



# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

A imunoterapia específica (ITE) é utilizada há mais de 100 anos, tendo sido descrita pela primeira vez por Leonard Noon do *St. Mary's Hospital* de Londres no *The Lancet* em 1911.<sup>1</sup> Sua utilização atual é controversa, pois a moderna terapêutica disponível para a asma é altamente eficaz e capaz de controlar a grande maioria dos pacientes, possibilitando-os a manter uma vida normal.

No *Expert Panel Report 2 – Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, do National Institutes of Health*<sup>2</sup> recomenda-se que a imunoterapia só deva ser indicada quando se torna impossível evitar os alérgenos. No *British Guideline on the Management of Asthma* da *British Thoracic Society* o uso da imunoterapia subcutânea não é recomendado para o tratamento da asma em adultos ou crianças. A imunoterapia sublingual não está licenciada para tratamento da asma no Reino Unido.<sup>3</sup> A ITE ainda é empregada nos EUA e no resto da Europa.

O primeiro estudo controlado de extrato bruto de pólenes de gramíneas por imunoterapia subcutânea para rinite alérgica e asma alérgica foi publicado em 1954 no *The Lancet* por Frankland et Augustin.<sup>4</sup> Nas décadas seguintes Abramsom et al.<sup>5</sup> através de revisão do sistema de banco de dados Cochrane analisaram oitenta e oito estudos de imunoterapia específica para diversos alérgenos para asma e concluíram que a imunoterapia reduzia os sintomas da asma, o uso de medicamentos e a hiper-responsividade das vias aéreas.

São três as indicações para esta forma de terapêutica antialérgica:<sup>2</sup>

I: – Relação indiscutível entre os sintomas e a exposição a um ou dois alérgenos aos quais o paciente seja sensível, sem que ocorra a possibilidade de um completo isolamento de contato.

II: – Manifestação dos sintomas durante todo o ano ou na maior parte dele.

III: – Dificuldade no controle da doença com a medicação habitual, incluindo os medicamentos anti-inflamatórios de uso profilático e aqueles que controlam as crises; quando múltiplos medicamentos se fazem necessários; ou quando da não aceitação pelo paciente da terapêutica farmacológica prescrita.

A ITE consiste na administração de extratos de alérgenos purificados e padronizados por via subcutânea. O objetivo do tratamento é a modificação da resposta imune ao futuro contato com o alérgeno, visando à redução dos sintomas. A imunoterapia é a única forma de tratamento na atualidade que proporciona melhora a longo prazo *das doenças alérgicas*, que se mantém mesmo após a sua interrupção. É uma forma de tratamento por imunomodulação e o aumento da tolerância está associado a aumento na proporção IgG<sub>4</sub>:IgE.

A padronização dos extratos de alérgenos é importante para que sejam executados com precisão o diagnóstico, tratamento e pesquisas, utilizando-se, para tal, critérios qualitativos e quantitativos (**Tabela 1**). Sempre que possível utilizar extratos padronizados, pois os não padronizados podem apresentar grande variabilidade em sua atividade biológica.

**Tabela 1 – Critérios Para a Padronização de Alérgenos**

<b>Critérios Para a Padronização de Alérgenos</b>
Assegurar-se de que a fonte do alérgeno foi obtida da espécie correta
Assegurar-se de que a fonte do alérgeno não está contaminada por outros alérgenos
Estabelecer que um espectro de alérgeno principal esteja presente (CRIE, immunoblotting)
Medir e padronizar o conteúdo total do alérgeno
Determinar a concentração dos principais alérgenos selecionados quando forem disponíveis os teste (inibição do RAST, CRIE, RIA, ELISA)
Assegurar-se de que seja biologicamente ativo



A utilidade da imunoterapia foi enfatizada em relatório da OMS,<sup>6</sup> que recomenda a sua aplicação em pacientes selecionados (cooperantes), e que apresentem anticorpos IgE específicos a alérgenos clinicamente relevantes. A indicação da ITE se baseia em testes cutâneos (**Figura 1**) que devem ser utilizados para determinar reações a anticorpos IgE específicos. Os testes *in vitro*, se apropriadamente interpretados e bem executados, também podem ser utilizados. A seleção de pacientes é muito importante, sendo o risco-benefício menos favorável para pacientes com asma do que para aqueles com rinite alérgica, que respondem melhor a este tipo de tratamento. Quanto aos pacientes com asma, aqueles com doença mais severa e malcontrolada são os mais propensos a desenvolver reações sistêmicas graves. Neste caso o risco relativo e os benefícios devem ser considerados com muita cautela, pois as mortes por ITE são mais comuns em pacientes

sintomáticos do que em controlados. A ITE é efetiva durante a gravidez, podendo ser mantida durante todo o ciclo gravídico-puerperal. Quando a paciente, recebendo ITE, referir a gravidez, a dose não deve mais ser aumentada, mantendo-se aquela que vinha em curso antes de engravidar. Não se recomenda, no entanto, iniciar este tipo de tratamento durante a gravidez, em função de possíveis complicações que incluem o aborto espontâneo, a prematuridade e a hipóxia fetal. As contra-indicações para a ITE incluem a presença de comprometimento funcional pulmonar grave, a já citada asma severa malcontrolada, angina instável, infarto do miocárdio recente, importante arritmia cardíaca, hipertensão arterial não controlada ou falência de qualquer órgão nobre.



O tratamento convencional é feito através de uma série de injeções por via subcutânea, geralmente semanais, com aumento gradual de dose nas primeiras 10 a 13 semanas, quando se estabelece uma dose de manutenção, aplicada com intervalos de 2–4 semanas, por 3 ou mais anos (**Figura 2**), a fim de se obter tolerância a um alérgeno específico. A qualidade do alérgeno utilizado é um fator de muita importância e se correlaciona com a eficácia clínica.<sup>7</sup> Em geral, a dose inicial é 1.000 a 10.000 vezes menor do que a dose de manutenção, sendo que para os pacientes altamente sensíveis, a dose inicial deve ser mais baixa ainda. A dose de manutenção é geralmente de 600 unidades alérgicas (AU; p. ex. ácaro da poeira) ou 4.000 unidades alérgicas bioequivalentes (BAU; p. ex. gramíneas) para vacinas que utilizam alérgenos padronizados. Para vacinas com extratos não padronizados, a dose é de 3.000 a 5.000 unidades proteicas de nitrogênio (PNU). Se a concentração do alérgeno principal é conhecida, a dose de manutenção recomendada deverá ser de 5 a 20 µg por injeção. Vacinas com mais de um alérgeno devem ser evitadas devido à reatividade cruzada entre alérgenos, pela dificuldade em estabelecer a dose ótima de cada constituinte e pela degradação enzimática. Nada impede, no entanto, que o paciente receba duas injeções separadas, uma

vacina para cada alérgeno.

A imunoterapia específica com vacinas deve ser diferenciada da dessensibilização, que é um processo que se refere à rápida e progressiva administração de uma substância alergênica (proteína ou substância química) objetivando tornar as células efetoras menos reativas.

O tratamento com a imunoterapia empregando alérgenos é longo, com um curso de 3 a 5 anos de duração. Todavia, a duração da ITE pode ser individualizada de acordo com a resposta clínica, gravidade da doença e preferências do paciente. Os benefícios desta forma de tratamento devem ser muito bem avaliados em decorrência das sérias reações adversas que podem ocorrer na fase de indução ou quando de aumento das doses.

A ITE pode determinar reações locais e sistêmicas, que nos pacientes com asma variam segundo as estatísticas de 5 a 35%.<sup>7</sup> A injeção subcutânea pode determinar reações locais como a pápula que pode alcançar 5 cm ou mais de diâmetro, manifestando-se por uma reação imediata (< 1 h) ou tardia (1–24 h). Geralmente estas reações são bem toleradas, não necessitando de intervenção médica, embora possam se constituir na primeira manifestação de uma resposta sistêmica. O tratamento, quando de grande desconforto local, consiste na aplicação de compressas geladas, prescrição de anti-histamínico, corticoide tópico e redução da dose da imunoterapia.

A reações sistêmicas variam de um simples *rash* ou prurido a uma severa anafilaxia. Dentre as principais manifestações sistêmicas temos:

- Rubor, sensação de calor, perspiração abundante
- Urticária: intenso prurido no couro cabeludo, nas palmas das mãos e nas plantas dos pés
- Sensação de "bolo" na garganta
- Aperto no peito, sibilos, dispneia
- Rinite, coriza
- Tosse paroxística, estridor, disfonia
- Náuseas, vômitos, tonteiras, síncope
- Taquicardia, hipotensão
- Angioedema, conjuntivite, prurido ocular, lacrimejamento
- Gosto metálico na boca
- Contrações uterinas

As reações severas sobrevêm cerca de 30 minutos após a aplicação, podendo se manifestar como asma ou rinite ou por reações generalizadas através de urticária, angioedema ou choque anafilático. O choque anafilático é um evento raro, havendo, entretanto, relatos de evolução fatal. Em 1986 o *British Committee on Safety Medicines* relatou 26 mortes associadas à imunoterapia em um período de 30 anos,<sup>8</sup> todas com ITE para asma. Nos EUA, entre 1985 e 2001 identificaram-se 34 mortes associadas à ITE, sendo que 28 (88%) em pacientes com asma lábil.<sup>9</sup> As mortes foram atribuídas à inclusão de pacientes com doença malcontrolada, erros na dose administrada e à aplicação por pessoal não qualificado, sem o acesso imediato ao instrumental de ressuscitação e a drogas como adrenalina. Recomenda-se que o paciente permaneça por 30 minutos em observação após a injeção subcutânea e, na eventualidade de identificar-se reação sistêmica, aplica-se 0,5 mg (0,5 ml de 1:1000) de adrenalina preferencialmente por via intramuscular, embora possa ser utilizada a via subcutânea. A injeção intramuscular de epinefrina, em vez da administração subcutânea, fornece a absorção e a duração de ação mais consistentes desse medicamento. Anti-histamínicos e corticoides

sistêmicos podem ser utilizados, entretanto, não substituem a adrenalina em decorrência do lento início de ação e ausência de ação vascular imediata. Visando minimizar o risco de reações sistêmicas, preconizou-se o pré-tratamento dos extratos de alérgenos com agentes como o formaldeído, resultando no que se convencionou chamar de alergoides. Esta técnica que tem a ação benéfica de reduzir a ligação do alérgeno com a IgE, por outro lado reduz a sua imunogenicidade. Na **Tabela 2** são apresentados os fatores mais comuns que podem estar associados às reações adversas na ITE. Na **Tabela 3** são descritos os cuidados da administração e monitorização da imunoterapia específica. Na **Tabela 4** estão as identificações dos frascos de acordo com a diluição.

**Tabela 2 – Fatores Associados às Reações Adversas na Imunoterapia Específica**

<b>Fatores Associados às Reações Adversas na Imunoterapia Específica</b>
Fase de indução do tratamento (primeiros meses)
Erros na dosagem – <i>overdose</i>
Injeção endovenosa inadvertida
Extrema sensibilidade ao alérgeno
Esforço vigoroso antes da aplicação da injeção
Troca de frasco
Asma incontrolável
Exposição ambiental ao alérgeno – p. ex. durante estação de pólenes
Administração de $\beta$ -bloqueadores
Doença febril
Adaptado de: Frew AJ, Norman OS, Golden DB, Adelman DC. Immunotherapy. <i>In</i> : Holgate ST. Church MK, Lichtenstein LM. Allergy. London: Mosby: 2001:175-186.

**Tabela 3 – Cuidados na Administração e Monitorização da Imunoterapia Específica**

<b>Antes da Aplicação</b>	<b>Durante a Injeção</b>	<b>Após a Injeção</b>
O frasco da vacina deve ser identificado, tendo-se o cuidado de verificar o prazo de validade. Para a conservação deve ser mantido a 4º C para reduzir a perda de sua potência.	As injeções são aplicadas por via subcutânea, no terço médio posterior do tríceps, utilizando agulha calibre 26G ou 27G.	O paciente deve permanecer em observação no consultório por 20-30 minutos após a injeção, ou por um tempo mais longo, se necessário, em caso de sinal de anafilaxia.
O nome do paciente deve sempre ser confirmado, observando-se a dose correta prescrita para a ocasião.	Aspirar antes de injetar o extrato de alérgeno, para certificar-se que nenhum vaso foi puncionado. Em caso de punção acidental, interromper o procedimento, e reiniciar, com novo material, e com punção em outro local.	Ao final do período de observação, o local da injeção deve ser examinado para verificar se há reação local.
Questionar o paciente quanto a reações adversas tardias após suas últimas aplicações.		Os pacientes asmáticos podem necessitar de ausculta pulmonar.
<b>Equipamento Necessário em caso de Emergência</b>		
1 Estetoscópio		

<p><b>Atentar para o possível uso de beta-bloqueadores por via oral ou como colírio.</b></p>	<p><b>2</b> Esfigmomanômetro</p> <p><b>3</b> Seringa</p> <p><b>4</b> Adrenalina (1:1000)</p> <p><b>5</b> Oxigênio</p> <p><b>6</b> Soros: fisiológico 0,9% e glicosado 5%</p> <p><b>7</b> Material para intubação orotraqueal</p> <p><b>8</b> Anti-histamínicos</p> <p><b>9</b> Corticoides</p> <p><b>10</b> Aminofilina</p> <p><b>11</b> Vasopressores</p> <p><b>12</b> Nebulizador</p> <p><b>13</b> Broncodilatadores Beta-agonistas</p>
	<p>Pacientes asmáticos devem ser auscultados para detectar-se sibilos.</p>
	<p>Pacientes com história de asma necessitam de medidas do pico de fluxo expiratório antes e após a injeção.</p>
	<p>A injeção não deve ser administrada na eventualidade de qualquer tipo de dificuldade respiratória.</p>

**Tabela 4— Identificação dos Frascos de Acordo com a Diluição**

Não diluído	1:1	Vermelho
10 vezes	1:10	Amarelo
100 vezes	1:100	Azul
1.000 vezes	1:1.000	Verde
10.000 vezes	1:10.000	Prata



Durante as exacerbações da asma não se aplica a imunoterapia. Alguns autores recomendam a avaliação do PFE antes da aplicação da injeção, suspendendo-se a ITE se o valor estiver abaixo daquele obtido quando de estado estável.

Um questionamento atual se refere aos pacientes alérgicos a múltiplos alérgenos, pois a imunoterapia contra um alérgeno não parece afetar a responsividade do paciente aos outros. A eficácia da ITE varia, sendo bastante ativa em pacientes com história de anafilaxia às picadas de abelhas e vespas. Três anos de tratamento de imunoterapia com o veneno conferem proteção de 90% contra futuras reações anafiláticas, por pelo menos cinco anos após a descontinuação do tratamento. Bons resultados são obtidos em pacientes com rinite sazonal alérgica decorrente de pólenes de gramíneas, bétula e ervas (*Ambrósia americana*).<sup>10-12</sup> Três ou quatro anos de imunoterapia resultam em proteção continuada por pelo menos mais três anos após a suspensão do tratamento.

No clima temperado, onde os chamados alérgenos perenes determinam asma e rinite, como, por exemplo, os alérgenos dos ácaros domésticos, os dos pelos e escamas de gatos e os de baratas, os pacientes são bem menos responsivos a esta forma de tratamento. Dá-se preferência aos cuidados ambientais e à farmacoterapia que se constituem na melhor opção, principalmente quando ocorre sensibilidade a vários alérgenos. Apesar disto, uma metanálise de 20 estudos randomizados controlados<sup>13</sup> com alérgenos de ácaros da poeira doméstica, concluiu haver melhora dos sintomas, inibição da resposta tardia da asma e diminuição da hiper-responsividade brônquica, com redução concomitante no uso da medicação de resgate. Resultados favoráveis foram relatados com ITE utilizando extratos purificados de alérgenos do gato, com redução dos sintomas durante exposição ao alérgeno controlada, quando obteve-se

redução nas alterações do PFE, e nas reações de sensibilidade cutânea e da conjuntiva.<sup>14</sup>

Em 1996, Creticos et al. ressaltaram a eficácia da ITE na asma.<sup>15</sup> Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado utilizaram um extrato purificado de *Amb a 1*, aplicado aos pacientes sintomáticos com asma durante a época da polinização. A imunoterapia foi aplicada por um período superior a dois anos na maioria dos pacientes, tendo-se obtido reduções nas crises de broncospasmo e nas respostas ao teste cutâneo no grupo tratado. Os resultados demonstraram um pequeno, porém estatisticamente significativo aumento no PFE e uma redução no uso da medicação no primeiro ano de tratamento, mantendo-se inalterados os registros de sintomas e a responsividade à provocação com a metacolina. Os pequenos benefícios obtidos no primeiro ano de tratamento não se sustentaram por dois anos. Malling avaliou 54 ensaios clínicos randomizados publicados entre 1954 e 1997 constatando que não houve melhora geral na função pulmonar após a ITE.<sup>16</sup> Os pacientes randomizados para ITE, entretanto, tiveram uma probabilidade significativamente menor para demandar medicação do que aqueles randomizados para placebo [OR 0,28; IC95% 0,19 a 0,42].<sup>16</sup>

A *Global Initiative for Asthma Management and Prevention* em seu *update* de 2020<sup>17</sup> preconiza nas Etapas 3 e 4, para pacientes adultos com rinite alérgica e sensibilizados para o ácaro da poeira doméstica, com exacerbações apesar de baixas doses ou elevadas de corticoide por inalação, a adição da imunoterapia sublingual (SLIT) se o VEF<sub>1</sub> for > 70% do previsto.<sup>18,19</sup>

O estudo MITRA foi o primeiro a demonstrar que um tratamento de imunoterapia de alérgenos de ácaros da poeira doméstica com 1 comprimido sublingual por um ano é capaz de reduzir exacerbações em pacientes com asma malcontrolada e alergia a ácaros da poeira doméstica, com um perfil de segurança aceitável.<sup>18</sup>

A imunoterapia específica com alérgenos é atualmente considerada como uma 'modificadora' da doença, principalmente porque benefícios clínicos e alterações imunológicas persistem além do tempo de duração do tratamento, ou seja, o tratamento proporciona uma proteção continuada mesmo após a sua interrupção.<sup>20-22</sup>

## Mecanismo de Ação

A imunoterapia usa mecanismos gerais de tolerância imunológica a alérgenos com alterações nas respostas das células T e B da memória específica de alérgenos, regulação da produção de IgE e IgG específica de alérgenos e modificação dos limiares de ativação de mastócitos e basófilos ou fenótipos de células dendríticas.

O mecanismo de ação da imunoterapia ainda não está completamente elucidado. No início do tratamento ocorre um aumento nas concentrações da IgE específica, seguido por uma lenta e progressiva redução durante os anos subsequentes,<sup>23</sup> sendo raro o seu desaparecimento completo. Anticorpos IgG<sub>4</sub> alérgeno específicos ("anticorpos bloqueadores") aumentam durante a imunoterapia e se mantêm em níveis elevados durante o tratamento. Embora os níveis de ambos os isotipos aumentem na fase inicial do tratamento, a relação da IgE específica/IgG<sub>4</sub> diminui 10–100 vezes no decurso do tratamento. Acredita-se que estes anticorpos IgG promovam uma *downregulation* da resposta alérgica por três mecanismos: a) interceptação do alérgeno, b) por competição, antes que este possa ligar-se à IgE ou c) prevenindo a associação Fc $\epsilon$ RI–IgE através de um "obstáculo" estérico. Estas hipóteses são questionáveis pois a melhora clínica usualmente precede o aumento nos títulos de anticorpos IgG<sub>4</sub> alérgeno específicos, sendo pouco provável que estes anticorpos possam bloquear a ligação do alérgeno a IgE na superfície da mucosa do trato respiratório. Em resposta à imunoterapia ocorre uma inibição nos órgãos-alvo, no recrutamento e ativação de células efetoras, como os mastócitos e os eosinófilos. A adequada ITE está associada à tolerância imunológica, definida como um relativo declínio na responsividade alérgeno-específica.

A teoria mais coerente propõe como mecanismo de ação a modulação da função de células T, através de uma alteração na relação TH1/TH2, ou seja, um desvio na resposta imune do fenótipo TH2 para o TH1, indução da anergia, ou ambos. Na inflamação alérgica em pacientes atópicos ocorre um predomínio de células TH2, que liberam grandes quantidades de citocinas como:

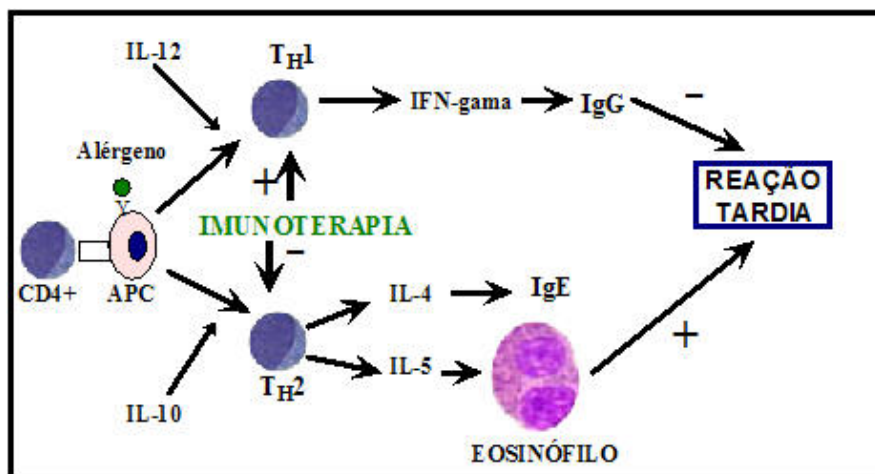


1 - A IL-4 que é importante na síntese da IgE pelas células B e conseqüentemente promove a sensibilização dos receptores de alta afinidade IgE na superfície de mastócitos e basófilos. É a responsável pela diferenciação/proliferação das células TH2, pela inibição do desenvolvimento TH1, pela *upregulation* da FcεRII e a atuação na expressão antigênica do complexo maior de histocompatibilidade II (MHC classe II) sobre as células apresentadoras de antígenos (APCs). Participa na modulação do crescimento, na diferenciação e na degranulação dos mastócitos;

2 - A IL-5 que é o determinante primário da diferenciação, recrutamento, ativação, adesão e sobrevivência dos eosinófilos;

3 - A IL-13 que atua na regulação da resposta imune. Induz à expressão CD23 nos linfócitos B, agindo como a IL-4 na síntese de IgE e prolongando a sobrevivência dos mastócitos nos tecidos. Determina o recrutamento seletivo de eosinófilos através do aumento da expressão VCAM-1 no endotélio vascular e inibe a IL-12 e o IFN-α que promovem normalmente resposta TH1. A IL-13 apresenta ainda importante papel na secreção de muco e hiper-responsividade do músculo liso das vias aéreas.

A imunoterapia está associada não só a *downregulation* da IL-4, IL-5 e IL-13, como também a elevações de IL-10 e IL-12. A IL-10 exerce uma variedade de efeitos sobre as células T, inibindo a sua proliferação, as respostas de citocinas tanto TH1 como TH2 e bloqueando vias de coestimulação. A IL-10 reduz o número e a responsividade dos mastócitos e produz a *downregulation* dos eosinófilos. Inibe a produção do GM-CSF e a expressão CD40 pelos eosinófilos ativados. A IL-10 é importante para a indução e manutenção de anergia.



Os estudos sugerem que a imunoterapia específica possa atuar induzindo a tolerância imunológica, o desvio imune das respostas TH2 e TH0 a favor de uma resposta TH1 ou a uma *downregulation* das respostas TH0-TH2 (anergia) (Figura 3). Este desvio determinaria uma preponderância de células T do tipo TH1, com a liberação de IFN-g, que promove a produção de IgG pelos linfócitos B e inibe as células T do tipo TH2. Este efeito pode ser mediado por um

aumento na expressão da IL-12, principalmente pelos macrófagos, após a exposição ao alérgeno.

Esta teoria tem sido apoiada por vários estudos que evidenciaram queda nos níveis séricos de IgE,<sup>23</sup> aumento nas concentrações de IgG,<sup>24</sup> e inibição do recrutamento ou ativação de células efetoras como mastócitos<sup>25,26</sup> e eosinófilos<sup>27,28</sup> nos órgãos alvo, em resposta à imunoterapia. Em paralelo, ocorre um aumento nas respostas TH1, detectadas por aumento na expressão mRNA do IFN-g.<sup>29,30</sup>

Estudos no sangue periférico de pacientes sob imunoterapia específica demonstraram redução na proliferação de células T que expressam IL-4 mRNA, sugerindo que uma persistente supressão de respostas TH2 possa ser a responsável pela melhora clínica, e por uma inibição da resposta alérgica tardia.<sup>31</sup> Da mesma forma, a ITE, por períodos prolongados de 4 a 7 anos, resulta em diminuição da expressão IL-4 em biópsias cutâneas, de respostas tardias alérgeno induzidas.<sup>32</sup> O aumento da expressão IL-5 mRNA observada na mucosa nasal de pacientes com rinite durante a exposição sazonal a pólenes também é inibida pela ITE. Esta *downregulation* se correlaciona intimamente com a resposta clínica à imunoterapia bem como a redução tecidual da eosinofilia.<sup>33</sup>

No final da década de 90 surgiram as primeiras publicações demonstrando a participação de células T regulatórias (Treg) no mecanismo da imunoterapia alérgeno específica, sendo que a indução de tolerância imunológica se tornou o intuito principal no que concerne à prevenção e

tratamento das doenças do sistema imune, incluindo as alergias.

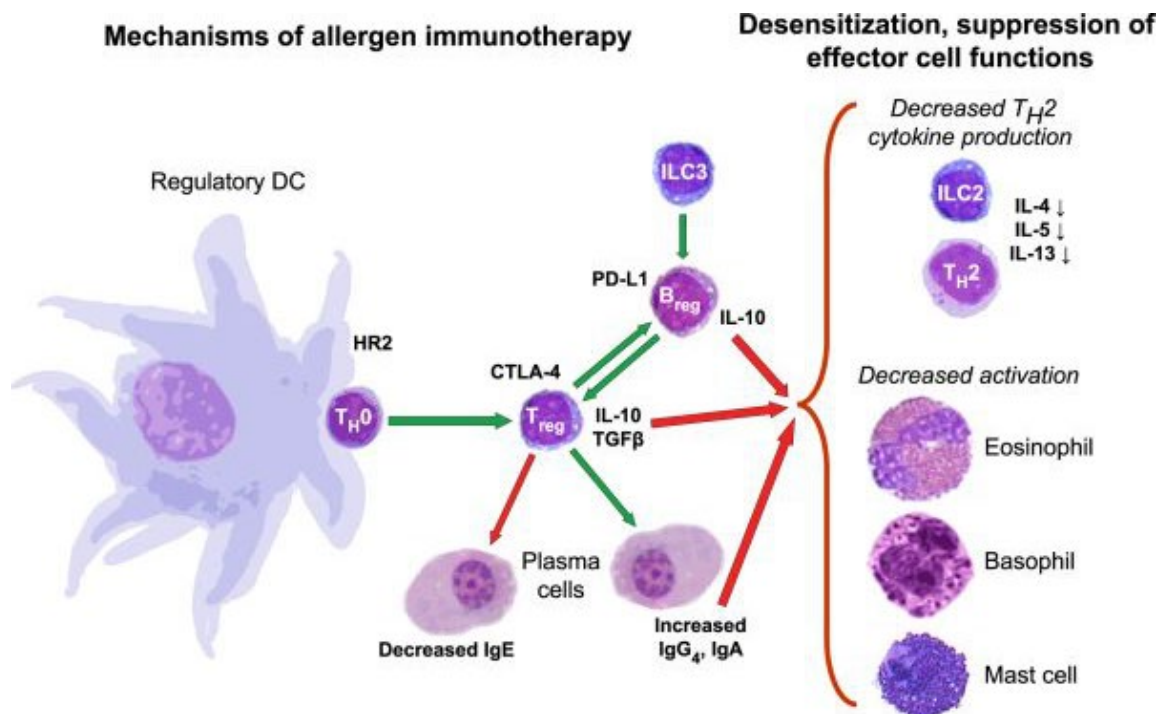
Em 1998, Akdis et al. foram os primeiros a apresentar evidências do papel da IL-10 e das células T-regulatórias T tipo 1 (Tr1) no efeito benéfico da imunoterapia com alérgenos em pacientes alérgicos a venenos de abelhas.<sup>34</sup> Os dados sugerem que as células Tr1 representem um subconjunto de células Treg envolvidas na prevenção do desenvolvimento de doenças alérgicas. Eles observaram que a diminuição induzida pelo tratamento na proliferação de células T e produção de IL-5 e IL-13 em resposta à estimulação de veneno de abelha *in vitro* poderia ser totalmente antagonizada pela neutralização da IL-10. Esses dados sugerem um papel importante para as células Tr1 produtoras de IL-10 na imunoterapia com alérgenos. Esses achados foram ampliados por estudos de imunoterapia com aeroalérgenos que mostraram aumentos nas células do tipo Tr1 produtoras de IL-10 alérgeno específicas e células do tipo TH3 produtoras de TGF- $\beta$  no sangue ou tecido das vias aéreas.<sup>35,36</sup>

Após a imunoterapia os macrófagos, monócitos, células B além das células T também geram a IL-10.<sup>34,35</sup> Todos os três tipos de células, B, monócitos e macrófagos podem apresentar antígeno e, ao produzir IL-10, estarem envolvidos nos efeitos supressores da imunoterapia, diretamente ou através da indução de células Tr1. Foi demonstrado que a IL-10 reduz a produção de IgE e melhora a produção de IgG4 em linfócitos B humanos *in vitro*. Portanto, a produção de IL-10 induzida por imunoterapia pelas células Tr1 também pode ser responsável pelo aumento observado na produção de anticorpos IgG4 específicos para alérgenos.<sup>33-35</sup>

Na fase inicial do tratamento a imunoterapia específica induz a um aumento das células Treg, diminuindo a produção de citocinas em resposta ao alérgeno específico pelos linfócitos TCD4+ TH1 e TCD4+ TH2.<sup>33</sup>

Sabe-se que durante a imunoterapia ocorre um aumento da relação TH1/TH2, uma vez que as citocinas TH2 são rapidamente inibidas. Isto estimula a população TH1 e IFN- $\gamma$  como se acreditava anteriormente.

Os linfócitos Treg naturais (produzidos no Timo, TCD4+, CD25, Fox P3) atuam via produção de IL-10 e TGF- $\beta$  (**Figura 4**).



As células Treg modulam diversos aspectos da resposta imunológica como:<sup>33-46</sup>

- A produção de IL-10 e de TGF- $\beta$ ; Supressão da resposta alérgeno específica pelas células dendríticas tipo 1 e 2;
- Supressão da resposta alérgeno específica de padrões TH1, TH9, TH17



e TH22 e migração de linfócitos;<sup>35-37</sup>

- Supressão de respostas imunes TH2 e de células TH17 produtoras de IL-17;<sup>45,46</sup>
- Diminuição dos níveis de eosinófilos e da proteína catiônica eosinofílica, bem como na quimiotaxia para eosinófilos e neutrófilos. A IL-10 reduz a ação eosinofílica, suprimindo a produção de IL-5 pelas células TH2;<sup>42-45</sup>
- A imunoterapia induz linfócitos Treg que diminui a atividade das células T efectoras e ativa células Breg (Br1) produtoras de IL-10 e IgG<sub>4</sub>;
- A IgG<sub>4</sub> específica, também conhecida como anticorpo bloqueador, compete com a IgE específica pelos sítios de ligação com o antígeno, evitando assim a degranulação de mediadores de mastócitos e basófilos;<sup>42-44</sup>
- Diminuição da produção de IgE específica, indução da produção de IgG<sub>4</sub>;
- Aumento da tolerância periférica para alérgenos.

Os principais destaques dos últimos anos são os avanços no entendimento das células linfoides inatas (ILC), incluindo o envolvimento de ILCs tipo 2 no desenvolvimento da inflamação alérgica das vias aéreas e a contribuição das ILCs tipo 3 para a tolerância imune mediada por células Breg.<sup>47</sup>

## Recomendações atuais para o uso de imunoterapia alérgica na asma:

Com base no estudo conduzido por Virchow et al.<sup>18</sup> em 2017, as diretrizes da GINA incluem a imunoterapia baseada em comprimidos sublinguais (SLIT) como um tratamento ' *add-on* ' para pacientes com asma sensibilizados aos alérgenos dos ácaros domésticos, com rinite alérgica e com VEF<sub>1</sub> > 70%.<sup>17</sup>

As diretrizes da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) para o uso de ITE para asma alérgica induzida por alérgenos dos ácaros domésticos publicadas em 2019 foram desenvolvidas seguindo a abordagem de metodologia rigorosa do estudo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e recomendações separadas formuladas para ITE subcutânea (SCIT), gotas e comprimidos sublinguais (SLIT).<sup>48</sup>

Somente a ITE com comprimido de alérgenos dos ácaros domésticos sublingual (SLIT) evidenciou um efeito conclusivo crítico robusto em adultos (exacerbações, controle da asma e segurança). É recomendada como um complemento à terapia regular para asma em adultos com asma alérgica controlada ou parcialmente controlada por alérgenos dos ácaros domésticos (recomendação condicional, evidência de qualidade moderada).

A forma injetável de ITE subcutânea de administração de alérgenos dos ácaros domésticos (SCIT) é recomendada para adultos e crianças com asma alérgica controlada, como complemento à terapia regular para asma para diminuir os sintomas e a necessidade de medicamentos (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade). As gotas SLIT são recomendadas para crianças com asma alérgica controlada como complemento à terapia regular para asma para diminuir os sintomas e a necessidade de medicamentos (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade).

Esta diretriz formulou recomendações apenas para ITE para alérgenos dos ácaros domésticos. Todos os outros alérgenos, incluindo pacientes polissensibilizados e polialérgicos, serão tratados em um artigo subsequente.

## Referências

- 01.Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 177:1572-1573.
- 02.Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, National Asthma Education and Prevention Program, National Heart and Blood Institute. National Institute of Health, 1997.
- 03.British guideline on the management of asthma. SIGN 158. Disponível em: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> Acesso em: 18 de junho de 2020.
- 04.Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954; 266:1055-57.
- 05.Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4;(8):CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2. PMID:20687065.
- 06.Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: Geneva: January 27-29, 1997. *Allergy* 1998; 44:Suppl:1-42.
- 07.Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:292-305.
08. Committee on Safety of Medicines. Desensitising vaccines. *BMJ* 1986; 293:948.
- 09.Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:769-79.
- 10.Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302:265-9.
- 11.Petersen BN, Janniche H, Munch EP, Wihl JA, Bowadt H, Ilse H, Loweinstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy* 1988; 43:353-62.
- 12.Lowell F, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965; 273:675-9.
- 13.Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
- 14.Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: A double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:860-7.
- 15.Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J., Adkinson NF, Buncher CR, Busse WW, Bush RK, Gadde J, Li JT, Richerson HB., Rosenthal RR, Solomon WR, Steinberg P, Yunginger JW. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334:501-6.
- 16.Malling HJ. Allergenspecifk immunterapi ved behandling af asthma [Allergen-specific immune therapy in the treatment of asthma]. *Ugeskr Laeger* 2000; 162 :477-479.
- 17.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and

Prevention updated 2020. Disponível em: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf). Acesso em: 20 de abril de 2020.

18. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1715-25.

19. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, Ljørring C, Canonica GW. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:568-75 e 7.

20. Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, Arasi S, Bachert C, Bos C, Bousquet J, Bozek A, Caimmi D, Calderón MA, Casale T, Custovic A, De Blay F, Demoly P, Devillier P, Didier A, et al. Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy* 2021; 76:1041-52.

21. Pfaar O, Creticos PS, Kleine-Tebbe J, Canonica GW, Palomares O, Schülke S. One hundred ten years of allergen immunotherapy: a broad look into the future. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:1791-803.

22. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:969-75.

23. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52:472-82.

24. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:261-71.

25. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:115-9.

26. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients: effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247-53.

27. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:27-32.

28. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:470-80.

29. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1356-65.

30. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, Kay AB, Durham SR. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest*. 1993; 92:644-51.

31. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin-4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp*

*Med* 1993; 178:2123-30.

32.Durham SR, Walker SM, Varga E-M, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-75.

33.Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Pajno GB, O'Brien F, Jacobson MR, Mackay IS, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:971-6.

34.Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98-106.

35.Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003; 33:1205-14.

36.Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T "regulatory" cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4CD25 interleukin-10 T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1209-1219.

37.Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172:3252-9.

38.Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology* 2001; 103:131-136.

39.van Oosterhout AJM, Biokasma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:918-932.

40.Aarestrup FM. Imunoterapia injetável subcutânea (SCIT) para alérgenos inalantes In: . Guia Prático de Alergia e Imunologia Clínica – Baseado em Evidências. Atheneu. São Paulo. 2014; pp 24-27.

41.Pereira VAR, A WCT, Mello JF. Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017; 1(3):257-62.

42.Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:358-68.

43.Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:621-31.

44.Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Cur Opin Pharmacol* 2014; 17:30-7.

45.Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: on the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1250-67.

46.Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, Sever ML, Bahnson HT, Lawson K, Harris KM, Plough AG, Panza JL, Qin T, Lim N, Tchao NK, Togias A, Durham SR; Immune Tolerance Network GRASS Study Team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:615-25.

47.Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:18-27.

48. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74:855–873.

49. Komlósi ZI, Kovác N, Sokolowska M, van de Veen W, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of subcutaneous and sublingual aeroallergen immunotherapy: What is new? *Immunol Allergy Clin N Am* 2020;40:1-14.

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)  
[Anterior << Teofilina](#)

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Omalizumabe](#)