



Imunoterapia específica: estudo de melhoria clínica

Ana Dias, Joana Soares, José Fraga, Marisa Carvalho, Márcia Quaresma

Serviço de Pediatria, Unidade de Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Resumo

Introdução: A imunoterapia específica é uma forma de tratamento das doenças alérgicas, capaz de melhorar a sintomatologia e reduzir a necessidade de terapêutica, podendo modificar o curso natural da doença alérgica.

Objectivos: Estudar o perfil clínico e laboratorial dos doentes seguidos em Consulta de Pediatria/Alergologia que se encontram sob tratamento com imunoterapia específica e avaliar a melhoria clínica obtida com este tratamento.

Material e métodos: O grupo de estudo incluiu doentes seguidos em Consulta de Pediatria/Alergologia submetidos a imunoterapia específica há pelo menos um ano, que realizaram previamente teste cutâneo em picada, avaliação analítica incluindo contagem de eosinófilos, de imunoglobulina E total e específica e que responderam a um inquérito sobre melhoria clínica, realizado por via telefónica. Foram recolhidos dados acerca da história familiar de atopia, do tipo de patologia alergológica e de sensibilização alérgica, da idade de início da imunoterapia e da via de administração.

Resultados: Cento e quatro doentes foram incluídos no estudo, 63 (60,6%) do sexo masculino. A média de idade de início do tratamento foi de 10,2 anos. Setenta e quatro (71,2%) doentes tinham história familiar de atopia, 27 (26%) com pelo menos um dos pais asmáticos. Relativamente aos diagnósticos dos doentes, 101 (97,1%) tinham rinite, 76 (73,1%) asma, 56 (53,8%) conjuntivite, 18 (17,3%) eczema, 17 (16,3%) infecção respiratória alta de repetição e 4 (3,8%) infecção respiratória baixa de repetição. Em termos analíticos, 74 (71,2%) doentes apresentavam eosinofilia e 98 (94,2%) níveis aumentados de IgE total. No que diz respeito à sensibilização alérgica, 47 (45,5%) doentes eram monossensibilizados, dos quais 29 (27,7%) a ácaros e 18 (17,3%) a pólenes, e 57 (54,8%) polissensibilizados. Oitenta e sete doentes (83,7%) fizeram imunoterapia específica subcutânea e 17 (16,3%) sublingual. Nove (8,7%) doentes não notaram melhoria clínica com o tratamento e 95 (91,3%) melhoraram, sendo a média da melhoria clínica de 75%.

Conclusão: Os resultados obtidos revelaram um bom grau de

melhoria clínica em relação ao tratamento com imunoterapia específica.

Palavras-chave: Asma, rinite, imunoterapia específica

Acta Pediatr Port 2013;44(5):229-33

Specific immunotherapy: study of clinical improvement

Abstract

Introduction: Specific immunotherapy is a way of treating allergic disease. Its use improves the symptoms, reduces therapeutic requirements and modifies the natural course of the allergic disease.

Objective: To study the clinical and laboratorial profile of patients in our out-patient clinic of Pediatric/Allergology who are being treated with specific immunotherapy. To evaluate the clinical improvement obtained with this treatment.

Methods: The study group includes patients from our out-patient clinic of Pediatric/Allergology who have been doing treatment with specific immunotherapy for at least one year. All patients have been previously screened with skin prick test and have done a laboratorial evaluation, that included eosinophil count, total and specific immunoglobulins. All patients answered a telephone survey about their clinical improvement. Other data that was collected and analyzed included family history of atopy, the type of allergic pathology, the type of allergen sensitization, age at which immunotherapy was begun, and type of immunotherapy administered (subcutaneous or sublingual).

Results: One-hundred and four patients were included in this study, 63 (60,6%) were males. The mean age, at which treatment was begun, was 10,2 years. Seventy-four (71,2%) patients had family history of atopy, and one or both parents had asthma in 27 (26%) of the patients. Patients presented the following diagnoses: 101 (97,1%) rhinitis; 76 (73,1%) asthma; 56 (53,8%) conjunctivitis; 18 (17,3%) eczema; 17 (16,3%) upper respiratory infection of repetition; 4 (3,8%) lower respiratory infection of repetition. Laboratorial data

Recebido: 10.12.2012

Aceite: 18.12.2013

Correspondência:

Ana Dias

dias.anacat@gmail.com

showed that 74 (71,2%) patients had eosinophilia and 98 (94,2%) had increased levels of IgE total. With regard to sensitizing allergen, 47 (45,5%) patients were mono-sensitized, 29 (27,7%) mites and 18 (17,3%) pollen, and 57 (54,8%) were polysensitized. 87 patients (83,7%) did subcutaneous immunotherapy and 17 (16,3%) sublingual. No clinical improvement was referred by 9 (8,7%) patients and 95 (91,3%) referred improvement and by an average of 75%.

Conclusions: Results showed a good degree of clinical improvement following treatment with specific immunotherapy.

Key words: Asthma, rhinitis, specific immunotherapy

Acta Pediatr Port 2013;44(5):229-33

Introdução

Decorria o ano de 1911 quando, em Londres, Leonard Noon descreveu pela primeira vez o sucesso terapêutico obtido com imunoterapia específica (IT). Este acontecimento foi o “gatilho” que desencadeou diversas investigações subsequentes, levando em 1954 à publicação do primeiro estudo duplamente cego e contra placebo realizado por William Frankland¹⁻³. Actualmente, passados 100 anos, muitos investigadores têm feito e continuam a fazer contribuições marcantes neste campo, que visam melhorar cada vez mais esta ferramenta terapêutica.

A IT actua modulando a reactividade do sistema imunitário em resposta ao contacto com os alergénios, interferindo com mecanismos fisiopatológicos básicos da doença alérgica. É a única terapêutica com capacidade para modificar a evolução natural da doença, conseguindo prevenir o aparecimento de novas sensibilizações que tendencialmente aumentam com o passar do tempo, desde a infância até à idade adulta⁴⁻⁶. Também permite reduzir a sintomatologia alérgica, levando à redução do consumo de fármacos necessários para controlar esses sintomas.

A rinite é uma das doenças alérgicas mais prevalentes, tendo estas vindo a adquirir uma importância clínica, social e económica crescente. Tem sido descrita uma estreita relação entre a rinite e a asma alérgicas^{7,8}, constituindo a rinite, por si só, um risco relativo para o aparecimento de asma. Para o tratamento de ambas as patologias a IT tem uma eficácia clínica reconhecida^{9,10}.

O presente estudo teve como objectivos estudar o perfil clínico e laboratorial dos doentes seguidos em Consulta de Pediatria/Alergologia que se encontram sob tratamento com IT e avaliar a melhoria clínica obtida com este tratamento.

Material e métodos

O grupo de estudo incluiu doentes seguidos em Consulta de Pediatria/Alergologia, que se encontravam sob imunoterapia específica há pelo menos um ano.

Foi elaborada história clínica detalhada, com particular atenção aos seguintes aspectos:

Variáveis clínicas

- História familiar de alergia
- História pessoal de asma, rinite, conjuntivite, eczema, infecção respiratória alta de repetição e infecção respiratória baixa de repetição.

Estudo alergológico

Incluiu o teste cutâneo em picada, contagem de eosinófilos, doseamentos de IgE sérica total e de IgE específicas, sendo a sensibilização a alergénios considerada presente pela positividade dos testes cutâneos em prick e/ou de IgE sérica específica.

- Teste cutâneo em picada: foram colocadas sobre a face anterior do antebraço dos doentes gotas de extracto comercial (Laboratórios Leti®, Madrid, Espanha) de vários alergénios, abaixo discriminados, e seguidamente realizada picada utilizando lanceta de material sintético, com limitador de penetração a 1mm (Stallerpoint, Stallergenes SA, Antony, França). As soluções utilizadas foram: controlo negativo (solução salina), controlo positivo (hidroclorato de histamina, 10mg/mL), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Glycyphagus domesticus* (Gly d), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d), mistura de pólenes de gramíneas (Gram), mistura de pólenes de ervas, parietária (Pariet), oliveira (Oliv), epitélio de cão, epitélio de gato e outros alergénios (de acordo com a história clínica). Após quinze minutos, foi feita a leitura do teste (média entre o maior diâmetro da pápula e da sua perpendicular), considerando-se positivo na presença de pápula com um diâmetro pelo menos 3mm maior do que a do controlo negativo, de acordo com os critérios da EAACI¹¹⁻¹³.

- Doseamento de IgE sérica total: determinado pela técnica de quimioluminescência – DPC Immulyte 2000 Immunoassay System – (Laboratórios Amerlab, Colorado, Estados Unidos). O valor de IgE total foi quantificado em unidades internacionais por mililitro (UI/mL) e interpretado de acordo com as tabelas adaptadas à idade pediátrica publicadas por Kjellman et al.¹⁴, considerando-se elevados os valores iguais ou superiores a 2 desvios-padrão (SD) para a idade.

- Doseamento de IgE sérica específica: avaliado em unidades absolutas por litro (kU_A/L) pela técnica CAP System (Phadia Diagnostics, Uppsala, Suécia). Foram considerados positivos os valores $> 0,35 kU_A/L$. Em todos os doentes foi feito o doseamento de IgE sérica específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d), mistura de pólenes de gramíneas (Gram) e outros (de acordo com a história clínica).

Inquérito telefónico

Os pais dos doentes foram submetidos a um inquérito por telefone. Inicialmente eram questionados sobre o estado de

saúde actual dos seus filhos e se estes se encontravam pior, melhor ou igual desde que iniciaram tratamento com IT. Se respondiam que estes se encontravam melhor, era pedido que descrevessem quais os aspectos que melhoraram com o tratamento. Por fim, era pedido que numa escala até 100% dissessem qual a percentagem que melhor representava a melhoria obtida com este tratamento.

Resultados

Foram incluídos 104 doentes no estudo, 63 (60,6%) do sexo masculino. A idade média de início da IT foi 10,2 anos, com uma idade mínima de 4 anos e máxima de 16 anos, conforme mostra a Figura 1.

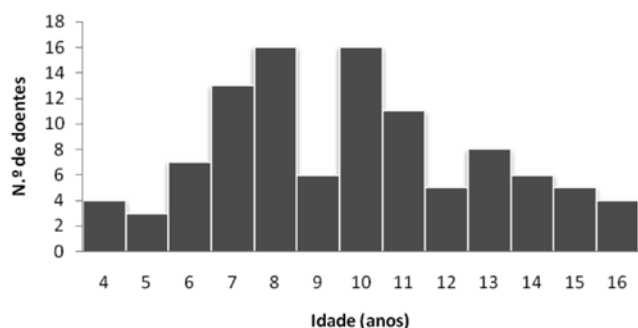


Figura 1. Distribuição por idade de início do tratamento (média = 10,2 anos).

Setenta e quatro doentes (71,2%) apresentavam história familiar de atopia, sendo que 27 (26%) doentes tinham pelo menos um dos pais asmáticos. Relativamente à história pessoal os três diagnósticos mais frequentes foram (por ordem decrescente): rinite 101 (97,1%), asma 76 (71,3%) e conjuntivite 56 (53,8%), sendo que 28 (26,9%) apresentavam o diagnóstico só de rinite/rinoconjuntivite, 3 (2,9%) só de asma e 73 (70,2%) de asma e rinite. Em relação ao estudo alergológico, 74 (71,2%) doentes apresentavam eosinofilia, com um valor médio de $503,99 \times 10^6/L$. O valor de IgE sérica encontrava-se aumentado em 98 (94,2%) doentes, com valor médio de 447,07 UI/mL. Cinquenta e sete (54,8%) doentes eram polissensibilizados. O Quadro I mostra em pormenor as características da população estudada. A descrição das variáveis quantitativas encontra-se resumida no Quadro II.

Em relação à via de administração da IT, em 87 (83,7%) doentes foi utilizada a via subcutânea e em 17 (16,3%) a via sublingual.

Conforme se pode observar no Quadro III, 77 (72,2%) doentes foram submetidos a imunoterapia específica dirigida a ácaros. A composição alergénica mais frequentemente encontrada neste grupo foi 50% Der p + 50% Lep d, seguida de 100% Der p e 50% Der p + 50% Der f. O tratamento dirigido a pólenes foi administrado em 27 (27,8%) doentes, sendo a composição 100% Gram predominante.

A Figura 2 esquematiza as respostas sobre a melhoria clínica obtida com imunoterapia específica. De salientar que nenhum

doente referiu que se sentia pior e 9 (8,7%) doentes não notaram qualquer melhoria. Os restantes 95 (91,3%) doentes consideraram que houve uma melhoria do seu estado clínico, sendo o valor médio obtido de 75%, com uma maior frequência de respostas dos valores compreendidos entre 75 e 89%.

Quadro I. Características da população em estudo (n=104).

História familiar de atopia	74	71,2%
- Pai e/ou mãe asmáticos	27	26%
História pessoal		
- Rinite	101	97,1%
- Asma	76	71,3%
- Conjuntivite	56	53,8%
- Eczema	18	17,3%
- Infecção respiratória alta de repetição	17	16,3%
- infecção respiratória baixa de repetição	4	3,8%
Exames complementares de diagnóstico		
- Eosinofilia	74	71,2%
- IgE total aumentada	98	94,2%
- Prick test	104	100%
- Ig E específica	104	100%
- Doentes monossensibilizados	47	45,2%
. Ácaros	29	27,9%
. Pólenes	18	17,3%
- Doentes polissensibilizados	57	54,8%

Quadro II. Variáveis quantitativas.

Variável	Média	Máximo	Mínimo	Mediana	Desvio Padrão
Idade de início	10,234	16,9	4,3	10,1	3,0688
Eosinófilos (nº eosinófilos $\times 10^6/L$)	503,99	2420	0	359,739	450,00
IgE (UI/mL)	447,07	>2000	18	270,00	472,174

Quadro III. Composição alergénica da imunoterapia específica utilizada

Ácaros	77 (72,2%)
50% Der p + 50% Lep d	34
100% Der p	17
50% Der p + 50% Der f	15
100% Lep d	5
100% Der f	2
50% Der p + 50% Gly d	1
50% Lep d + 50% Gly d	1
33% Der p + 33% Der f + 33% Lep d	1
25% Der p + 25% Der f + 50% Lep d	1
Pólenes	27 (27,8%)
100% Gram	14
50% Gram + 50% Oliv	7
33% Gram + 33% Oliv + 33% Pariet	4
100% Pariet	1
50% Gram + 50% Pariet	1

Como explicado anteriormente, durante o inquérito telefónico era pedido aos pais dos doentes que descrevessem quais os aspectos em que notaram melhoria do estado de saúde dos seus filhos. No Quadro IV encontram-se as frases mais frequentemente proferidas pelos cuidadores.

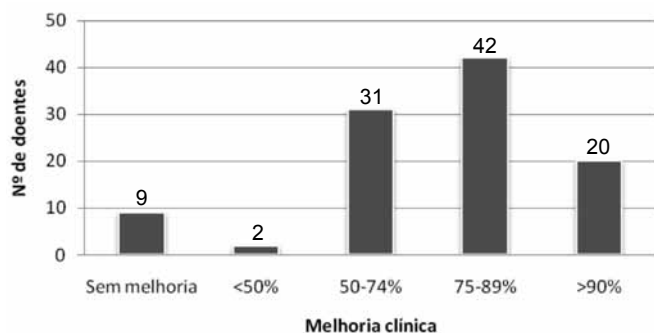


Figura 2. Melhoria clínica obtida com imunoterapia específica (média = 75%).

Quadro IV. Frases dos pais acerca da melhoria clínica obtida

O que melhorou?

- “Está menos vezes constipado”
- “Passa menos tempo doente durante o Inverno”
- “Precisa de tomar menos medicação”
- “Dorme melhor”
- “Já não ressona”
- “Na altura dos pólenes fica menos atacado dos olhos e do nariz”

Discussão

O presente estudo incidiu no grupo de crianças e adolescentes seguidos na Consulta de Pediatria/Alergologia que se encontram a fazer IT. Em relação às características deste grupo, e numa perspectiva da IT ser a única terapêutica disponível capaz de modificar a história natural da doença, é de salientar a grande percentagem de doentes com história familiar de atopia, dado que vários estudos têm demonstrado que este tipo de doentes, particularmente os filhos de pais asmáticos, têm maior probabilidade de sofrerem de asma persistente na idade adulta^{15,16}.

Quanto ao perfil clínico da população estudada, é de referir que cerca de 75% dos doentes são asmáticos, quase todos têm rinite e cerca de 25% exclusivamente rinite. Nesta população, através do tratamento com IT, pretendeu-se, para além de diminuir a necessidade da medicação de controlo, também reduzir a probabilidade de aparecimento de asma. Estes aspectos têm sido amplamente descritos na literatura^{7,8,17,18}.

Outra característica clínica a destacar é a monossensibilização a alérgenos que ocorre em quase 50% dos doentes, o que significa que neste grupo de doentes pode impedir-se o desenvolvimento de novas sensibilizações alérgicas com a IT, tal como descrito em vários estudos^{4,5}.

No que diz respeito aos extractos alérgicos utilizados na composição da IT, a prescrição foi maioritariamente dirigida para os ácaros (72,2%). Chama-se à atenção para a exposição constante a estes alérgenos, pois as medidas gerais anti-ácaros podem reduzir a exposição mas nunca eliminá-la. *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Lepidoglyphus destructor* foram os ácaros mais frequentemente escolhidos, o que está de acordo com os resultados apresentados no mapa acarológico de Portugal¹⁹ para a zona interior norte, na qual se integra o distrito de Vila Real.

Como referido anteriormente, a via subcutânea foi a via de administração preferida. A decisão da via de administração a utilizar foi feita em conjunto com os pais, após explicação das vantagens e desvantagens de cada uma. Duma forma geral a maioria dos pais optou pela via subcutânea, evitando os problemas da adesão terapêutica e aproveitando as boas infra-estruturas disponibilizadas pelo serviço (horário alargado, equipa treinada e em meio hospitalar). No que diz respeito à via sublingual, esta foi a opção dos doentes que geograficamente se encontravam mais afastados do nosso hospital, assim como nos casos das crianças mais novas.

Por fim, de referir um bom grau de melhoria obtido com IT (75%), chamando-se a atenção para as frases proferidas pelos cuidadores que se relacionaram sobretudo com as queixas de rinite e o impacto desta patologia no quotidiano do doente.

Referências

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Frankland AW, and Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: A controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954; 266 (6821):1055-7.
3. Linnemann D. One hundred years of immunotherapy: Review of the first landmark studies. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:122-8.
4. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
5. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
6. Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:556-60.
7. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54 Suppl 57:94-105.
8. Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:534-40.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin*

- Immunol* 2010 Sep;126(3):466-76.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Report. National Institute of Health, Lung and Blood Institute, 2011, Medical Communications Resources, Inc.
 11. Dreborg SG. Skin testing in allergen standardization and research. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:329-54.
 12. Allergen standardization and skin tests. Position paper. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:48-82.
 13. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. Subcommittee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1989; 44:1-59.
 14. Kjellman NM. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy* 1976; 6:51-9.
 15. Rhodes H, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:176-80.
 16. Rhodes H, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
 17. Settipane RJ, Hays GW, Settipane GA: Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994, 15:21-5.
 18. Ruokonen M, Kaila M, Haataja R, Korppi M, Paasilta M. Allergic rhinitis in schoolaged children with asthma - still under-diagnosed and under-treated? A retrospective study in a children's hospital. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:e149-e154.
 19. Mapa acarológico. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17(2):195-198.