

# Papel da Imunoglobulina Intravenosa na Asma Brônquica

## *Role of Intravenous Immunoglobulin in Bronchial Asthma*

Marcelo V. Aun<sup>1</sup>, Myrthes T. Barros<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>3</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>2</sup>

### Resumo

Há mais de 20 anos a imunoglobulina humana exógena vem sendo aplicada, principalmente por via intravenosa (IgIV), em diferentes doenças e com diferentes funções, na prática clínica. Classicamente era usada apenas em imunodeficiências primárias, mas outros benefícios dessa medicação foram documentados em outras doenças imuno-inflamatórias, tais como, doença de Kawasaki e púrpura trombocitopênica idiopática. Alguns autores passaram então a aplicar IgIV em pacientes com asma de difícil controle, corticosteroide dependente, e obtiveram resultados interessantes, no entanto, trabalhos duplo-cegos, randomizados e controlados falharam em mostrar o benefício dessa medicação na asma grave.

Descrevemos neste artigo alguns aspectos sobre as indicações de IgIV e aspectos importantes na abordagem da asma de difícil controle. Revisamos os principais trabalhos publicados sobre a aplicação de IgIV na asma brônquica, incluindo fatores imunopatológicos implicados e possíveis mecanismos de ação da medicação na doença.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(1):19-22* Imunoglobulina intravenosa, IgIV, gamaglobulina, asma grave, asma de difícil controle.

### Introdução

Nos últimos 25 anos, a aplicação de imunoglobulinas humanas exógenas de uso intravenoso (imunoglobulina intravenosa ou IgIV) tornou-se importante modalidade terapêutica na prática clínica<sup>1</sup>. Originalmente as preparações de imunoglobulinas eram utilizadas com o objetivo de repor anticorpos em pacientes com imunodeficiências humorais<sup>1</sup>, entretanto, grande número de benefícios clínicos tem sido demonstrado com o tratamento com IgIV. Atualmente, há seis indicações clínicas para administração de IgIV autorizadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos: tratamento de imunodeficiências primárias; prevenção de infecções bacterianas em pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas de repetição causadas em leucemia linfocítica crônica (LLC) de células B; prevenção de aneurismas de coronárias em pacientes com doença de Kawasaki; prevenção de infecções, pneu-

### Abstract

Immunoglobulin has been used in medicine for more than twenty years. Initially, it was administered mainly to primary immunodeficiencies patients, but later was also demonstrated benefits in inflammatory diseases, like Kawasaki Disease and thrombocytopenic purpura. Some physicians started to use it in difficult to control asthma with interesting results. However, there is not large, randomized, placebo-controlled and double-blind studies supporting the efficacy of intravenous gammaglobulin in asthma.

This study reviews the literature and discusses intravenous gammaglobulin indications in the treatment of difficult to control asthma and its possible mechanisms of action.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(1):19-22* Intravenous immunoglobulin, IVIG, gammaglobulin, severe asthma, difficult to control asthma.

monite e doença do enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) após transplante de medula óssea; redução de infecções bacterianas graves em crianças HIV positivas; aumento da contagem de plaquetas em pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) visando prevenir ou controlar sangramentos<sup>1</sup>. Os benefícios encontrados nessas doenças provavelmente se devem aos efeitos imunomoduladores ou antiinflamatórios da IgIV<sup>1,2</sup>, no entanto, esse potencial imunomodulador é alcançado apenas com administração de doses substancialmente mais elevadas do que na reposição de anticorpos em imunodeficiências<sup>2</sup>. Com base nos efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios da IgIV alguns estudos foram realizados utilizando-a como alternativa em doenças inflamatórias, auto-imunes e alérgicas, tais como asma grave, sinusite, dermatite atópica (DA) e urticária<sup>2</sup>. No texto atual revisamos os principais trabalhos publicados sobre os efeitos, mecanismos de ação e possíveis indicações de IgIV na asma brônquica de difícil controle.

1. Especialista em Clínica Médica pela SBCM. Médico residente em alergologia e imunopatologia.

2. Doutor em imunologia. Professor colaborador.

3. Professor titular.

Disciplina de imunologia clínica e alergia da FMUSP

Artigo submetido em 20.07.2007, aceito em 08.12.2007.

### **Asma de difícil controle**

A asma é uma doença de alta prevalência, com média mundial estimada em 10%, a qual apresentou aumento nas últimas décadas conforme verificado em alguns trabalhos<sup>3</sup>. Assim sendo, é problema de saúde pública, que vem despertando interesse crescente nos pesquisadores.

É importante salientar que a asma grave de difícil controle, embora corresponda a não mais do que 5% de todos pacientes asmáticos, é responsável por cerca de 50% do custo total gasto no tratamento da doença<sup>4</sup>.

### **Estudos clínicos em asma**

As primeiras aplicações de imunoglobulina em pacientes com asma datam das décadas de 50 e 60, ainda com administração por via intramuscular (IgIM). O objetivo era tratar quadros de "asma infecciosa" ou intrínseca, que eram secundários a infecções independentemente da quantidade normal de IgG sérica<sup>2</sup>. Tais infecções ocorriam por um defeito qualitativo na imunidade daqueles pacientes<sup>2</sup>. O primeiro estudo duplo-cego placebo-controlado foi publicado em 1958, com 22 crianças asmáticas com níveis normais de IgG<sup>5</sup>. Metade das crianças recebeu injeções mensais de IgIM nas doses recomendadas para pacientes com imunodeficiência e a outra metade recebeu solução salina. Não houve diferença no controle de sintomas, capacidade pulmonar vital, contagem de eosinófilos ou número de infecções, mas o grupo intervenção necessitou número significativamente menor de dias de corticoterapia (56 vs 224)<sup>5</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados por Fontana em outro estudo controlado<sup>6</sup>.

Estudo aberto, não controlado, com 50 crianças em 1988 utilizando baixas doses de IgIV (200mg/kg) não conseguiu mostrar benefício estatisticamente significativa da medicação<sup>7</sup>, no entanto, alguns relatos apareceram mostrando benefício importante do uso de IgIV em pacientes com asma grave. Mazer et al descreveram em 1989 o caso de uma jovem de 14 anos com asma córtico-dependente que após seis meses de aplicações de 2g/kg de IgIV apresentou melhora de 100% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e diminuição de 75% da dose de corticosteróide sem piora clínica, inclusive com diminuição da titulação da IgE específica às quais a paciente apresentava positividade<sup>8</sup>. Com esses resultados os mesmos autores realizaram um estudo aberto com oito crianças com asma córtico-dependente, administrando 2g/kg de IgIV ao mês por seis meses, esta iniciada após otimização da terapêutica<sup>9</sup>. Houve melhora do pico de fluxo expiratório (PFE) e escore de sintomas, além da diminuição da dose de corticosteróide oral e de resgate. Outro estudo aberto<sup>10</sup>, agora com adolescentes e adultos, publicado em 1998, mostrou melhora clínica e da função pulmonar acompanhadas por diminuição da dose de corticosteróide necessária para controle dos sintomas, mas não houve diminuição da reatividade brônquica à metacolina.

Resultados distintos foram encontrados em outros estudos. Em 1994, Jakobsson et al<sup>11</sup> publicaram casuística de 14 pacientes com asma moderada a ser tratados com IgIV em dose média de 800mg/kg ao mês por cinco meses, e os resultados foram comparados aos de seis pacientes, com características clínicas similares, que não foram tratados. Apenas nove dos 14 pacientes terminaram o estudo, pois dois pacientes apresentaram forte cefaléia após a primeira infusão, outros dois saíram do estudo por motivos não relacionados ao tratamento e um desistiu. No grupo tratado houve melhora clínica e diminuição da necessidade de esteróides comparado ao grupo não tratado, mas os benefícios ocorreram apenas somente quatro meses antes do término das infusões, não sendo significativos após um período de 14 meses. Não houve melhora na função pulmonar ou na variabilidade do PFE. Outro estudo aberto<sup>12</sup> publicado mais recentemente, em 2003, descreveu sete paci-

entes com asma grave dependente de esteróides, que receberam infusões mensais de 1g/kg de IgIV por seis meses visando melhora da função pulmonar e diminuição da necessidade de corticóide. Encontrou-se um possível papel da Ig como adjuvante e "poupador" de esteróide, mas não ocorreu melhora da função pulmonar.

Há apenas três estudos duplo-cegos placebo-controlados publicados com utilização de IgIV em asma. O primeiro, publicado em 1998<sup>13</sup>, estudou 31 crianças e adolescentes, com idades entre nove e 22 anos, divididos em dois grupos para receber quatro aplicações de 1g/kg de IgIV ou albumina humana, sendo as duas primeiras doses em dias consecutivos, totalizando 2g/kg na aplicação inicial. Não se encontrou benefício estatisticamente significativa da medicação quanto ao escore de sintomas, hiper-reatividade brônquica ou variabilidade de PFE. O segundo estudo<sup>14</sup> dividiu 40 pacientes em três "braços" de forma randomizada para receber 2g/kg de IgIV, 1g/kg de IgIV ou 2g/kg de albumina humana por mês. A dose de corticosteróide oral foi reduzida, assim como o VEF1 melhorou, similarmente nos três grupos, sem diferença entre eles. No entanto, o estudo teve de ser interrompido prematuramente por eventos de toxicidade. Três pacientes do grupo de alta dose de IgIV necessitaram hospitalização por sintomas sugestivos de meningite asséptica associada à infusão; além disso, quadros de cefaléia intensa foram mais frequentes neste grupo ( $p=0,02$ ). No terceiro estudo<sup>15</sup>, 28 pacientes com média de idade de 17,3 anos, foram divididos em dois grupos para receber IgIV na dose de 2g/kg inicialmente seguida por 400mg/kg a cada três semanas por nove meses ou equivalente em albumina humana. Houve diminuição significativa na dose de esteróide oral necessária para controle nos dois grupos, mas sem diferença dos grupos entre si. A análise posterior dos resultados verificou que no subgrupo de pacientes que necessitavam de altas doses de corticóide oral (acima de 5,5mg por dia de prednisolona) houve benefício no grupo intervenção. No entanto, não houve diferença entre os grupos quanto a função pulmonar, escore de sintomas, dose de corticóide inalatório, uso de  $\beta$ -agonistas ou dias perdidos de escola ou trabalho.

### **Mecanismos de ação da IgIV na asma**

Provavelmente, os efeitos da IgIV em doenças inflamatórias, como a asma, são de imunomodulação ou inibição da cascata inflamatória<sup>16</sup>. Entretanto, o mecanismo de ação pelo qual a IgIV promove seus efeitos antiinflamatórios não é totalmente conhecido<sup>2</sup>.

O principal componente da IgIV, a imunoglobulina da classe G (IgG), afeta a resposta imunológica de várias maneiras<sup>2</sup>. Classicamente a porção variável Fab pode se ligar ao antígeno numa ligação específica e neutralizá-lo, enquanto a porção constante Fc liga-se aos receptores Fc $\gamma$ R em células, ou ativa o sistema complemento<sup>2</sup>. Acredita-se que nas doenças alérgicas, embora a IgIV não deva atuar através de anticorpos específicos contra alérgenos, ela contém anticorpos que podem se ligar a outros anticorpos, como a IgE, em mecanismo conhecido como anti-idiotípico<sup>2</sup>. Alguns trabalhos já demonstraram que a administração de IgIV diminui os níveis de IgE circulantes<sup>9,11,17,18</sup>. Assim sendo, a administração de altas doses de IgIV provê anticorpos que se ligam à IgE circulante, removendo-a da circulação<sup>2</sup>.

Outro mecanismo pelo qual ocorre diminuição da IgE sérica após aplicação de IgIV será o bloqueio da produção desta pelos linfócitos B. Esse mecanismo foi proposto por Sigman et al em 1998<sup>19</sup>, e ocorre por ligação dos anticorpos administrados aos receptores Fc, atenuando a ativação das células B<sup>20</sup>. Dessa forma, a IgG anti-idiotipo da IgIV pode inibir a ativação das células B se ligando ao Fc $\gamma$ R por sua porção Fc e fazendo ligação cruzada com o receptor do antígeno pela porção Fab<sup>2</sup> (figura 1).

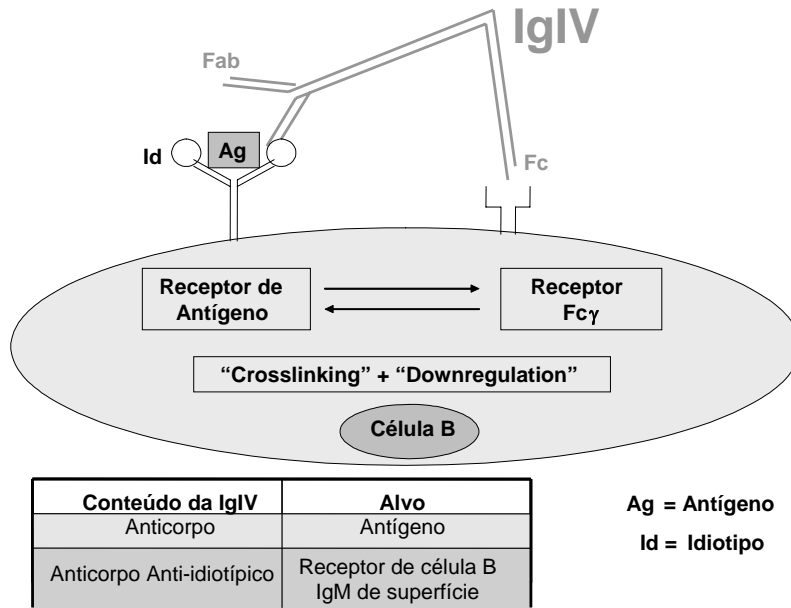


Figura 1 – Papel da IgIV inibindo a atividade das células B. Adaptado de Rabinovitch et al. Allergy 1999; 54: 662-8<sup>2</sup>.

Sabe-se também que as doenças alérgica crônicas como asma e dermatite atópica, não são apenas IgE mediadas e que a produção de citocinas TH2 tem papel fundamental na gênese desses quadros<sup>2</sup>. Alguns estudos *in vitro* mostraram haver diminuição da produção de citocinas com administração de IgIV, incluindo IL-4 pelas células T<sup>2</sup>. Não se sabe por qual mecanismo a IgIV interage com as células T desencadeando esse efeito<sup>2</sup>. Acredita-se que, por haver pequenas quantidades de MHC I e II solúveis, além de moléculas CD4 e CD8 na IgIV, pode ocorrer, *in vivo*, bloqueio da interação MHC II/I e CD4/8<sup>2</sup>. Como as concentrações dessas moléculas são baixas na IgIV, apenas em altas doses pode se conseguir tal efeito<sup>2</sup>.

Quanto ao papel "poupador de corticosteróide" da IgIV

na asma, alguns autores acreditam em aumento da sensibilidade ao esteróide após a aplicação de IgIV. Um estudo de 1999<sup>21</sup> demonstrou um efeito sinérgico entre IgIV e dexametasona na supressão da proliferação de mononucleares induzida por fitohemaglutinina (PHA). Outro mecanismo pelo qual a IgIV potencializa a ligação entre o esteróide e seu receptor é pela diminuição de citocinas, como IL-2 e IL-4, que sabidamente alteram essa afinidade<sup>22</sup>.

Foi demonstrado também recentemente uma ação de aumento da apoptose dos eosinófilos induzida pela IgIV, provavelmente pela presença de autoanticorpos anti-imunoglobulina ligadora do ácido siálico semelhante à lectina 8 (Siglec-8)<sup>23</sup>. Os mecanismos imunopatológicos de ação da IgIV na asma estão sintetizados na figura 2.

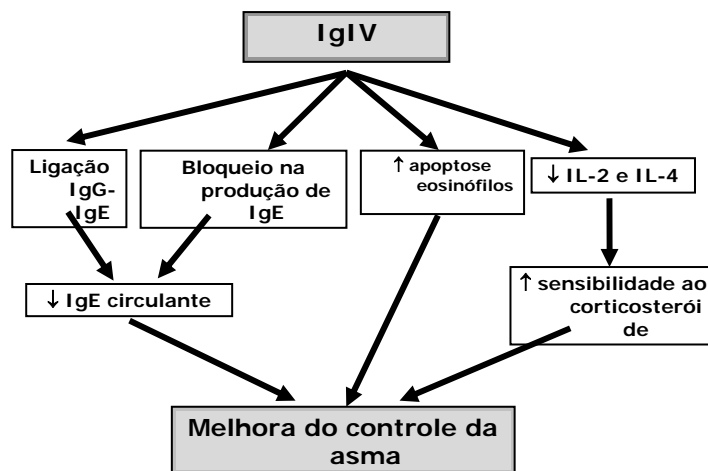


Figura 2 – Mecanismos imunopatológicos pelos quais a aplicação de IgIV pode levar à melhora clínica da asma e da função pulmonar.

## Conclusões

Apesar de estudos não controlados sugerirem efeito benéfico da IgIV na asma grave, especialmente como poupador de corticóide, dois dos três estudos randomizados controlados publicados até o momento não demonstraram benefício da medicação<sup>1</sup>, além disso, existe um risco de efeitos colaterais nas doses necessárias para atingir os efeitos desejados, como já demonstrado em um dos estudos citados<sup>12</sup>. Dessa forma, até o presente momento, não há dados na literatura que dêem suporte para o uso de rotina de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com asma grave<sup>1</sup>. Mais estudos são necessários para que se possa fazer indicação mais freqüente de IgIV em doenças alérgicas crônicas como a asma.

## Referências

- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by numbers of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525-53.
- Rabinovitch N, Gelfand EW, Leung DYM. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases. *Allergy* 1999; 54: 662-8.
- Global Initiative for Asthma disponível em: <http://www.ginasthma.com/>
- Carrillo CT, Neffen HE. Latin American Consensus on difficult-to-control asthma. *Drugs of Today* 2006, 42 : 1-27.
- Abernathy RS, Strem EL, Good RA. Chronic asthma in childhood: double-blind controlled study of treatment with gamma-globulin. *Pediatrics* 1958; 61: 980-92.
- Fontana VJ, Kuttner AG, Wittig HJ. The treatment of infectious asthma in children with gamma-globulin – a double blind controlled study. *J Pediatr* 1964; 1: 80-4.
- Smith TF, Muldoon MF, Bain RP, Wells EL, Tiller TL, Kutner MH et al. Clinical results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous gamma-globulin in children with chronic chest symptoms. *Monogr Allergy* 1988; 23: 168-76.
- Mazer BD, Giclas PC, Gelfand EW. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin in severe steroid-dependent asthma. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: S156-63.
- Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-83.
- Landwehr LP, Jeppson JD, Katlan MG, Esterl B, McCormick D, Hamilos DL et al - Benefits of high-dose i.v. immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114: 1349-56.
- Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Petterson A, Vassella C, Björkstén B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994; 49: 413-20.
- Haque S, Boyce N, Thien FC, O'Hehir RE, Douglass J. Role of intravenous immunoglobulin in severe steroid-dependent asthma. *Intern Med J* 2003; 33: 341-4.
- Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, v Berg A, Grubl A et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 205-10.
- Kishiyama JL, Valacer D, Cuning-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-33.
- Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:810-5.
- Schwartz HJ & Berger M. Intravenous gamma-globulin therapy in bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 15-8.
- Kimata H. High dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 335-6.
- Gelfand EW, Landwehr LP, Esterl B, Mazer B. Intravenous immune globulin: an alternative therapy in steroid-dependent allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 Suppl1: 61-6.
- Sigman K, Ghibu F, Sommerville W, Toledano BJ, Bastein Y, Cameron L et al - Intravenous immunoglobulin inhibits IgE production in human lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 421-7.
- Sidman CL, Unanue ER. Control of B-lymphocyte function. Inactivation of mitogenesis by interactions with surface immunoglobulin and Fc-receptor molecules. *J Exp Med* 1976; 144: 882-96.
- Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatics treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-6.
- Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER, Leung DYM. Combination of IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151: 3460-6.
- Von Gunter S, Vogel M, Schaub A, Stadler BM, Miescher S, Crocker PR et al - Intravenous immunoglobulin preparations contain anti-Siglec-8 autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1005-11.

### Correspondência:

Marcelo V Aun  
 Rua Jaguaribe, 584, Apto 33  
 01224-000 - Vila Buarque - São Paulo - SP  
 Fone: 0XX-11-8308.0404  
 E-mail: marcelovivoloaun@yahoo.com.br