

Imunoterapia específica para o tratamento de alergias respiratórias: uma revisão sobre seu uso

Specific immunotherapy for the respiratory allergy treatment: a review of its use

Tamine Jandrey da Rosa

Resumo

A imunoterapia específica vem, há mais de 100 anos, sendo utilizada para o tratamento de alergias respiratórias, as quais têm crescente ocorrência no mundo todo e atualmente atingem aproximadamente 40% da população mundial, acarretando prejuízos à qualidade de vida da pessoa portadora destas afecções. Essa terapia visa reduzir a sensibilização do indivíduo a determinados alérgenos e tem se mostrado eficaz em longo prazo. Neste âmbito, o presente artigo realiza uma revisão na literatura científica sobre o tema, buscando discutir a eficácia clínica da imunoterapia específica, bem como a revisão de seu mecanismo de ação, indicações e contraindicações, extratos de alérgenos e vias de administração.

Palavras-chave

Imunoterapia; Hipersensibilidade; Asma; Rinite; Alérgenos

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2013), aproximadamente 35% da população mundial sofre de doenças alérgicas respiratórias, sendo que 235 milhões de indivíduos sofrem de asma e 400 milhões são afetados anualmente por rinite alérgica, fator de risco para a asma.

As alergias respiratórias, que clinicamente compreendem asma e rinite, caracterizam-se por uma reação de hipersensibilidade tipo 1, pois resultam da interação de alérgenos ambientais com anticorpos IgE específicos, e manifestam-se clinicamente logo após o contato com o alérgeno. São doenças multifatoriais causadas pela interação de fatores genéticos e exposição a fatores ambientais, nas quais o processo inflamatório é considerado atualmente o principal evento fisiopatológico.⁽¹⁾

A rinite é definida como uma inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: congestão nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia.⁽²⁾ Segundo o Ministério da Saúde,⁽³⁾ a rinite pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias, problema global de saúde pública, acometendo cerca de 20% a 25% da população em geral. Ela afeta a qualidade de vida das pessoas, interferindo no período produtivo, podendo causar prejuízos pelo absenteísmo ao trabalho e à escola.

A prevalência crescente da rinite alérgica em todo o mundo, designada pelo seu papel como um fator de risco para a asma, segundo a classificação ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), seu impacto na qualidade de vida do indivíduo e seu elevado custo social apontam para a necessidade de melhores opções para a abordagem terapêutica desta doença.⁽⁴⁾

A asma é uma doença respiratória crônica, caracterizada por inflamação das vias aéreas, obstrução ao fluxo de ar e hiperresponsividade brônquica, levando a episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse.⁽¹⁾ A asma constitui um dos mais importantes problemas de saúde no mundo, e no Brasil compromete 10% a 20% da população, sendo responsável, anualmente, por cerca de 2 mil óbitos e 350 mil internações hospitalares.⁽⁵⁾

Um grande número de estudos demonstra que rinite e asma são enfermidades frequentemente associadas. Cerca de 19% a 38% dos pacientes com rinite alérgica podem ter asma.⁽⁶⁾

O mecanismo imunológico envolvido nas alergias respiratórias é mediado por anticorpos da classe IgE e o principal fator agravante ou precipitante das crises são os alérgenos ambientais; dentre estes, podem ser citados como os mais frequentes a poeira doméstica, ácaros, fungos, epitélio de animais, barata e pólen.⁽²⁾

Biomédica. Universidade Feevale – Nova Hamburgo, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Feevale – Nova Hamburgo, RS, Brasil.

Artigo recebido em 27/03/2015

Artigo aprovado em 04/04/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600381

Devido ao elevado índice de alergias respiratórias em todo o mundo, o presente artigo de revisão trata de apresentar a imunoterapia específica discutindo sua eficácia clínica no tratamento destas afecções.

MATERIAL E MÉTODOS

O artigo foi construído a partir de uma pesquisa exploratória da literatura com estratégia de busca definida, onde foi feito um levantamento bibliográfico de artigos científicos utilizando-se os descritores imunoterapia, alergias respiratórias, alérgenos, asma e rinite, em conformidade com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

A revisão da bibliografia foi realizada utilizando-se as bases de dados da Biblioteca Virtual em Medicina (Medline, Scielo, Lilacs e Cochrane), considerando os estudos publicados nos idiomas Inglês e Português nos últimos 18 anos (de 1995 a 2013).

Do total de citações encontradas, foram selecionadas 34 referências, utilizando-se como critério a ênfase na abordagem da imunoterapia específica para o tratamento de alergias respiratórias. Os artigos foram revisados e as informações organizadas em diferentes seções: Imunoterapia específica; Extratos de alérgenos; Vias de administração; Indicações e contra-indicações; Eficácia clínica da imunoterapia.

IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

A Imunoterapia específica para tratamento de doenças alérgicas respiratórias foi introduzida na Inglaterra pelos pesquisadores Leonard Noon e John Freeman, que, em 1911, publicaram seus trabalhos sobre o tema. Os pesquisadores injetaram doses crescentes de extratos de pólenes em pacientes acometidos de "Febre do Feno" e observaram uma acentuada queda dos sintomas clínicos de que tais pacientes eram acometidos (rinorreia, prurido nasal, espirros). A mesma diminuição da frequência sintomática foi observada também em pacientes com história progressiva de broncoespasmo.^(7,8) Esta medida terapêutica tem sido desenvolvida desde então e atualmente encontra-se difundida por todo o mundo para o melhor tratamento de rinite e asma alérgicas.⁽⁶⁾ Na época do início deste experimento, a compreensão dos mecanismos de sua ação resumia-se ao conceito no qual a injeção das "toxinas" contidas nos extratos de pólenes responsáveis pelos sintomas causavam a produção, pelo organismo, de "antitoxinas", substâncias endógenas que neutralizariam a ação das primeiras.⁽⁹⁾

A imunoterapia específica é definida como o tratamento de doenças alérgicas, realizado com base em uma vacina de alérgenos, os mesmos que causam a alergia em questão. Esta, por sua vez, eleva a imunidade do indivíduo

para que este apresente menos sensibilidade a certas substâncias.⁽¹⁰⁾ Esta técnica de dessensibilização está indicada em casos especiais nos quais o paciente não consegue evitar exposição aos alérgenos e em situações em que não haja resposta adequada ao tratamento farmacológico.⁽¹¹⁾

Esse tratamento imunoterápico é eficaz para a profilaxia de doença mediada por IgE atópica, que visa reduzir o grau de sensibilização (nível de anticorpos IgE) e a reação nos tecidos do indivíduo ao alérgeno, impedindo reações alérgicas imediatas graves. Também interfere na inflamação característica das condições alérgicas de longa evolução, apresentando especial utilidade no tratamento de rinite e asma,⁽⁹⁾ sendo ainda indicada para pacientes que desenvolvem anafilaxia devido ao veneno de picadas de insetos.

A terapia fundamenta-se na administração de diversas doses, gradativas e cada vez mais concentradas, de extratos de alérgenos, aplicadas em intervalos regulares durante um longo período, que pode variar de um a cinco anos, até encontrar a tolerância clínica desses causadores de alergias em pacientes hipersensíveis, de forma a reduzir a sintomatologia após a exposição a determinado alérgeno.^(10,12,13)

A duração do tratamento foi definida a partir de estudos com imunoterapia injetável, que demonstraram o tempo necessário para ocorrerem as alterações imunológicas responsáveis pelos seus efeitos, em geral nos primeiros três meses (fase inicial), o tempo de uso e as alterações clínicas significativas, com redução de sintomas, de uso de medicamentos e melhora na qualidade de vida e o tempo necessário de tratamento para que os efeitos alcançados sejam duradouros, mesmo após a sua suspensão, que é de três a cinco anos com dosagens de manutenção.⁽⁹⁾

Na fase inicial ou de indução, administram-se pequenas doses do alérgeno, aumentadas progressivamente, com base na sensibilidade individual de cada paciente, uma a duas vezes por semana, até atingir a dose de manutenção em aproximadamente três meses. A manutenção consiste em aplicações das doses de reforço com intervalo que pode variar de duas a seis semanas por um período de três a cinco anos, na dependência da relação dose resposta.⁽¹⁴⁾

A imunoterapia específica atua no sistema imune e conduz a um estado de tolerância a determinados alérgenos, reduzindo a necessidade do uso de fármacos controladores da doença e da sintomatologia a longo prazo.⁽¹⁵⁾

Apesar de todos os avanços na compreensão da imunopatogenia e fisiopatologia das doenças alérgicas respiratórias e do desenvolvimento de drogas eficazes para o controle da inflamação da via aérea e dos sintomas a ela associados, até a atualidade, a imunoterapia ainda é, junto com as medidas de higiene ambiental, a única estratégia terapêutica capaz de modificar a evolução natural da

doença alérgica ao induzir a sua melhora e até mesmo a remissão e ao prevenir o seu agravamento, assim como o surgimento de novas sensibilizações, com efeitos duradouros mesmo após a sua suspensão.⁽⁹⁾

Uma das principais barreiras para o sucesso do tratamento com a imunoterapia é o fato de que, normalmente, os pacientes hipersensíveis costumam ser alérgicos a mais de um tipo de substância, dificultando, assim, a identificação do alérgeno candidato à vacina.⁽¹³⁾

Desde a primeira utilização da imunoterapia no início do século 20, uma grande quantidade de ensaios clínicos foi realizada e publicada, a maioria sendo controlada com placebo. Estes ensaios, baseados em evidências após o tratamento com imunoterapia específica, trouxeram conhecimentos sobre os mecanismos de ação, de eficácia e de segurança. Foram descobertas indicações clínicas e contraindicações da aplicação e as regras necessárias para melhorar a relação risco/benefício do tratamento. Estas regras foram transmitidas em diretrizes internacionais.⁽¹⁵⁾

MECANISMO DE AÇÃO DA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

As alergias respiratórias têm na sua origem molecular a ativação de elementos-chave, como células apresentadoras de antígenos, linfócitos T e B e mediadores inflamatórios (histamina, prostaglandinas e leucotrienos, entre outros). É onde ocorre a ativação do mecanismo pró-inflamatório que atua na imunoterapia específica.⁽¹⁶⁾

Uma das primeiras modificações imunológicas identificadas e correlacionadas com a ação da imunoterapia específica é o aumento progressivo da produção de anticorpos alérgeno-específicos da classe IgG (subclasses IgG1 e, principalmente, IgG4),⁽¹⁷⁾ com atividade bloqueadora para os alérgenos, em paralelo à redução da produção de IgE alérgeno-específica.⁽¹⁸⁾ Estes anticorpos IgG, em grande quantidade no sangue e em outros compartimentos do organismo, como no interstício das submucosas, se ligam ao alérgeno, impedindo que este se ligue à IgE nas superfícies de mastócitos e basófilos. Dessa forma, limitam a libertação de mediadores inflamatórios, como a histamina, por basófilos ativados, evitando o início da cascata de fenômenos característicos das respostas mediadas pela IgE.^(9,15,19)

Outra ação dos anticorpos bloqueadores é prevenir a ligação do alérgeno a complexos IgE-receptores de baixa afinidade na superfície de células B, diminuindo a capacidade destas células apresentarem o alérgeno a células T específicas através do bloqueio dos alérgenos pela IgG4 antes de sua ligação à IgE nessas células B.^(9,15)

Outras modificações importantes induzidas pela imunoterapia e descritas precocemente foram a redução da

reatividade de mastócitos e basófilos ao alérgeno, decorrente da menor expressão de receptores para IgE em suas membranas, e o aumento da concentração de IgA nas mucosas, o que colabora para melhorar a defesa contra patógenos e diminuir o risco de infecções no trato respiratório, um fator importante no desencadeamento de sintomas, principalmente na asma.⁽⁹⁾

Estudos realizados demonstraram que o desvio do perfil Th2 para Th1 constitui a base de atuação da imunoterapia específica. Verificou-se que, após meses/anos de terapia alérgeno-específica, ocorre um aumento dos níveis séricos de IL-2, IL-12 e INF- γ , promovendo atividade anti-inflamatória, enquanto que a redução da liberação de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 diminui a atividade pró-inflamatória.⁽²⁰⁾

Enquanto a exposição precoce e natural a pequenas quantidades de alérgenos, em indivíduos geneticamente predispostos (atópicos), induz a diferenciação e expansão de células Th2, produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13, após a apresentação antigênica, a administração de doses relativamente grandes de alérgenos aos indivíduos atópicos previamente sensibilizados durante a imunoterapia leva à diferenciação e expansão de subpopulações de células Th1, produtoras de INF- γ , e de células T reguladoras (Treg), produtoras de IL-10 e TGF- β . A IL-10 aumenta a produção de IgG4 alérgeno-específica, além de reduzir a produção de IL-5 por células Th2, e o TGF- β estimula a produção de IgA. Além disso, as próprias células apresentadoras de antígenos passam a produzir IL-12, o que aumenta o estímulo à diferenciação Th1, e não Th2, durante a fase inicial de diferenciação do linfócito T virgem, na ocasião da apresentação antigênica.⁽⁹⁾

A ativação de células Treg encontra-se dependente da atividade de citocinas imunorreguladoras IL-10 e TGF- β .^(7,19) As células Treg têm a função de conservar a homeostasia do sistema imunitário. Agem inibindo a apresentação do alérgeno às células T alérgeno-específicas, normalizando assim a resposta imune.⁽²⁰⁾ São células que se encontram diminuídas nos indivíduos atópicos.^(21,22)

Desta forma, a imunoterapia específica com alérgenos induz, a partir do estímulo, a expansão de clones de células Treg, a supressão das subpopulações Th2 alérgeno-específicas, responsáveis pelo estímulo continuado à produção de IgE, via IL-4 e IL-13, e a ativação de eosinófilos via IL-5, além de promover, através da IL-10, os clones de células B alérgeno-específicas, que passam a produzir mais IgG4 e menos IgE. A conseqüente redução dos níveis de IgE, por mecanismo de autorregulação, induz progressivamente a menor expressão de receptores para IgE nos mastócitos e basófilos, reduzindo adicionalmente a capacidade de degradação destas células.⁽⁹⁾

A indução de apoptose é outro dos mecanismos através dos quais atua a imunoterapia específica. Esse conceito foi introduzido após estudos que comprovaram que a

imunoterapia torna as células T produtoras de IL-4 (Th2) susceptíveis à apoptose após exposição ao alérgeno.⁽⁷⁾

Em estudos realizados sobre os níveis séricos de citocinas em indivíduos atópicos, verificou-se que, antes de iniciar a terapia, os níveis de IL-1 β e TNF- α encontravam-se acima do normal. Após seis meses de tratamento, estas citocinas apresentavam valores dentro da normalidade para indivíduos não atópicos, enquanto que os níveis séricos de IL-2 e IL-6 tinham aumentado após o início da terapia. Estes dados demonstram uma clara redução na resposta inflamatória.⁽²³⁾

A imunoterapia específica atua também na diminuição de basófilos, eosinófilos e mastócitos nos locais inflamatórios; portanto, reduz a liberação de mediadores inflamatórios, diminuindo assim a resposta inflamatória; logo, ausência de reação alérgica.⁽¹⁵⁾ Vários autores, como Durham et al.,⁽²⁴⁾ comprovaram uma redução de cinco vezes no número de mastócitos no local da inflamação.

Estudos comprovam que, após a administração de imunoterapia, ocorre diminuição dos níveis de IL-4 e aumento da liberação de IFN- γ , cujos níveis eram praticamente indetectáveis antes do tratamento. Desta forma, comprovam o desvio de células Th2 para células com perfil Th1.⁽⁷⁾

Tais alterações nos perfis de citocinas induzidas pela imunoterapia específica se correlacionam com a redução das respostas cutâneas imediatas e tardias aos alérgenos, assim como com a redução das respostas tardias nasais e brônquicas pós-provocação com alérgenos, com consequente diminuição da hiperresponsividade específica das vias aéreas superior e inferior.⁽⁹⁾

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a vacina antialérgica é indicada nos pacientes portadores de alergias mediadas por anticorpos IgE, ou seja, nos indivíduos sensíveis a alérgenos ambientais que apresentem manifestações clínicas, como as alergias respiratórias, e em pacientes que apresentem reações anafiláticas a picada de insetos.

A indicação da imunoterapia deve ser fundamentada na comprovação da sensibilização (presença de anticorpos IgE para os alérgenos), na avaliação da importância da alergia no quadro clínico do paciente e na disponibilidade do alérgeno para o tratamento.⁽²⁵⁾

A imunoterapia deve ser usada somente quando outras terapias são ineficazes e deve envolver a administração de alérgeno padronizado específico em um esquema de tratamento que assegure que uma quantidade adequada do alérgeno é injetado de acordo com um protocolo reconhecido.⁽¹⁰⁾

Em pacientes que também sofrem de asma é necessário cautela ainda maior, uma vez que apresentam maior risco de desenvolver reações indesejáveis. Pacientes com asma não controlada ou em crise de asma não devem receber aplicação de imunoterapia.⁽²⁶⁾

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia & Sociedade Brasileira de Pediatria,⁽²⁷⁾ a imunoterapia é contraindicada em pacientes com doença coronariana, em pessoas que usam determinado grupo de anti-hipertensivo (betabloqueadores) ou que sofrem de outras doenças do sistema imunológico, tais como imunodeficiências e doenças autoimunes.

EXTRATOS DE ALÉRGENOS

As alergias respiratórias precisam ser diagnosticadas corretamente para que possam ser identificados os tipos de alérgenos para a composição dos extratos, a quantificação dos mesmos para uma dose ótima de cada aplicação e o tempo de duração da terapia. O diagnóstico pode ser estabelecido depois de feitos a anamnese e o exame físico, acompanhados de exames complementares que podem ser testes cutâneos de leitura imediata (Teste de Puntura ou Prick Teste), Teste RAST, que detecta o anticorpo IgE específico no sangue e/ou exames de imagem (radiografia, tomografia ou endoscopia rinossinusal) com a finalidade de diagnosticar se a rinite realmente é de procedência alérgica.⁽¹⁴⁾

Com base nas diretrizes da imunoterapia específica, descritas pela Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia (2002),⁽²⁸⁾ a seleção e a concentração dos alérgenos a serem utilizados na imunoterapia específica são baseadas nos resultados dos testes alergológicos, que fornecem dados precisos para uma adequada avaliação qualitativa e quantitativa do perfil das doenças alérgicas. Os mesmos extratos alergênicos utilizados nos testes alergológicos devem ser preferencialmente utilizados na imunoterapia específica.⁽²⁸⁾

Recomendações internacionais enfatizam a necessidade de se garantir a qualidade dos extratos alergênicos, visando a segurança e a eficácia do tratamento. A padronização dos extratos utilizados permite ainda a redução da frequência e da gravidade das reações sistêmicas secundárias à imunoterapia específica.⁽²⁹⁾ A padronização baseia-se na determinação da potência biológica *in vivo* através de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, e *in vitro*, através de ensaios de inibição da determinação sérica de IgE específica (RAST ou Elisa). Em ambos os casos realiza-se a comparação entre o extrato testado e um extrato considerado de referência pela Organização Mundial da Saúde.⁽³⁰⁾ Mais recentemente tem sido utilizada a medida de alérgenos principais em unidades de massa para padronização de alguns extratos alergênicos. A avaliação de

um extrato alergênico diz respeito à determinação de alérgenos específicos presentes na solução, já que a eficácia da imunoterapia está relacionada à administração de quantidade fixa e regular do alérgeno.⁽²⁹⁾

A dose ótima é definida como a dose de vacina de alérgeno capaz de induzir um efeito clinicamente relevante na maioria dos pacientes, sem causar efeitos colaterais indesejáveis. A dose ótima deve ser a dose alvo de manutenção para todos os pacientes. Doses de 5 µL a 20 µL do alérgeno principal são doses ideais de manutenção para os ácaros domésticos, pêlos de gato, pólen e venenos de insetos. Essas doses foram definidas e projetadas com precisão em estudos específicos controlados, e analisadas no documento de posição da OMS.⁽²⁶⁾ É útil rever as recomendações de acordo com os diferentes alérgenos. Tal como acontece com qualquer abordagem terapêutica, a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente considerada para determinar se a imunoterapia específica deve ser continuada.⁽¹²⁾

Somente médicos com formação em alergologia podem selecionar as vacinas de alérgenos clinicamente relevantes para a terapia.⁽³¹⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA IMUNOTERAPIA

A via de administração preferencialmente utilizada para o tratamento de alergias respiratórias é a subcutânea e diversos protocolos podem ser adotados.⁽¹²⁾

A inconveniência das visitas frequentes para aplicação das injeções, o desconforto associado e a possibilidade de reações adversas conduziram à investigação de vias não injetáveis.⁽⁴⁾ Diversos trabalhos vêm sendo publicados, mostrando a eficácia da imunoterapia por outras vias de administração (sublingual, epicutânea, oral, nasal e brônquica);⁽³²⁾ entretanto, são necessários estudos posteriores para padronização e comprovação da eficácia destas alternativas, atraentes pelos menores riscos de efeitos colaterais e pela comodidade do uso.⁽³¹⁾ A autoaplicação pelo paciente também necessita ser estudada, tendo em vista a regularidade das aplicações que seriam desconhecidas pelo médico especialista, dificultando a avaliação da eficácia do tratamento.

A administração pela via sublingual apresenta desvantagens relacionadas ao maior tempo para obtenção de efeitos clínicos e menos evidências quanto à sua eficácia em grupos específicos, além da duração de seus efeitos após a suspensão do tratamento. E ainda tem um custo maior por serem necessárias concentrações muito maiores de alérgenos em comparação com a imunoterapia subcutânea. Além disso, as doses efetivamente absorvidas na mucosa oral são variáveis.⁽⁹⁾

As reações adversas da aplicação através da via subcutânea podem ser locais ou sistêmicas. Ocorrem em 5% a 35% de pacientes com asma, sendo o maior risco a anafilaxia

dos portadores dessa afecção, devendo, portanto, ser realizada por profissionais capacitados que tenham a seu dispor todas as condições e equipamentos necessários para tratamento de emergência em caso de reações graves.⁽³¹⁾

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Estudos controlados demonstram que a imunoterapia específica com alérgenos é eficaz no tratamento de pacientes com asma, rinite alérgica e nas reações anafiláticas por venenos de insetos.⁽³¹⁾

A imunoterapia alérgeno-específica, indicada e realizada por médico qualificado, é o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença alérgica e, em alguns casos, promover sua cura. Previne a evolução da rinite para asma, além de dificultar o desenvolvimento de novas sensibilizações para outros alérgenos nos pacientes hipersensíveis.^(27,29)

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia & Sociedade Brasileira de Pediatria (2011),⁽²⁷⁾ as vacinas para alergia provocam diminuição dos sintomas de rinite e asma, com melhora perceptível na qualidade de vida da pessoa alérgica.

A imunoterapia específica apresenta benefícios únicos de longo prazo que incluem a manutenção da eficácia clínica após a sua descontinuação, a prevenção de novas sensibilizações e a prevenção de asma em pacientes com rinite alérgica. Assim, espera-se manter em repouso ou corrigir uma resposta imune já conduzida de forma exagerada e inoportuna.^(15,27,33)

Segundo a Organização Mundial da Saúde, considera-se como critério de cura da imunoterapia específica desde que o paciente fique um ano sem crises de rinite alérgica ou asma; sendo assim, estudos recentes comprovaram 80% de cura e os 20% restantes melhoraram muito tornando as crises muito espaçadas.

A aplicação de dosagens ótimas das vacinas com os alérgenos aumenta a eficácia e a segurança da imunoterapia. Dose baixa de imunoterapia é ineficaz e doses elevadas de vacinas de alérgenos podem induzir uma elevada taxa de reações sistêmicas indesejáveis.⁽²⁵⁾

A imunoterapia é uma estratégia extremamente útil no manuseio das alergias respiratórias, onde geralmente induz a remissão prolongada de sintomas, sem a necessidade de uso contínuo e prolongado de medicamentos, possibilitando a redução da dose e/ou da frequência de uso de drogas de alívio e de controle da doença, reduzindo assim o custo total do tratamento, aumentando a qualidade de vida e melhorando o prognóstico em longo prazo.⁽⁹⁾

A adesão do paciente ao regime de imunoterapia específica pode ser a diferença entre o sucesso e o fracasso do tratamento, pois todo tratamento que necessita de longos prazos está sujeito a altas taxas de abandono.⁽¹²⁾

CONCLUSÃO

Após uma revisão detalhada de diversos estudos publicados nos últimos anos, pode-se concluir que a imunoterapia tem se mostrado eficaz quando administrada com cautela por profissionais qualificados, com a devida dosagem e padronização dos extratos, com a correta duração do tratamento, em pacientes previamente diagnosticados com alergias respiratórias onde o alérgeno causador foi identificado.

Os estudos demonstram também que a imunoterapia pode prevenir o desenvolvimento de novas sensibilizações nos pacientes atópicos, evitando o agravamento das reações alérgicas, o que amplia sua aplicação.

A disponibilidade de extratos de alérgenos, cada vez mais purificados e padronizados em relação à sua potência, permite definir as doses ótimas a serem administradas por via subcutânea no paciente alérgico respiratório.

Quanto à via de administração, o uso da imunoterapia através de injeções subcutâneas apresenta maior eficácia quando comparada a outras vias. A imunoterapia administrada por via sublingual vem sendo cada vez mais empregada, mas é considerada um procedimento ainda em fase investigativa.

Abstract

Specific immunotherapy has, more than 100 years, being used for the treatment of respiratory allergies, which have increased occurrence worldwide and currently reaches approximately 40% of the world population, causing damages the quality of life of the person with these conditions. This therapy aims to reduce the awareness of the individual to certain allergens and has been proven effective in the long term. In this context, this article provides an overview on the scientific literature on the subject, trying to discuss the clinical efficacy of specific immunotherapy, as well as a review of its mechanism of action, indications and contraindications, allergen extracts and routes of administration.

Keywords

Immunotherapy; Hipersensibility; Asthma; Rhinitis; Allergens

REFERÊNCIAS

- Galvão CES, Castro FFM. Alergias respiratórias e poluição ambiental. *Revista Brasileira de Medicina (São Paulo)*. 2005; 275-80.
- Solé D, De Mello Jr. JF, Rosário Filho N. (coord.). II Consenso Brasileiro sobre Rininites. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* (São Paulo). 2006; 29(1):29-59.
- Ministério da Saúde (Brasil). *Doenças Respiratórias Crônicas*. Cadernos de Atenção Básica, 2010; n. 25; Brasília - DF.
- Grupo de Assessoria de Imunomodulação. Eficácia e segurança da imunoterapia com alérgenos - 100 anos de certificação. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011;34: 2.
- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006; 61(10):1162-72.
- Galvão & Castro. As alergias respiratórias. *Rev Med (São Paulo)*, 2005;84(1):18-24.
- Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;113:1013-23.
- Rego FX de M. XXXVIII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia Editorial. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011;34: 4.
- Silva EC de F. Imunoterapia Específica em Alergia Respiratória. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, 2008; Ano 7.
- Sussman GL, Moot DW. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Canadian Society of allergy and clinical Immunology*. 2007;152 (9).
- Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, Rispoli D, Pruner de Silva T, Tsuru FM, et al. Allergen-specific immunotherapy in patients 55 years and older: results and review of literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013;17(4):375-9.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, et al. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2) LEN statement. *Allergy*. 2011;66(6):765-74.
- Ibiapina Cda C, Sarinho ES, Camargos PA, Andrade CR, Cruz Filho AA. Allergic Rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):230-40. [Article in English, Portuguese]
- Galvão CES, Castro FFM. Rinite Alérgica. *Revista Brasileira de Medicina (São Paulo)*, 2005;23-30.
- Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med*. 2009;103(6):800-12.
- Reis AP. Imunoterapia em pediatria. Indicar ou não indicar e quando. *Pediatria (São Paulo)*, 1998;20(2):106-11.
- Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual Immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(2):151-65.
- Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):915-2.
- Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):273-84.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1025-34.
- Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, et al. Relation of CD4+CD5+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 2004;363(9409):608-15.
- Thunberg S, Akdis M, Akdis CA, Grönneberg R, Malmström V, Trollmo C, et al. Immune regulation by CD4+CD25+ T cells and interleukin-10 in birch pollen-allergic patients and non-allergic controls. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(8):1127-36.
- De Amici M, Puggioni F, Casali L, Alesina R. Variations in serum levels of interleukin (IL)-1beta, IL-2, IL-6, and tumor necrosis factor-alpha during specific immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):311-3.
- Durham SR, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Varga EM, Frew AJ, Kay ABI. Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(11):1490-6.
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 2):478-518.
- Incorvaia C1, Frati F, Puccinelli P, Riario-Sforza GG, Dal Bo S. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65(1):41-3.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia; Sociedade Brasileira de Pediatria. *Imunoterapia Alérgeno-Específica*. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2011.

28. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Alergias: Imunoterapia Específica. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.
29. Zavadniak AF, Filho NAR, Arruda LK, Castro FFM, Solé D, Aun WT, et al. Verificação da potência de extratos alergênicos comerciais de *Dermatophagoides pteronyssinus* para imunoterapia. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004;27(2):46-54.
30. Geraldini M. Filho NAR, Castro FFM, Seba J, Rubini NP M. Alérgenos recombinantes na prática da imunoterapia. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2008; 31:3.
31. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
32. Agostinis F, Forti S, DI Berardino F. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2010;65(3):410-1.
33. Lourenço EA, Pandini FE, Sanchez AL, Silva AR da. Efeitos da imunoterapia dessensibilizante específica no prurido e espirros da rinite alérgica. *Perspectivas Médicas.* 2008;19(1):5-9.

Correspondência

Tamine Jandrey da Rosa

RS-239, n. 2755 – Vila Nova
93352-000 – Novo Hamburgo-RS, Brasil