

IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EM CRIANÇAS ALÉRGICAS

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC CHILDREN

Nelson Augusto Rosário Filho¹, Cristine S. Rosário²

Jornal Paranaense de Pediatria – Vol 10 – Suplemento Especial – Temas de alergia em Pediatria – 2009 – p. 42-43

A imunoterapia subcutânea específica convencional (administração subcutânea de um extrato de um alérgeno em um regime dosado) é um tratamento eficaz para distúrbios alérgicos respiratórios mediados por IgE. Esse eficiente tipo de imunoterapia tem sido associado com um aumento em IgG4 anticorpos alérgeno-específicos. Além disso, a indução de tolerância de células T periféricas desempenha um papel crucial na imunoterapia subcutânea específica convencional (specific subcutaneous immunotherapy – SCIT) e diminuição da produção de citocinas e resposta proliferativa de células mononucleares do sangue periférico estimuladas por alérgeno, caracterizando um desvio na resposta imunológica.

Porém, a SCIT tem algumas limitações, pois a eficácia é geralmente parcial e os pacientes precisam usar outros medicamentos para o alívio dos sintomas. Além disso, há o risco de anafilaxia e o paciente precisa ficar pelo menos 30 minutos no consultório médico após a aplicação da injeção.

Imunoterapia sublingual (Sublingual immunotherapy – SLIT) é uma alternativa efetiva, segura e conveniente à SCIT. Se um alérgeno é administrado em altas doses por via sublingual, uma pequena parte é absorvida pela mucosa oral e transportada por células dendríticas locais.

Essas células transportam os alérgenos aos linfonodos regionais, onde podem interagir com linfócitos antígeno específicos. Células mononucleares do sangue periférico estimuladas por alérgeno em pacientes submetidos à SLIT produziram níveis elevados de IL-10 e IFN- γ indicaram que desvio imunológico e a indução de células Treg podem também representar mecanismos imunológicos da SLIT. Porém, os mecanismos imunológicos precisos que participam da SLIT eficiente ainda precisam ser elucidados¹.

Imunoterapia alérgeno-específica é um tratamento altamente eficiente em pacientes com doenças mediadas por IgE, asma, rinoconjuntivite, reações sistêmicas a veneno de insetos e, provavelmente, dermatite atópica e alergia alimentar.

Os pacientes devem ter sensibilização mediada por IgE a um alérgeno demonstrada por testes cutâneos ou anticorpos IgE séricos e uma relação entre sintomas e exposição a um alérgeno ao qual o paciente é sensível. A presença de anticorpo IgE não significa sensibilização clínica. Muitos pacientes podem ter anticorpos IgE (um teste cutâneo positivo ou IgE sérico específico > 0,35hU/L) sem apresentar sintomas.

Imunomodulação por administração de doses cada vez maiores de alérgenos específicos confere proteção contra sintomas alérgicos durante a exposição natural ao alérgeno, mas somente se o alérgeno for clinicamente relevante.

A seleção de pacientes é importante e a eficácia deve ser sempre comparada ao risco de efeitos colaterais. A necessidade de iniciar imunoterapia depende do nível a que os sintomas podem ser reduzidos com a medicação, da quantidade e tipo de medicação necessária para controlar os sintomas e se é possível evitar efetivamente a exposição ao alérgeno. Portanto, é essencial considerar imunoterapia de acordo com a sensibilização ao alérgeno e não por uma determinada manifestação da doença². Asma sem sensibilização alérgica, por exemplo, não é indicação para imunoterapia.

Apesar de a maioria dos alérgicos serem polissensibilizados, pacientes monossensibilizados ou pacientes sensibilizados concomitantemente a alérgenos sem reação cruzada são ideais para um estudo com vacinas contra um único alérgeno.

Pacientes monossensibilizados têm maior probabilidade de demonstrar os efeitos da imunoterapia alérgeno-específica.

Os critérios de inclusão devem ser definidos em relação à idade, gênero, doença, gravidade da doença, comorbidades e resultado de imunoterapia prévia. O uso concomitante de medicações, outras doenças e certas atividades diárias são exemplos de critérios de exclusão³.

Não há limite maior ou menor de idade para imunoterapia com alérgenos. A imunoterapia sublingual (Sublingual immunotherapy – SLIT) pode ser um tratamento seguro e eficaz para todas as idades, considerando que um mecanismo atópico esteja envolvido na patogênese da doença, apesar de a eficácia em crianças menores de 5 anos de idade não estar bem documentada. Uma meta-análise mostrou que a SLIT é eficaz em crianças entre 3 e 18 anos de idade com rinite alérgica⁴.

Para avaliar a eficácia clínica da imunoterapia sublingual em alergia respiratória em crianças, foram selecionados oito estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo. Cinco estudos foram realizados com ácaros domésticos, um com pólen de Parietaria, um com pólen de oliveira e um com pólen de gramíneas. SLIT pode ter moderada eficácia clínica em crianças com pelo menos 4 anos de idade, monossensibilizadas aos ácaros e apresentando asma leve a moderada persistente⁵.

Crianças com asma ou rinite persistente, com idade entre 1 ano e 11 meses e 3 anos e 10 meses, foram tratadas com um alérgico monomérico. A duração foi de 22,3 meses e 30/36 crianças melhoraram muito ou moderadamente. SLIT foi segura nessas crianças⁶.

Uma meta-análise de ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo avaliou a eficácia da SLIT para asma alérgica em crianças. Nove estudos avaliaram 441 sujeitos que concluíram o tratamento e receberam acompanhamento clínico. SLIT com extratos padronizados (principalmente de ácaros) reduz tanto o escore de sintomas quanto o uso de medicação em crianças com asma alérgica quando comparada ao placebo⁷.

Apesar de a eficácia da imunoterapia ter sido demonstrada para o tratamento da asma alérgica, o risco de reações sistêmicas em pacientes com asma grave tem sido considerado uma contra-indicação relativa à SLIT. Um estudo de segurança e monitoramento póscomercialização com cento e vinte e seis crianças de 3 a 5 anos de idade (73% asmáticos) demonstrou a segurança da SLIT, prescrita principalmente para alergia a ácaros⁸.

Atualmente, a imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento para RA que pode potencialmente modificar a doença, bem como evitar sua progressão para asma⁹. A SLIT pode prevenir o desenvolvimento de novas sensibilizações e reduzir o risco de eventual desenvolvimento de asma em alguns pacientes. Assim como para a asma, SLIT deve ser considerada se: 1) os sintomas são graves ou persistentes; 2) as medicações causam efeitos colaterais intoleráveis; 3) os pacientes ou pais não aceitam usar corticosteróides intranasais; 4) como tratamento comum para rinite e asma, uma associação freqüente. Considerar imunoterapia alérgeno-específica somente se há evidências claras da relação entre sintomas e exposição ao alérgeno ao qual o paciente reage¹⁰⁻¹². Além disso, os benefícios clínicos da SLIT persistem por até 5 anos após o fim do tratamento¹³. O otimismo com SLIT é maior nos últimos 3 anos pois as evidências estão mais fortes. Há uma relação clara de resposta ao incremento de doses, doses diárias são mais eficazes e pelo menos um ano contínuo traz melhores resultados¹⁴.

SLIT com um extrato de ácaro padronizado pode ser considerado efetivo em crianças com dermatite atópica de leve a moderada, no entanto, o benefício nos casos graves não foi comprovado. Crianças com idade entre 5 e 16 anos com dermatite atópica (Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD] > 7) e sensibilizadas a ácaro (média do IgE específico para ácaro: 10.6 kU/L) receberam SLIT por 18 meses¹⁵.

Resumo

SLIT é indicada para o tratamento de diferentes doenças alérgicas, seguindo critérios gerais de seleção de pacientes: doença leve a moderada mediada por IgE, alérgenos clinicamente relevantes, todas as opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas tenham sido esgotadas, efeitos colaterais inevitáveis das medicações, lembrando que a evidência de eficácia é favorável em indivíduos monossensibilizados. A idade não é um fator limitante, mas a segurança e eficácia foram documentadas em crianças maiores de dois anos de idade.

Não há diretrizes precisas indicando o uso de imunoterapia sublingual, o que reflete a falta de um consenso internacional que discuta o papel dessa forma de tratamento¹⁶.

Referências Bibliográficas

1. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:707-13.
2. Bousquet J, Lockey R., Malling H-J Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
3. Cox LS, Linnemamm DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
3. Canonica WG, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling H-J, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce the general validity of the results. *Allergy* 2007; 62: 317-324.
4. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-148.
5. Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature *Arch Dis Child* 2004;89:620-624.
6. Agostini F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005;60:133.
7. Penagos M, Passalacqua G; Compalati E; Baena-Cagnani CE, Socorro O, Pedroza A, Canonica GW. Metaanalysis of the Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Allergic Asthma in Pediatric Patients, 3 to 18 Years of Age. *Chest* 2008; 133:599-609.
8. DiRienzo V, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, Passalacqua G. Post-marketing survey of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-4.
9. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-166.
10. Wallace D, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:s1-s84.
11. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001936.

12. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal. dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 1338-45.
13. Passalacqua G, Durham SR in cooperation with the Global Allergy and Asthma European Network. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 881-91.
14. Larenas-Linemann DL Sublingual immunotherapy in children: more optimism today. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:399-400.
15. Pajno G, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized double blind placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
16. Frew AJ. Sublingual Immunotherapy. *N Engl J Med* 2008;358:2259-64.

1. Professor Titular de Pediatria - UFPR, Coordenador do Curso de Especialização em Alergia Pediátrica - UFPR, Diretor Científico da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

2. Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Positivo, UNICENP.

NARF: Rua General Carneiro, 181 80060-900 Curitiba-PR e-mail: nelson.rosario@ufpr.br Fone: (41) 3360-7938