

José Seba, Nelson Mendes, Nelson A. Rosário Filho, Alfeu França

1- Introdução

Os extratos alérgicos são utilizados para fins de diagnóstico (testes alergológicos, perfil imuno-lógico) em diluições padronizadas ou seriadas, com o objetivo de se determinar a causa e a intensidade das reações de hipersensibilidade. Para fins terapêuticos (imunoterapia) são administrados em doses crescentes, com o objetivo de dessensibilizar os pacientes alérgicos ou de prevenir os sintomas decorrentes da exposição natural a esses alérgenos.

Diferenças na potência e na especificidade podem ocorrer entre alérgenos provenientes de lotes diferentes de um mesmo produtor, ou entre alérgenos provenientes de fontes diferentes de produção. Por isso, melhores resultados serão obtidos quando os próprios extratos alérgicos utilizados na realização dos testes forem utilizados para o tratamento. A personalização da imunoterapia reduz os riscos de reações locais e/ou sistêmicas, devido à utilização de menor número de alérgenos e de diluições compatíveis com a sensibilidade de cada indivíduo, avaliada nos testes.

A imunoterapia específica é uma forma de tratamento comprovadamente eficaz nas doenças alérgicas, recomendada pela Organização Mundial de Saúde, pelo II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, e por Consensos europeus e americanos, para o tratamento e prevenção da rinoconjuntivite alérgica, da asma atópica e das reações ao veneno de picada de insetos. Está ainda, indicada nos pacientes com baixa resposta terapêutica ou efeitos colaterais graves aos medicamentos empregados no controle sintomático da asma e de outras manifestações alérgicas (WHO, 1998).

O exato mecanismo de ação da imunoterapia específica não é conhecido, mas dois efeitos importantes são descritos: a reversão do perfil de citocinas das células Th2, predominante nos alérgicos atópicos, para o perfil Th1 e o aumento na produção de IL-10 importante citocina de efeito imunossupressor que induz a tolerância imunológica específica ao alérgeno. São indubitáveis os benefícios clínicos da imunoterapia específica, quando criteriosamente indicada. É essencial para o sucesso da imunoterapia específica a qualidade dos extratos alérgicos.

A diluição de antígenos para fins diagnósticos ou

5- Imunoterapia com extratos alérgicos:

Considerações ao se formular a imunoterapia:

- Dose adequada para se obter uma resposta terapêutica eficaz.
- Compatibilidade de diferentes extratos alérgicos.
- Novos lotes de extratos alérgicos, procedentes do mesmo fabricante e com potência idêntica ao lote anterior, devem ser inicialmente utilizados com doses menores, reduzidas à metade ou a um terço da dose prévia.

Início e aumento de dose:

A dose inicial deve ser selecionada com base na sensibilidade individual de cada paciente, avaliada pelo teste cutâneo. Doses progressivamente crescentes, deverão ser administradas uma a duas vezes por semana. Ocorrendo reações locais ou sistêmicas, considerar a utilização de concentrações menores de alérgenos ou a interrupção da imunoterapia.

Fase de manutenção:

Atingindo a dose de manutenção, o intervalo entre as doses de reforço poderá variar de duas a seis semanas, na dependência da relação dose-resposta. Os benefícios são evidentes entre seis e doze meses, atingindo o máximo após três anos.

6- Guia para imunoterapia com alérgenos:

6.1) Técnica:

Membro superior: área do tríceps, porção posterior, terço médio, limpeza com álcool. Injeção lenta no subcutâneo, mas superficialmente, aspirar previamente à injeção, se houver saída de sangue, desprezar material e repetir a aplicação em outro local. Após a aplicação, pressionar o local por 15 a 20 segundos, não massagear. Observar o paciente por 30 minutos, pelo risco de reações. O uso prévio de anti-histamínico reduz a ocorrência de efeitos sistêmicos.

terapêuticos, é um procedimento médico inerente à prática do alergologista em todo mundo. Recomenda-se assim, que somente médicos especializados e adequadamente treinados, realizem os testes e o tratamento com alérgenos.

2- Extratos alergênicos

A qualidade do extrato alergênico é crucial tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. O material ideal deve ser padronizado e sua potência conhecida. A padronização visa uniformizar a potência e a composição do produto. Potência de um extrato alergênico equivale à dose necessária para uma resposta clínica especificada ou para inibição de ensaios *in vitro* (RAST, ELISA).

Dentre as diversas "unidades alergênicas" temos: a) IU (*international unit*), b) AU (*allergy unit*), c) BAU (*biological allergy unit*), d) BU (*biological unit*), e) IR (*index of reactivity*), e e) TU (*therapeutic units*).

Extratos não padronizados incluem os rotulados em unidade de nitrogênio protéico (PNU: 1mg de nitrogênio protéico equivalente a 100000 PNU) ou em massa/volume (m/v) o qual corresponde à razão entre a massa da fonte do material alergênico em relação ao volume do diluente usado para sua extração. Por exemplo, 10 gramas de pólen em 100 ml de salina tamponada resulta em uma concentração final de 1:10 m/v. Estes métodos não medem a real potência de um extrato alergênico, visto que a determinação da PNU não indica se a proteína é alergênica ou não e a mesma massa de material alergênico de fontes diferentes poderão conter quantidades variáveis de alérgenos.

Os extratos disponíveis no mercado americano são expressos em unidade alergênica bioequivalente (BAU). Trata-se de uma unidade de potência biológica baseada na resposta de indivíduos sensibilizados à injeção intradérmica do alérgeno. Uma diluição da solução padrão de 1:500.000 que resulte numa soma de diâmetros de eritema de 50 mm é padronizada como 10.000 BAU/ml. A padronização de dose em BAU é segura e eficaz. A Unidade alergênica (AU) baseia-se na quantificação do conteúdo do alérgeno principal, determinado por testes *in vitro* (inibição de ELISA). A Unidade biológica (BU), é uma unidade de potência, baseada na resposta de indivíduos sensibilizados ao alérgeno em estudo, de acordo com a concentração necessária para se obter pápula de diâmetro igual ao da histamina na concentração de 10 mg/mL. A média obtida na concentração do alérgeno que se deseja padronizar corresponde a 10.000 BU/mL. A Unidade Biológica é utilizada na maioria dos países europeus.

Os extratos alergênicos têm sido padronizados de diferentes maneiras, porém o material usado para diagnóstico e tratamento deve ter concentração de alérgenos individuais e potência total especificados. Os frascos devem ser identificados quanto à unidade de potência, data de fabricação e de validade, concentração de alérgenos individuais e unidade biológica absoluta e/ou potência em unidade biológica determinada por teste cutâneo seriado. Extratos

6.2) Reações locais:

Havendo reações locais, como eritema, edema ou prurido, considerar a interrupção da imunoterapia ou o seu prosseguimento com cuidados adicionais, que são bem conhecidos pelos especialistas.

6.3) Reações sistêmicas:

Reações sistêmicas ocorrem ocasionalmente e a sua incidência é maior na fase inicial ou de indução da imunoterapia. Quase todas as reações acontecem até 30 minutos após a injeção. Os sintomas incluem: prurido, espirros, tosse, eritema difuso, urticária, angioedema e taquipnéia, que na maioria das vezes respondem bem ao uso de anti-histamínicos. Reações graves incluem crise de asma e anafilaxia. Ao primeiro sinal de reação sistêmica, recomenda-se aplicação subcutânea de 0,01ml/kg de solução milesimal de epinefrina, a dose máxima não deve ultrapassar 0,3mL para crianças ou 0,5mL para adultos independentemente do peso; seguida de aplicação imediata de anti-histamínicos e glicocorticóides por via intramuscular. Hospitalização pode ser necessária.

6.4) Interrupção e reinício da imunoterapia:

Caso ocorra interrupção no esquema da imunoterapia em até sete dias, manter o esquema; de oito a treze dias, repetir a dose prévia; de 14 a 21 dias, reduzir a dose prévia em 25% e de 21 a 28 dias reduzir a dose prévia em 50%.

Manutenção mensal em atraso de até dez dias repetir a última dose; de 11 a 20 dias, reduzir a dose em 25%; de 21 a 28 dias, reduzir a dose em 50%. A seguir, aumentar a dose, 25% por semana, até atingir a dose de manutenção.

6.5) Contra-indicações relativas:

Asma corticóide-dependente, gestação, dermatite atópica grave, paciente idoso e criança abaixo de dois anos.

6.6) Contra-indicações absolutas:

Doenças malignas, doenças auto-imunes, distúrbios psíquicos graves, uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, doença não mediada por IgE e condições de risco para o uso emergencial de epinefrina.

6.7)- Considerações adicionais na imunoterapia:

- Conservar o frasco entre 4°C e 8°C e evitar calor e refrigeração excessiva
- Frascos: identificação, data de validade e data da diluição

alérgicos padronizados por diferentes laboratórios, embora rotulados com a mesma unidade de potência, podem conter quantidades diferentes de alérgenos principais.

Melhores resultados terapêuticos serão obtidos quando for utilizado o mesmo extrato alérgico usado na realização dos testes, permitindo diluições personalizadas, de acordo com grau de sensibilidade de cada indivíduo.

A imunoterapia específica poderá ser instituída por via subcutânea ou através das mucosas, com extratos aquosos ou adsorvidos, em diferentes carreadores capazes de alterar a velocidade de absorção dos alérgenos ou a sua potência. A imunoterapia por via oral e sublingual exige doses elevadas de alérgenos.

3- Fatores que afetam a potência dos extratos alérgicos

Os seguintes são apontados como capazes de interferir com a potência dos alérgenos utilizados:

- a) Tempo: oxidação, alteração do pH
- b) Temperatura: O aquecimento pode resultar em perda de potência; a 22°C. poderá ocorrer perda da potência em semanas e a 35°C. em dias.
- c) Contaminação: acelera a degradação do ex-trato.
- d) Efeito diluição: a perda de potência é diretamente proporcional à sua diluição.
- e) Efeito volume: decorre da adsorção do alérgeno à superfície do frasco, a qual é inversamente proporcional ao volume de extrato alérgico em relação à área do frasco.

A perda de potência dos alérgenos pode ser secundária a: temperatura de armazenagem, tempo, concentração, volume relativo de extrato em relação ao volume do frasco, tipo de alérgeno (reflete concentração e presença de enzimas), diluente empregado e conservantes.

Extratos alérgicos diluídos podem perder rapidamente sua potência por degradação e/ou adsorção à superfície do frasco. Os extratos concentrados são estabilizados e conservados em glicerol e devem ser mantidos à temperatura de 4°C. a 10°C. Alguns diluentes podem conter fenol que é excelente conservante e bem tolerado, porém pode acelerar a degradação de extratos muito diluídos. Extratos de pólen, fungos e de ácaros têm ação enzimática, a qual inclui proteases e enzimas com ação sobre açúcares. Eventualmente, misturas de alérgenos podem comprometer o sucesso da imunoterapia. Alérgenos de fungos e de insetos contêm proteases que degradam proteínas de outros extratos. Devem, por exemplo, ser evitadas as associações de extratos de fungos e baratas com extratos de pólen e epitélio de animais.

4- Seleção de alérgenos para testes e imunoterapia:

- c) Desprezar o material se houver precipitação ou turvação do conteúdo
- d) Suspender a aplicação se o paciente apresentar febre ou crise de asma
- e) Evitar exercícios por duas horas após injeção.

7. Duração da imunoterapia com extratos alérgicos

Nos pacientes com boa resposta à imunoterapia com alérgenos, o tratamento deverá ser mantido por dois a três anos. A dose ótima de manutenção é variável, devendo ser estabelecida em cada caso. A imunoterapia deverá ser descontinuada, após um ano de uso da dose de manutenção, se o paciente não apresentar melhora.

Referências bibliográficas

1. Lockey RF, Bukantz SC. Allergens and allergen immunotherapy in: Clinical Allergy and Immunology 2nd Edition 1999.
2. WHO position paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Eds: Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Allergy 1998;53:suppl 44:1-42.
3. Rosario NA, Vilela MM. Quantitative skin prick test and serum IgE antibodies in atopic asthmatics. J Invest Allergol Clin Immunol 1997; 7: 40-45.
4. Allergen products (Producta allergenica). Euro-pean Pharmacopeia 1997;1063-8
5. Durham R, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 157-64.
6. Walker SM, Pajno G, Torres-Lima M, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomised controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 87-93.
7. Immunobiology of Asthma and Rhinitis. Pathogenic factors and therapeutic options. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1778-87
8. Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 1993; 48, suppl 14:9-35.
9. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. J Allergy Clin Immunol 1994; 94:662-5.

Endereço para correspondência

Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Av. Prof. Ascendino Reis, 455
04027-000 - São Paulo - SP
Tel.: 0XX-11-5575.6888
Fax.: 0XX-11-5572.4069
E-mail: sbai@sbai.org.br
Home page: www.sbai.org.br

A seleção de alérgenos deve basear-se nos dados da anamnese e conhecimento do meio ambiente do paciente. O teste alergológico é um exame complementar que auxilia na identificação etiológica das enfermidades alérgicas e na determinação da dose inicial da imunoterapia. O local mais apropriado é a superfície flexora do antebraço, poupando-se as regiões próximas ao punho e a fossa antecubital. As técnicas para execução de teste cutâneo incluem a puntura e intradérmica.

O controle positivo é a histamina na concentração de 1,0 a 1,8 mg/mL para o teste por puntura e de 0,01 mg/mL para o teste intradérmico. O controle negativo deve conter o diluente usado no extrato alergênico.

A leitura do teste (pápula e eritema) deve ser feita após 15 a 20 minutos. O maior diâmetro e o perpendicular ao ponto médio deste são medidos, a soma ou a média dos diâmetros constitui a resposta. O halo de eritema é mais sensível à variação da potência do extrato. Um diâmetro de eritema superior a 10mm, independente da resposta da pápula, tem valor preditivo positivo para presença de doença alérgica. Um diâmetro de pápula maior ou igual a 3mm está associado a aumento na prevalência de doença alérgica.

Uma reação local eritemato-papulosa e dolorosa a palpação, poderá aparecer após três horas da realização do teste e deve ser interpretada como fase tardia da resposta imediata, reproduzindo no teste o que se observa na clínica.

A presença de pápula no controle negativo é resultado do trauma pelo puntor, ou dermatografismo, e deve ser descontada dos demais testes. A dosagem da IgE total e específica (RAST) aos alérgenos suspeitos também é indicada.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000