

IMUNOTERAPIA EM DOENÇAS ALÉRGICAS RESPIRATÓRIAS

Júlia Saraiva Rocha¹, Natália Rocha de Almeida¹, Cíntia Closs Oliveira¹, Brisa de Moura Pereira¹, Natália Tomich Paiva Miranda², Emanuele Gama Dutra Costa²

¹Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, juliaasaraivar@gmail.com

¹Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, natyrocha191@gmail.com.

¹Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, cintiacloss@gmail.com.

¹Graduanda em Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, thebrisamoura@gmail.com.

²Doutor em Bioquímica e Imunologia, Docente Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, ntomich@gmail.com.

²Mestre em Ciências Biológicas, Docente Centro Universitário UNIFACIG, Manhuaçu-MG, emanuelegdcosta@hotmail.com.

Resumo: A alta prevalência de doenças respiratórias gera custos financeiros e sociais. Entre elas, a asma e a rinite ocupam posição de destaque e, por isso, seu tratamento e prevenção tem grande relevância. A imunoterapia surge como uma alternativa para o tratamento dessas patologias. Foi realizada uma consulta de mídia na literatura por meio de algumas bases de dados, norteando-se por trabalhos que se relacionavam com a imunoterapia para alergias respiratórias. As alterações imunológicas provocadas pela imunoterapia baseiam-se, primordialmente, na indução de células regulatórias. No que se refere às enfermidades tratadas, a imunoterapia demonstra muita eficiência em casos de rinite alérgica e asma. Por ser um recurso terapêutico de valor elevado comparado aos fármacos, é prescrito apenas para pacientes que já passaram por todos os protocolos tradicionais de tratamento e não apresentaram melhora. Quanto às vias de administração a imunoterapia pode ser administrada pelas vias sublingual ou subcutânea. Como resultado, sugere-se que o tratamento de alergias respiratórias pela imunoterapia é de grande importância.

Palavras-chave: Imunoterapia; Alergias respiratórias; Rinite alérgica; Asma.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde.

IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES

Abstract: The high prevalence of respiratory diseases generates financial and social costs. Among them, asthma and rhinitis occupy a prominent position and, therefore, their treatment and prevention is of great relevance. Immunotherapy appears as an alternative for the treatment of these pathologies. A media consultation was carried out in the literature through some databases, guided by works related to immunotherapy for respiratory allergies. The immunological changes caused by immunotherapy are primarily based on the induction of regulatory cells. With regard to the diseases treated, immunotherapy is very effective in cases of allergic rhinitis and asthma. Because it is a therapeutic resource of high value compared to drugs, it is prescribed only for patients who have already undergone all traditional treatment protocols and have not shown improvement. Regarding the administration routes, immunotherapy can be administered by sublingual or subcutaneous routes. As a result, it is suggested that the treatment of respiratory allergies by immunotherapy is of great importance.

Keywords: Immunotherapy; Respiratory allergies; Allergic rhinitis; Asthma.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a poluição atmosférica é grande responsável pelos danos à saúde presentes nas sociedades atuais, esses são mais evidentes nos sistemas respiratório, cardiovascular e reprodutor humano. Os efeitos nocivos dos poluentes no sistema respiratório estão relacionados com a capacidade de gerarem estresse oxidativo, respostas inflamatórias ou de reduzirem a eficiência de defesa nos pulmões e vias aéreas (FERNANDES et al., 2010). A prevalência dessas doenças acaba gerando maiores custos financeiros e sociais para as sociedades (BRAGA et al., 2001).

Segundo Brasil (2010), as doenças respiratórias possuem uma posição de destaque no Brasil e entre as patologias o país ocupava a oitava posição mundial de prevalência da asma e a rinite atingia cerca de 20 a 25% da população em geral. Essas disfunções respiratórias são responsáveis por 10% do número de óbitos em crianças menores de um ano, por isso o tratamento e prevenção tem maior relevância na infância, por ser um período de maior debilidade imunológica (SIGAUD, 2003).

A asma é uma doença inflamatória gerada por repetidas reações alérgicas caracterizada pela obstrução das vias aéreas, inflamação crônica dos bronquíolos e hipertrofia do músculo liso brônquico (ABBAS et al., 2015). A rinite ou febre de feno caracteriza-se como uma inflamação da mucosa nasal gerada através de reações mediadas por alérgenos comuns que provocam sintomas típicos de congestão nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia (SOLÉ et al., 2006). A associação dessas patologias é bastante comum e por isso elas podem ser interpretadas de duas maneiras distintas: como dois distúrbios isolados e/ou como disfunções que podem ser explanadas simultaneamente por ambas atingirem o trato respiratório superior e inferior e agirem de maneiras semelhantes (BAENA-CAGNANI, 2009; IBIAPINA et al., 2006).

As doenças alérgicas são causadas pela interação de fatores genéticos e exposição à antígenos ambientais não microbianos (alérgenos). Podem ser classificadas como reações de hipersensibilidade do tipo I, por envolver respostas mediadas por anticorpos do tipo IgE e diferenciação de linfócitos do tipo Th2 (GALVÃO; CASTRO, 2005). Indivíduos atópicos são expostos a uma sequência típica de eventos: exposição à um antígeno não microbiano, ativação dos linfócitos B e T (B produtor de anticorpos IgG e T responsável pela mudança de classe de anticorpos para IgE, através da produção de citocinas), geração efetiva de IgE e ligação dessa imunoglobulina aos receptores Fc dos mastócitos. Após esses episódios, os mastócitos tornam-se sensibilizados, e no decorrer de novas exposições aos antígenos eles passam a liberar grânulos próprios e mediadores responsáveis pela inflamação e por alterações nos vasos e músculos lisos (ABBAS et al., 2015).

A imunoterapia se refere a qualquer estratégia terapêutica que utiliza componentes da resposta imunológica, como a administração de antígenos (imunoterapia ativa) ou outros produtos, por exemplo, anticorpos (imunoterapia passiva) (SILVA, 2008). A intenção das novas imunoterapias é proporcionar melhores tratamentos e opções para os pacientes, reprogramando o sistema imunológico para impedir a exacerbação das respostas maléficas e potencializar as respostas benéficas para o combate de patologias (CASALE; STOKES, 2014).

Apesar de todos os avanços na compreensão das doenças alérgicas e do desenvolvimento de terapias farmacológicas cada vez mais eficientes, até a atualidade, a imunoterapia ainda é, junto às medidas de higiene ambiental uma estratégia capaz de modificar a evolução de patologias e de induzir tolerância aos alérgenos por um longo período (SILVA, 2008; GALVÃO; CASTRO, 2005). As reações alérgicas possuem mecanismos de fase tardia que são mediados pelas citocinas inflamatórias e de fase imediata, que são realizados por mediadores químicos e lipídicos liberados pelos granulócitos, essas reações são responsáveis por alterações na musculatura lisa e nos vasos sanguíneos (ABBAS et al., 2015; PEREIRA et al., 2017;). A imunoterapia nessa situação visa a redução das respostas imunológicas de fase imediata e tardia e baseia-se na introdução subcutânea (ITSC) ou sublingual (IMSL) de antígenos alérgenos com o intuito de se obter uma modificação ou redução da resposta imunológica (PEREIRA et al., 2017). O presente trabalho tem como objetivo relatar a utilização da imunoterapia para tratamentos de doenças respiratórias.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca eletrônica de literatura por meio das bases de dados: Google Acadêmico, Literatura Latino-americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED que é um serviço da US National Library e Periódico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), norteando-se pelos trabalhos que relacionavam as doenças respiratórias aos tratamentos imunoterápicos.

Para realizar as buscas de dados nas bases citadas foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde de forma isolada ou combinada: “doenças alérgicas”, “poluição”, “alergias”, “alergias respiratórias”, “imunoterapia”, “asma”, “rinite alérgica”, “immunotherapy” e “respiratory allergy”.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados em português e inglês entre setembro/novembro de 2001 a novembro de 2019, indexadas nas bases de dados supracitadas. Como critérios de exclusão foram eliminados os artigos que não estavam disponíveis gratuitamente, que não abordavam o tema e os que se repetiram nas diferentes bases de dados.

Foram selecionados 40 artigos para a leitura e excluídos os que não diziam respeito ao propósito desse estudo, sendo a maior quantidade de exclusões referentes a utilização da imunoterapia em diversos tipos de patologias. Artigos que caracterizavam a imunoterapia em outros tipos de alergia que não abrangesse a respiratória foram eliminados. Tratou-se com enfoque a rinite e a asma, que são doenças de grande prevalência na sociedade. Após a leitura, foram selecionados 21 artigos lidos na íntegra que condiziam com o objetivo propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações imunológicas provocadas pela imunoterapia podem ser divididas em precoces, intermediárias e tardias, todas elas baseiam-se, primordialmente, na indução de células regulatórias (PEREIRA et al., 2017). As reações precoces incluem a dessensibilização de mastócitos e basófilos e a constante ativação de células apresentadoras de antígenos (APC's) regulatórias (DCr) que induzem a proliferação de células T regulatórias. Já nas alterações intermediárias, ocorre um dos eventos mais importantes, a modificação da proporção das células T, aumentando drasticamente a quantidade de linfócitos T regulatórios (Treg), que são responsáveis pela ativação de linfócitos B regulatórios e pela produção de citocinas inibitórias IL-10 e TGF- β (Tabela 1), essas geram ações importantes para a tolerância imunológica contra alérgenos. Por fim, as modificações na fase tardia caracterizam-se pelas respostas dos linfócitos B regulatórios que produzem anticorpos inibidores do tipo IgG4, responsáveis por competir com o IgE pelos sítios de ligação com o antígeno, evitando assim a resposta alérgica característica (PEREIRA et al., 2017). Os principais mecanismos imunológicos presentes na imunoterapia alérgeno-específica estão resumidos na Figura 1.

Em um estudo relatou-se novamente a importância das células regulatórias para a produção de citocinas inibitórias e seus efeitos secundários que levam o aumento de anticorpos IgG e a diminuição de anticorpos do tipo IgE e a conversão de uma resposta do tipo Th2 para Th1 (SILVA, 2008). Outra pesquisa, inovou ao relatar que os linfócitos T regulatórios realizavam o controle da homeostasia do sistema imunológico, já que eles gerenciam a ativação e inativação desse sistema e promovem o silenciamento e/ou redução das respostas alérgicas específicas (ROSA, 2017).

Tabela 1- Principais ações de IL-10 e TGF- β .

Tipo celular	IL-10	TGF- β
Células Dendríticas Imaturas	Inibe maturação Reduz MHC classe II Reduz coestimulação	Inibe maturação e apresentação de antígenos
Células T	Reduz subtipos efetores	Inibe Th1 e Th2 Promove Treg
Células B	Aumenta sobrevivência Aumenta IgG4 Diminui IgE	Inibe proliferação
Treg CD25+FOXP3+	Efeito indireto na formação	Aumenta FOXP3+
Tr1 produtora de IL-10	Induz Tr1	Síntese de IL-10
Células inflamatórias	Inibe citocinas pró-inflamatórias e apresentação de antígeno pelos macrófagos Inibe sobrevivência e ativação de granulócitos	Inibe citocinas pró-inflamatórias e apresentação de antígeno pelos macrófagos

Adaptado de: PEREIRA et al., (2017).

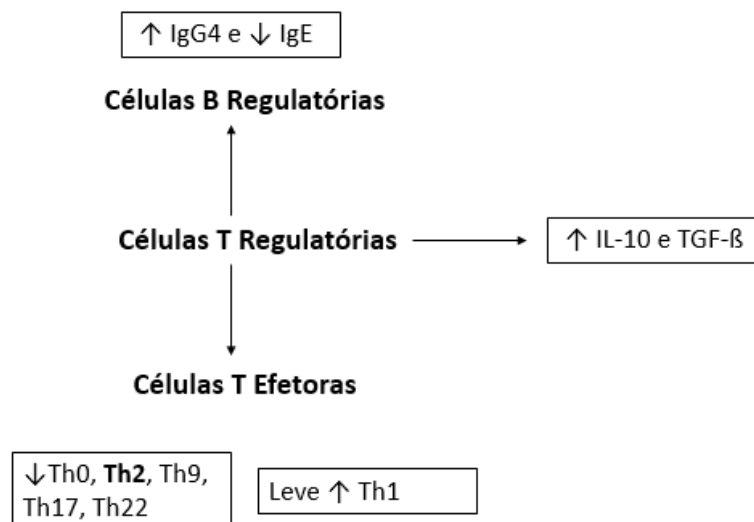


Figura 1- Principais funções das células T regulatórias na imunoterapia (Fonte: PEREIRA et al., 2017).

No que se refere as enfermidades tratadas, a imunoterapia demonstra muito eficiência em casos de rinite alérgica e asma (SILVA, 2008). Sabe-se que essas doenças respiratórias geram um grande custo com medicamentos para a população no geral. Além disso, muitos pacientes não demonstram melhora com uso de fármacos e terapias prescritos pelos médicos. Dessa forma, houve a necessidade do desenvolvimento de um tratamento mais eficaz para tais doenças. Com isso, criou-se a Imunoterapia com Alérgenos (AIT), modalidade de tratamento baseada na exposição controlada do paciente à antígenos alergênicos de forma a obter, em um determinado período de tempo, a tolerância imunológica. (BOUSQUET et al., 2019).

A importância da AIT para o tratamento da asma, rinite, conjuntivite, alergia a veneno, a látex, a determinados alimentos e eczema atópico com sensibilização a aeroalérgenos foi muito mencionada em alguns estudos. Apesar da possibilidade de tratamento de todas essas patologias, o artigo evidencia a importância da imunoterapia específica para o tratamento de rinite e asma, tanto para redução dos sintomas quanto para o bloqueio do aparecimento de novas sensibilizações por alérgenos causadores desses distúrbios (NUNES et al., 2011)

Atualmente, existem alguns fatores que tornam AIT específica, estes estão ligados principalmente a capacidade de obter extratos alergênicos cada vez mais purificados, isso permite uma quantificação mais acertada de doses ótimas para a aplicação da terapia antigênica (SILVA, 2008). Por ser um recurso terapêutico de valor elevado comparado aos fármacos, a AIT é prescrita apenas para pacientes que já passaram por todos os protocolos tradicionais de tratamento e não apresentaram melhora (BOUSQUET et al., 2019). Na Figura 2 estão demonstrados os procedimentos a serem seguidos para direcionamento de pacientes indicados para esse tipo de tratamento. Ainda, vários fatores determinam a sua eficácia e o tipo de resposta imunológica, como as características genéticas do indivíduo, o tipo de alérgeno empregado, o esquema de doses, o uso de adjuvantes, a duração do tratamento, o órgão alvo envolvido na doença respiratória, a adesão dos pacientes e a via de administração (SILVA, 2008).

A necessidade de se obter um diagnóstico preciso acerca das alergias respiratórias antes da instituição da imunoterapia foi demonstrada por alguns estudos. Os possíveis pacientes dessa terapêutica devem ser cuidadosamente examinados, por meio de uma anamnese detalhada, para o descarte de problemas que possam interferir no tratamento. O conhecimento da fisiopatologia da doença, o diagnóstico preciso e a intensidade dos sintomas são determinantes da qualidade da AIT (GALVÃO; CASTRO, 2005).

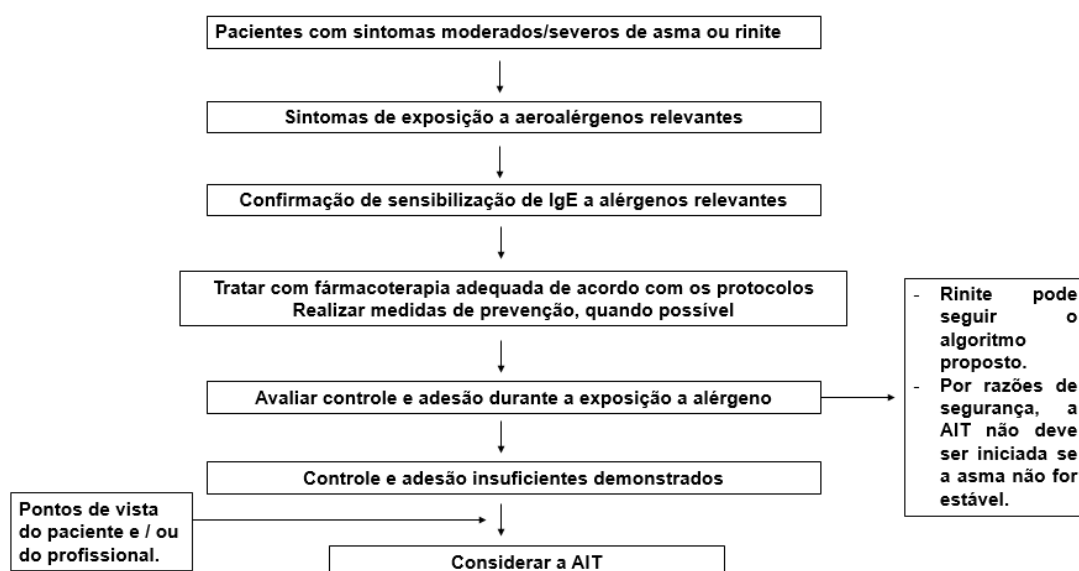


Figura 2- Identificação de pacientes indicados para a AIT (Adaptado de: BOUSQUET et al., 2008; WHEATLEY et al., 2019.Tradução livre).

Em geral, os níveis de dor e de receio associados à injeção na imunoterapia subcutânea (ITSC) são relativamente baixos, assim como a frequência de reações adversas reportadas pelos doentes (SANTOS et al., 2010). Segundo esses, a maior parte das reações adversas ocorre nas primeiras 2 horas. De uma forma geral, a ITSC é percebida pelos pacientes como eficaz, associando-se a melhoria clínica, a diminuição do consumo de fármacos e é relatada como uma terapêutica segura e pouco incômoda. Além disso, a maioria dos doentes sob ITSC acha que esta forma é mais fácil de não esquecer e não prefere a imunoterapia sublingual (ITSL) (SANTOS et al., 2010).

A ITSL vem demonstrando grande crescimento, principalmente, na utilização no tratamento de asma e rinite. A eficácia da ITSL tem variado entre 20% e 50% na redução dos sintomas, semelhante ITSC (CANONICA et al., 2003). Portanto, o principal problema relatado no uso desse novo método vem sendo a adesão dos pacientes e a suspensão do tratamento, isso porque há necessidade diária de administração, o que torna o recurso terapêutico exaustivo para alguns, além disso, o fato de a ITSL não induzir uma melhora imediata faz com que os doentes fiquem incrédulos acerca de seus resultados (FALCÃO, 2005).

Os principais pontos quanto a utilização da ITSL e ITSC foram ponderados no artigo. Em seus estudos, notou-se a relevância da ITSL por essa apresentar menos riscos colaterais e maior facilidade na aplicação, entretanto a ITSC ainda é preferível pois ela obtém efeitos clínicos mais rápidos e duradouros, além de ser um tratamento mais barato e com menor índice de abandono (SILVA, 2008). Os principais pontos dessas vias de administração estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Comparativo entre a ITSC e ITSL.

Fatores analisados	ITSL*	ITSC**
Eficácia	Semelhante	Semelhante
Adesão	Menor	Maior
Suspensão do tratamento	Maior	Menor
Custo	Maior	Menor
Aplicação	Diária	Mensal (normalmente)

*Imunoterapia Subcutânea **Imunoterapia Sublingual

Fonte: SILVA, (2008).

A imunoterapia apresenta grandes vantagens a longo prazo, já que a manutenção da eficácia clínica é garantida a maioria dos pacientes mesmo após o término do tratamento, além disso ela previne possíveis novas sensibilizações. A remissão prolongada desses sintomas possibilita o

aumento da qualidade de vida dos indivíduos tratados por essa terapêutica e, por reduzir e/ou eliminar a utilização de fármacos, torna o custo total do tratamento menor (ROSA, 2017).

A adesão do paciente ao tratamento é um ponto muito importante e merece certo cuidado pois é um grande indicativo para o sucesso ou fracasso da terapia, essa variável relaciona-se com alguns fatores: a compreensão do indivíduo sobre a doença e sobre a ação da imunoterapia, a tolerância a dor nas injeções subcutâneas, a facilidade de acesso a locais de aplicação e a condição financeira do paciente para arcar com o esquema de doses (SILVA, 2008; ROSA, 2017). Outra desvantagem citada é o fato de esse método curativo não ser recomendado para pacientes que possuem exacerbações das patologias, principalmente na asma (COHON et al., 2011).

CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como intuito reunir as principais ideias acerca da imunoterapia alérgeno-específica, tendo em vista a relevância desse tratamento para pacientes atópicos e a grande prevalência de alergias respiratórias no Brasil.

As doenças alérgicas são reações de hipersensibilidade do tipo I, que se caracterizam pela produção exacerbada de IgE e pela resposta do tipo Th2. Atualmente, essas patologias vêm sendo tratadas por meio da imunoterapia. Apesar de claros os benefícios proporcionados por essa terapêutica, os pacientes devem ser pré-selecionados para tal. As alergias respiratórias mais tratadas pela imunoterapia são a asma e rinite. Quanto as vias de administração, a imunoterapia pode ser administrada pelas vias sublingual ou subcutânea, sendo essa última a mais utilizada tanto pela maior adesão dos pacientes quanto pelo menor custo.

As alterações imunológicas geradas por esse tratamento baseiam-se principalmente na indução da proliferação de células T regulatórias, que produzem citocinas inibitórias IL-10 e TGF- β e induzem a ativação de linfócitos B. Essas alterações, em geral, levam o aumento da produção de IgG e a diminuição de IgE e instituem o deslocamento da resposta do tipo Th2 para Th1.

O tratamento de alergias respiratórias pela imunoterapia é de grande importância, por demonstrar ter grandes vantagens e pequenos malefícios e contraindicações. Nesse sentido, estudos complementares acerca dessa terapêutica são de grande valia para que ela se torne cada vez mais aprimorada e tenha possibilidade de ser expandida para patologias respiratórias mais graves.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015

BAENA- CAGNANI, C.E.; SOLÉ, D.; DÍAZ, S.N. et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. **Rev Alerg Mex** 2009; 56:56-63.

BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N.; CRUZ, A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). **Allergy**. 2008;63(Suppl 86):8-160.

BOUSQUET, J.; PFAAR, O.; TOGIAS, A. et al. ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. **Allergy**. 2019;74:2087–2102.

BRAGA, A.; BÖHM, G.M.; PEREIRA, L.A.A. et al. Poluição atmosférica e saúde humana. **Rev USP**, São Paulo, n.51, p. 58-71, setembro/novembro 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. Doenças Respiratórias Crônicas - 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf > Acesso em: 25 de outubro de 2019.

CANONICA, W.; PASSALACQUA, G. Noninjection routes for immuno- therapy. **J Allergy Clin Immunol** 2003; 111: 437-49.

CASALE, T.B.; STOKES, J.R. Immunotherapy: What lies beyond. **j Allergy clin Immunol**. volume 133, number 3, march 2014.

COHON, A.; PORTO NETO, A.C.; GALVÃO, C. et al. Imunoterapia Alérgeno-Específica. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia / Sociedade Brasileira de Pediatria. Julho de 2011.

FALCÃO, H.; CUNHA, L. Imunoterapia sublingual: Problemas de adesão e segurança. **Rev Port Imunoalergologia** 2005; 13 (3): 251 – 257.

FERNANDES, J.S.; CARVALHO, A.M.; CAMPOS, J.F. et al. Poluição atmosférica e efeitos respiratórios, cardiovasculares e reprodutivos na saúde humana. **Rev Med Minas Gerais** 2010; 20(1): 92-101.

GALVÃO, C.E.S.; CASTRO, F.F.M. As alergias respiratórias. **Rev Med** (São Paulo). 2005 jan.-mar.;84(1):18- 24.

IBIAPINA, C.C.; SARINHO, E.S.C.; FILHO, A.A.S.C. et al. Rinite, sinusite e asma: indissociáveis? **J Bras Pneumol**. 2006;32(4):357-66.

NUNES, C.; PEDRO, E.; SANTOS, A.S. et al. Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. **Rev Port Imunoalergologia** 2011; 19 (4): 199-213.

PEREIRA, V.A.R.; AUN, W.C.T.; MELLO, J.F. Mecanismos da imunoterapia alérgeno-específica. **Arq Asma Alerg Imunol** – Vol. 1. N° 3, 2017.

ROSA, T.J. Imunoterapia específica para o tratamento de alergias respiratórias: uma revisão sobre seu uso. **Rev Brasileira de Análises Clínicas RBAC**. 2017; 49(4):344-50.

SANTOS, M.A.S.; VIEGAS, L.; FERREIRA, M.B. et al. Imunoterapia específica subcutânea: a percepção dos doentes. **Rev Port Imunoalergologia** 2010; 18 (6):539-560.

SIGAUD, C.H.S. Concepções e práticas maternas relacionadas à criança com pneumonia: estudo realizado no município de São Paulo [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2003.

SILVA, E.C.F. Imunoterapia Específica em Alergia Respiratória. **Rev do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ. Ano 7, Julho / Dezembro de 2008.

SOLÉ, D.; DE MELLO JR., J.F.; ROSÁRIO FILHO, N. II Consenso Brasileiro sobre Rinites. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** (São Paulo). 2006; 29(1):29-59.

WHEATLEY, L.; WOOD, R.; NADEAU, K. et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. **J Allergy Clin Immunol**. 2019.