Imunoterapia Específica em Alergia Respiratória

Eduardo Costa de Freitas Silva

Resumo

A imunoterapia específica com alérgenos, introduzida há quase um século na Inglaterra, é na atualidade uma arma importante no tratamento das alergias respiratórias em casos selecionados.

O artigo faz uma breve revisão histórica da imunoterapia incluindo as alterações imunológicas por ela provocadas e descreve seus mecanismos de ação à luz do conhecimento científico atual.

São citadas as evidências científicas que atestam sua eficácia clínica na rinite alérgica e na asma brônquica, assim como os diversos fatores que influenciam a resposta clínica a esta modalidade terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: *Imunoterapia com alérgenos; Rinite alérgica; Asma brônquica.*

1. Definições

O termo imunoterapia, usado de forma ampla, diz respeito a qualquer estratégia terapêutica que utilize a administração de antígenos (imunoterapia ativa) ou outros produtos, como interleucinas e anticorpos (imunoterapia passiva), com atividade direta e mais ou menos específica sobre componentes da resposta imunológica, com a finalidade de alterá-la, seja no sentido da sua modulação/redução ou da sua estimulação. Desta forma, imunoterapia abrange uma grande variedade de abordagens terapêuticas para manipulação da resposta imune em saúde pública (vacinação), alergia (imunoterapia em alergia respiratória e reações a picadas de insetos) e imunologia clínica (certas infecções recorrentes e imunoterapia em oncologia).

Ainda em relação à terminologia, importante também é diferenciar a imunoterapia com alérgenos, utilizada em alergia respiratória e alergia a venenos de insetos, da dessensibilização, usualmente empregada em casos de reações adversas imunológicas a drogas. A imunoterapia com alérgenos consiste na administração de quantidades pequenas, progressivamente crescentes de um ou poucos alérgenos ao longo de meses ou anos, e cujo efeito alcançado (tolerância por modificação do padrão de resposta imune) é duradouro, mesmo após a suspensão da mesma. Já na dessensibilização as doses administradas são muito maiores e o aumento das mesmas é feito de forma rápida, em período curto (horas ou dias), e o efeito final, em geral decorrente da neutralização de anticorpos IgE

ou clones de linfócitos T específicos, só se mantém enquanto a droga é administrada.

Neste capítulo, abordamos a imunoterapia específica com alérgenos utilizada em alergia respiratória (rinite alérgica e asma brônquica, associadas ou não), e no capítulo seguinte será abordada a terapia com anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma alérgica de difícil controle, que pode ser considerada a única forma de imunoterapia (passiva e inespecífica) indicada em casos selecionados de asma grave.

2. Histórico

A imunoterapia foi introduzida por Noon e Freeman em 1911 para o tratamento da rinite alérgica sazonal[13,20]. Na época, a compreensão dos mecanismos de sua ação resumia-se ao conceito no qual a injeção das "toxinas" contidas nos extratos de polens responsáveis pelos sintomas causavam a produção, pelo organismo, de "antitoxinas", substâncias endógenas que neutralizariam a ação das primeiras.

Apesar de todos os avanços na compreensão da imunopatogenia e fisiopatologia das doenças alérgicas respiratórias, e do desenvolvimento de drogas eficazes para o controle da inflamação da via aérea e dos sintomas a ela associados, até a atualidade, a imunoterapia ainda é, junto com as medidas de higiene ambiental, a única estratégia terapêutica capaz de modificar a evolução natural da doença alérgica[5], ao induzir a sua melhora e até mesmo a remissão, e ao prevenir o seu agravamento assim como o surgimento de novas sensibilizações, com efeitos duradouros mesmo após a sua suspensão.

Na primeira metade do século XX, a principal descoberta em relação às alterações imunológicas causadas pela administração repetida e em doses crescentes de alérgenos a indivíduos com rinite alérgica e/ou asma brônquica foi a demonstração e caracterização dos anticorpos específicos de classe IgG com atividade bloqueadora para os antígenos administrados, entre 1935 e 1943 pelos grupos de Cooke e Loveless. Estes estudos trouxeram, mais de duas décadas após sua introdução, evidências científicas que estavam, de certa forma, de acordo com as teorias iniciais que tentavam explicar o mecanismo de ação da imunoterapia ("toxinas/antitoxinas").

Nas décadas de 1940 e 1950, surgiram as primeiras evidências científicas das consequências clínicas do uso da imunoterapia, com a publicação dos primeiros estudos controlados demonstrando a redução de sintomas de rinite alérgica alcançada com essa, então, nova estratégia terapêutica.

A partir da segunda metade do século XX, a caracterização dos anticorpos IgE no final da década de 60 e os avanços em biologia e imunologia moleculares permitiram compreender cada vez melhor os mecanismos de ação da imunoterapia, enquanto a maior aplicação de metodologia científica adequada à pesquisa em imunologia clínica permitiu a confirmação da eficácia desta modalidade terapêutica.

A caracterização das subpopulações de células T CD4+, a partir das décadas de 1970-80, com a descrição das células Th 1, Th2 e, mais recentemente, os diferentes subtipos de células T reguladoras (Treg), como Th3 e Treg CD4+25+, e de seus produtos (IFN gama, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF beta, dentre outros), com seus respectivos efeitos celulares, expandiu o conhecimento dos mecanismos de ação da imunoterapia, permitindo a melhor compreensão e reconhecimento da sua eficácia clínica em casos selecionados de rinite alérgica, asma brônquica e reações a picadas de insetos, observada desde o início do século XX[4,5,6,7].

3. Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação da imunoterapia são complexos e heterogêneos, e por isso, descreveremos de forma objetiva e didática, as principais alterações imunológicas induzidas pela imunoterapia específica com alérgenos, as quais são responsáveis por seus efeitos clínicos. Além disso, a maior parte dos mecanismos abordados foram demonstrados e reproduzidos em estudos com a clássica imunoterapia subcutânea (SC). Menos evidências, ainda que progressivamente crescentes, existem em relação a imunoterapia

sublingual (SL), introduzida na prática clínica há menos tempo, e ainda sujeita a muito debate no meio especializado.

Já na primeira metade do século XX, uma das primeiras modificações imunológicas identificadas e correlacionadas com a ação da imunoterapia específica foi o aumento progressivo da produção de anticorpos alérgeno-específicos da classe IgG (subclasses IgG1 e, principalmente, IgG4) com atividade bloqueadora para os alérgenos, em paralelo a redução da produção de IgE alérgeno-específica. Estes anticorpos, em grande quantidade no sangue e em outros compartimentos do organismo, como no interstício das submucosas, se ligam ao alérgeno, impedindo que este se ligue a IgE nas superfícies de mastócitos, evitando sua ativação e o início da cascata de fenômenos característicos das respostas mediadas pela IgE (Fig.1)[3].

Outras modificações importantes induzidas pela imunoterapia, e descritas precocemente, foram a redução da reatividade *in vitro* de mastócitos e basófilos ao alérgeno, decorrente da menor expressão de receptores para IgE em suas membranas, e o aumento da concentração de IgA nas mucosas, o que colabora para melhorar a defesa contra patógenos e diminuir o risco de infecções no trato respiratório, um fator importante no desencadeamento de sintomas, principalmente na asma.

A identificação das subpopulações de linfócitos T CD4+ helper 1 e 2 (Th1 e Th2) e, posteriormente, a caracterização de outras subpopulações com atividade reguladora sobre as primeiras (Treg, TCD4+25+ e células NK produtoras de IL-10)[3], abriram um novo campo na compreensão dos mecanismos de ação da imunoterapia específica, que permitiu explicar como as alterações anteriormente descritas são determinadas.

Enquanto a exposição precoce e natural a pequenas quantidades de alérgenos, em indivíduos geneticamente predispostos (atópicos), induz a diferenciação e expansão de células Th2, produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13 após a apresentação antigênica, a administração de doses relativamente grandes de alérgenos aos indivíduos atópicos previamente sensibilizados durante a imunoterapia leva a diferenciação e expansão de subpopulações de células Th1, produtoras de IFNγ, e de células T reguladoras (Treg), produtoras de IL-10 e TGFβ (Fig.2). A IL-10 aumenta a produção de IgG4 alérgeno-específica, além de reduzir a produção de IL-5 por células Th2, e o TGFβ estimula a produção de IgA[3]. Além disso, as próprias células apresen-

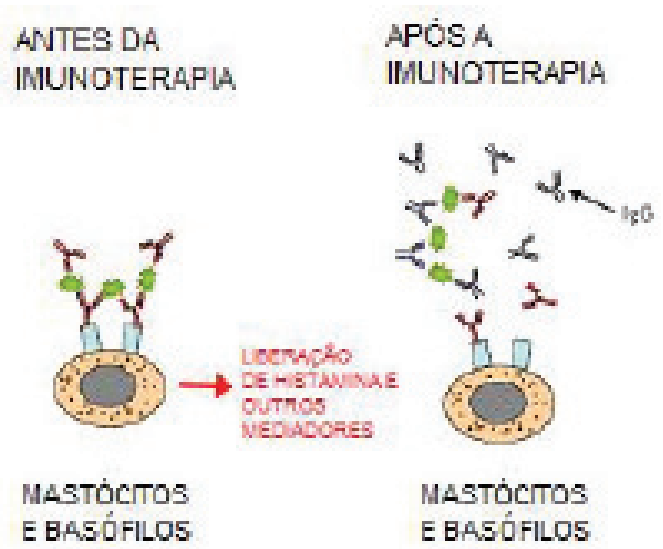
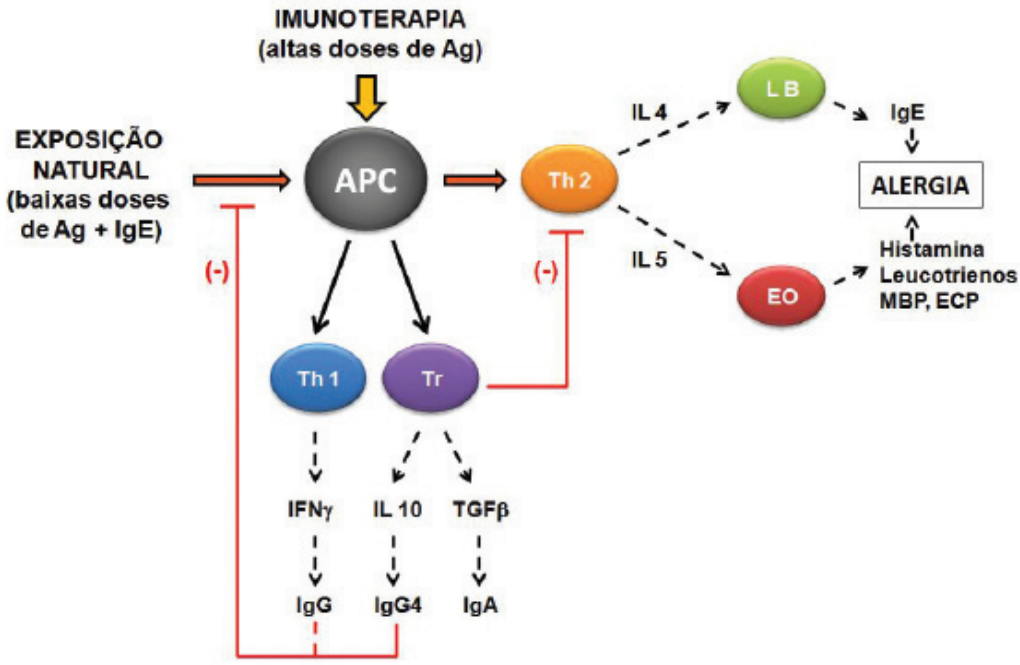


Figura 1. Anticorpos bloqueadores (IgG4) fixam alérgenos antes de se ligarem a IgE em mastócitos.

Figura 2. Indução de células Th1 e Treg pela imunoterapia específica, com consequente produção de IgG, IgG4 e IgA e inibição de linfócitos Th2 (adaptado de Robinson et al. J Clin Invest 2004).



Ag = antígeno
APC = célula apresentadora de antígenos
ECP = proteína catiônica eosinofílica
EO = eosinófilo
IgE = imunoglobulina E; **IgG** = imunoglobulina G, **IgA** = imunoglobulina A
IL 4 = interleucina 4 ; **IL 5** = interleucina 5; **IL 10** = interleucina 10
IFN = interferon
L B = linfócito B
MBP = proteína básica principal
TGF = fator transformador de crescimento
Th1 = linfócito T helper 1
Th2 = linfócito T helper 2
Tr = célula T reguladora

tadoras de antígenos passam a produzir IL-12, o que aumenta o estímulo à diferenciação Th1, e não Th2, durante a fase inicial de diferenciação do linfócito T naive, ou inocente (ainda não polarizado/diferenciado), na ocasião da apresentação antigênica.

Desta forma, a imunoterapia específica com alérgenos induz, a partir do estímulo à expansão de clones de células Treg, a supressão das subpopulações Th2 alérgeno-específicas, responsáveis pelo estímulo continuado a produção de IgE, via IL-4 e IL-13, e a ativação de eosinófilos via IL-5, além de promover, através da IL-10, o *switch* dos clones de células B alérgeno-específicas, que passam a produzir mais IgG4 e menos IgE para o antígeno. A consequente redução dos níveis de IgE, por mecanismo de autorregulação, induz progressivamente a menor expressão de receptores para IgE nos mastócitos e basófilos, reduzindo adicionalmente a capacidade de degranulação destas células.

Tais alterações nos perfis de citocinas induzidas pela imunoterapia específica se correlacionam com a redução das respostas cutâneas imediatas e tardias aos alérgenos, assim como com a redução das respostas tardias nasais e

brônquicas pós-provocação com alérgenos, com consequente diminuição da hiper-responsividade específica das vias aéreas superior e inferior.

Outra ação dos anticorpos bloqueadores (IgG4) identificada, é a redução da apresentação de antígenos aos linfócitos T por células B com IgE em sua superfície (apresentação antigênica facilitada por IgE), através do bloqueio dos alérgenos pela IgG4 antes de sua ligação a IgE nessas células B.

4. Eficácia e fatores que influenciam a resposta à imunoterapia

A eficácia da imunoterapia tem sido demonstrada por diversos estudos bem desenhados nos últimos anos, graças à disponibilidade de extratos alergênicos cada vez mais purificados e padronizados em relação à sua potência, o que permitiu definir as doses ótimas de antígenos administradas durante a imunoterapia injetável por via subcutânea (SC). Na Europa, a imunoterapia administrada por via sublingual (SL) vem sendo cada vez mais empregada, enquanto o mesmo não ocorre nos Estados Unidos da América, onde é considerada um procedimento ainda em fase investigativa, visto que não existem formulações aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

A imunoterapia específica com alérgenos só deve ser considerada quando se consegue fazer a identificação da sensibilização IgE-específica, preferencialmente através de testes cutâneos de leitura imediata ou, alternativamente, pela identificação de IgE específica no sangue, e quando a ocorrência de sintomas está claramente relacionada com a exposição ao(s) alérgeno(s) identificado(s). Pacientes com rinite (rinoconjuntivite) alérgica e/ou asma alérgica cujos sintomas não estão adequadamente controlados apesar da terapia e do controle ambiental otimizados, e aqueles que só conseguem obter o controle com altas doses de medicamentos e/ou com combinações de múltiplas drogas são potenciais candidatos a imunoterapia, assim como os que apresentam efeitos adversos de medicamentos, ou desejam evitá-los[7].

Além disso, estudos demonstram que a imunoterapia também pode prevenir o desenvolvimento de novas sensibilizações em pacientes monossensibilizados, o que amplia a sua utilidade, não só ao colaborar para o controle de sintomas instalados, mas também ao prevenir o agravamento da doença alérgica respiratória de forma global[8, 22,23].

Os dados de 51 estudos com imunoterapia SC na rinite alérgica, num total de 2.871 participantes, reunidos em revisão sistemática, mostraram uma redução significativa de sintomas ($p < 0.00001$), de uso de medicamentos ($p< 0.00001$), e melhora na qualidade de vida no grupo ativo em relação ao grupo placebo. Quando comparada com a imunoterapia sublingual (SL), a via SC se mostrou mais eficaz nestes três aspectos, porém com pior perfil de segurança que a via SL (apesar de não ter ocorrido nenhuma reação sistêmica grave em 14.085 injeções)[4].

A eficácia clinicamente perceptível da via SC geralmente é alcançada nos primeiros 6 meses de tratamento, enquanto que, com a via SL, pode demorar 12, 24 ou mais meses. O efeito em longo prazo após sua suspensão está bem documentado para a via SC (3 a 5 anos), mas não para a via SL[4,5,6,7].

Os autores concluíram também que mais estudos são necessários para estabelecer a dose de manutenção e os esquemas de aplicação mais adequados para a via SL, visto que as doses ótimas para esta via não estão ainda bem definidas como para a via SC. Além disso, não há estudos comparativos abordando a relação custo-benefício das duas formas de administração da imunoterapia.

A imunoterapia específica na rinite alérgica tem benefícios persistentes após sua descontinuação que podem durar vários anos[9,10,16], e pode reduzir o risco de desenvolvimento futuro de asma em pacientes com rinite alérgica isolada, constituindo-se, desta forma, numa estratégia útil para evitar o desenvolvimento da marcha atópica nestes pacientes[11,15,17,18,19].

Inúmeros estudos demonstraram a eficácia da imunoterapia na asma estabelecida em adultos. Em 1997, Olsen[21], em estudo duplo cego controlado, observou, após 1 ano de imunoterapia específica para ácaros, reduções significativas de escore de sintomas ($p<0,01$), uso de beta-agonistas ($p<0,05$), uso de corticosteroides inalados ($p<0,05$) e aumento de VEF1 ($p<0,01$) e CVF ($p<0,02$) no grupo ativo.

Abramson e cols.[2] realizaram revisão sistemática de 75 estudos que avaliaram a eficácia da imunoterapia na asma (total de 3.188 asmáticos), sendo 36 estudos com imunoterapia para ácaros, 20 para polens, 10 para animais domésticos, dois para fungos (*Cladosporium sp.*), um para látex e seis com imunoterapia para múltiplos alérgenos. Os resultados demonstraram redução significativa da frequência de sintomas e de uso de medicação de resgate, além de melhora da hiper-reatividade brônquica específica e, em menor grau, da inespecífica.

A análise do impacto da imunoterapia sobre desfechos como deterioração de sintomas e necessidade de aumento de medicamentos revelou que é necessário tratar quatro pacientes (IC95% = 3 a 5) para evitar uma deterioração dos sintomas, e tratar cinco pacientes (IC95% = 4 a 6) para evitar um aumento da necessidade de medicamentos. Este, e outros estudos de revisão sistemática corroboram a eficácia da imunoterapia na asma brônquica alérgica[1,24].

Vários fatores como o tipo de alérgeno empregado, a via de administração, o esquema de doses, o uso de adjuvantes (substâncias que atuam como potencializadores das respostas desejadas), a duração do tratamento, o órgão-alvo predominantemente envolvido na doença alérgica (via aérea superior e/ou inferior, pele, trato gastrointestinal), e as características genéticas do indivíduo tratado podem influenciar as alterações imunológicas induzidas e, consequentemente, os resultados da imunoterapia.

Em relação ao alérgeno, é muito importante que os extratos utilizados sejam de qualidade no que diz respeito a sua composição e potência. Certas moléculas têm maior poder imunogênico que outras, e certos antígenos, denominados alérgenos maiores ou principais, são os que sensibilizam a maioria dos pacientes alérgicos a determinada fonte do alérgeno, como é o caso do Der p 1, o alérgeno principal do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, e o Blo t 1, alérgeno principal do ácaro *Blomia tropicalis*, comuns no nosso meio. O uso de extratos alergênicos com pouca ou nenhuma quantidade destes alérgenos comprometerá a eficácia da imunoterapia em indivíduos sensíveis a estes ácaros.

Além disso, os extratos de misturas de ácaros disponíveis nos EUA têm menor quantidade de proteases que os extratos produzidos na Europa, o que reduz a interferência com outros extratos. De forma geral, e devido às interferências possíveis entre os diferentes extratos em uma mesma mistura de alérgenos, recomenda-se não misturar no mesmo frasco alérgenos de baratas e/ou de fungos com alérgenos de ácaros, animais domésticos e polens, e só usar os dois primeiros (baratas e fungos) em frascos separados. Estes cuidados melhoram sobremaneira a potência e consequentemente a eficácia da imunoterapia.

Quanto à via de administração, a imunoterapia desde os seus primórdios, tem se mostrado eficaz através do uso de injeções subcutâneas. Mais recentemente, com o maior entendimento dos mecanismos de indução de tolerância através do trato gastrointestinal, vacinas para administração oral e sublingual vem sendo desenvolvidas. Na última década muito tem sido discutido em relação à eficácia comparativa da imunoterapia por via SC e por via SL, esta mais disseminada atualmente em alguns países da Europa.

As de uso SL específicas, ou seja, compostas por número limitado de alérgenos aos quais o indivíduo é sensível, parecem promissoras, por terem menor risco de efeitos colaterais e maior comodidade para a administração, porém com desvantagens relacionadas ao maior tempo para obtenção de efeitos clínicos e menos evidências quanto a sua eficácia em grupos específicos, além da duração de seus efeitos após a suspensão do tratamento. E ainda têm um custo maior, por

serem necessárias concentrações muito maiores de alérgenos em comparação com a imunoterapia SC. Além disso, as doses efetivamente absorvidas na mucosa oral são variáveis.

Em geral, o esquema de dosagem utilizado na imunoterapia convencional (SC) inclui o de aumentos de doses com intervalos de 3, 5 ou 7 dias até se alcançar a dose ótima de manutenção, a qual será mantida e administrada em intervalos progressivamente maiores, dependendo do tipo de vacina utilizada e da resposta clínica do paciente. Alguns autores desenvolveram esquemas "acelerados" de imunoterapia injetável denominados *cluster* e *rush*, onde as doses de alérgenos administradas são mais altas e seu incremento se dá de forma muito maior e mais rápida (poucas semanas ou dias) que na imunoterapia convencional. Estes esquemas ainda estão em investigação, e são reservados para casos especiais, onde é fundamental atingir-se a eficácia de forma mais rápida, e devem ser realizados em ambiente hospitalar, devido ao maior riscos de efeitos adversos[14].

Os adjuvantes são substâncias adicionadas às vacinas com intuito de aumentar sua efetividade, aumentando a imunogenicidade dos alérgenos e/ou facilitando a adesão dos pacientes, através de intervalos de doses maiores desde o início do tratamento. O hidróxido de alumínio é o mais utilizado há cerca de 40 anos, e por propiciar a permanência dos alérgenos injetados por maior tempo no tecido subcutâneo, permite o início do tratamento já com intervalos de 7 dias, ao invés de 3 dias quando os extratos utilizados são aquosos, sem este adjuvante. Além disso, reduz o risco de reações sistêmicas, por não permitir a absorção rápida dos alérgenos e induz maior diminuição na produção de IL-5 e IL-13 por linfócitos Th2, quando comparado ao uso de extratos sem este adjuvante[12]. Sua principal desvantagem é o risco de reação local ao alumínio, com dor e formação de granuloma. No Setor de Alergia e Imunologia do HUPE, nos últimos 10 anos utilizando extratos deste tipo, não observamos reações de gravidade.

As perspectivas para o uso da imunoterapia no futuro incluem a melhor padronização dos extratos para uso SL, o uso de alérgenos recombinantes modificados (com maior imunogenicidade e menor alergenicidade) e o uso de fragmentos de CpG-DNA e/ou interleucinas como adjuvantes, para potencializar os efeitos sobre o redirecionamento da diferenciação de células T.

A duração do tratamento foi definida a partir de estudos com imunoterapia injetável, que demonstraram o tempo necessário para ocorrerem às alterações imunológicas responsáveis pelos seus efeitos, em geral nos primeiros três meses, o tempo de uso e as alterações clínicas significativas, com redução de sintomas, de uso de medicamentos e melhora na qualidade de vida, em geral entre 3 e 6 meses, e o tempo necessário de tratamento para que os efeitos alcançados sejam duradouros mesmo após a sua suspensão, que é de 3 a 5 anos[5,7].

Quanto à enfermidade principal a ser tratada, a imunoterapia específica com alérgenos é altamente eficaz para o tratamento da rinite alérgica sazonal e perene, e demonstra utilidade para o tratamento da asma alérgica leve a moderada. Seus mecanismos de ação imunológicos não diferem significativamente na rinite ou na asma, mas a resposta destes órgãos-alvo é que se dá de forma distinta, visto que, apesar das grandes semelhanças anátomo-funcionais entre as vias aéreas superior e inferior, também existem diferenças importantes, que incluem, por exemplo, a ação obstrutiva, pró-inflamatória e pró-fibrótica da musculatura brônquica restrita a via aérea inferior. Além disso, as manifestações clínicas da asma são influenciadas por um rol maior e mais complexo de fatores não alergênicos em comparação a rinite alérgica, como irritantes inespecíficos, infecções virais e fatores emocionais, que atuam isoladamente ou em conjunto influenciando o curso clínico da doença.

As características genéticas do indivíduo influenciam o tipo e o grau de modificações imunológicas induzidas pela imunoterapia específica, e tais características, assim como seus

efeitos em relação aos mecanismos de ação da imunoterapia em subgrupos fenotípicos e genéticos distintos de indivíduos atópicos requerem maior compreensão.

A adesão do paciente a imunoterapia é determinante de seu sucesso, é muito variável, e está relacionada diretamente a muitos fatores, como:

- a compreensão do indivíduo sobre a doença alérgica, seus mecanismos, a ação e o papel dos medicamentos de alívio e de controle e a ação da imunoterapia, cujos efeitos clínicos demoram alguns meses a serem percebidos;
- a tolerância à dor das injeções subcutâneas, que é geralmente boa, mas extremamente variável;
- a facilidade de acesso a locais adequados para a administração, no caso da imunoterapia injetável;
- os custos do tratamento, maiores nas fases inicias, de indução, quando cada série da imunoterapia pode durar de 5 a 10 semanas, e progressivamente menores nas fases de manutenção, onde as séries duram de 2 até 6 meses, de acordo com o esquema de doses utilizado.

No Setor de Alergia e Imunologia do HUPE a imunoterapia é fornecida gratuitamente, e as aplicações são realizadas no próprio Setor, para os que residem próximo do Hospital, ou em Postos de Saúde próximos as residências dos pacientes. Isto tem colaborado para, junto com o fornecimento de orientações adequadas em relação à eficácia, ao tempo necessário para observação de seus efeitos e as limitações do tratamento medicamentoso e imunoterápico, a melhorar a adesão à imunoterapia.

5. Conclusão

A imunoterapia é uma estratégia extremamente útil no manuseio das alergias respiratórias, seja na rinite e na asma alérgica leve, onde geralmente induz a remissão prolongada de sintomas, sem a necessidade de uso contínuo e prolongado de medicamentos, seja na asma alérgica moderada, onde possibilita a redução da dose e/ou da frequência de uso de drogas de alívio e de controle da doença, reduzindo assim o custo total do tratamento, aumentando a qualidade de vida e melhorando o prognóstico em longo prazo.

A imunoterapia não deve ser iniciada se a enfermidade alérgica, (seja rinite ou asma) não estiver adequadamente controlada.

Em indivíduos com asma moderada a grave (VEF1 < 70% do previsto) ela é, a princípio, contraindicada. Porém, naquele grupo de pacientes que obtêm melhora clínica com a otimização do tratamento anti-inflamatório, ou seja, nos casos de asma mal controlada por falta de medicação (e não os de difícil controle verdadeiros), a imunoterapia poderá ser considerada se o paciente obtiver melhora do controle da doença, passando a um patamar de gravidade mais brando (asma persistente moderada ou leve) com o uso da medicação adequada.

Apesar do crescente uso da imunoterapia SL em países europeus, a imunoterapia convencional administrada por via SC, permanece, na atualidade, como a forma onde há maior experiência clínica em seu uso e maior quantidade e qualidade de evidências científicas em relação a sua eficácia.

Referências

1. ABRAMSON, M.J., PUY, M.R., WEINER, J.M. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med, v. 151, p. 969-74, 1995.
2. ABRAMSON, M.J., PUY, R.M., WEINER, J.M. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858, 2003. Disponível em http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001186.html.
3. AKDIS, M., AKDIS, C.A. Mechanisms of allergen specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol, v. 119, p. 780-91, 2007.
4. ALVAREZ-CUESTA, E., BOUSQUET, J., CANÔNICA, G.W., et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy, v. 61, S. 82, p. 1-20, 2006.

5. BOUSQUET, J., LOCKEY, R.F., MALLING, H-J. (Eds). WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy, v. 53, S.44, p.1–42, 1998.

6. CALDERON, M.A., ALVES, B., JACOBSON, M. et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Force AAAAI/ACAAI. J Allergy Clin Immunol, v. 120 (Suplemment), p. 25-85, 2007.

7. COX L., LI J.T., NELSON H. et al. AAAAI/ACAAI Task Force. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol, v. 120, p. S25-85, 2007.

8. DES ROCHES, A., PARADIS, L., MENARDO, J.L. et al. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol, v. 99, p. 450-3, 1997.

9. DURHAM, S.R., WALKER, S.M., VARGA, E.M. et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med, v. 341, p. 468-75, 1999.

10. ENG, P.A., BORER-REINHOLD, M., HEIJNEN, I.A.F.M. et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy, v. 61, p. 198-201, 2006.

11. ENG, P.A., REINHOLD, M., GNEHM, H.P. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy, v. 57, p. 306-12, 2002.

12. FRANCIS, J.N., DURHAM, S.R. Adjuvants for allergen immunotherapy: experimental results and clinical perspectives. Curr Opin Allergy Clin Immunol, v. 4, n. 6, p. 543-548, 2004.

13. FREEMAN, J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet, v. 178, n. 4594, p. 814-7, 1911.

14. GANDARIAS, B., ALONSO, M.D., FERNANDEZ RIVAS, M. et al. Retrospective study of tolerance to short initiations schedules in subcutaneous immunotherapy. J Investig Allergol Clin Immunol, v. 5, n. 4, p. 242-8, 2005.

15. JACOBSEN L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, v.87, S.1, p.43-6, 2001.

16. JACOBSEN, L., NUCHEL PETERSEN, B., WIHL, J.A. et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. Results from long-term (6-year) follow-up. Allergy, v. 52, p. 914-20, 1997.

17. JOHNSTONE, D.E., DUTTON, A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study. Pediatrics, v. 42, p. 793-802, 1968.

18. MOLLER, C., DREBORG, S., FERDOUSI, H.A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol, v. 109, p. 251-6, 2002.

19. NIGGEMANN, B., JACOBSEN, L., DREBORG, S. et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy, v.61, n.7, p. 855-9, 2006.

20. NOON, L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet, v.177, n. 4580, p. 1572-3, 1911.

21. OLSEN, O.T., LARSEN, K.R., JACOBSAN, L. et al. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. Allergy, v. 52, n. 8, p. 853-9, 1997.

22. PAJNO, G.B., BARBERIO, G., DE LUCA, F. et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy, v. 31, p. 1392-7, 2001.

23. PURELLO-D'AMBROSIO, F., GANGEMI, S., MERENDINO, R.A. et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. Clin Exp Allergy, v. 31, p. 1295-302, 2001 .

24. ROSS, R.N., NELSON, H.S., FINEGOLD, I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther, v. 22, p. 329-41, 2000.

Abstract

Allergen specific immunotherapy, introduced almost a century in England, is in the present time an important strategy in the treatment of selected cases of respiratory allergies.

The article makes a brief historical revision including immunologic alterations provoked by it and describes its mechanisms of action with current scientific knowledge.

The scientific evidences that certify its clinical effectiveness in allergic rhinitis and bronchial asthma, as well as the diverse factors that influence the clinical response to this therapeutical modality are discussed

KEYWORDS: Allergen immunotherapy; Allergic rhinitis; Bronchial asthma.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

Editorial

Eduardo Costa de Freitas Silva

Mestre em Imunologia Clínica pela UFRJ
Chefe da Divisão de Atenção à Saúde da Diretoria Geral de Saúde do CBMERJ
Chefe do Setor e Coordenador do Curso de Aperfeiçoamento em Alergia e Imunologia Clínica do HU Pedro Ernesto/UERJ.

Endereço para correspondência:
Setor de Alergia e Imunologia – HU Pedro Ernesto.
Av. 28 de setembro, 77/3º andar, Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefones: (21) 2587-6631, (21) 2587-6414 -
E-mail: eduardocostamd@hotmail.com

Artigo 1: Rinite Alérgica e Comorbidades

Eduardo Costa de Freitas Silva

(Vide Editorial)

Artigo 2: Exame da Cavidade Nasal e Tratamento Cirúrgico da Obstrução Nasal

Roberto Campos Meirelles

Mestre em ORL pela UFRJ

Doutor em ORL pela USP
Livre -Docente em ORL pela UERJ e pela UNIRIO
Professor Associado de ORL da FCM/UERJ

Endereço para correspondência:
Unidade Docente-assistencial de ORL – HU Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/5º andar, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefones.: (21) 2587-6220, (21) 2587-6210
E-mail: rcmeirelles@gmail.com

Artigo 3: Asma Brônquica

Eduardo Costa de Freitas Silva

(Vide Editorial)

Artigo 4: Diagnóstico e Acompanhamento Funcional da Asma Brônquica

Agnaldo José Lopes

Doutor em Medicina pela FM/UERJ
Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da FCM/UERJ.
Chefe do Setor de Provas de Função Pulmonar do

HU Pedro Ernesto/UERJ

Endereço para correspondência:
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia – HU Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77 /2º andar, Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2587-6537
E-mail: phel.lop@uol.com.br

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da FCM/UERJ.

Endereço para correspondência:
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia – HU Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/2º andar, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2587-6537

Artigo 5: Aspergilose Broncopulmonar Alérgica: Panorama Atual

Solange O. R. Valle

Mestre em Imunologia pela UFRJ
Médica do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ
Médica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

Endereço para correnpondência:
Rua Miguel Lemos, 44 / sala 1002, Copacabana.
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22071-000
Telefone: (21) 2521- 2649
E-mail: rodriquesvalle@terra.com.br

Alfeu T. França

Livre-docente em Imunologia pela FM/UFRJ
Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias

Endereço para correspondência:
Av. Carlos Peixoto, 124, Botafogo.
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22290-090
Telelefone: (21) 2295 4848
E-mail: alfeu@hucff.ufrj.br

Artigo 6: Sinusite Fúngica Alérgica - Relato de Caso e Revisão da Literatura

Eduardo Costa de Freitas Silva

(Vide Editorial)

Artigo 7: Imunoterapia Específica em Alergia Respiratória

Eduardo Costa de Freitas Silva

(Vide Editorial)

Artigo 8: Terapia Anti-Ige em Alergia Respiratória

Nelson Guilherme Cordeiro

Médico da Clínica de Alergia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:
Av. Nilo Peçanha, n. 38 / sobreloja, Centro
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20020-100
Telefone: (21) 2517 4200
E-mail: nelsongbc@uol.com.br

Eduardo Costa de Freitas Silva

(Vide Editorial)

Artigo 9: : Educação Integrada no Manejo das Alergias Respiratórias

Fátima Emerson

Médica da Clínica de Alergia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro.

Endereço de correnpondência:
Av. Nilo Peçanha, n. 38 – sobreloja – Centro – Rio de Janeiro - RJ. CEP 20020-100
Telefone: (21) 2517 4200
E-mail: femerson@gmail.com