

Imunoterapia na Asma

João Negreiros Tebyriçá (1)
Cláudia Nahuis Tebyriçá (2)

RESUMO

Os autores fazem uma revisão atualizada sobre a imunoterapia específica com alérgenos no tratamento da asma brônquica. Apresentam uma revisão da literatura quanto aos estudos de eficácia da imunoterapia na asma alérgica sazonal e perene. A asma brônquica é apresentada como uma doença inflamatória caracterizada por um infiltrado celular eosinofílico regulado por citocinas secretadas por células CD4 do tipo TH2. Avaliam os recentes trabalhos que demonstram uma atividade da imunoterapia sobre as reações alérgicas mediadas pela IgE induzindo um desvio da resposta imunológica CD4 do tipo TH2, com secreção de interleucina (IL)-4 e IL-5, para um padrão TH1, com secreção de interferon-gama. Discutem, finalmente, as indicações clínicas da imunoterapia na asma baseadas nos recentes consensos, bem como seus efeitos colaterais e riscos, apresentando as condutas recomendadas nestas situações. Em conclusão, a imunoterapia específica com alérgenos está indicada em pacientes selecionados com asma brônquica sendo uma opção terapêutica capaz de afetar o curso natural da doença.

ABSTRACT

The authors make a current review about allergen specific immunotherapy in the management of bronchial asthma. They present a literature review on the clinical efficacy of immunotherapy on seasonal and perennial asthma. Bronchial asthma is presented as a chronic inflammatory disease characterized by an eosinophilic cellular infiltrate regulated by cytokines secreted by CD4 Tcells of the TH2 sub-type. Recent reports demonstrate an effect of immunotherapy on IgE mediated allergic reactions inducing a shifting of the immunological response from a TH2-type with interleukin (IL)-4 and IL-5 secretion to a TH 1-type with interferon-gamma secretion. Finally, clinical indications of immunotherapy on bronchial asthma are discussed based on recent guidelines and their risks and collateral effects are analyzed. In conclusion, allergen specific immunotherapy is indicated in selected patients with bronchial asthma being a therapeutical tool that would affect the natural course of the disease.

Palavras-chaves: asma brônquica; imunoterapia.

Key-words: Asthma; Immunotherapy.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 17-23

INTRODUÇÃO

Em recente debate durante o IV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro tivemos a oportunidade ímpar de participar de um debate, mantido em alto nível científico, sobre o tema apaixonante e controverso de qual seja o papel

atual da imunoterapia específica com alérgenos no manuseio da asma brônquica.

Visando contribuir para uma discussão mais aprofundada sobre este tema é que nos propusemos a fazer a seguinte revisão. Mais do que uma posição pessoal, procuraremos abordar o problema à

1- Prof. Livre-docente em Alergia e Imunologia da UNI-RIO. Prof. Adjunto do Curso de Alergia e Imunologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Prof. Associado do Curso de Alergia e Imunologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

2- Prof. Assistente do Curso de Alergia e Imunologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

Endereço para correspondência: Rua Visconde de Pirajá, 595 sala 1304 Ipanema - 22410-003 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
Artigo recebido para publicação no dia 17/02/1998 e aceito no dia 04/03/1998, após revisão.

luz dos recentes trabalhos científicos publicados na tentativa de facilitar a discussão sobre os diferentes tópicos de modo que se possam obter algumas conclusões.

Na verdade, se analisarmos historicamente, a controvérsia sobre o uso de vacinas para o tratamento das doenças alérgicas tem-se atenuado ao longo do tempo, à medida que o empirismo inicial foi sendo substituído pelas evidências estatísticas obtidas por estudos duplo-cego com grupos controle e que se tem aprofundado o conhecimento sobre os mecanismos imunológicos subjacentes às reações de hipersensibilidade.

A controvérsia maior, atualmente, reside na questão de qual seria o papel da imunoterapia específica no tratamento das alergias respiratórias, mais particularmente da asma brônquica, em vista do arsenal terapêutico que se dispõe, e, se definida esta utilidade, que tipo de pacientes seriam elegíveis para esta modalidade de tratamento.

Discutiremos, no presente trabalho, os diversos estudos clínicos publicados sobre a eficácia da imunoterapia na asma, bem como procuraremos fazer uma síntese atualizada sobre as alterações imunológicas que ocorrem com a imunoterapia e que poderiam estar relacionadas com a sua ação terapêutica.

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA

A Imunoterapia com alérgenos pode ser definida como a administração repetida de um alérgeno específico a um paciente com uma condição clínica mediada por IgE com o objetivo de proteger contra os sintomas alérgicos e as reações inflamatórias associadas à exposição natural a estes alérgenos (1).

Embora o tratamento com vacinas tenha sido introduzido em 1911 (2), os estudos controlados para avaliar a eficácia da imunoterapia com alérgenos só começaram a ser desenvolvidos quase cinco décadas após a sua introdução. O primeiro estudo duplo-cego controlado foi publicado por Bruun (3), em 1949, que tratou 100 pacientes asmáticos com extrato de poeira domiciliar ou placebo pelo período de dois anos e observou uma resposta clínica positiva no grupo tratado. Em 1954, Frankland e Augustin demonstraram a diferença de resultados clínicos da imunoterapia com pólen de gramíneas em pacientes adultos e pediátricos portadores de rinite e asma sazonal (4).

Desde então, diversos trabalhos foram publicados com o objetivo de verificar a eficácia da imunoterapia específica nas diferentes situações clínicas. Um painel conjunto de especialistas da Academia Americana e do Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia reuniu-se recentemente para desenvolver normas de orientação prática para imunoterapia e concluiu que os estudos controlados já publicados demonstravam que a imunoterapia com alérgenos pode ser considerada efetiva em pacientes portadores de rinite ou conjuntivite alérgicas, asma alérgica e nos casos de hipersensibilidade imediata a picada de insetos (1).

Apesar da recomendação dos especialistas americanos ser uma conclusão de peso científico e baseada em extensas revisões da literatura (5-8), o estudo da eficácia da imunoterapia na asma alérgica, devido às suas particularidades, merece uma consideração mais detalhada. Entre as diversas dificuldades encontradas na realização destes ensaios clínicos, destacamos o seguinte:

A asma alérgica tem um curso clínico variável e seu diagnóstico definitivo nem sempre é fácil: múltiplos fatores além de alergia podem afetar o paciente asmático e confundir os resultados dos estudos: a maioria dos ensaios de imunoterapia utiliza apenas um alérgeno enquanto muitos asmáticos são polissensibilizados a vários alérgenos; é difícil recrutar pacientes com asma de similar gravidade e o mesmo perfil de sensibilidade para um grupo controle adequado; o problema da padronização de extratos ainda não é uma questão totalmente resolvida, embora atualmente já se obtenha uma razoável uniformidade de potência entre os diversos lotes produzidos; e, finalmente, só recentemente surgiram estudos controlados cujos resultados se basearam no índice de escore sintomático, em medidas objetivas de função pulmonar e na necessidade do uso de medicações de resgate e/ou visitas a unidades de emergência.

Assim, um estudo clínico apropriado sobre imunoterapia na asma deve levar em consideração estas dificuldades e selecionar um grupo de pacientes com asma de igual gravidade e similar perfil de sensibilidade; distribuir os indivíduos de modo duplo-cego randomizado entre grupo com tratamento ativo e grupo placebo; utilizar extratos padronizados que possam ser comparados com outros estudos e em dose suficiente para se obter um efeito imunológico; utilizar parâmetros clínicos e laboratoriais que incluam

índices de resposta clínica e imunológica sensíveis e objetivos; e, finalmente, fazer uma competente análise estatística dos dados.

Lockey e Fox (6) apresentaram uma revisão de 51 estudos sobre imunoterapia na asma, a que obedeceram aos critérios acima mencionados. Destes, 42 demonstraram significativa melhora clínica da asma com o uso de vacinas específicas, enquanto em nove não houve diferença estatística entre o grupo que recebeu medicação ativa e o grupo controle. Vinte e três demonstraram uma significativa diminuição na reatividade brônquica específica ao antígeno através de testes de broncoprovocação, enquanto que, nos ensaios em que houve medida de parâmetros imunológicos, 16 demonstraram um aumento de IgG específica para o antígeno.

A eficácia clínica da imunoterapia na asma foi reexaminada por Abramson e col. (9) num recente estudo. Eles pesquisaram, via MEDLINE, a literatura sobre imunoterapia publicada no período de 1966 e 1990 e encontraram 20 estudos duplo-cego placebo-controlados com imunoterapia específica que foram considerados cientificamente adequados. Através de uma meta-análise destas 20 publicações em conjunto, empregando métodos estritamente estatísticos, os autores confirmaram um efeito benéfico da imunoterapia na asma em relação ao placebo quanto ao escore sintomático, quanto à diminuição do uso de medicamentos e na reatividade brônquica (9). Entretanto, a melhora na função respiratória foi apenas discreta.

No Brasil, diversos estudos têm documentado a importância dos ácaros da poeira domiciliar como o principal aero-alérgeno causador de asma e rinite alérgicas em nosso meio (10,11). Daí, a importância para nós da avaliação, em particular, de estudos de imunoterapia com extratos de ácaros. As espécies de ácaros mais importantes no Brasil são o *Dermatophagoides pteronissimus* (Dp) e *Blomia thropicalis* (11). Esta última, só recentemente tem sido estudada e, devido à ausência de extratos padronizados desta espécie de ácaro, somente temos trabalhos publicados que avaliam a eficácia da imunoterapia na asma utilizando extratos de Dp.

Warner e col.(12) estudaram crianças asmáticas, entre 5-14 anos, sensíveis ao Dp. Após 1-2 anos de imunoterapia com ácaros ou placebo, observaram melhora clínica medida por escore sintomático no grupo que recebeu tratamento ativo em relação ao grupo controle. A função pulmonar melhorou igualmente nos dois grupos. Entretanto, o mais

importante achado destes pesquisadores foi que, após a imunoterapia, houve redução e até mesmo abolição total da reação de fase tardia no teste de provocação brônquica com o antígeno em 10 das 22 crianças tratadas, contra apenas em uma das 24 crianças do grupo placebo.

Bonifazi e Biló, numa revisão mais recente (7), avaliaram 12 trabalhos da literatura sobre imunoterapia com extratos de ácaros em pacientes asmáticos. Destes, sete demonstraram uma redução significativa dos sintomas e do uso de medicamentos com a imunoterapia, quatro não mostraram resultados significantes entre os dois grupos e um só avaliou alterações imunológicas.

Bousquet e col.(13) procuraram identificar entre asmáticos sensíveis ao Dp qual o grupo de pacientes que melhor respondia à imunoterapia específica. Observaram 258 pacientes num estudo controlado pelo período de um ano. Cento e cinquenta e oito pacientes receberam injeções de alérgenos e os outros cem formaram o grupo controle. As crianças asmáticas tiveram melhor resultado do que os adultos e aqueles que tinham intolerância a aspirina e/ou sinusite crônica não melhoraram com a vacina. Além disso, os pacientes que apresentavam evidências de alterações irreversíveis nas vias aéreas, ou seja, Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEF 1) <70% do normal após terapia farmacológica adequada, não se beneficiaram com a imunoterapia.

Num trabalho recente que causou muita polêmica, inclusive na imprensa leiga, Adkinson e col. (14) estudaram um grupo de 200 crianças alérgicas, com múltipla sensibilização e com asma grave a moderada. Todas as crianças requeriam medicação diária para controle sintomático e foram colocadas num rigoroso período de estabilização dos sintomas que durou de 7 a 18 meses conforme cada caso. Então foi iniciada imunoterapia num grupo e placebo em outro. Ao final de mais 18 meses de tratamento, não foi observado um efeito adicional da imunoterapia sobre o tratamento medicamentoso, que incluía corticóides orais e inalados, associado a um rigoroso controle ambiental.

Estes dados, vistos em conjunto, nos levam a concluir que a imunoterapia é certamente benéfica num determinado grupo de pacientes asmáticos, enquanto que em outros o benefício é pouco ou até nenhum. O mais importante será selecionar adequadamente o tipo de paciente que se beneficiará com este tratamento e em que fase da doença

asmática este tipo de terapia estaria mais indicado. Além disso, seria muito útil avaliar se a imunoterapia seria capaz de promover alguma alteração na imunopatologia da asma alérgica que resultasse em benefício consistente para o paciente.

IMUNOPATOGENIA DA ASMA

Apesar da eosinofilia no sangue e no escarro ser uma característica dos pacientes asmáticos conhecida há muito tempo, somente nas duas últimas décadas o conceito de asma como doença inflamatória crônica recebeu um reconhecimento universal. Esta inflamação é muito específica e diferente daquela encontrada em outras doenças pulmonares inflamatórias, como a sarcoidose ou as pneumonites de hipersensibilidade. Reed em 1986 resumiu a patologia característica da asma definindo-a como uma bronquite crônica eosinofílica descamativa (15).

Este infiltrado eosinofílico é comum a todo indivíduo com asma, seja de causa alérgica ou intrínseca, e exerce um papel central na inflamação crônica observada nestes pacientes (16). Os eosinófilos estão presentes no epitélio brônquico não só nos casos de asma grave, mas também podem ser evidenciados por biópsia brônquica na asma leve assintomática. Eles possuem grânulos que contêm proteínas, tais como a proteína básica principal e a peroxidase, que são tóxicas para o epitélio respiratório (16).

O recrutamento dos eosinófilos para as vias aéreas, e sua ativação, é controlado pelas citocinas, principalmente pelo fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), pela interleucina (IL) -3 e IL-5 (17).

Estudos em lavado broncoalveolar e de biópsia brônquica demonstraram que há uma relação entre o número de linfócitos T CD4 ativados e o número de eosinófilos e que ambos se correlacionam com a gravidade da doença (18). Estes linfócitos CD4 são predominantemente do subtipo TH2 caracterizados pela secreção das citocinas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e GM-CSF (18). A IL-4 estimula o crescimento de linfócitos B, induzindo a secreção de IgE e IgG4, e também tem a capacidade de induzir a proliferação e diferenciação de células T não comprometidas em direção ao fenótipo TH2 (19).

Em contraposição aos linfócitos T "helper" do tipo TH2, os linfócitos CD4 podem sofrer diferenciação para o fenótipo TH1, caracterizado pela secreção de IL-2, fator de necrose tumoral (TNF)-beta e

interferon (IFN)-gama. Este subtipo é o responsável pela resposta de imunidade celular e pelas reações de hipersensibilidade tardia como ocorre na dermatite de contato e na hipersensibilidade tuberculínica (19).

As células humanas do tipo TH 1 e TH2 diferem entre si não só pela produção de citocinas como também por sua resposta a estas. O principal determinante para a diferenciação em TH2 é a IL-4. Esta citocina, juntamente com a IL-10, também tem uma ação diretamente antagônica inibindo a produção de IFN-gama pelas células TH1.

Recentemente foi estabelecido o papel da IL-12 na diferenciação das células TH1. Esta é uma citocina produzida pelos macrófagos e linfócitos B que tem a capacidade de induzir a diferenciação de linfócitos TH0, não comprometidos, em células TH1 com aumento da produção de IFN-gama (20). A produção aumentada de IFN-gama, por sua vez, também antagoniza uma série de efeitos da IL-4 tais como a produção de IgE e IgG4, pelos B linfócitos (19).

Na asma atópica, o infiltrado eosinofílico-linfocitário se inicia pela reação alérgica mediada pela IgE. Estes indivíduos têm a capacidade de produzir níveis elevados de IgE específica em resposta a alérgenos ambientais. Após a exposição a estes alérgenos, os pacientes atópicos apresentam uma reação imediata, mediada pela IgE, caracterizada pela liberação de mediadores dos mastócitos, tais como histamina e triptase. Este fenômeno ocorre em 15-30 minutos após a exposição e regride dentro de 30-90 minutos. Três a quatro horas depois, aparece uma intensa reação inflamatória denominada reação de fase tardia. Nesta fase, o infiltrado celular predominante é de eosinófilos, células mononucleares e neutrófilos em menor extensão. O acúmulo de neutrófilos e eosinófilos atinge seu pico em 6-8 horas. Vinte e quatro a 48 horas depois o infiltrado celular consiste, predominantemente, de células T e monócitos/macrófagos (19). Estas células T expressam ARN-mensageiro (RNA-m) para IL-4, IL-5 e GM-CSF e não apresentam RNA-m para IFN-gama, caracterizando um infiltrado do tipo TH2.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS DA IMUNOTERAPIA

A imunoterapia com alérgenos em pacientes asmáticos promove uma série de alterações imunológicas nem sempre relacionadas diretamente

com a sua eficácia clínica. Entretanto, com os conhecimentos atuais sobre a imunopatogenia da asma foi possível desenvolver uma série de protocolos visando detectar possíveis efeitos da imunoterapia que correlacionassem a eficácia clínica com alterações sobre o processo inflamatório, em especial as reações de fase tardia e o infiltrado celular característico.

Entre as primeiras alterações imunológicas associadas à imunoterapia encontramos o aumento dos níveis de IgG específica ("de bloqueio"), o declínio gradual da IgE específica e a atenuação da elevação sazonal da IgE específica nos casos de alergia polínica (7,21,22). O aumento nos anticorpos IgG bloqueadores associado com a imunoterapia é um efeito dose-dependente (22). Com a continuidade da imunoterapia, os níveis de IgG específica ao alérgeno tendem a subir até se estabilizarem num platô (1,21).

Este aumento da IgG específica se deve principalmente à subclasse IgG4 (7) e os seus níveis não parecem se correlacionar diretamente com a melhora clínica do paciente asmático. Este parece ser mais um epi-fenômeno que apenas aponta que uma dose suficiente de antígeno está sendo utilizada do que um mecanismo imunológico responsável pela eficácia da imunoterapia (7,21).

O declínio da IgE específica ocorre a longo prazo na imunoterapia com alérgenos mas não chega, na maioria dos casos, a abolir totalmente a reatividade cutânea imediata (1).

A indução de tolerância em linfócitos T periféricos parece ser uma hipótese atraente para explicar a ação da imunoterapia. De fato, este parece ser o principal mecanismo imunológico associado à imunoterapia com peptídeos (23). Entretanto, embora tenha sido demonstrado que a imunoterapia com extratos totais de alérgenos também seja capaz de induzir o aumento de subpopulações de linfócitos T supressores, a correlação entre estas e a eficácia clínica é apenas modesta (1).

A redução da reatividade cutânea ao antígeno, imediata e tardia em pacientes com rinite ou asma submetidos à imunoterapia foi observada por diversos autores, algumas vezes ligadas à diminuição no escore sintomático ou no uso de medicações (7,24).

Mais ainda, a melhora clínica dos sintomas asmáticos após imunoterapia com alérgenos tem-se correlacionado com a atenuação da resposta de fase tardia após broncoprovocação específica com o antígeno (7,12,24). Sabe-se que a intensidade do aumento de reatividade brônquica inespecífica

que ocorre em asmáticos após provocação com alérgenos é proporcional à intensidade da resposta de fase tardia (25). Estes dados apontam, portanto, para um possível efeito antiinflamatório da imunoterapia na asma alérgica.

Embora não existam estudos com biópsia brônquica que possam comprovar uma atividade antiinflamatória da imunoterapia, alguns trabalhos recentes sugerem fortemente esta possibilidade. Rak e col.(26) demonstraram que em pacientes com asma sazonal por gramíneas houve redução do influxo de eosinófilos nas vias aéreas durante exposição sazonal natural após a imunoterapia. Outros autores demonstraram de maneira semelhante que a imunoterapia em pacientes asmáticos foi capaz de inibir a produção de fator quimiotático para eosinófilos pelas células mononucleares induzida pela exposição ao antígeno (27).

Trabalhos mais recentes têm demonstrado que a imunoterapia com alérgenos foi capaz de diminuir "in vitro" a resposta TH2 desviando para um padrão TH1, inibindo a produção de IL-4 e aumentando a produção de INF-gama pelas células mononucleares (28). Lack e col. do *National Jewish Center* do Colorado (29), estudaram as alterações imunológicas em 10 pacientes asmáticos alérgicos a ácaros e ao epitélio de gato que foram submetidos à "rush" imunoterapia apenas com extratos de ácaros. Em todos os indivíduos houve uma queda acentuada da reatividade cutânea e nasal específica para o ácaro sem alteração na reatividade ao epitélio de gato. Paralelamente, houve uma redução de relação CD4:CD8 em linfócitos periféricos com um aumento dos níveis de INF-gama e de células CD4 produtoras desta citocina. Estes achados demonstram que a imunoterapia foi capaz de induzir alterações específicas na resposta das células T ao antígeno provocando uma estimulação de células CD4 do tipo TH 1, produtoras de INF-gama, com conseqüente diminuição da reatividade cutânea e mucosa ao antígeno.

Durham, Hamid e col. (30) observaram que a imunoterapia com pólen de gramíneas em pacientes com rinite sazonal inibiu a reação nasal imediata e tardia ao teste de provocação com o alérgeno. Esta inibição estava associada com a diminuição do infiltrado local de eosinófilos ativados e de células CD4+. Além disso, houve um significativo aumento de células expressando RNA-m para INF-gama observando-se correlação entre o aumento de produção de INF-gama e melhora sintomática dos pacientes.

Em estudo subsequente através de biópsia cutânea em reação de fase tardia, este mesmo grupo foi capaz de demonstrar que a inibição da reação tardia causada pela imunoterapia se correlacionava com um aumento de células mononucleares produtoras de IL-12 (20). O aumento de células expressando RNAm para IL-12 se correlacionou com o aumento de células produtoras de IFN-gama (TH 1) e a diminuição de células produtoras de IL-4 (TH2).

Assim, uma imunoterapia com alérgenos bem sucedida parece ser capaz de inibir o recrutamento de linfócitos e eosinófilos na mucosa após exposição ao alérgeno possivelmente através de um mecanismo envolvendo uma ação indutora de células T CD4 do tipo TH1 pela IL-12 antagonizando a ação das células do tipo TH2 características da reação alérgica IgE mediada. Esta "troca" de infiltrado linfocitário do padrão TH2 para TH1 seria, em última análise, responsável pela diminuição da reação de fase tardia e pelo infiltrado eosinofílico correlacionando-se com a melhora clínica do paciente.

CONCLUSÃO

Em vista do acima exposto, pode-se concluir que a modalidade de imunoterapia com alérgenos para o tratamento da asma brônquica tem indicação restrita para determinados casos, mas está longe de ser uma forma de tratamento que simplesmente possa ser abandonada como algo inútil, uma vez que, quando bem indicada, ela tem a capacidade única de alterar a história natural de uma doença alérgica crônica modificando o padrão de resposta imunológica do indivíduo atópico.

Na asma, a imunoterapia pode ser considerada quando há relação clara e evidente entre os sintomas e exposição a um alérgeno inevitável ao qual o paciente é sensível, demonstrado por testes cutâneos ou laboratoriais. Os sintomas ocorrem durante todo o ano ou grande parte deste e exista dificuldade de controle dos sintomas com terapia farmacológica (*Guidelines for the diagnosis and management of asthma* - NAEPP - 1997) (31).

A sua eficácia clínica é tanto maior quanto mais precocemente se inicia o tratamento, pois na asma moderada e grave, em que já houve um remodelamento das vias aéreas, seus benefícios são consideravelmente reduzidos (13,14).

Entretanto, em crianças e adultos jovens, com asma alérgica iniciada a relativamente pouco tempo, a imunoterapia bem conduzida poderá induzir uma remissão duradoura do processo inflamatório,

tornando-se uma forma de tratamento mais prática, de fácil adesão, menos onerosa e que melhora de forma consistente a qualidade de vida do paciente.

É imperioso ressaltar, no entanto, que o tratamento com vacinas não é um procedimento isento de riscos, principalmente quando se empregam extratos cada vez mais purificados e concentrados, sendo assim uma terapêutica reservada a médicos treinados em reconhecer e tratar os sintomas adversos.

Uma reação local imediata ou tardia é comum e não representa maior risco desde que seja pequena (< 20 mm) e cuja duração seja inferior a 24-48 horas. Nestes casos pode-se manter a dose administrada, sem aumentá-la, até que ocorra um desaparecimento espontâneo da reação com a continuidade da imunoterapia.

As reações sistêmicas são definidas como sinais ou sintomas focais ou generalizados que ocorram distantes do local da injeção. A sua ocorrência deve levar obrigatoriamente a uma reconsideração sobre a necessidade de manutenção da imunoterapia (1).

Existem relatos de reações fatais com imunoterapia (32), mas estas, felizmente, são extremamente raras com um risco calculado menor do que 1 para 2 milhões de injeções o que é bem mais baixo do que o risco da penicilina, do contraste iodado e da própria asma.

Como princípios gerais de segurança deve-se incluir (1):

1. Ajustar a dose se houver reação local intensa.
2. Ajustar a dose ou suspender imunoterapia se houver reação sistêmica.
3. Usar extratos diluídos ao iniciar imunoterapia em pacientes com alta sensibilidade.
4. Orientar o paciente para aguardar pelo menos 20 min. após a aplicação da injeção e observar o local da aplicação.
5. Não aplicar vacina com paciente em crise alérgica ou com condições clínicas desfavoráveis.
6. Ajustar a dose sempre que se utilizar um novo lote de antígenos ou sempre que houver uma significativa interrupção do tratamento.
7. Não iniciar imunoterapia em pacientes em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos.

A imunoterapia na asma tem sido tema de inúmeras controvérsias, gerando até posições fortemente antagônicas. Entretanto, à medida que o empirismo inicial foi sendo substituído por ensaios controlados com análise estatística dos resultados, algumas conclusões foram sendo estabelecidas. Da mesma maneira é importante ressaltar que a

controvérsia sobre imunoterapia está longe de ser fechada e que nenhuma posição científica honesta pode se manter irredutível, pois o progresso da ciência só é possível devido à contínua revisão dos antigos postulados à luz dos novos fatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Nicklas RA, Bernstein IL et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1001-1011.
- 2-Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1574.
- 3-Bruun E. Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol* 1949;2:122-128.
- 4-Frankland AW e Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: controlled trial comparing crude grass pollen extracts with isolated main protein component. *Lancet* 1954;1:1055-1057.
- 5-Greenberger PA, editor. Immunotherapy of IgE mediated disorders. Immunology and allergy clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1992;12.
- 6-Fox RW, Lockey RL. Role of immunotherapy in asthma. In: Gershwin ME e Halpern GM, editors. *Bronchial asthma: principles of diagnosis and management*. New Jersey: Humana Press, 1994: 365-398.
- 7-Bonifazi F, Bilò MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 1997;52:698-710.
- 8-Van Metre TE Jr, Adkinson NF Jr. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, editors. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis: C.V. Mosby Co 1993: 1489-1509.
- 9-Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-974.
- 10-Geller M, Esch RE, Fernandez-Calda H. Sensibilização acarina na atopia respiratória do Rio de Janeiro - considerações preliminares. *An Acad Nac Med* 1993; 153:174-175.
- 11-Negreiros EB, Filardi C, Tebyriçá JN. Alergia ao pó de casa. Estudo comparativo entre extratos totais de pó de casa, *Dermatophagoides farinae* em pacientes do Rio de Janeiro. *F Med (Br)* 1975;71:385.
- 12-Warner JO, Soothill JF, Price JF et al. Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronissimus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2: 912-915.
- 13-Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, et al. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronissimus* extract.II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-977.
- 14-Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-331.
- 15-Reed CE. New therapeutic approaches in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:537-543.
- 16-Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma - current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:422-436.
- 17-Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; I: 1129-1132.
- 18-Robinson DR, Hamid Q, Ying S et al. Evidence for a predominant "Th2-type" bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Eng J Med* 1992;326:298-304.
- 19-Jiraporongsananuruk O, Leung DYM. Clinical applications of cytokines: new directions in the therapy of atopic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:5-20.
- 20-Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR et al. Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:254-260.
- 21-Santos MA, Castro FM. Imunoterapia. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1996;19:86-91.
- 22-Creticos PS, Reed CE, Norman PS, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-506.
- 23-Briner TJ, Kuo M-C, Keatina KM, et al. Peripheral T-cell tolerance induced in naive and primed mice by subcutaneous peptides of the major cat allergen Feld 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7608-7612.
- 24-Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1-11.
- 25-Cartier A, Thomson N, Frith P, et al. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:170;177.
- 26-Rak S, Bjornson A, Hakanson S, et al. The effect of eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:87-888.
- 27-Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, et al. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:160-166.
- 28-Kumar N, Sheikh S, Zitt M, et al. Allergen-specific interleukin (IL)-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) production during immunotherapy (IT) in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:667.
- 29-Lack G, Nelson HS, Amran D et al. Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon-g production in CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:530-538.
- 30-Durham SR, Ying S, Varney VA et al. 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;97:1136-1165.
- 31-Expert Panel Report 2, National Asthma Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, NIH. US Dept of Health and Human Services, Pub. No. 97-4051, 1997.
- 32-Lockey RF, Benedict LM, Turkel-Taub P, et al. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660.