

Imunoterapia Específica na Criança com Doença Respiratória

INÊS LOPES, ELISA MARINO, EVA GOMES

Unidade de Imunoalergologia Hospital Maria Pia

Resumo

Summary

Introdução - A importância da imunoterapia específica tem sido questionada em muitos estudos, mas parece ser eficaz na doença respiratória IgE mediada.

Objectivo - Avaliar a resposta clínica à imunoterapia específica num grupo de crianças com alergia respiratória.

Material e Métodos - Análise retrospectiva dos processos clínicos referentes a crianças que efectuaram imunoterapia específica. Avaliaram-se: sexo, idade de início de sintomas, diagnóstico, idade de início da imunoterapia, frequência de sintomas e medicação durante a imunoterapia, duração e motivo de suspensão do tratamento. Também se avaliou o valor da IgE sérica total, testes cutâneos e frequência de sintomas e medicação 1 ano após a suspensão. Foram considerados para análise três grupos de crianças. Grupo 1- resposta favorável, quando houve diminuição ou ausência de sintomas e medicação durante o tratamento; Grupo 2- resposta desfavorável, quando se verificou persistência ou aumento de sintomas e medicação e Grupo 3- resposta duvidosa, quando houve diminuição de sintomas mas se manteve ou aumentou a medicação.

Resultados - Englobadas 52 crianças, 30 do sexo masculino, com idade média de início de sintomas de $5,26 \pm 3,55$ A. Tinham asma e rinite 44 crianças, e todas estavam sensibilizadas para ácaros. A idade de início da imunoterapia foi aos $10,32 \pm 2,73$ A tendo esta uma duração média de $3,3 \pm 0,9$ anos. Verificou-se que durante a imunoterapia 84,8% das crianças tiveram diminuição ou ausência de sintomas brônquicos e 74% diminuição ou ausência de sintomas nasais. Em relação à medicação, suspenderam-na ou diminuíram-na 65,2% das crianças com asma e 56% das que tinham rinite. A resposta foi favorável em 31 crianças. O motivo de suspensão foi na maioria dos casos a ausência de sintomas há pelo menos um ano.

Conclusões - Obteve-se um benefício clínico na maioria das crianças, sugerindo que a imunoterapia é um complemento importante no controlo da doença alérgica.

Palavras-chave: alergia; imunoterapia; criança

Specific Immunotherapy in Children With Respiratory Disease

Introduction - The importance of specific immunotherapeutic treatment has been a matter of debate for a long time, but same consensus have been reached about its efficacy in IgE dependent respiratory diseases.

Aim - Analysis of the clinical response to specific immunotherapy in a group of children.

Material and methods - Retrospective analysis regarding the following items: Sex, age of the illness, diagnoses, age at the beginning of specific immunotherapy, frequency of symptoms and medication during immunotherapy, duration of treatment, motive for suspension, IgE level, skin "prick" tests results, frequency of symptoms and medication one year after stopping immunotherapy. We considered three groups: group 1- positive response, when there was a decrease or absence of symptoms and medication during the treatment; group 2 - negative response, when the symptoms persisted or worsened and there was an increase in the medication. Group 3 - doubtful response, when there was a decrease in symptoms but with the need to keep the same medication or its enhancement.

Results - We studied 52 children, 30 male, the mean age of the illness was $5,26 \pm 3,55$. 44 had both rhinitis and asthma and the mean age of the beginning of immunotherapy was $10,32 \pm 2,73$ with a duration of 3,3 years. During this time 84,8% of the children had a decrease or complete absence of asthma symptoms and 74% had less nasal symptoms. The pharmacological treatment was decreased or withdraw in 65,2% of asthmatic children and in 56% of the rhinitics. In the overall, 31 children had a positive response. The most frequent motive for suspension of the immunotherapy was absence of symptoms for at least one year.

Conclusions - In this study the majority of the children had a clinical improvement suggesting specific immunotherapy an important complement to gain control of allergic respiratory diseases.

Key-words: allergy; immunotherapy; child

Introdução

Na terapêutica da doença alérgica respiratória são fundamentais as medidas de evicção e o tratamento farma-

cológico, no entanto, em casos devidamente seleccionados a imunoterapia específica pode ter um papel importante dada a capacidade desta modalidade terapêutica de interferir com o mecanismo fisiopatológico subjacente.

No indivíduo normal existe um equilíbrio delicado entre as diferentes subpopulações linfocitárias nomeadamente os linfócitos T (TH1 e TH2) que se caracterizam por diferentes padrões de secreção de citocinas, como Interleucina 2 e Interferon gama dos linfócitos TH1 e a Interleucina 4 e Interleucina 10 dos linfócitos TH2. Nos doentes alérgicos existe uma activação preferencial dos linfócitos TH2. A vacinação alérgica específica é capaz de promover a comutação da diferenciação das células TH2 para TH1, bloqueando a produção de Interleucina 4 e consequentemente de IgE.

A eficácia clínica da vacinação alérgica específica tem sido comprovada em diversos estudos, demonstrando-se quer a redução de sintomas da alergia respiratória quer a medicação necessária para os controlar⁽¹⁻²⁾.

Este estudo tem por objectivo avaliar a resposta clínica à imunoterapia específica num grupo de crianças com alergia respiratória.

Material e Métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos referentes a 52 crianças com alergia respiratória, que efectuaram imunoterapia específica (IT) para ácaros, tendo-se avaliado os seguintes parâmetros: sexo, idade de início dos sintomas, diagnóstico, idade de início da imunoterapia, frequência dos sintomas e necessidade de medicação durante a IT, duração e motivo de suspensão do tratamento. Também se procedeu à análise do valor sérico da IgE, resultados dos testes cutâneos (método Prick) e frequência dos sintomas e medicação necessária 1 ano após a suspensão da imunoterapia. Todas as crianças tinham testes cutâneos "prick" positivos para ácaros do pó e cumpriam os critérios da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica para iniciarem imunoterapia específica.

Na avaliação da resposta clínica durante o tratamento, consideramos 3 grupos de crianças. Grupo 1 – resposta favorável, quando se verificou diminuição e/ou ausência de sintomas e medicação; Grupo 2 – resposta desfavorável, quando houve persistência ou agravamento de sintomas e manutenção ou aumento da medicação profilática instituída e Grupo 3 – resposta duvidosa, quando se verificou diminuição dos sintomas mas se manteve ou aumentou a medicação.

Utilizaram-se extractos alérgicos estandardizados de *Dermatophagoides pteronissinus* e/ou *Dermatophagoides farinae*, adsorvidos em hidróxido de alumínio.

No estudo estatístico realizou-se a análise descritiva, o

teste t de Student e a correlação linear de Pearson. Considerou-se significativo um $p < 0,05$.

Resultados

Foram englobadas 52 crianças, 30 (57,7%) do sexo masculino e 22 (42,3%) do sexo feminino, com uma idade média de início dos sintomas de $5,26 \pm 3,55$ anos. Verificou-se que 44 (84,6%) tinham asma e rinite, duas (3,9%) asma isolada e seis (11,5%) apenas rinite. Estavam sensibilizadas para ácaros 32 (61,5%) crianças e 20 eram polisensibilizadas – Quadro I.

Quadro I
Tipo de sensibilização

Ácaros	32 (61,5%)
Ácaros + Faneras	8 (15,4%)
Ácaros + Polens	7 (13,5%)
Ácaros + Polens + Faneras	5 (9,6%)

A idade média da população aquando do início da imunoterapia foi de $10,32 \pm 2,73$ anos, tendo esta uma duração média de $3,3 \pm 0,9$ anos.

No decurso da imunoterapia, verificamos ausência de sintomas brônquicos em 24 (52,2%) crianças, diminuição em 15 (32,6%) persistência em cinco (10,9%) e agravamento em duas (4,3%). Em relação aos sintomas nasais houve ausência em 23 (46%), diminuição em 14 (28%), persistência em 11 (22%) e agravamento em duas (4%). Em relação à medicação, verificou-se que 18 (39,1%) crianças asmáticas a deixaram de efectuar, 12 (26,1%) reduziram-na, nove (19,6%) mantiveram a terapêutica anti-inflamatória prévia e sete (15,2%) necessitaram de aumentar a dose.

Do total de crianças com rinite 14 (28%) suspenderam a medicação, 14 (28%) reduziram-na, 15 (30%) mantiveram a mesma terapêutica e sete (14%) tiveram necessidade de a aumentar.

A resposta clínica durante a imunoterapia foi favorável em 31 crianças, 11 (35,5%) das quais estavam polisensibilizadas – Quadro II.

Quadro II
Resposta Clínica

Grupo 1 (Favorável)	31 (59,6%)
Grupo 2 (Desfavorável)	8 (15,4%)
Grupo 3 (Duvidoso)	13 (25%)

O valor médio da IgE sérica total foi de 678, 9±391 KU/ml, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos nem correlação com a resposta clínica.

Em relação ao início da doença, verificou-se que as crianças do grupo 2, tiveram um início de sintomas mais precoce (3,8±3,7 anos) não sendo contudo a diferença estatisticamente significativa, em relação aos outros grupos (5,37±3,7 no grupo 1 e 5,9±2,8 no grupo 2).

As crianças do grupo 1 e 3, realizaram imunoterapia durante mais tempo que as do grupo 2 (média 2,37±1,18) e com significado estatístico ($p < 0,01$).

O período decorrido entre o início de sintomas e o início de imunoterapia, foi mais longo no grupo 2 (média 6,6±4A) comparativamente com as do grupo 1 (média 5,3±3 A) contudo a diferença não é estatisticamente significativa.

No decurso do tratamento quatro (7,7%) crianças tiveram reacção sistémica e 11 (21,1%) reacções locais. Em duas o motivo de suspensão de imunoterapia foi a existência de reacção sistémica e em 26 o critério utilizado foi o de estarem assintomáticas há pelo menos 1 ano – Quadro III.

Quadro III
Motivos de Suspensão

Sem sintomas há pelo menos 1 ano	26 (50%)
Duração ≥ a 5 anos	5 (9,6%)
Agravamento	5 (9,6%)
Recusa	2 (3,8%)
Reacção sistémica	2 (3,8%)
Depressão	2 (3,8%)
Outros	10 (19,2%)

Em 48 crianças foi possível proceder à avaliação clínica, um ano após a suspensão, verificando-se que oito (16,7%) tiveram reaparecimento de sintomas.

Discussão

A imunoterapia específica (IT) consiste na administração de doses progressivamente crescentes de uma vacina alergénica, com o objectivo de atingir a dose eficaz, para minorar os sintomas causados pela exposição subsequente ao alergénio. Numerosos estudos tem demonstrado a eficácia da IT, nos doentes com asma e rinite alérgica IgE mediadas⁽³⁻⁵⁾ enquanto que outros autores⁽⁶⁻⁸⁾ obtiveram resultados contraditórios. Uma meta-análise de estudos prospectivos duplamente cegos controlados com placebo para comparar os efeitos combinados da IT e tratamento farmacológico com os da IT específica exclusiva, em doentes com asma, revelou que 17 (71%) dos 24 estudos apoiam a eficácia da IT. Em 4 (17%) estudos foi ineficaz e os resultados foram equívocos em 3 (12%)⁽⁹⁾.

A comparação entre os diversos trabalhos efectuados é difícil, devido à variabilidade dos critérios utilizados quer na inclusão dos doentes quer na monitorização, da dose cumulativa de alergénio administrada, e da duração do tratamento. Também a adesão do doente às medidas de evicção e tratamento anti-inflamatório não é referida na maioria dos casos.

Neste estudo, verificamos globalmente que 84,8% das crianças tiveram uma diminuição ou ausência completa de sintomas brônquicos, durante a IT e em 74% delas houve uma diminuição ou ausência de sintomas nasais. Em relação às necessidades da medicação, verificou-se diminuição ou ausência em 65,2% das crianças com asma e em 56% das que tinham rinite. Estes resultados estão de acordo com Abramson e col⁽⁶⁾, que confirmaram que a IT leva a uma diminuição do score de sintomas e medicação assim como da hiperreactividade brônquica. A eficácia da IT é também influenciada pela duração do tratamento, embora esta se demonstre frequentemente no primeiro ano⁽¹⁰⁾.

O grupo de crianças que teve resposta clínica favorável, teve uma duração média de IT de 3,3 anos, o que está de acordo com os resultados obtidos por Dês Roches e col⁽¹¹⁾ que mostraram a eficácia da IT mesmo após a sua interrupção quando administrada pelo menos três anos. Durante o tratamento observaram-se 4 reacções sistémicas imediatas, traduzidas por asma e urticária, não tendo havido necessidade de internamento para o seu controlo. As vantagens clínicas devem ser sempre ponderadas face à possibilidade de reacções sistémicas graves, pelo que é imprescindível uma rigorosa monitorização do doente antes e após cada administração. Em dois doentes na sequência da reacção sistémica, a IT foi interrompida. Em metade da população a ausência de sintomas pelo menos durante um ano foi o motivo da suspensão. A duração da IT parece também influenciar o reaparecimento de sintomas, tendo Hejjaoui A e col⁽¹²⁾ encontrado 60% de recorrências quando a duração do tratamento foi inferior a 35 meses e 35 % quando superior a 35 meses. Um ano após a suspensão verificamos que 16,7% das crianças recomeçaram os sintomas. Ebner C e col⁽¹³⁾ referem que, quando aparecem recaídas a memória imunológica persiste e estes doentes podem responder bem a um novo regime de IT. Concluímos que neste estudo a maioria das crianças teve benefícios clínicos com o tratamento imunoterápico, que se traduziram por uma diminuição de sintomas e medicação necessária para o controlo da sua doença alérgica.

Bibliografia

- Pichler C, Marquardsen A, Sparholt S. Specific immunotherapy with Dp and Df results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274-83.
- Rolland M, Douglass J, O' Hehir E. Allergen immunotherapy. Current and new therapeutic strategies. *Exp Opin Investig Drugs* 2000; 9 (3): 515-27.

3. Abramson M, Puy R, Weiner J. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
4. Malling H, Weeke B. EAACI Immunotherapy position paper. *Allergy* 1993; 48 (suppl 114): 9-35.
5. Des Roches A, Paradis L, Ménardo L, Bouges S, Daurés P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitisations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 454-3.
6. Adkinson N, Eggleston A, Eney D. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
7. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 25-6.
8. Barres P. Is immunotherapy for asthma worthwhile? *N Eng J Med* 1996; 334: 531-2.
9. Ross N, Nelson S, Firegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma. A meta-analysis of prospective, randomized, double-blind placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22 (3) : 329-41.
10. Van Bever P, Stevens J. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 141-6.
11. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dp extract. V Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-4.
12. Hejjaoui A, Knani J, Dhivert H. Duration of efficacy of specific immunotherapy with a standardized mite extract after its cessation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 319-21.
13. Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy. *Allergy* 1994; 49: 38-42.