



Escala visual analógica, testes cutâneos ou imunoglobulinas específicas séricas: avaliação comparativa na imunoterapia específica com ácaros do pó doméstico

Visual analog scale, skin tests or serum specific immunoglobulins in the comparative evaluation of specific immunotherapy's efficacy

M Branco Ferreira¹, MC Pereira Santos², ML Palma Carlos³,
MA Pereira Barbosa⁴, AG Palma Carlos⁵

Resumo

Introdução: A eficácia imunológica da imunoterapia específica (ITE) é freqüentemente avaliada pela evolução de testes cutâneos, imunoglobulinas específicas ou por escalas visuais analógicas (VAS). Contudo, poucos trabalhos comparam diretamente a evolução destes parâmetros nos mesmos doentes.

Objetivo: Comparar a evolução destes parâmetros, após um ano de ITE e sua correlação com o limiar de positividade alérgica na provocação nasal.

Material e Métodos: 75 pacientes com rinite alérgica, dos quais 50 efetuaram ITE com extrato de *D. pteronyssinus*. Estes 50 doentes foram adicionalmente divididos em dois grupos: um que recebeu doses mais baixas do extrato alérgico (grupo 1) e outro que recebeu doses elevadas (grupo 2). Todos os doentes efetuaram provocação nasal específica, auto-avaliação sintomática em VAS, testes cutâneos de puntura e doseamentos de IgE e IgG específicas séricas para *D. pteronyssinus* antes do início da ITE e após um ano.

Resultados: No grupo controle não houve variações significativas em qualquer parâmetro. Nos doentes sob ITE observaram-se reduções das pápulas cutâneas e IgE específicas, e aumento de IgG específica, dos valores médios da VAS e dos limiares de provocação alérgica ($p < 0,05$). Os testes cutâneos e os valores da VAS são os únicos parâmetros cuja evolução se correlaciona com a dos limiares alérgicos de provocação nasal.

Conclusão: Os testes cutâneos permitem evidenciar mais precocemente melhorias imunológicas induzidas pela ITE, correlacionando-se com a evolução dos limiares alérgicos de provocação nasal, tal como a VAS. Contudo, esta última apresentou menor capacidade discriminativa na avaliação comparativa entre os dois grupos submetidos à ITE.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4):202-207 Escala visual analógica, Imunoterapia Específica, IgE específica, IgG específica, Testes cutâneos

Abstract

Background: Evaluation of the efficacy of specific immunotherapy (SIT) is usually assessed by the evolution of skin prick tests (SPT) or serum specific IgE values. Additionally, specific IgG values and visual analog scales (VAS) can also be used for that purpose. However there are only a small number of studies looking at direct comparisons of these four parameters in the same patients and the influence of SIT.

Objective: To compare the evolution of these four parameters, after one year of SIT and assess their correlation with allergenic thresholds in specific nasal provocation.

Material and Methods: 75 allergic rhinitis patients, mono-sensitized to house dust mites (*Dermatophagoides*) were included in this study. 50 patients were treated with SIT with a depigmented and polymerised extract of *D. pteronyssinus*. These patients were further divided in two treatment groups: one receiving a high dose of the allergenic extract (Group 2) and other receiving a lower dose (Group 1). All patients performed specific nasal provocation tests, SPT, VAS assessment and measurement of serum specific IgE and IgG values, before and after one year of SIT.

Results: In the 25 patients of the control group (without SIT), there were no significant variations of any of the parameters evaluated. In the 50 SIT-treated patients we have observed statistically significant changes in all parameters when we compare within each group the values before and after SIT. However when we compare the SIT-treated groups with the control group it is only in SPT evaluation that we can observe significant differences between the control group and any of the SIT-treated groups, while in serum specific IgE we didn't find any significant differences. In serum specific IgG values and VAS scores there were significant differences but only between the control group and group 2. The comparison between the two SIT-treated groups never yielded any significant differences. SPT and VAS are also the only parameters that presented a statistically significant correlation between their evolution and the evolution of the allergenic dose necessary to obtain a positive nasal provocation.

Conclusions: SPT evaluation allows to demonstrate earlier than VAS or serological evaluation of specific IgE or IgG, the benefits of SIT. Additionally SPT and VAS have the advantage of a significant correlation with the evolution of nasal provocation allergenic thresholds.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4):202-207 Skin prick tests; Specific IgE, Specific IgG, Specific immunotherapy, Visual analog scale

1. Professor Auxiliar da F.M.L. Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do H.S.M.
2. Professora Auxiliar da FML. Investigadora Principal de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa - PT
3. Investigadora-Coordenadora de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa - PT
4. Professor Agregado da FML. Chefe de Serviço e Diretor da Unidade de Imunoalergologia do HSM
5. Professor Catedrático de Medicina, Imunologia e Imunoalergologia da F.M.L.(aposentado); Ex-Diretor de Serviço de Medicina do HSM.

Unidade de Imunoalergologia - Hospital de Santa Maria
Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa - PT

Artigo submetido em 18.10.2005, aceito em 21.11.2005.

Introdução

As doenças alérgicas são processos inflamatórios complexos que envolvem a participação de múltiplas populações celulares, nomeadamente, linfócitos, mastócitos, basófilos e eosinófilos¹. Em virtude deste múltiplo envolvimento, as estratégias terapêuticas mais eficazes são as que possuem amplo espectro de ações antiinflamatórias, como os corticosteróides e a imunoterapia específica (ITE).

A ITE modula a resposta linfocitária T, reduzindo por um lado a produção de citocinas de tipo Th2 envolvidas na síntese de IgE e na ativação / sobrevivência de eosinófilos e, por outro lado, aumentando a produção de citocinas de tipo Th1² ou reguladoras³, que contrabalançam a inflamação alérgica, induzindo melhoria clínica a longo prazo, a qual muitas vezes dura vários anos após terminar a ITE⁴.

Independentemente do seu mecanismo de ação, o objetivo da ITE com alérgenos no tratamento da doença alérgica é a redução da intensidade da resposta alérgica desencadeada por esses mesmos alérgenos. Essa redução pode encontrar a sua tradução imunológica na diminuição das dimensões da reação cutânea observada nos testes de puntura ou pela diminuição dos níveis de IgE específicas séricas. De fato, em doentes alérgicos aos ácaros submetidos à ITE existe ampla demonstração da eficácia da ITE na redução da reatividade cutânea ou dos valores séricos da IgE específica para os respectivos alérgenos⁵⁻⁷.

No entanto, nenhum destes dois métodos reflete obrigatoriamente o que se passa no órgão-alvo, nem a dosagem de IgE específica para um dado alérgeno reflete exaustivamente a complexidade das respostas celulares mediadas pela IgE. Por exemplo, uma estimulação da produção policlonal de IgE pode, sem reduzir os níveis de IgE específicas para um dado alérgeno, contribuir para diminuir a densidade dessas IgE específicas à superfície das células mediadoras e, por conseqüência, a probabilidade ou intensidade da ativação celular após contato com o alérgeno.

Também o aumento das IgG específicas para um dado alérgeno pode interferir no processo alérgico pela formação de complexos imunes IgG-alérgeno que impedem este último para se ligar às IgE fixadas à superfície de células mediadoras e, conseqüentemente, o tornam incapaz de induzir a ativação celular e causar o aparecimento de sintomas^{8,9}. Em alguns estudos verificou-se maior correlação entre a melhoria clínica e o aumento dos valores de IgG específica do que com a redução dos valores de IgE específica¹⁰. Mas mesmo o aumento de IgG específica não é, por si só, capaz de prever boa evolução clínica dos doentes, havendo habitualmente grande disparidade de valores individuais.

De um ponto de vista clínico-imunológico, o objetivo da terapêutica do doente alérgico, e em especial o objetivo da terapêutica com ITE, é a diminuição da reatividade alérgica, ou seja, o aumento das doses ou concentrações alérgicas que são toleradas sem induzirem qualquer sintoma relevante, sendo esperado que este aumento da tole-

rância se traduza em menor consumo de fármacos e menor intensidade dos sintomas¹¹. Este último aspecto pode ser avaliado globalmente pela aplicação de escalas visuais analógicas (VAS), que embora subjetivas são geralmente consideradas fiáveis^{9,12} e com boa correlação não só com a melhoria clínica real¹⁰, mas também com outros parâmetros de avaliação de eficácia da ITE⁸.

Pretendeu-se com este estudo verificar qual o parâmetro que apresentava maior discriminação entre a evolução dos doentes do grupo controle e dos grupos submetidos a ITE, bem como se algum desses parâmetros se correlacionaria com a evolução de um marcador objetivo da tolerância alérgica, como é o caso dos limiares alérgicos de provocação nasal. Pretendeu-se ainda analisar o impacto das duas dosagens alérgicas efetuadas em cada um dos grupos tratados com ITE, verificando se haveria evoluções significativamente diferentes de qualquer um dos parâmetros, ao fim de um ano de ITE.

Material e métodos

População

Selecionaram-se 75 pacientes com rinite alérgica persistente moderada a grave, com evidência de sensibilização a ácaros do gênero *Dermatophagoides*, confirmada pela anamnese, testes cutâneos de puntura e dosagem de IgE específica, com indicação para efetuarem ITE. Estes doentes, de ambos os sexos e com idades compreendidas entre 15 e 55 anos (média 23,6 ± 8,14 anos), seguidos no Ambulatório de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, foram distribuídos aleatoriamente por três grupos de 25 doentes cada:

Grupo 0 (G0) – grupo controle, sem ITE.

Grupo 1 (G1) – grupo de ITE com extrato estandardizado modificado de *Dermatophagoides pteronyssinus*, com doses mensais de 5,5 µg (total anual: 62,5 µg).

Grupo 2 (G2) – um grupo de ITE com o mesmo extrato acima referido mas com doses mensais de 55 µg (total anual: 625 µg).

Todos os doentes podiam efetuar terapêutica com anti-histamínicos orais e/ou corticosteróides tópicos nasais em períodos de agravamento.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e os doentes que participaram no estudo assinaram um consentimento informado.

Imunoterapia específica

Foi efetuada com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, despigmentado, polimerizado com glutaraldeído (DEPIGROID®, Laboratórios LETI, Espanha).

Cada doente dos grupos 1 e 2 foi submetido a uma fase de indução de vacina, com administração de cinco doses crescentes semanais e depois a uma fase de manutenção durante o resto do período do estudo, com a administração de onze doses mensais de concentração constante. A dose máxima administrada em cada injeção, nos doentes do grupo 1 foi de 5,5 µg do extrato modificado de *Dermatophagoides pteronyssinus*, enquanto que nos doentes do grupo 2 a dose foi de 55 µg. A administração dos extratos alérgicos foi efetuada sempre no Ambulatório de Imunoalergologia, de acordo com as normas preconizadas pela Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica¹³.

Testes cutâneos e dosagens séricas de imunoglobulinas específicas

Foram efetuados testes cutâneos de puntura na face anterior de ambos os antebraços, de acordo com as normas da Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica¹⁴, tendo-se registrado o diâmetro médio da pápula originada pela solução de *Dermatophagoides pteronyssinus* (100 HEP/ml) (CBF LETI, Espanha).

As dosagens séricas de IgE e IgG específicas para *Dermatophagoides pteronyssinus* foram efetuados por método imunoenzimático UniCAP-FEIA (Pharmacia Diagnostics), sendo os resultados da IgE específica expressos em kU/L e os da IgG em mg/L.

Nos três grupos, os testes e as dosagens séricas foram efetuados no início do estudo (T0), tendo sido repetidos após um ano (T1).

Escala visual analógica

Todos os doentes preenchiem, antes da provocação, uma escala visual onde lhes era solicitado que, numa linha horizontal com 10 cm de comprimento em que o extremo esquerdo corresponde a "o pior possível" e o extremo direito a "o melhor possível", assinalassem o ponto que lhes parecesse mais correspondente ao estado da sua rinite alérgica, no mês corrente. A distância em milímetros até ao extremo esquerdo da linha era medida e registrada.

Provocação nasal específica

Foi efetuada com solução alergênica de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Laboratório CBF LETI, Espanha). Esta solução alergênica apresenta-se liofilizada, a fim de manter a sua integral potência, sendo reconstituída com 1 ml de solução diluente adequada, cerca de 30 minutos antes da provocação. Com esta reconstituição obtém-se uma solução alergênica com potência de 100 Unidades HEP (*Histamine Equivalent Potency*), a qual é sucessivamente diluída a 1:10, a fim de se obterem soluções com as concentrações de 10 HEP, 1 HEP, 0,1 HEP e 0,01 HEP. Não se utilizaram quaisquer fármacos com atividade vasoconstritora antes da provocação nasal.

Nas duas semanas anteriores à provocação os doentes não efetuariam qualquer corticoterapia tópica e suspenderiam antihistamínicos nas 48 horas precedentes.

A provocação foi sempre efetuada pelo mesmo médico e numa mesma sala, iniciando-se com a nebulização de 0,05 ml da solução diluente como controle negativo, seguindo-se, a intervalos de 15 minutos, as nebulizações das soluções alergênicas (0,05 ml/nebulização) com concentrações crescentes. A provocação era interrompida quando o escore clínico pós-provocação, composto pela avaliação de quatro sintomas, valorizados numa escala de 0 a 3, fosse superior ou igual a seis (num máximo de doze). A última dose alergênica administrada correspondia ao limiar de positividade.

Análise estatística

Relativamente aos níveis de imunoglobulinas, diâmetros das pápulas dos testes cutâneos e escores da VAS, a comparação entre os três grupos foi efetuada por análise de variância (ANOVA) e quando esta avaliação revelou diferenças estatisticamente significativas efetuou-se uma análise subsequente, comparando dois a dois os grupos controle, grupo 1 e grupo 2, pelo procedimento de comparação múltipla – teste de Bonferroni (post-hoc Bonferroni). Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

Para a comparação dos mesmos parâmetros, efetuados nos mesmos doentes, no início e fim do estudo, a avaliação estatística foi efetuada pelo teste *t* pareado (*paired t-test*) ou pelo teste de Wilcoxon no caso dos limiares de provocação nasal (*Wilcoxon-signed-rank*). Considerou-se significativo um valor de $p < 0,01$.

As correlações com os limiares de provocação alergênica nasal foram efetuadas pelo teste *rho* de Spearman. Consideraram-se como significativos valores de $p < 0,01$.

Resultados

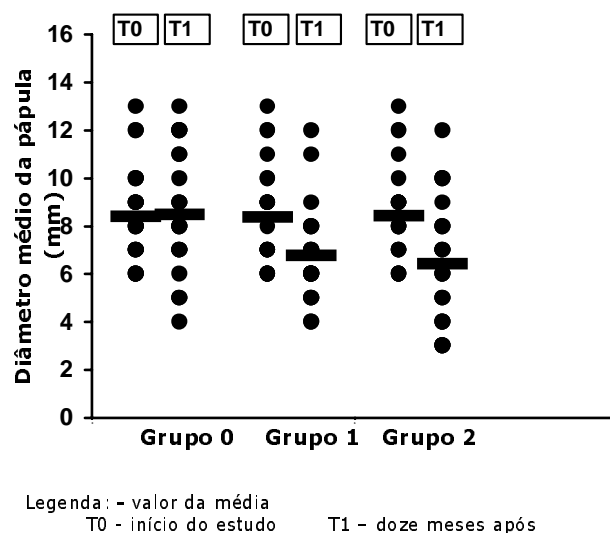
Os resultados individuais dos quatro parâmetros dos 75 doentes estão indicados nas figuras 1 a 4, podendo-se ob-

servar nos dois grupos sob ITE reduções dos valores médios dos testes cutâneos e das IgE específicas e aumento dos valores médios das IgG específicas e da VAS, variações estas que se não observaram no grupo controle.

No entanto é de referir a importante variabilidade individual que existe nestas avaliações; em particular nos níveis de IgE observaram-se desvios padrões muito elevados, registrando-se menor dispersão de valores nos níveis de IgG específicas e menos ainda na avaliação dos diâmetros das pápulas dos testes cutâneos.

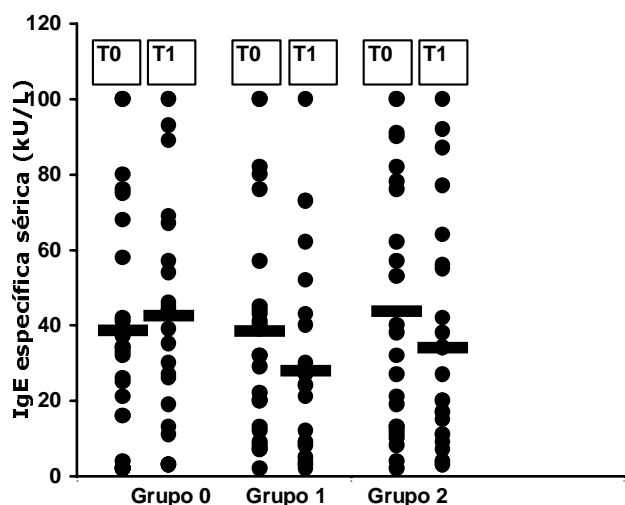
Na evolução dos testes cutâneos (figura 1) verificou-se que no grupo controle é igual o número de doentes que aumenta ou que diminui de forma relevante (>20%) o diâmetro médio da pápula dos testes cutâneos, fato que reflete a não existência de tratamento etiológico de fundo, que interfira com a sensibilização ou com a intensidade dos fenômenos IgE. Por outro lado, nos grupos sob ITE, é claramente maior o número de doentes com diminuição relevante (>20%) dos resultados dos testes cutâneos (40% e 64% nos grupos 1 e 2, respectivamente) do que o número de doentes com agravamento da sensibilização alergênica (8% e 4% nos grupos 1 e 2, respectivamente), avaliada por este método. Em termos médios verificou-se uma redução dos diâmetros das pápulas de 24% no grupo 2 versus 19% no grupo 1, enquanto o grupo controle apresenta um aumento de 1%, relativamente aos diâmetros das pápulas dos testes cutâneos iniciais. Em cada um dos dois grupos submetidos a ITE observam-se diferenças estatisticamente significativas quando se compara T0 e T1 ($p < 0,001$). No entanto, em T1 é só na comparação entre o grupo 2 e o grupo controle que existem diferenças significativas ($p = 0,008$).

Figura 1 – Evolução dos testes cutâneos de puntura.



Relativamente à IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (figura 2) verificaram-se diminuições médias de 27% e de 22% nos grupos 1 e 2, respectivamente, enquanto o grupo controle apresentou um aumento médio de cerca de 10%. Relativamente a estas dosagens é de referir que, apesar destas diferentes evoluções, do ponto de vista estatístico não se evidenciaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas, quer na comparação entre os diversos grupos em T1 quer na comparação entre T0 e T1 em cada um dos três grupos.

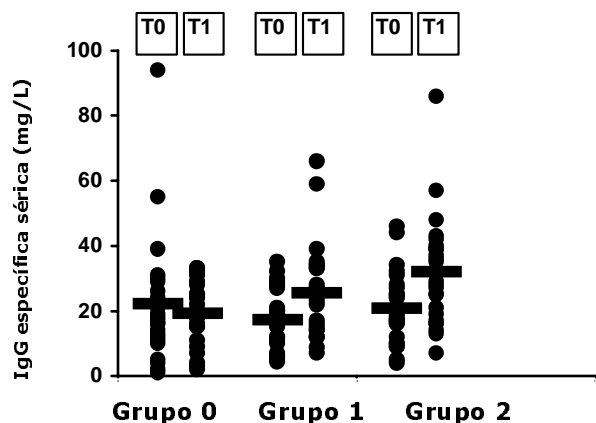
Figura 2 – Evolução dos valores de IgE sérica específica



Legenda: - valor da média
T0 - início do estudo T1 - doze meses após

Em relação à IgG específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (figura 3) verificaram-se aumentos médios de 47% e de 54% nos grupos 1 e 2, respectivamente, enquanto o grupo controle apresentou diminuição média de 13%. Nesta avaliação, registram-se diferenças estatisticamente significativas apenas no grupo 2, quando se compara T0 e T1 ($p=0,007$). Comparando os diferentes grupos em T1, só se registram diferenças na comparação entre grupo 0 e grupo 2 ($p=0,006$), não se registrando diferenças com significado estatístico entre os grupos 0 e 1 ou entre os grupos 1 e 2.

Figura 3 – Evolução dos valores de IgG sérica específica

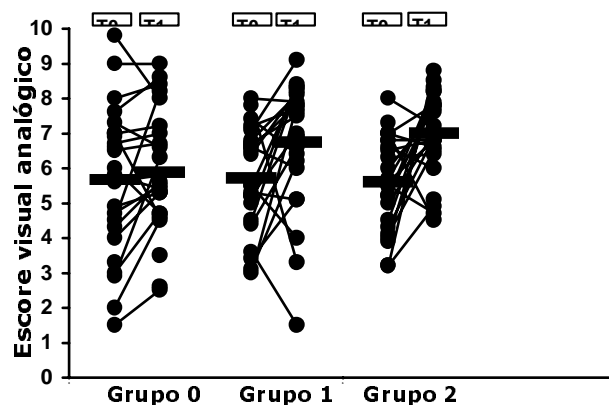


Legenda: - valor da média
T0 - início do estudo T1 - doze meses após

Relativamente à evolução das pontuações obtidas na escala visual analógica (figura 4), verifica-se que no grupo controle existem pequenas variações, mas sem qualquer significado estatístico, enquanto no grupo 1 e grupo 2 há uma melhoria desta pontuação de 18% e de 25%, respectivamente, o que corresponde a diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos submetidos a ITE, comparando T0 e T1 ($p=0,006$ no grupo 1 e $p<0,001$ no grupo 2). Comparando os diferentes grupos em T1 é só

entre o grupo 2 e o grupo controle que existem diferenças significativas ($p=0,012$).

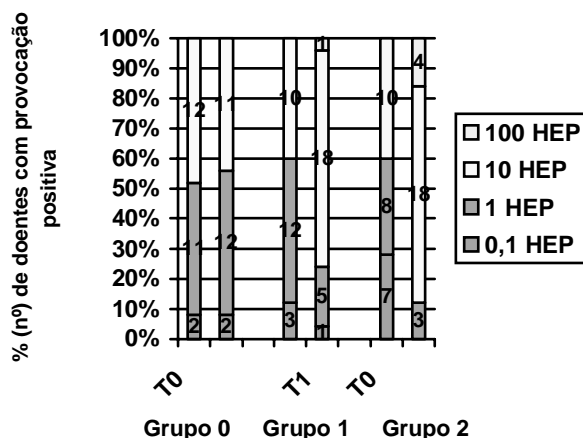
Figura 4 – Evolução das pontuações obtidas na escala visual analógica



Legenda: - valor da média
T0 - início do estudo; T1 - doze meses após

No que diz respeito às doses alergênicas necessárias para se obter uma resposta positiva na provocação nasal (figura 5), verificou-se que no grupo controle não existiu praticamente qualquer variação nos limiares alergênicos de provocação, enquanto nos grupos 1 e 2 houve nítido aumento do número de doentes que tolerou concentrações alergênicas mais elevadas. Em particular no grupo 2, registrou-se o completo desaparecimento das respostas positivas nas concentrações alergênicas mais baixas (0,1 HEP/ml), aparecendo quatro doentes que apresentaram resposta positiva apenas nas concentrações alergênicas máximas (100 HEP/ml).

Figura 5 – Evolução dos limiares alergênicos de positividade da provocação nasal



Discussão

É interessante que apesar de existir, no presente estudo, boa correlação entre os resultados dos testes cutâneos e os níveis séricos de IgE específica ($r=0,689$ com $p<0,001$), é só na avaliação efetuada por testes cutâneos que se registraram reduções significativas dos valores

médios dos diâmetros das pápulas, quando se comparam os doentes do grupo controle com os dois grupos submetidos à ITE. Ainda que se tenha verificado no grupo controle discreto aumento (cerca de 10%) dos valores médios de IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*, não existem nas IgEs específicas diferenças significativas quando se efetua a comparação entre os grupos ativos e o grupo controle. Esta maior sensibilidade dos testes cutâneos, relativamente à IgE específica (cuja comparação intergrupos não revelou diferenças significativas), na avaliação de doentes alérgicos e da sua evolução sob ITE, tem sido advogada por vários outros autores¹⁵⁻¹⁸, aliás, alguns estudos recentes com ITE de curta duração com polens¹⁹, fungos²⁰ ou ácaros⁶ demonstraram também significativa redução da sensibilidade alérgica avaliada por testes cutâneos, sem qualquer redução significativa dos níveis de IgE sérica específica.

A diferente intensidade da ação imunológica da ITE sobre os testes cutâneos e sobre a IgE específica que encontramos no nosso estudo pode traduzir uma interferência mais precoce com mecanismos que contribuam para a estabilização da membrana dos mastócitos do que a interferência com linfócitos T no sentido de diminuir a síntese de IL-4 ou IL-13 e assim diminuir a síntese de IgE específica. A este respeito são extremamente interessantes alguns trabalhos que mostram a possibilidade da ITE interferir com vários aspectos da doença alérgica, não diretamente relacionados com a IgE ou sua síntese, como a apoptose celular de linfócitos Th2 no contacto com o alérgeno *in vitro*²¹ ou trabalhos em que as melhorias clínicas induzidas pela ITE se correlacionaram com a diminuição dos níveis de IL-5 e não com a diminuição dos níveis de IL-4²².

Relativamente às IgGs específicas verificaram-se diferenças significativas entre o início e o fim do estudo em ambos os grupos sob ITE e adicionalmente foi possível encontrar, aos doze meses, diferenças significativas entre grupo controle e grupo 2 ($p=0,006$). Em vários estudos anteriores também são referidas variações significativas da IgG ou IgG4 específicas após períodos curtos de ITE, sendo a IgG4, para alguns autores, o parâmetro mais válido para a monitoramento *in vitro* da eficácia deste tipo de tratamento¹⁹.

Relativamente às escalas visuais analógicas, e apesar de muitas vezes se considerar que a modulação imunológica, conseguida pela ITE, só se traduz em melhoria clínica significativa após um período de tempo mais ou menos prolongado, o nosso trabalho demonstra cabalmente a existência de melhorias estatisticamente significativas após doze meses de ITE, sendo de referir que melhorias tão precoces também já têm sido encontradas em outros estudos com ITE para alérgenos de polens, ácaros ou epitélios²³. A rapidez com que se podem obter resultados clínicos positivos evidentes é um aspecto que ressalta claramente do presente trabalho e deve ser tido em conta na decisão médica do tratamento da rinite alérgica, nomeadamente no que diz respeito à instituição precoce de protocolos de ITE.

Relativamente aos limiares alérgicos de positividade na provocação nasal e à correlação destes valores com os das outras variáveis em análise, neste nosso trabalho foi apenas nos testes cutâneos e na VAS que se encontrou correlação significativa com os limiares de provocação alérgica nasal, muito embora essa correlação não seja muito forte ($\rho = -0,369$ nos testes cutâneos; $\rho = 0,432$ na VAS, ambos com $p < 0,01$). Nesta correlação com um parâmetro objetivo que traduz a diminuição da reatividade do órgão-alvo, verifica-se que são novamente os testes cutâneos e a VAS os parâmetros que, apesar de poderem ser considerados como menos objetivos ou menos exatos do que os níveis de imunoglobulinas, mais se correlacionam com a evolução dos limiares alérgicos, no entanto, esta correlação é compreensível já que por um lado os limiares

de provocação estão dependentes da intensidade da sensibilização que também é identificada nos testes cutâneos e, por outro lado, uma melhoria nos limiares de provocação tem fortes probabilidades de se associar com melhorias clínicas relevantes, dado que pode significar que doses alérgicas com que habitualmente se contata no dia-a-dia já não são suficientes para induzir sintomas.

Na comparação entre a administração de doses mais elevadas ou menos elevadas de alérgeno, os resultados que obtivemos mostram-nos que em ambos os grupos 1 e 2 se observam variações estatisticamente significativas quando comparados os valores iniciais e finais dentro de cada grupo mas que, em várias das avaliações, é apenas na comparação entre o grupo controle e o grupo que efetuou ITE com doses alérgicas elevadas que existem diferenças significativas. De forma semelhante, um trabalho recente em 28 doentes submetidos a ITE com extrato alérgico de gato em três dosagens diferentes (30) mostrou o benefício imunológico da utilização de doses alérgicas mais elevadas já que nesse trabalho só as doses mais elevadas é que apresentaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao grupo placebo, na evolução de testes cutâneos ou IgG4 específica.

Conclusão

Em uma fase precoce da ITE (um ano) com extrato alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus*, verificou-se que a avaliação por testes cutâneos permite evidenciar diferenças significativas entre os grupos tratados com ITE e os doentes do grupo controle, ao contrário do que sucede com os níveis de IgE específica, revelando-se assim os testes cutâneos como um marcador mais precoce do que a IgE específica, relativamente ao benefício da imunomodulação da ITE. A IgG específica revelou-se mais discriminativa do que a IgE específica, permitindo documentar diferenças com significado estatístico entre o grupo controle e o grupo 2. A avaliação por uma escala visual analógica, apesar de maior subjetividade intrínseca, é também um parâmetro a ter em conta na avaliação da ITE já que demonstra também variações consistentes e significativas ao longo do tratamento. Salienta-se que é apenas na evolução dos testes cutâneos e da escala visual analógica que se encontram correlações estatisticamente significativas com a evolução dos limiares alérgicos de provocação.

Em relação às duas dosagens alérgicas verificam-se, nos doentes do grupo 2, melhorias mais intensas em todos os parâmetros, constatando-se que em alguns parâmetros não existem diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os doentes do grupo controle e os do grupo 1. Este fato vem reforçar, uma vez mais, o benefício da utilização de doses alérgicas elevadas na ITE.

Referências

1. Broide DH. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:65-71
2. Wacholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ, et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology* 2002;105:56-62
3. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14
4. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy*. 2002; 57:306-12
5. Ferrer A, Garcia-Sellés J. Significant improvement in symptoms, skin test and specific bronchial reactivity after 6 months of treatment with a depigmented, polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:244-51

6. Basomba A, Tabar AI, de Rojas DH, Garcia BE, Alamar R, Oliguibel JM, *et al.* Allergen vaccination with a liposome-encapsulated extract of *Dermatophagoides pteronyssinus*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 943-8
7. Wuthrich B, Gumowski PL, Fah J, Hurlimann A, Deluze C, Andre C, *et al.* Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11:149-56
8. McHugh SM, Ewan PW. A clinical index: a new method to assess efficacy of allergen immunotherapy. *Allergy* 1992;47: 115-20
9. Hallen H, Djupesland P, Kramer J, Toll K, Graf P. Evaluation of a new method for assessing symptoms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:92-5
10. D'Souza MF, Emanuel MB, Gregg J, Charlton J, Goldschmidt J. A method for evaluating therapy for hay fever. A comparison of four treatments. *Clin Allergy* 1983;13:329-35
11. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997;52:853-9.
12. Fernandez-Tavora L, Rico P, Martin S. Clinical experience with specific immunotherapy to horse dander. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:29-33
13. Malling HJ, Weeke B. EAACI Position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993;48(suppl 14): 7-35
14. Dreborg S, Frew AJ. EAACI Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(suppl. 14):48-82
15. Bahceci NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:49-55
16. Baldacci S, Omenaas E, Orszyszyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J* 2001 ;17 :773-90
17. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well tolerated grass pollen specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505
18. Niederberger V, Stubner P, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R, Ehrenberger K, *et al.* Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. *J Invest Dermatol* 2001;117: 848-51
19. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E, Woroniecki SR. Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL) for children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2003;31:270-7
20. Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Munoz JC. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2002; 30:319-30
21. Guerra F, Carracedo J, Solana-Lara R, Sanchez-Guijo P, Ramirez R. Th2 lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:647-53
22. Kakinoki Y, Ohashi Y, Nakai Y, Washio Y, Nasako Y, Tanaka A, *et al.* Allergen induced mRNA expression of interleukin-5, but not of interleukin 4 and interferon gamma, in peripheral blood mononuclear cells obtained before the pollen season predicts the clinical efficacy of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 2000;51:202-8
23. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomised, controlled trial. *Allergy* 1999;54:313-9
24. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Adalioglu G, Tucer A. The effect of house dust mite specific immunotherapy on cisteinyl leukotriene production by blood leukocytes in subjects with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:98-104

Correspondência:
Prof. Manuel Branco Ferreira
Av. 5 de Outubro, 12 - 2º Esq
1050-056 - Lisboa - Portugal
E-mail: maneferr-510@clix.pt