

Eficácia clínica da imunoterapia nasal comparada com imunoterapia sublingual em pacientes com rinite alérgica

Clinical efficacy of nasal immunotherapy compared to sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis

Manoel Medeiros Júnior¹, Ana P. Lyra¹, Hilda B. Santos¹, Carlos M. C. Mendes²,
Karine C. Almeida³, Deise A. O. Silva⁴, Ernesto A. Taketomi⁵

Resumo

A eficácia da imunoterapia (IT) com extratos alergênicos em pacientes com rinite alérgica (RA) tem sido demonstrada por via subcutânea ou sublingual, não existindo comprovação da eficácia terapêutica da IT tópica nasal.

Objetivo: Comparar a eficácia da IT sublingual com a IT tópica nasal em pacientes com RA.

Pacientes e Método: Quarenta indivíduos com RA persistente, leve ou moderada, foram divididos em dois grupos em estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, com duração de doze meses. O grupo I utilizou IT tópica nasal com extratos alergênicos de ácaros da poeira domiciliar + placebo sublingual e o grupo II foi submetido a IT sublingual com extratos alergênicos + placebo tópico nasal. Foram realizadas oito avaliações durante o estudo, determinando-se a gravidade da RA e o consumo de medicamentos, além das alterações das mucosas nasais ao exame físico. Níveis de IgE e IgG4 anti-*Dermatophagoides pteronyssinus* foram determinados em amostras de soro de 22 pacientes, antes e após tratamento.

Resultados: Vinte e cinco pacientes concluíram o estudo (grupo I, n=11 e grupo II, n=14). Redução significativa na gravidade da RA e no consumo de medicamentos foi observada após tratamento nos dois grupos, enquanto que a redução nas alterações da mucosa nasal só foi observada no grupo II. Não se observaram alterações significantes nos níveis de IgE e IgG4 anti-*D. pteronyssinus* nos dois grupos.

Conclusão: Ambos os procedimentos de IT (sublingual e nasal) são eficazes na redução dos sintomas e do consumo de medicamentos de pacientes com RA por alérgenos de ácaros da poeira domiciliar. No grupo de pacientes que receberam IT sublingual, houve redução nas alterações da mucosa nasal.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1): 13-17 imunoterapia, imunoterapia tópica nasal, imunoterapia sublingual, rinite alérgica, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Summary

Several studies have demonstrated the efficacy of subcutaneous or sublingual immunotherapy (IT) with allergen extracts for the treatment of perennial allergic rhinitis (AR), but there are no actual data on nasal IT efficacy.

Aim: Evaluate the efficacy of topical nasal IT compared to sublingual IT in AR patients.

Patients and Methods: Forty patients with mild or moderate perennial AR were selected to participate on this prospective, one-year follow-up, double-blind randomized study. They were divided in 2 groups: group I (n=20) was treated with sublingual IT containing mite allergen extracts plus placebo on nasal mucosa and group II (n=20) was treated with topical nasal IT containing mite allergen extracts plus placebo via sublingual. A total of eight evaluations were performed during the follow-up to determine rhinitis severity and medicine consumption, as well as abnormalities of nasal mucosa. IgE and IgG4 antibodies anti-*Dermatophagoides pteronyssinus* were determined in serum samples of 22 subjects before and after IT.

Results: Twenty-five subjects concluded the study (group I, n=11 and group II, n=14). There was a significant reduction on rhinitis severity and medicine consumption before and after the treatment in both groups. In addition there was a significant reduction on nasal mucosa abnormalities before and after treatment in group II patients. There were no changes on levels of IgE or IgG4 antibodies anti-*D. pteronyssinus* before and after IT in both groups.

Conclusion: The efficacy of sublingual and nasal IT was demonstrated in patients with AR, by reducing symptoms and medicine consumption. In addition, sublingual IT also reduced nasal mucosa abnormalities.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(1):13-17 immunotherapy, sublingual immunotherapy, topical nasal immunotherapy, allergic rhinitis, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

1. Médico e Pesquisador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA;
2. Médico e Pesquisador do Centro de Pesquisa Fima Lifshitz da UFBA;
3. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG;
4. Professora do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da UFU;
5. Professor Titular de Imunologia e Chefe do Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica da UFU.

Artigo submetido em 16.05.2008, aceito em 21.10.2008.

Introdução

A rinite alérgica é uma inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais, como resultado de uma reação de hipersensibilidade imediata mediada por IgE, que leva à ativação de células inflamatórias, citocinas e diversos mediadores químicos^{1,2}.

A prevalência da rinite vem aumentando nos últimos anos e apresentando grande variação, de 5% na Indonésia, Albânia e Grécia a mais de 40% em países como Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia³. No Brasil a prevalência da rinite varia de 7% a 25%³. A rinite pode se manifestar

de forma perene ou sazonal. A forma perene é a mais frequentemente observada no Brasil como consequência do clima tropical e está associada à sensibilidade a alérgenos intradomiciliares. Os alérgenos de ácaros da poeira domiciliar são os principais desencadeantes de crises de rinite, seguidos em menor frequência de outros alérgenos intradomiciliares, como aqueles de epitélios, fungos e baratas⁴. Em Salvador, a frequência de sensibilização a alérgenos de ácaros da poeira domiciliar em pacientes com história de asma e/ou rinite alérgica é de aproximadamente 85%⁵.

O tratamento da rinite alérgica combina a farmacoterapia com a imunoterapia e a profilaxia ambiental⁶. Enquanto a farmacoterapia promove o controle dos sintomas e a redução do processo inflamatório, a imunoterapia e a profilaxia ambiental modificam o curso da doença alérgica, seja prevenindo o desenvolvimento de novas sensibilizações⁷, seja pela alteração da história natural ou da progressão da doença⁸.

A eficácia da imunoterapia sistêmica e da sublingual empregando-se alérgenos de ácaros ou pólenes em doenças alérgicas respiratórias, particularmente em asma e rinite alérgica, foi relatada em diversos estudos randomizados e placebo-controlados⁷⁻⁹, demonstrando mecanismos de ação, controle da doença impedindo o desenvolvimento de novas sensibilizações, redução de sintomas e diminuição de consumo de medicamentos, entretanto, não existe um consenso sobre a eficácia da imunoterapia nasal nessas doenças⁷. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da imunoterapia tópica nasal comparada com a imunoterapia sublingual, em pacientes com rinite alérgica.

Pacientes e métodos

Pacientes

Foram selecionados no Ambulatório de Alergia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES-UFBA), 40 indivíduos entre 6 e 35 anos de idade, com diagnóstico de rinite alérgica perene a alérgenos da poeira domiciliar, persistente, leve ou moderada, de acordo com a classificação proposta pela Iniciativa ARIA⁷. O diagnóstico de rinite alérgica foi baseado: a) na história clínica de prurido nasal, espirros em salva, obstrução nasal e/ou rinorréia, desencadeados pela exposição a alérgenos da poeira domiciliar; b) nos achados ao exame físico de edema ou hipertrofia de cornetos, palidez ou hiperemia de mucosa, e/ou presença de secreção sero-mucosa em fossas nasais; c) positividade no teste cutâneo de puntura com aqueles alérgenos^{10,11}. Não foram admitidos no estudo indivíduos com asma e/ou dermatite atópica associada, portadores de rinite intermitente ou persistente grave, polipose nasal, rinosinusite crônica, desvio de septo nasal, bem como portadores de imunodeficiências, doenças auto-imunes ou tumorais, ou portadores de distúrbio neuro-psíquico que pudessem interferir na adesão ao tratamento. O tamanho amostral foi realizado de acordo com o preenchimento absoluto dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Todos os indivíduos eram voluntários e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Desenho do Estudo

Em um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo, os recrutados foram divididos em dois grupos, de forma randômica, para tratamento da rinite, utilizando imunoterapia tópica nasal (grupo I) ou sublingual (grupo II), durante doze meses. Os indivíduos do grupo I utilizaram uma solução com extratos alergênicos da poeira domiciliar para aplicação tópica nasal (Imunospray Nasal[®]) e uma solução contendo placebo para uso sublingual. Os indivíduos do grupo II fizeram uso de uma solução com extratos alergênicos da poeira domiciliar para uso sublingual (Plusvac SL[®]) e uma solução contendo placebo para uso

nasal. Todas as soluções foram produzidas pelo Laboratório de Extratos Alergênicos, Rio de Janeiro, Brasil.

A cada 45 dias aproximadamente, os indivíduos submetiam-se a uma entrevista e exame físico, e recebiam os frascos contendo as soluções para uso tópico nasal e sublingual, numeradas de acordo com o número da randomização. A solução nasal foi administrada durante a primeira semana na forma de um jato do *spray* em cada narina, uma vez ao dia, em dias alternados e, a partir da segunda semana, uma aplicação diária em cada narina. Para a solução sublingual prescreveu-se 2 gotas sublingual, duas vezes ao dia, durante os doze meses de tratamento.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram orientados para adotarem medidas para reduzir a exposição aos alérgenos de ácaros da poeira domiciliar. Adicionalmente, durante os primeiros 90 dias, receberam dos pesquisadores os seguintes medicamentos: furoato de mometasona para uso tópico nasal (50mcg em cada narina duas vezes ao dia) e loratadina (10mg por dia) para o controle dos sintomas de rinite, se necessário. A cada retorno à consulta o frasco de mometasona era pesado e os comprimidos de loratadina eram contados para contabilizar o consumo.

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica ao longo dos doze meses de tratamento consistiu em oito entrevistas acompanhadas de exame físico. Na entrevista aplicou-se um questionário para avaliação dos sintomas de rinite e de consumo de medicamentos, que pontuou sintomas como espirros, prurido, rinorréia e obstrução (ausência = 0; até três semanas = 1; maior que três vezes por semana = 2), além do consumo de anti-histamínicos e/ou corticosteróides (não = 0; até duas vezes por semana = 1; maior que 2 vezes por semana = 2). A pontuação pelo exame físico valorizou as alterações nos cornetos (normal = 0; edema/hipertrofia ou palidez/hiperemia = 1) e a secreção em fossas nasais (ausência = 0; presença = 1). Os resultados do exame físico e do questionário permitiram compor um escore de gravidade da rinite em cada avaliação.

Na avaliação inicial e aos doze meses pós-tratamento, uma amostra de 10 ml de sangue foi obtida por punção venosa de cada indivíduo, para determinar os níveis de anticorpos IgE e IgG4 anti-*Dermatophagoides pteronyssinus* por ELISA¹². Os níveis de IgE e IgG4 anti-*D. pteronyssinus* foram expressos em índices ELISA (IE) calculados segundo a fórmula: IE = Absorbância da amostra teste / *cut off*, que foi estabelecido como a média da absorbância de soros controles negativos mais três desvios padrões. Valores de IE > 1,2 foram considerados positivos.

Análise estatística

Utilizou-se o programa estatístico R para a análise estatística. A análise de variância de medidas repetidas foi utilizada para comparar os escores referentes às anormalidades de fossas nasais ao exame físico e os escores dos sintomas de rinite e consumo de medicamentos, entre os grupos e dentro dos grupos. Para a análise dos níveis de anticorpos IgE e IgG4 específicos pré e pós-tratamento utilizou-se o teste t de Student. Foi considerado o nível de significância de 5% para a interpretação dos resultados.

Resultados

Dos 40 pacientes, 25 concluíram o estudo, onze no grupo I (sete masculinos e quatro femininos; idade 18,09 ± 2,90 anos, média ± desvio padrão) e 14 no grupo II (sete masculinos e sete femininos; idade 19,78 ± 3,22 anos, média ± desvio padrão). Dentre os motivos que contribuíram para o absentismo (*drop outs*) destacam-se a não percepção de melhora clínica pelo paciente, interrupção no atendimento ambulatorial por greves trabalhistas, condições climáticas desfavoráveis, entre outros. Adicionalmente,

três pacientes deixaram de fazer a coleta de sangue ao final do estudo, mas isto não foi impeditivo para as análises estatísticas dessas variáveis. Todos os pacientes que concluíram o estudo realizaram oito visitas ao longo dos doze meses de tratamento. Não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no que se

refere aos escores do questionário de gravidade da rinite ($p= 0,1$). Considerando-se as avaliações pré e pós tratamento, os dois grupos apresentaram significativa redução dos escores de sintomas e de consumo de medicamentos ($p= 0,00007$, grupo I e $p= 0,00001$, grupo II; fig 1).

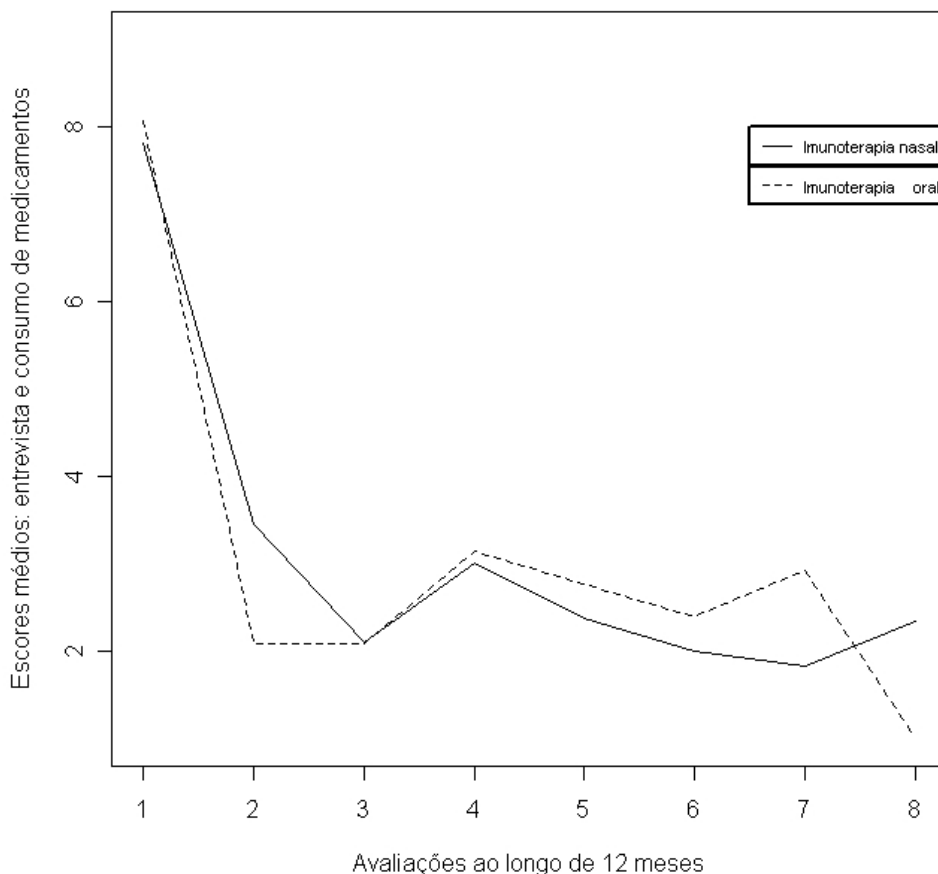


Figura 1 - Escores totais de sintomas de rinite (entrevistas) e de consumo de medicamentos para tratamento de sintomas de rinite, avaliados por questionários aplicados em oito visitas, durante doze meses de tratamento, em indivíduos com rinite alérgica perene, leve ou moderada, submetidos imunoterapia tópica nasal (grupo I, $n= 11$) ou sublingual (grupo II, $n=14$).

Quanto aos escores do exame físico, os indivíduos do grupo II apresentaram redução significativamente maior quando comparado aos indivíduos do grupo I ($p= 0,04$). Na avaliação dentro do grupo, os escores de alterações ao exame físico foram significativamente reduzidos após doze meses de tratamento nos indivíduos do grupo II ($p= 0,01$) enquanto nenhuma redução significativa foi observada nos indivíduos do grupo I ($p= 0,2$; fig 2).

Os níveis de IgE e IgG4 anti-*D. pteronyssinus* foram determinados antes e após o tratamento em amostras de soros de 22 indivíduos que concluíram o estudo, sendo dez indivíduos no grupo I e doze no grupo II.

Os níveis médios de IgE anti-*D. pteronyssinus* pré-tratamento nos grupos I e II foram de 3,23 IE (IC 95% = 0,31-6,14) e 3,91 IE (IC 95% = 1,67-6,15), respectivamente. Após o tratamento, esses valores foram, de 2,87 IE (IC 95% = 0,023-5,71) e 3,45 IE (IC 95% = 1,00-5,89).

Os níveis médios de IgG4 anti-*D. pteronyssinus* pré-tratamento nos grupos I e II foram de 0,99 IE (IC 95% = 0,81-1,18) e 1,45 IE (IC 95% = 0,80-2,10), respectivamente. Após o tratamento, esses valores foram, respectivamente,

de 1,03 IE (IC 95% = 0,83-1,23) e 1,08 IE (IC 95% = 0,77-1,40). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos níveis desses anticorpos antes e após o tratamento entre os grupos e dentro de cada grupo.

Discussão

A imunoterapia com extratos alergênicos é empregada para o tratamento de doenças alérgicas há cerca de um século, desde que Noon e Freeman⁷ propuseram este método para o tratamento da rinite polínica, desde então, vários estudos vem registrando a eficácia da imunoterapia no tratamento das reações de hipersensibilidade do tipo imediata⁷. A imunoterapia administrada pela via subcutânea é a mais utilizada, porém é a que proporciona maiores riscos de reações adversas, especialmente, do tipo anafilático. Adicionalmente, esta via de administração também é motivo de redução na adesão ao tratamento⁷. Na tentativa de minimizar os riscos de efeitos adversos, tem se tentado modificar a alergenicidade dos antígenos para imunoterapia ou utilizar outras vias, como as mucosas oral ou nasal,

por exemplo. Isto também pode contribuir para aumentar a adesão ao tratamento, especialmente na população infantil, onde a prevalência de algumas doenças alérgicas,

como a asma e a rinite, é superior à prevalência da população adulta.

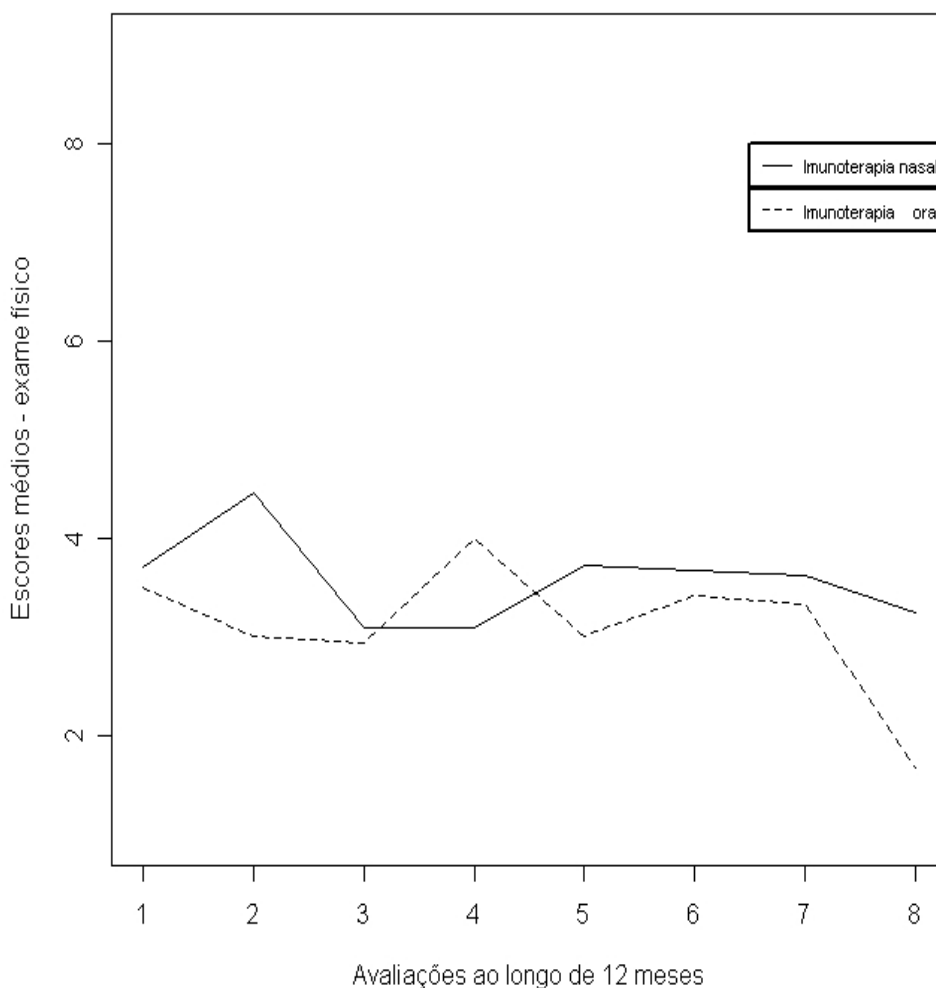


Figura 2 - Escores médios de alterações ao exame físico das fossas nasais (edema, hipertrofia de cornetos, palidez/hiperemia de mucosas e presença de secreção sero-mucosa em fossas nasais) de indivíduos com rinite alérgica perene, leve ou moderada, submetidos à imunoterapia tópica nasal (grupo I, n=11) ou sublingual (grupo II, n=14) durante doze meses de tratamento (oito exames).

Passalacqua *et al.*⁹ demonstraram recentemente que a imunoterapia por via sublingual em alergia respiratória é eficaz, praticamente desprovida de efeitos adversos e promove um aumento da adesão ao tratamento, comparada com a imunoterapia subcutânea⁹. Mais recentemente, alguns estudos têm avaliado a eficácia e a tolerância da imunoterapia tópica nasal.⁸ Entretanto, na literatura consultada, não encontramos estudos comparando a eficácia dessas duas formas de imunoterapia.

A imunoterapia promove aumento na produção de interleucina 10 (IL-10), que tem importante ação moduladora nas respostas Th1/Th2. Em síntese, ocorre redução na produção de citocinas tipo Th2, entre elas a IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulam a produção de IgE, ao mesmo tempo em que ocorre um aumento nos níveis de citocinas do tipo Th1, entre elas o interferon-gama^{7,8}, levando ao aumento na produção de IgG.

Os resultados desse estudo mostram que tanto a imunoterapia sublingual como a imunoterapia tópica nasal promoveram redução significativa nos escores de sintomas e de consumo de medicamentos em pacientes com rinite alérgica perene, leve ou moderada, induzida por alérgenos de ácaros da poeira domiciliar. Por outro lado, os escores relativos ao exame físico das fossas nasais, só mostraram-se reduzidos nos pacientes que se submeteram a imunoterapia sublingual.

Fatores como diferenças na eficácia das medidas de controle ambiental por parte dos pacientes, bem como do consumo e da resposta ao uso dos medicamentos, podem ter influenciado nos resultados desse estudo, mas por motivos éticos, não foi possível utilizar um grupo exclusivamente placebo, uma vez que tentativas anteriores resultaram em negativa por parte do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES-UFBA, entretanto, os resultados aqui descritos,

não diferem de outros descritos na literatura⁷⁻⁹, que demonstram a eficácia da imunoterapia.

Apesar da melhora clínica, observada por meio de questionários de gravidade da rinite, os indivíduos do grupo I não mostraram redução nos achados anormais do exame físico. É possível que a administração tópica do extrato alergênico na mucosa previamente sensibilizada pelo alérgeno, diferentemente do que ocorre na imunoterapia sublingual, não permita redução significativa da inflamação da mucosa nasal.

Os rígidos critérios adotados para a inclusão e participação de pacientes no estudo motivaram a exclusão de alguns pacientes, especialmente por não comparecerem nos prazos previstos dos retornos às consultas, entretanto, esta foi a única alternativa para evitar a interferência de outras variáveis. Em se tratando de um estudo prospectivo de doze meses, avaliando o tratamento da rinite alérgica em usuários de um serviço de saúde de um hospital público, a não percepção de melhora clínica pelo paciente, interrupção no atendimento ambulatorial por greves trabalhistas, condições climáticas desfavoráveis e outros fatores contribuíram para o absenteísmo, entretanto, do ponto de vista estatístico, a amostra final permitiu uma análise adequada e confortável para o estudo.

Queirós *et al.*¹² recentemente demonstraram queda nos níveis de IgE e elevação nos níveis de IgG₄ num seguimento de doze meses de pacientes em uso de imunoterapia subcutânea com alérgenos de ácaros. Igualmente, Passalacqua *et al.*⁹ demonstraram as mesmas alterações em um grupo de pacientes submetidos a imunoterapia sublingual com alérgenos de pólenes, por doze meses. No presente estudo, observamos ausência de alterações nos níveis de anticorpos IgE e IgG₄ anti-*D. pteronyssinus* pré e pós-tratamento em ambos os grupos e especulamos que esse resultado pode estar relacionado ao tipo de alérgeno e/ou a via de administração empregado. Recentemente, tem sido questionado o papel controverso dos anticorpos bloqueadores IgG no sucesso de imunoterapia com alérgenos, já que podem falhar em prever a eficácia clínica. Neste contexto, tem-se sugerido que análises funcionais que detectam a atividade bloqueadora de IgG possa ter maior correlação com a resposta clínica ao tratamento.¹³ Estudos adicionais, envolvendo também dosagem de IgA em saliva e/ou secreção nasal podem contribuir para esclarecer o real mecanismo pelo qual a imunoterapia tópica de mucosa nasal/oral com alérgenos de ácaros propiciam os benefícios observados nesse e em outros estudos.

Conclusão

Os resultados do presente estudo mostram que a imunoterapia sublingual com alérgenos de ácaros da poeira domiciliar em pacientes com rinite alérgica perene, leve ou moderada, desencadeada por esses alérgenos, foi eficaz tanto na redução dos sintomas, quanto na redução do con-

sumo de medicamentos. Resposta clínica similar foi observada com a imunoterapia tópica nasal. Por outro lado, a imunoterapia sublingual promoveu significativa redução nas alterações da mucosa nasal, o que não foi observado nos pacientes que fizeram uso da imunoterapia tópica nasal.

Referências

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of IgE initiated immune reactions. Em: Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. Cap.11 a 14, p.241-344.
2. Mygind N, Scadding GK. Patogênese. Em: Rinite alérgica. 1st ed. Barcelona: J&C Ediciones Médicas S.L.; 2000. Cap. 4, p. 22-26.
3. Strachan D, Sibbald C, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
4. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Management Working Group. *Allergy* 1994;49(19 Suppl):1-34.
5. Medeiros Junior M. Sensibilização a aeroalérgenos em indivíduos portadores de asma brônquica e/ou rinite crônica em Salvador-Bahia [Dissertação]. Salvador(BA): Universidade Federal da Bahia; 1997.
6. Bousquet J, van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
7. Bousquet J, Locckey RF, Malling HJ. Imunoterapia com alérgenos: vacinas terapêuticas para doenças alérgicas. *Rev. bras. Alerg. Immunopatol.* 2000; 23: 3-37.
8. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*1993;48(Suppl 14):9-35.
9. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:3-12.
10. Pepys J. Skin tests. *Br J Hosp Med* 1975;14: 412-417.
11. Dreborg S, Frew A. EAACI position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48: S48-82.
12. Queirós MGJ, Silva DAO, Alves R, Chiba HF, Amaral VBS, Almeida KC et al - Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:84-92.
13. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1074-1088.

Correspondência:

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi
Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade Federal de Uberlândia
Avenida Pará, 1720 Campus Umuarama, Bloco 4C
38.400-902 - Uberlândia - MG - Brasil
Fone: +55-34-3218.2394
Fax: +55-34-3232.8620
E-mail: eat4y@yahoo.com.br