

Eficácia e segurança da imunoterapia com alérgenos – 100 anos de certificação

Grupo de Assessoria de Imunomodulação

Introdução

Imunoterapia específica para alérgenos (IT) indicada e realizada por médico qualificado é um tratamento eficaz e seguro para asma, rinite alérgica e alergia ao veneno de insetos. Seu efeito pode interferir no curso natural da doença alérgica e em alguns casos promover sua cura. IT 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.

Tratamento efetivo para rinite alérgica

A IT foi introduzida na prática médica para o tratamento de rinite causada por pólenes; 100 anos após, é recomendada em diretrizes nacionais e internacionais como única terapêutica específica para este distúrbio em crianças e adultos, com potencial curativo e preventivo de asma¹. Sua eficácia foi avaliada em estudos de metanálises e demonstrada para outros alérgenos inaláveis. Contudo, para o sucesso da IT, há que se estabelecer o diagnóstico da rinite, sua gravidade e etiologia, por métodos clínicos e laboratoriais, com a detecção de anticorpos IgE específicos². A utilização de extratos padronizados contendo os alérgenos em quantidades adequadas, assim como, a aplicação de doses efetivas, já estabelecidas, são determinantes do sucesso deste tratamento^{3,4}.

Tratamento efetivo para alergia à veneno de insetos

A prevalência de reações sistêmicas graves, e às vezes fatais, aos componentes do veneno de *Hymenoptera* (abelhas, vespas e formigas) varia de 0,4% a 3,3%. Imunoterapia com o veneno específico constitui a medida terapêutica mais eficaz para o tratamento no longo prazo para estes pacientes (eficácia em torno de 80% dos casos)⁵. A via de administração subcutânea é a única eficaz e com bom perfil de segurança⁶. A maioria das reações adversas

ocorre na fase inicial do tratamento, respondendo bem às condutas preconizadas; entretanto, recomenda-se que todo o tratamento seja realizado sob supervisão do médico especialista e em ambiente com acesso a medicamentos e equipamentos necessários para tratar reações sistêmicas agudas⁷. A duração do tratamento deve ser de 3 a 5 anos com doses de veneno em torno de 100 µg cada 4 a 6 semanas. Resultados de metanálises demonstram que a IT é um tratamento seguro e eficaz para os indivíduos com reações sistêmicas graves por veneno de *Hymenoptera*, mediadas por IgE⁷.

Tratamento efetivo para asma

A IT é utilizada com sucesso para o tratamento da asma brônquica de origem alérgica. Asma e a rinite alérgica frequentemente coexistem em um mesmo paciente, e ambas são influenciadas por processo fisiopatológico comum que pode ser sustentado, amplificado ou inibido por mecanismos interconectados. Assim, para a indicação de IT com alérgenos deve-se considerar asma e rinite como entidade única². A eficácia da IT na asma foi documentada em diversos estudos duplo-cegos controlados em crianças e adultos com extratos de ácaros, pólenes, fungos, baratas e epitélios animais^{1,2}. Uma metanálise considerando o conjunto de diversos estudos controlados sobre IT na asma concluiu que este procedimento terapêutico reduz o escore clínico, a medicação de controle para asma e a reatividade brônquica específica para o alérgeno utilizado⁸. IT não está indicada em pacientes que apresentam asma grave. A IT deve ser iniciada em pacientes asmáticos após ser obtido o controle farmacológico da doença e, preferencialmente, naqueles que apresentam sintomas nasais e brônquicos⁹.

Tratamento seguro

As reações adversas à IT podem ser locais ou sistêmicas. Reações locais (edema, prurido, hiperemia) são frequentes,

estimado que ocorram em 26% a 82% dos pacientes e em 0,7% a 4% das aplicações⁹. O risco de reações sistêmicas graves com a administração adequada da IT subcutânea (ITSC) é inferior a 1%, entretanto reações quase-fatais e fatais podem ocorrer especialmente em asma grave/lábil, asma mal controlada, aplicações no período de exacerbação de sintomas, alto grau de sensibilização alérgica⁹. Uma das potenciais vantagens da imunoterapia sublingual (ITSL) com relação à ITSC é a maior segurança. Embora não sejam contraindicações implicam em cuidados adicionais, crianças abaixo de 5 anos, gestantes, cardiopatas e pacientes em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Cada caso deve ser analisado individualmente, considerando-se cuidadosamente os riscos e benefícios nestas situações particulares².

Vias de administração

As vacinas podem ser administradas por via subcutânea, epicutânea, oral, nasal, brônquica ou sublingual¹¹. A administração subcutânea de alérgenos (ITSC) é a principal via de aplicação de alérgenos no tratamento de doenças alérgicas. Contudo, a inconveniência das visitas frequentes para aplicação das injeções, o desconforto associado e a possibilidade de reações adversas conduziram à investigação de vias não injetáveis¹². Metanálises mostraram que a ITSL é um tratamento seguro, reduz sintomas e necessidade de medicação em pacientes com rinite alérgica e asma. Apesar da heterogeneidade entre os estudos, mostram eficácia da ITSL em adultos e crianças alérgicas, porém este efeito é de magnitude moderada. Novas formulações, como comprimidos de dissolução sublingual e adjuvantes direcionados para a mucosa oral aumentam a eficácia do tratamento com a ITSL¹²⁻¹⁴.

Imunoterapia com alérgenos modificados

Avanços nos conhecimentos dos mecanismos da resposta alérgica, da ação da IT e da biologia molecular têm direcionado as pesquisas na busca de novas formas de vacinas e adjuvantes^{15,16}. Alérgenos recombinantes viabilizam a padronização das fórmulas, e a manipulação da estrutura do alérgeno mantém sua antigenicidade sem desencadear reações anafiláticas. Esta estratégia permite utilizar doses maiores dos alérgenos necessárias para induzir tolerância imunológica com maior segurança¹⁷. O alúmen adsorvido nos extratos alérgicos é utilizado há décadas como adjuvante nas formulações de vacinas de depósito, mostrando-se eficaz e reduzindo o número de reações adversas¹⁸. Estudos experimentais e clínicos que utilizaram probióticos, micobactérias, sequências imunoestimulatórias (ISS), oligodesoxinucleotídeos contendo CpG e lipopolissacarídeos, como adjuvantes, indicam a presença de parâmetros necessários para a indução de tolerância mediada pela resposta Th1 e de células T reguladoras. As vacinas podem ser aquosas, de depósito (alúmen) e modificadas, (tirosina, glutaraldeído, alginato, etc.)^{19,20}.

Novas indicações

Resultados de ensaios clínicos até agora realizados não foram suficientes para a indicação formal de imunoterapia em pacientes com alergia alimentar, síndrome da alergia oral, dermatite atópica e alergia ao látex, embora haja várias perspectivas terapêuticas promissoras sob investigação que incluem a imunoterapia oral, sublingual e epicutânea, específicas para alérgenos alimentares ou proteínas recombinantes^{21,22}.

Entre 50 a 75% dos pacientes submetidos à imunoterapia oral com alimentos alcançam e toleram a dose de manutenção. Não estão determinadas as doses ótimas de indução e a duração desta tolerância, assim como a eficácia e segurança nos diferentes grupos etários. ITSC, para esses alérgenos, foi abandonada por ter altos índices de reações²³. A via epicutânea (por contato) foi bem tolerada em crianças com alergia à leite mas com eficácia ainda não determinada pelo curto período de observação²¹.

A indicação da ITSC e da ITSL com extrato de pólen na síndrome da alergia alimentar induzida por pólen não tem bases científicas. A ITSC e a ITSL podem ser empregadas no tratamento da dermatite atópica leve a moderada associada à alergia respiratória, porém os resultados até o momento foram inconsistentes²³⁻²⁵. Nos casos de alergia ao látex, a ITSL vem sendo utilizada como alternativa à subcutânea pela menor frequência de reações adversas, mesmo com a administração de doses mais altas do alérgeno. Esta modalidade de tratamento também não está liberada para a prática clínica, sendo necessários mais estudos controlados²⁶.

Recomendações da ASBAI para Imunoterapia

- 1- Deve ser prescrita por alergista/imunologista preparado adequadamente para indicar e avaliar esta forma de tratamento.
- 2- Deve ser administrada sob a supervisão direta de alergista/imunologista ou outro médico devidamente treinado em IT, para identificar precocemente sinais de reações sistêmicas e proceder ao tratamento da anafilaxia.
- 3- A aplicação de alérgenos deve ser conduzida em locais com acesso rápido a equipamento e medicamentos para tratar emergências anafiláticas. O paciente deve permanecer em observação durante 30 minutos no recinto antes de ser liberado.
- 4- A seleção de pacientes deve respeitar as Diretrizes da AMB: doença mediada por IgE, sensibilização clínica documentada, falha na resposta a outras formas de tratamento, intolerância a outros tratamentos.
- 5- Deve ser conduzida com cuidado em pacientes que utilizam betabloqueadores, inibidores de ECA, ou com outras condições médicas associadas e que podem trazer risco ao paciente (doenças cardiovasculares, asma grave, etc.). Gestação não é contraindicação para imunoterapia e pode ser continuada durante a gestação.

Referências

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
2. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.
3. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 19-42.
4. II Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Rev bras alerg imunopatol* 2006; 29:32-58.
5. Watanabe AS, Fonseca LAM, Galvão CES, Kalil J, Castro FFM. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010; 128:30-7.
6. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol* 2011;163:131-46.
7. Ross R, Nelson H, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22:351-8.
8. Abramsom MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010; Aug 4 (8): CD01186.
9. Cox L. How safe are the biologicals in the treating asthma and rhinitis? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:4-14.
10. Senti GA, Graf N, Haug H, Ruedi N, von Moos S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124: 997-1002.
11. Agostinis F, Forti S, Di Berardino F. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2010; 65:410-1.
12. Senti GA, Vavricka B, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster. *PNAS* 2008;105:17908-12.
13. Sub-lingual immunotherapy: WAO Position Paper. *Allergy* 2009;64(91):1-59.
14. Larché M. Update on the current status of peptide immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 906-9.
15. Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:826-30.
16. James L K, Durham S R. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1074-88.
17. Frew AJ. Allergen Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):S306-13.
18. Geraldini M, Rosário Filho NA, Castro FFM, Seba J, Rubini NPM. Alérgenos recombinantes na prática da imunoterapia. *Rev bras alerg imunopatol* 2008;31:92-7.
19. Ferreira F, Wallner M, Breiteneder H, Hartl A, Thalhamer J, Ebner C. Genetic engineering of allergens: future therapeutic products. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:171-8.
20. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:558-73.
21. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
22. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.
23. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006;61:969-87.
24. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
25. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:898-912.
26. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:985-94.