existência de rinite alérgica e asma ou, ainda; (6) tiver como objetivo uma possível prevenção de asma em crianças.

Visando o sucesso da IT, a escolha do alérgeno deve basear-se na identificação de anticorpos IgE específicos por meio de testes cutâneos e/ou no soro,

preferencialmente para alérgenos ambientais prevalentes na região. Faz-se necessário avaliar a gravidade do quadro clínico e administrar extratos alergênicos de fonte confiável e em concentração adequada, de forma individualizada para cada paciente.

### **Mecanismos de Ação**

Em geral, os mecanismos de ação da IT são heterogêneos e dependem de vários fatores, como a natureza do antígeno, local da doença alérgica, via de aplicação, duração do tratamento, assim como o uso de diferentes adjuvantes.

A IT melhora efetivamente a rinite alérgica e asma por meio da administração do antígeno, em doses crescentes, até atingir doses relativamente altas, que estimulem o desenvolvimento das células Th1 específicas ao alérgeno, com diminuição de células Th2. O aumento nos anticorpos IgG é dose dependente e ocorre apenas após a administração de uma quantidade suficiente de alérgeno. A resposta imunológica parece ser a da subclasse IgG1 na fase inicial da IT, sendo a IgG4 a subclasse dominante na IT prolongada. Com a continuidade da IT, os níveis de anticorpos IgG específicos ao alérgeno tendem a aumentar até se estabilizarem em um platô. Os anticorpos IgG induzidos pela IT podem atuar como anticorpos bloqueadores do alérgeno. Essa teoria de anticorpos bloqueadores postula que os anticorpos IgG competem com a IgE na ligação do alérgeno, bloqueando a ativação de mastócitos dependentes de IgE.

Com relação à IgE, a IT induz inicialmente uma elevação da IgE total e, depois, provoca o declínio da IgE total e específica, a longo prazo, sem abolir a reatividade cutânea imediata na maioria dos casos. Contudo, as alterações nas concentrações de anticorpos IgE não estão relacionadas com a resposta clínica à IT, principalmente em pacientes com sintomas alérgicos respiratórios.

Em um estudo importante concluiu-se que o sucesso da IT estava associado a um aumento da razão entre RNAm (ácido ribonucléico mensageiro) das citocinas  $IFN\alpha$  e IL-5 produzido por células da mucosa nasal, ao passo que, essas mudanças não foram refletidas por alterações nas respostas de células T proliferativas de sangue periférico ou por alterações na produção de citocinas antes e após o tratamento imunoterápico.

Um estudo interessante, duplo-cego, controlado por placebo, e randomizado com IT sublingual (SLIT) foi o realizado com 86 crianças de 5 a 12 anos portadoras de asma leve e sensibilizadas ao ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* sendo que 33 delas tinham rinoconjuntivite alérgica. Neste estudo, 47 crianças receberam a vacina ativa contendo o ácaro acima e o outro grupo de 39 pacientes recebeu placebo. Evidenciou-se após 6 meses de SLIT uma redução significativa no escore dos sintomas e medicamentos, assim como também redução significativa da ECP (proteína catiônica eosinofílica), IL-13 e PRL (prolactina). Isso leva a acreditar que a SLIT modula a síntese de citocinas do tipo Th2 e sinaliza uma diminuição da ativação dos linfócitos T.

Adicionalmente, em um estudo duplo cego, placebo controlado em que se utilizou IT oral com extrato de pólen de gramíneas, os autores relataram diminuição da medicação sintomática, diminuição do escore de sintomas, diminuição da produção de RNAm de IL-5 no grupo que recebeu IT, comparado com o grupo

placebo. Não observaram, ainda mudança significativa em nenhum grupo em relação à dosagem de IgG, IgE e teste cutâneo de punctura.

Mais recentemente pesquisadores têm relatado que a base imunológica para a cura da doença alérgica com IT com alérgenos é o desenvolvimento de células T regulatórias CD4+, CD25+, cuja diminuição da resposta Th2 ocorreria mais as custas da produção de citocinas imunoreguladoras como IL-10 e TGF- $\alpha$ , mais do que pelo aumento da resposta Th1.

### **Contra-Indicações**

A IT é contra-indicada em pacientes com asma grave, doença coronariana, pacientes que utilizam beta-bloqueadores, pacientes com alterações básicas do sistema imunológico, como imunodeficiências e doenças auto-imunes e pacientes com doenças malignas.

### **Reações adversas**

A IT com alérgenos é acompanhada de riscos e o paciente deverá ser informado dessa possibilidade, assim sendo, o médico responsável (ou o profissional de saúde habilitado), deverá estar preparado para tratar reações adversas. As reações locais são comuns, podendo ocorrer urticária generalizada. Alguns pacientes podem apresentar agravamento transitório da manifestação clínica após aplicação do extrato alergênico, sendo assim necessário ajustar a dose do extrato alergênico administrado. Na literatura são relatados raríssimos casos de anafilaxia e ou morte. Nos pacientes com asma, é preciso que haja uma atenção redobrada, devido ao maior risco de desenvolver reações adversas.

### **Via de administração da Imunoterapia com alérgenos**

IT subcutânea (SCIT), IT sublingual (SLIT), IT intranasal (INIT), IT oral (OIT)

#### **IT Subcutânea**

Atualmente, o método mais utilizado para aplicação de imunoterapia é o de injeções subcutâneas e o tempo preconizado é de três a cinco anos para que se obtenha o efeito desejado. O benefício da imunoterapia deve ser avaliado com o acompanhamento clínico que determine a qualidade da resposta clínica (intensidade e frequência dos sintomas) e diminuição do consumo e necessidade de medicamentos. Vários estudos demonstram benefícios da imunoterapia na rinite alérgica, que diminui o aparecimento de novas sensibilizações e previne o surgimento de asma em pacientes com rinite alérgica.

Em um estudo randomizado duplo cego, controlado por placebo, em 36 pacientes com rinite alérgica, persistente moderada e acentuada, que receberam SCIT por um período de um ano, observou-se melhora dos sintomas clínicos e diminuição do uso de medicamentos, critérios esses analisados por meio de um escore clínico e medicamentoso. Além disso, os autores relataram redução do tamanho da pápula no teste cutâneo, quando comparado ao grupo placebo.

#### **IT Sublingual**

Em um artigo de meta-análise sobre SLIT para rinite alérgica foi demonstrado que houve redução significativa nos escores de sintomas e de uso de medicamentos nos estudos envolvendo crianças e adultos. Nesta mesma revisão em todos os estudos houve ausência completa de efeitos colaterais sistêmicos. Os efeitos locais leves, consistindo de prurido e edema leve da mucosa oral foram descritos em

vários estudos, mas raramente com significância. Isto foi discutido neste estudo como sendo uma grande vantagem em relação a SCIT que em alguns pacientes pode levar a graves reações sistêmicas.

Outro levantamento com meta-análise em SLIT em crianças, os autores concluíram que a SLIT foi efetiva. Um outro estudo, duplo cego placebo controlado com 88 crianças de 5 a 15 anos com uma história de rinoconjuntivite alérgica induzida por pólen de bétula, a SLIT com extrato de bétula resultou em significativa redução do escore de sintomas e de uso de medicamentos. O tratamento foi bem tolerado.

Em um recente estudo com 72 pacientes realizado pelo nosso grupo observou-se que o grupo que recebeu SCIT com *D. pteronyssinus*, associado a extratos bacterianos, apresentou uma tendência a um menor número de efeitos colaterais sistêmicos em relação ao grupo que recebeu extrato isolado de Dpt. É possível fazer a hipótese de que um estímulo Th1 induzido por extratos bacterianos possa ser responsável pela proteção dos pacientes desse grupo, quando comparado com o grupo que utilizou extrato total de *D. pteronyssinus*. Houve melhora dos escores de sintomas e de uso de medicamentos em ambos os grupos.

### **Conclusões**

A IT específica com alérgenos tem demonstrado ser altamente eficaz em determinados pacientes com doença mediada por anticorpos IgE, particularmente em alergia respiratória, quando implementada apropriadamente. Nos últimos anos, a SLIT tem apresentado resultados bastante promissores, especialmente com alérgenos de pólen e ácaros, prometendo ser a IT do futuro com eficácia e segurança adequadas, e de fácil aplicação, particularmente em crianças.

### **Leituras recomendadas**

1. Huggins JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy, American Family Physician, Kansas City, v. 70, n. 4, p. 689-696, 2004.
2. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, St. Louis, v. 106, n. 1, p. 41-45, 2000.
3. Olaguibel JM, Alvares-Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, Barcelona, v. 15, n. 1, p. 9-16, 2005.
4. Valenta R. The future of antigen-specific Immunotherapy of Allergy, Nature Reviews Immunology, London, v. 2, n. 6, p. 446-453, 2002.
5. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy, Copenhagen, v. 60, n. 1, p. 4-12, 2005.