

*Ataulpa P. Reis**Professor de Pós-Graduação do Departamento de Bioquímica-Imunologia do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais**Unitermos: Linfócitos TH1, TH2, Imunoterapia Precoce.**Key Words: TH1 Lymphocytes, TH2 Lymphocytes, Early Immunotherapy.***Resumo**

Existe atualmente grande discussão a respeito do valor da Imunoterapia nas doenças alérgicas. Porém, à luz de novos conhecimentos sobre o sistema imune e particularmente as populações de linfócitos TH1 e TH2 e do tipo predominante de resposta que provocam, é necessário reavaliação desta imunoterapia e especialmente da sua precocidade para os dois ou três primeiros anos de vida. Discutem-se o valor da regulação das populações TH1 e TH2, os fatores que influenciam esta regulação, o papel dos vírus respiratórios, a profilaxia e o controle ambiental e a intervenção com imunoterapia precoce.

Introdução

Recente trabalho publicado no "New England Journal of Medicine" concluiu que a imunoterapia (IT) é ineficaz no controle de pacientes com asma perene que recebiam tratamento médico adequado¹. O impacto foi tão grande que prontamente a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia se posicionou para justificar que a discordância em relação a inúmeros outros trabalhos talvez se justificasse pela metodologia observada, mas que a IT seria benéfica e efetiva na asma alérgica. Também, um subcomitê da "European Academy of Allergology and Clinical Immunology" recentemente se posicionou que a IT raramente deveria ser indicada em crianças com menos de 5 anos de idade, e isto inclusive passou a ser a recomendação de um Consenso Internacional². Bousquet e Demoly³ publicaram um trabalho recente em que a IT é o único tratamento capaz de alterar o curso natural da doença asmática e que deve ser introduzida precocemente. Em clínica é bastante comum ouvirmos dos colegas pediatras que as crianças não devem ser encaminhadas aos alergistas para testes ou imunoterapia antes de 4 anos de idade, pois não existe ainda um sistema imunológico bem desenvolvido e apto a responder.

Ao lado destas controvérsias, inúmeros trabalhos começam a surgir e talvez sejam uma luz no fundo deste túnel que estamos atravessando.

Com o aprimoramento da tecnologia das vacinas poderemos promover o desenvolvimento precoce da população TH1 e consolidá-la, sem o perigo de estimularmos a população TH2. Holt²⁸ mostrou recentemente que a imunização com alérgenos juntamente com um adjuvante para TH1 nos primeiros 1 ou 2 anos de idade poderia resultar no aparecimento de respostas do tipo IgG sem correspondente aumento de IgE. Tal adjuvante poderia por exemplo ser IL-12 ou IL-18, que têm se mostrado potentes indutores de INF γ ^{29, 30}. Outra maneira de dirigir a imunidade poderia ser o uso de plasmídeos ou vacina de DNA "naked", que preferencialmente induz resposta do tipo TH1. Experimentalmente imunizações com este tipo de vacina induz IgG2a e nenhuma resposta IgE, e induz ainda a produção de IL-12³¹. Uma série de trabalhos vêm demonstrando que a imunoterapia com extratos alergênicos é capaz de reverter resposta do tipo TH2 para TH1³²⁻³⁴. Recentemente dois trabalhos demonstraram que crianças alérgicas a pólen e que sofreram imunoterapia na fase inicial de indução tiveram muito menos manifestações alérgicas no seu desenvolvimento³⁵ e grande atenuação da hiper-reatividade brônquica e das funções pulmonares³⁶.

Summary

Allergy immunotherapy has been a matter of great discussion but as new knowledge about the immune system and particularly if TH1 and TH2 subpopulation and the type of response they elicit a new insight of Early Immunotherapy in the first 2 or 3 years is necessary. It is argued the real importance of the TH1 and TH2 subpopulations, the factors that contribute in its regulation, the influence of respiratory virus, the immunoprophylaxis and the early intervention with immunotherapy.

Referências bibliográficas

1. Adkinson NFR Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.

2. Warner JO, Götz M, Landau H, Levison H, Milner AD,

Regulação de células T e IgE

Atualmente está bem definido que os linfócitos T "helper" se subdividem em duas populações bem caracterizadas: TH1 e TH2, que são distintas com base na produção de citocinas e suas funções. Células TH1 são geralmente definidas pela sua síntese de IL-2, interferon g (INFg), fator de necrose de tumor (TNF) e seu envolvimento em imunidade celular, enquanto as TH2 são produtoras de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 e estão envolvidas em respostas humorais e reações alérgicas⁴. Estes fatos têm levado ao conceito de que as respostas do linfócito T "helper" aos alérgenos são do tipo TH2 nos indivíduos alérgicos, e do tipo TH1 nos não-alérgicos^{5,6}. De fato, inúmeras publicações têm demonstrado o papel de TH2 na patofisiologia das doenças alérgicas^{7,8}. Também é importante o fato de que esta dominância da subpopulação TH2 pode ser reforçada a cada reexposição ao mesmo antígeno, um processo descrito como "locking" da resposta imune a um determinado padrão (polarizado) de resposta⁹. Crianças normais e atópicas usualmente desenvolvem resposta de IgE a antígenos alimentares comuns durante o primeiro ano de vida, sendo que a magnitude e a duração da resposta são dependentes do fenótipo da criança^{10, 11}. Padrão parecido de resposta de IgE é também visto para antígenos inalatórios¹¹. Além disto, maior quantidade de crianças atópicas mantém mais alto o nível de IgE para inalantes durante sua infância do que em relação às IgE para alimentos¹¹. Esta diferença na cinética e na eficiência de indução de tolerância a inalantes e alimentos deve-se provavelmente a diferentes níveis de exposição entre o trato gastrointestinal e os pulmões. A competição entre coexistentes TH1 e TH2 continua por muitos anos durante a infância, já que estas respostas específicas de IgE em indivíduos não-atópicos só terminam lá pelos 5 a 7 anos de idade^{10,11}. Todos nós já percebemos que é fácil evidenciar sensibilização a alimentos no primeiro ano de vida, mas que a sensibilização a inalantes só é apreciável após este período e, a partir daí, é o contrário, e algumas crianças aumentam muito a quantidade de IgE a inalantes ao longo dos anos (atópicos certamente).

Fatores que contribuem para o desenvolvimento das alergias

Existe forte relação entre asma e presença de anticorpos IgE em nível elevado para antígenos inalatórios¹². Existe também forte associação entre níveis de IgE e hiperreatividade brônquica¹³. Estudos recentes demonstram que o desenvolvimento de doenças atópicas e asma resultam muito da sensibilização a estes antígenos durante os primeiros 1-2 anos de idade^{14, 15} e que outros fatores durante os dois anos iniciais de vida têm papel crucial no aparecimento de doenças alérgicas e asma mais tarde. Notadamente, diversos vírus respiratórios (Rinovírus, Vírus Sincicial Respiratório (RSV)) induzem bronquiolite em crianças, o que tem sido considerado importante fator de risco para alergias crônicas e asma^{16, 17}. Outros fatores importantes na indução de

Pedersen S, Silverman M. Asthma Control-International Consensus. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1065-79.

3. Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy for Allergic Rhinitis in children. *ACI Intern* 1996; 8: 145-9.

4. Borish L, Rosenwasser L. TH1/TH2 lymphocytes: Doubt some more. *J All Clin Immunol* 1997; 99: 161-4.

5. Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, Chretien I, Bos JD, Jansen HM. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990; 144:(4) 651-6.

6. Romagnani S. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the "natural" immune response? *Immunol Today* 1992; 13: 379-81.

7. Borish L, Dishuck J, Cox L, Marcalli JJ, Williams J, Rosenwasser LJ. Sézary Syndrome with elevated serum IgE and Hypereosinophilia: role of dysregulated cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 123-31.

8. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsacopoulos A, Barkans J, Bentley J. Predominant TH2-like bronchoalv. T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.

9. Mosman TR, Moore KW. The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991; 49-53.

10. Hattevig G, Kjelman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE response to common proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987; 17: 571-8.

11. Hattevig G, Kjelman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to injected and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 182-6.

12. Burrows B, Martinez FD, Halonen M et als. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Eng J Med* 1989; 320: 271-7.

13. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et als. Relationship between airways hyperresponsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N Eng J Med* 1991; 325: 1067-71.

14. Barres MP, Einarsson R, Björkstén B. Serum levels of interleukin-4 soluble CD 23 and IFN- γ in relation the development of allergic disease during the first 18 months of life. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 543-8.

15. Zeiger RS, Heller S. Development of nasal basophilic cells and nasal eosinophils from age 4 months through 4 years in children of atopic parents. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 723-34.

16. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncycial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-5.

17. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995; 34: 789-90.

18. Schleimer RP, Sweet J, Stein P et als. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium: association with expression of VCAM1. *J Immunol* 1992; 148: 1086-92.

19. Bochner BS, Udem BJ, Lichtentein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 295-335.

20. Stenton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, Barton R, Marlin SD, Springer TA. A cell adhesion molecule ICAM-1, is the major surface receptor for rhinovirus. *Cell* 1989; 56: 849-53.

inflamação crônica e asma são:

1. Predisposição genética
2. Maturidade das funções pulmonares ao nascimento (disparidade entre prematuros e crianças a termo)
3. Fatores nutricionais, incluindo-se aqui a duração da amamentação no seio
4. Qualidade de vida
5. Condições ambientais (presença de ácaros, poeiras, fungos, baratas etc.)
6. Fumaça de cigarros.

Todos esses fatores agem sinergisticamente para o desenvolvimento de uma patologia complexa e que em última instância é a geração de asma crônica e persistente.

Papel dos vírus respiratórios na patogênese da asma crônica

Como foi afirmado acima, os vírus respiratórios são importantes fatores na indução de doenças respiratórias crônicas e asma^{16, 17}. De acordo com a [Figura 1](#), indivíduos geneticamente suscetíveis e sob a influência de antígenos desenvolvem e hipertrofiam a população de células TH2 que produzem as citocinas IL-4 e IL-5 que, por sua vez, promovem a expressão de moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1; estas, por seu turno, promovem recrutamento de células inflamatórias, tais como mastócitos, basófilos e principalmente eosinófilos para as vias respiratórias^{18, 19} causando a inflamação. ICAM-1 pode funcionar como receptor de vírus respiratórios, tais como o Rinovírus e talvez outros²⁰. Isto constitui-se um estímulo adicional para resposta TH2, inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade brônquica, as quais foram iniciadas pelos alérgenos. Assim, devido à frequência das infecções, vírus respiratórios realmente constituem um grande fator de risco para a asma crônica futura.

Desvio da resposta imune como terapia de doenças alérgicas

De acordo com o raciocínio de que TH2 ocupa papel central na indução de respostas IgE e conseqüente desenvolvimento de doenças alérgicas, e de que TH1 seria exatamente o oposto, ou seja, suprimindo respostas IgE e impedindo o desenvolvimento de alergias e hiper-reatividade brônquica, surge a idéia de que é possível manipular este tipo de imunidade dirigindo as respostas que seriam do tipo TH2 para TH1. Neste sentido, duas tentativas surgem que podem ser realidade em futuro próximo.

Profilaxia e controle ambiental

De acordo com a [Figura 2](#) e vários trabalhos publicados, a

21. Zeiger RS, Heeler S. The development and prediction of atopy in high risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 1179-91.

22. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-7.

23. Sporik RB, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma (Editorial). *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897-906.

24. Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aaberse RC, Vervolset D, Chapman MD. Co-chairmen. Dust mite allergens and asthma: Report of a 2nd International workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-60.

25. Platts-Mills TAE, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. The role of indoors allergens in asthma. *Allergy* 1995; 50 (suppl 22): 5-12.

26. Chapman MD, Heymann PW, Sporik RB, Platts-Mills TAE. Monitoring allergen exposure in asthma: new treatment strategies. *Allergy* 1995; 50 (suppl 25): 29-33.

27. Whan U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergman K, Bauer CP, Guggenmos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.

28. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-8.

29. Marshall JD, Secrist H, Dekruyff RH, Wolf SF, Umetsu DT. IL-12 inhibits the production of IL-4 and IL-10 in allergen-specific human CD4+T lymphocytes. *J Immunol* 1995; 155: 111-7.

30. Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa Y, Iwakura Y, Nakanishi K. Interleukin-18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- γ production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 3948-53.

31. Raz E, Tighe H, Sato et al. Preferential induction of a TH1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5141-5.

32. Varney VA, Hamid QA, Gaga M et als. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993; 92: 644-51.

33. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y et als. Allergen immunotherapy decreases interleukin- γ production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123-8.

34. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D et als. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN secretion in specific allergen stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187-94.

35. Roches A, Paradis L, Khanin J, Hejaoni A, Dhibert H, Michel FB, Bousquet J. Specific immunotherapy prevents the onset for new sensitizations in monosensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 99: 450-3.

36. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, Valovitta E, Wahn U, Niggemann B, Koller D, Urbaneck R, Halken S, Host A, Lowenstein H. Immunotherapy as preventive allergy treatment (PAT). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 232(abstract).

sensibilização pode ocorrer intra-útero e sobretudo para antígenos alimentares em indivíduos atópicos^{21,22}, o que já iria dirigir a resposta a este nível. Portanto, intervenção de controlar a exposição da mãe a antígenos alimentares e inalatórios potenciais seria a primeira intervenção de se dirigir a resposta na seleção da população T.

É bem conhecida a associação entre alérgenos ambientais e asma^{23, 24}, bem como a relação quantitativa entre sensibilização e exposição²⁵. Sabe-se que, a partir do nível de exposição a 2mg de antígenos de ácaros grupo I/g de poeira, existe possibilidade de sensibilização aos ácaros; acima de 8mg de Fel d I/g de poeira existe risco para sensibilização a gato; acima de 10mg de Can f 1 de cão/g de poeira existe para cão e acima de 2U de Bla g 2 de barata/g de poeira existe para barata²⁶. Estudo muito recente mostra que esta possibilidade de sensibilização ocorre bem cedo, até os três anos de idade, e que as medidas de controle ambiental têm que ser tomadas neste período, sobretudo se desejamos manipular a resposta imune em sentido contrário à TH2/27.

Imunoterapia precoce

É de grande importância a possibilidade de intervenção precoce com imunoterapia. Ao contrário do ponto de vista dos pediatras sobre esta intervenção, mas à luz destes novos achados, talvez tenhamos que intervir precocemente enquanto a resposta do tipo TH2 não se consolidou e ainda é possível dirigi-la para TH1 (Fig. 2). Em princípio, esta imunoterapia deveria ser com 3 ou 4 antígenos aos quais as crianças estivessem sensibilizando-se, detectados por testes cutâneos ou pelo conhecimento epidemiológico da predominância dos antígenos na moradia. Cabe aqui o questionamento se esta imunoterapia deveria ser parenteral, oral ou nasal, porém acreditamos firmemente que vacina, para ser efetiva, tem que ser injetável.



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

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000