

A Imunoterapia Específica para *Dermatophagoides* na Criança

Avaliação da Eficácia aos 12 Meses de Tratamento

FÁTIMA NEGRÃO * - FÁTIMA HEITOR ** - AMÉLIA AGUILLAR *** -
LOURDES CHIEIRA **** - TERESA PROENÇA ***** - Coimbra - Portugal

INTRODUÇÃO

Raras condutas terapêuticas terão sido tão longa e simultaneamente contestadas ou defendidas como a chamada hipossensibilização específica ou imunoterapia específica (IT), ou seja a administração, em doses progressivas, de alergen supostamente responsáveis pelas manifestações clínicas, numa tentativa de reduzir a libertação de mediadores e obtenção de "tolerância" pela parte do organismo atópico a esses mesmos agentes desencadeantes de doença.

Ao longo dos anos, têm-se tentado definir os vários parâmetros envolvidos na imunoterapia e dos quais salientamos: bases etiopatogénicas, critérios de administração, elementos imunológicos de avaliação de eficácia, estabelecimento de graus de gravidade clínica para controle, critérios de suspensão e standardização dos extractos.

Há anos que o nosso Serviço vem recorrendo à IT dita convencional - por injeção subcutânea ao longo de 3 a 5 anos - após verificação das condições de admissibilidade da criança. Em relação aos asmáticos, de acordo com a literatura e por experiência, actualmente definimos o candidato ideal como: asma mediada por Imunoglobulina E, não controlada por antiasmáticos, Imunoglobulina E específica (RAST) para o alergeno em causa com valores iguais ou superiores à classe 3 e volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁) superior a 75-80% no momento do início da hipossensibilização⁽¹⁾. Geralmente estabelecemos a monoterapia.

Se a avaliação dos efeitos adversos se tem revelado fácil porque os extractos são aplicados por nós próprios ou então por enfermeiro sob a nossa vigilância, o mesmo não podemos dizer em relação aos benefícios retirados com tal tratamento.

É justamente essa eficácia que nos propusemos avaliar na Consulta de Alergologia do Hospital Pediátrico de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo em crianças com Asma Brônquica (A. Br.) Imunoalérgica. Estabeleceram-se 2 grupos com e sem hipossensibilização específica (c/ IT ou s/ IT). Efectuaram-se avaliações iniciais, aos 6 e 12 meses.

Procurou-se a maior uniformidade possível entre os 2 grupos, no que respeita ao número de casos, idade e características dos episódios de A. Br..

Todos foram submetidos no início a uma avaliação clínica, funcional e imunológica. Foram incluídos apenas os que apresentavam valores de Imunoglobulina E (IgE) elevados para o padrão etário e Imunoglobulina E específica (RAST) com valores iguais ou superiores à classe 3 para ácaros (isoladamente ou associados a outros alergenios).

Efectuou-se uma abordagem inicial através de um inquérito, onde se caracterizou a A. Br. quanto à prevalência, frequência e gravidade. Consideramos crises frequentes se os episódios eram em número superior a 6 por ano⁽²⁾. A gravidade foi estabelecida de acordo com o tipo de manifestações descritas, duração, terapêutica e necessidade de internamento hospitalar. Foram também registadas outras manifestações de atopia na criança, bem como história familiar de alergia (respiratória ou outra).

Foram executados, em todas as crianças, testes de sensibilidade cutânea (método Prick) para os alergenios mais prováveis^(a).

A avaliação funcional incluiu a realização de um estudo da função respiratória (EFR) efectuado com Espirómetro Vitalograph. Cumpriram-se as normas estabelecidas para avaliação da função pulmonar, escolhendo-se a melhor de 3 provas, após um período conveniente de adaptação ao aparelho^(3,4). Os padrões de nor-

a) - Utilizámos alergenios PHAZET®

* Assistente Hospitalar Titulado de Pediatria

** Chefe de Clínica Titulado de Pediatria

*** Chefe de Clínica de Pediatria

**** Técnica Superior de Saúde

Consulta de Alergologia do Hospital Pediátrico de Coimbra

malidade tomaram em consideração a idade, sexo, raça e estatura (Polgar). Seleccionamos os padrões espirométricos seguintes: Capacidade Vital Forçada (FVC), Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (FEV₁), FEV₁/FVC e Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF 25-75%). Definimos padrão obstrutivo (P. obst.) quando FEV₁/FEV era inferior a 0,75: Ligeiro (0,75 - 0,65), Moderado (0,65 - 0,50), Grave (<0,50)⁽⁵⁾. Consideramos sugestivo de obstrução das pequenas vias aéreas um FEF 25-75% inferior a 65% do prognosticado⁽⁵⁾. Foi considerada significativa uma alteração em qualquer destes parâmetros superior a 15% em dois estudos sucessivos⁽⁴⁾.

A avaliação imunológica incluiu o doseamento de IgE total e RAST para os alérgenos mais prováveis. Fez-se igualmente a avaliação da imunoglobulina G específica, fracção 4 (IgG₄) para Dermatophagoides Pteronyssinus (IgG₄ DP) e Farinae (IgG₄ DF). O doseamento de IgE específica e a pesquisa de IgG₄ específica foram efectuados por métodos radio-imunológicos de grande sensibilidade. Em ambos os casos o soro do doente é colocado em contacto com o alérgeno^(b) em estudo, ocorrendo assim uma ligação específica antígeno-anticorpo. Posteriormente, a concentração da imunoglobulina assim identificada é calculada por radiometria, após adição de anti-soro marcado com ¹²⁵I contendo anticorpos monoclonais^(b), respectivamente, anti IGE - ¹²⁵I ou anti IgG₄ - ¹²⁵I.

Um dos grupos em estudo foi submetido a imunoterapia (Extratos Allutard DP ou DF) por via sub-cutânea, segundo protocolo habitual de doses progressivas até se atingir a dose de manutenção; o outro permaneceu em observação. Em ambos os grupos, quando julgado necessário, foi introduzida outra terapêutica profiláctica, além da terapêutica habitual das crises.

Todas as crianças foram avaliadas aos 6 e 12 meses, considerando os mesmos parâmetros descritos na abordagem inicial clínica funcional e imunológica.

Para maior segurança e apoio, foi fornecida a cada criança uma folha diário, onde eram anotados os sintomas e consumo de broncodilatadores, ao longo do tempo em que decorreu este estudo.

A análise estatística dos resultados foi feita pelo método de t-student comparando os valores médios dos diferentes parâmetros imunológicos medidos, aos 6 e aos 12 meses, em ambos os grupos de crianças.

RESULTADOS

Caracterização e avaliação inicial dos 2 grupos

Ambos os grupos são constituídos por 29 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 12 anos. A grande maioria estava em idade escolar, sendo a idade média de 8 anos para o grupo c/ IT e de 7,8 anos para o grupo s/ IT (fig. 1).

b) Fornecidos pela Pharmacia

IDADE (Início do Estudo)

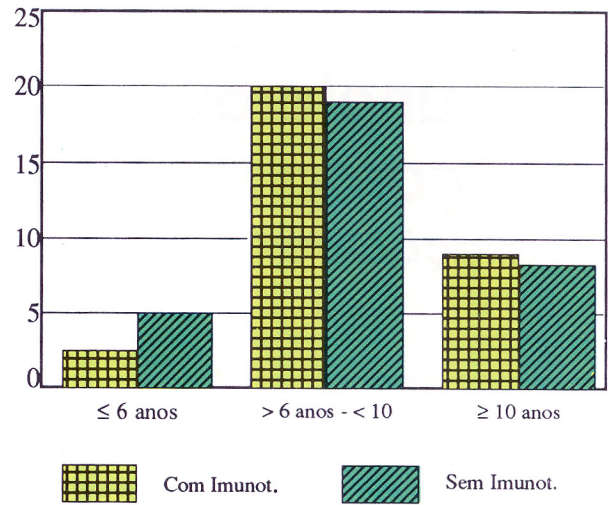


Fig. 1

A relação era de 2,2/1 nos 2 grupos.

Em todas as crianças a A. Br. era a doença principal, mas esta estava associada a outras manifestações alérgicas (rinite, conjuntivite e/ou eczema atópico) em 16 casos do grupo c/ IT e em 17 do grupo s/ IT.

A maioria iniciou manifestações clínicas entre 1 e 6 anos atópica nos familiares próximos em 23 crianças do grupo c/ IT e em 25 do grupo s/ IT.

As crises de asma eram peruanais em 21 crianças, frequentes em 25 e de gravidade moderada em 21 do grupo c/IT (fig. 2); o mesmo se verificando no grupo s/IT no qual as crises eram peruanais em 25 crianças, frequentes em 19 e de gravidade moderada em 22 (fig. 3).

O EFR, realizado em 23 crianças do grupo c/ IT, mostrou um padrão normal em 6 casos, em 14 havia um padrão obstrutivo e em 3 casos constatou-se a existência de obstrução isolada das pequenas vias aéreas (fig. 2).

GRUPO C/ IT Evolução clínica/Funcional

	INÍCIO	12 MESES
CRISES		
FREQUÊNCIA	N = 29	N = 25
> 6 ANOS	25	15
< 6 ANOS	4	10
GRAVIDADE	N = 29	N = 25
LIGEIRAS	6	17
MODERADAS	21	8
GRAVES	2	0
EFR	N = 23	N = 20
NORMAL	6	12
P. OBST.	14	6
FEF 25-75%	3	2

Fig. 2

No grupo s/ IT o EFR foi obtido em 19 crianças e revelou um padrão normal em 12 e obstrutivo em 7 (fig. 3). Os testes cutâneos revelaram uma positividade para

de 1603,9 UL/ml aos 6 meses e de 1378,8 UL/ml aos 12 meses (fig. 4). O RAST manteve valores na classe 3 ou 4 para ácaros em todos os casos.

GRUPO S/ IT Evolução Clínica/Funcional

	INÍCIO	12 MESES
CRISES		
FREQUÊNCIA	n = 29	n = 23
> 6/ANO	19	13
< 6/ANO	10	10
GRAVIDADE	n = 29	n = 23
LIGEIRAS	7	19
MODERADAS	22	4
GRAVES	0	0
EFR	n = 19	n = 21
NORMAL	12	9
P. OBST.	7	9
FEF 25-75%	0	3

Fig. 3

ácaros em todos os casos, estando esta associada a positividade para outros alérgenos em 9 casos do grupo c/ IT e em 3 do grupo s/ IT.

O valor médio da IgE total foi respectivamente de 1075,2 e de 1603,9 UI/ml nos grupos c/ e s/ IT. O RAST foi positivo (classe 3 ou 4) para ácaros (DP e/ou DF) em todos os doentes.

Foi feita a determinação da IgG₄ específica para DP e DF nas crianças dos dois grupos. No grupo c/ IT o valor médio da IgG₄-DP foi de 6,8% enquanto que para a IgG₄-DF foi de 4,7%. No grupo s/ IT os valores médios foram de 3,7% para a IgG₄-DP e 2,6% para a IgG₄-DF.

Evolução do Grupo com Imunoterapia

Foram eliminados do estudo 4 casos, por abandono das consultas, ficando assim o grupo reduzido a 25 crianças.

Aos 12 meses de IT, verificamos que em 15 crianças as crises de asma permaneceram frequentes, enquanto que em 10 estas foram esporádicas. Na maioria dos casos (17/25) as crises foram de gravidade ligeira (fig. 2).

Em 8 crianças foi necessário recorrer a um tratamento profilático para além da IT.

O EFR, obtido aos 12 meses em 20 crianças, foi normal em 12, revelou um padrão obstrutivo em 6 e em 2 notou-se uma obstrução isolada das pequenas vias aéreas. Em 5 casos houve uma melhoria significativa em relação ao EFR do início do estudo e não houve agravamento significativo em nenhum caso (fig. 2).

Os testes cutâneos aos 12 meses foram positivos para ácaros em todos os casos.

A IgE total manteve valores elevados com uma média

IgE TOTAL				
	Início	Após 6 meses	Após 12 meses	
C/IT	Média	1075.2	1603.9	1378.8
	t - student		1.541	0.488
	Resultado		NS	NS
S/IT	Média	1603.9	1075.2	1321.2
	t - student		0.994	0.774
	Resultado		NS	NS

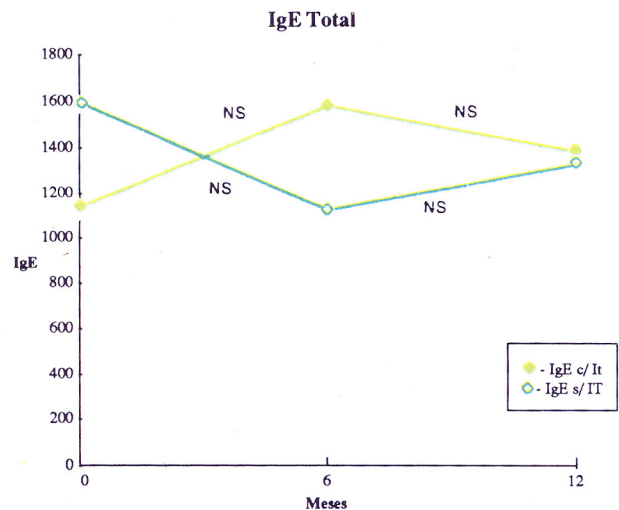


Fig. 4 - Evolução da IgE total

Em relação à IgC₄ específica, obtivemos valores médios significativamente mais elevados do que no início do estudo, tanto aos 6 meses (DP:9%; DF:7,4%) como aos 12 meses (DP:11,9%; DF:9,2%) (fig. 5 e 6).

Evolução do grupo sem Imunoterapia

Só foi possível avaliar 23 casos por abandono dos restantes. Instituiu-se outra terapêutica de fundo, além da IT, em 11 doentes.

Aos 12 meses, as crises de A. Br. permaneceram frequentes em 13 crianças, com predomínio dos episódios de gravidade ligeira (19/23) (fig. 3).

O EFR na mesma altura era anormal em 12 dos 21 casos conhecidos. Destes, 9 tinham um padrão obstrutivo e 3 uma redução isolada do FEF 25-75%. Constatou-se

IgG 4 Dermat. pteronyssinus

		Início	Após 6 meses	Após 12 meses
C/IT	Média	6.8	9.0	11.9
	t-student		2.52	3.56
	Resultado		p≤0.025	p≤0.005
S/IT	Média	3.7	4.2	4.1
	t-student		1.83	0.54
	Resultado		NS	NS

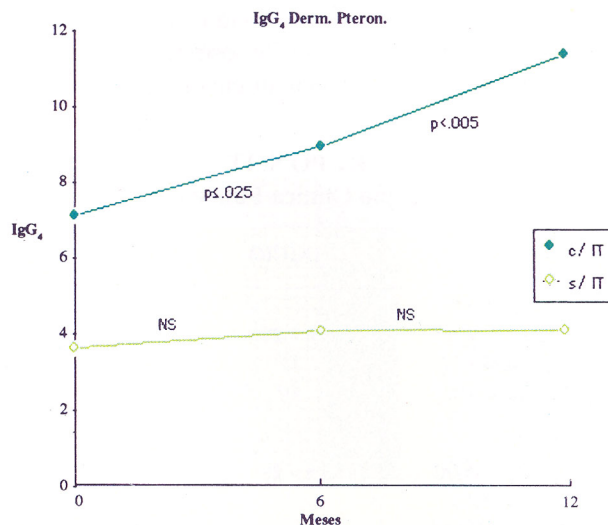


Fig. 5 - Evolução da IgG₄ - DP

agravamento significativo dos parâmetros espirométricos em 5, contra uma melhoria significativa em 2 (fig. 3).

Os testes cutâneos aos 12 meses mantiveram-se positivos para ácaros.

A IgE, aos 6 e 12 meses de evolução, manteve valores elevados para a faixa etária em todos (média 1075,2 UL/ml e 1321,2 UL/ml respectivamente) (fig. 4). O RAST manteve valores sobreponíveis aos iniciais (6M - DP 4,2% e DF 3,0%; 12 M - DP 4,1% e DF 3,2%) (fig. 5 e 6).

DISCUSSÃO

A eficácia da IT no tratamento da Asma Brônquica tem sido um assunto de grande controvérsia. Vários ensaios duplamente cegos demonstraram a sua eficácia no controle dos sintomas, atenuação da resposta ao alérgeno nas provas de provocação brônquica, aumento dos anticorpos IgG específicos e diminuição dos anticorpos IgE^(6,7). Genéricamente referem-se 60 a 80% de bons resultados com a IT. Vários autores realçam que a eficácia é melhor na criança do que no adulto pois que a baixa idade e o menor tempo de evolução da doença, com sequelas respiratórias menos frequentes, facilitam o melhor controle da doença alérgica infantil^(8,9).

A avaliação da eficácia da IT é extremamente difícil, uma vez que nenhum parâmetro clínico, funcional ou imunológico é totalmente satisfatório para esse efeito. De uma maneira geral, esta eficácia é avaliada através de:

* Critérios clínicos - scores clínicos, consumo de broncodilatadores. Estes são bastante subjectivos, tornando difícil a interpretação dos resultados.

* Critérios funcionais - estudo da função respiratória e, sobretudo, a análise do registo diário do débito expiratório máximo instantâneo utilizando espirómetros de fácil manuseio pelo doente - Mini Wright peak flow meter.

IgG 4 Dermat. farinae

		Início	Após 6 meses	Após 12 meses
C/IT	Média	4.7	7.4	9.2
	t-student		2.15	3.90
	Resultado		p≤0.05	p≤0.005
S/IT	Média	2.6	3.0	3.2
	t-student		1.83	0.54
	Resultado		NS	NS

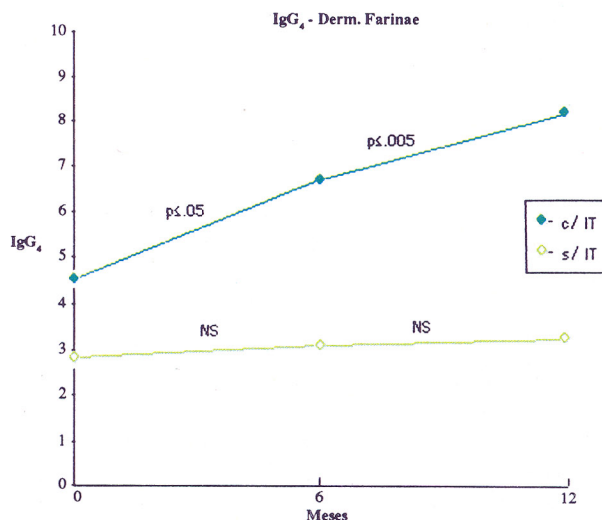


Fig. 6 - Evolução da IgG₄ - DF

* Critérios biológicos - testes cutâneos seriados, determinação da IgE total e RAST, detecção de anticorpos bloqueantes⁽⁸⁾.

Esta avaliação só tem significado se for efectuada na mesma época do ano em que foi realizada a avaliação inicial, quando os doentes "teoricamente" estão sujeitos à mesma carga e tipo de alérgenos. Os resultados só são significativos quando apreciados, pelo menos, 2 anos depois do início da IT⁽¹⁰⁾.

O uso desta forma de terapêutica não dispensa o necessário aconselhamento e outro tratamento profilático, quando indicado, factores a ter em conta na análise da eficácia da IT.

No nosso trabalho, os critérios previamente estabelecidos permitiram-nos obter dois grupos com a maior uniformidade possível.

Ao fim de 12 meses, no grupo c/ IT, as crises de A.Br., inicialmente moderadas, tornaram-se ligeiras na maioria, embora se mantivessem ainda frequentes. No grupo s/ IT, a evolução clínica mostra também uma melhoria, com predomínio de crises ligeiras, permanecendo frequentes. A melhor caracterização dos episódios de A. Br. e a utilização de outro tratamento profilático em cerca de metade dos casos, são factores a considerar na interpretação destes resultados.

O EFR realizado aos 12 meses mostrou uma melhoria no grupo c/ IT, resgistando-se padrões anormais em menos de metade dos casos, contrariamente ao constatado na avaliação inicial. Pelo contrário no grupo s/ IT, houve um agravamento, com alteração dos parâmetros espirométricos na maioria.

Em ambos os grupos, os testes de sensibilidade cutânea permaneceram positivos para os mesmos alérgenos, ao fim de 12 meses de evolução. O método (Prick) e os extractos purificados (Phazet) que utilizámos, permitem-nos considerar pouco provável a ocorrência de eventuais erros na sua aplicação e interpretação. Os resultados obtidos, no entanto, não nos surpreendem, atendendo ao ainda curto período de tratamento.

Os anticorpos IgG₄, ao contrário dos IgE, parecem não ser responsáveis pelos sintomas de reacções alérgicas imediatas. Pelo contrário, são designados por anticorpos bloqueantes, já que, competindo com a IgE para os receptores específicos de superfície dos mastócitos, induzem uma diminuição da libertação de histamina e um decréscimo dos níveis circulantes de IgE⁽¹¹⁾.

A sub-classe de anticorpos IgG₄ constitui apenas cerca de 3% da quantidade total de IgG. Contudo, após estimulação antigénica repetida ou prolongada, é esta fracção que sofre maior incremento. Observa-se assim que, no decurso de prolongada IT a IgG₄ sofre um aumento significativo que pode mesmo preceder a melhoria clínica.

A avaliação periódica desta sub-classe de anticorpos bloqueantes permite intuir sobre a eficácia da IT em curso⁽¹¹⁾.

Comparando os 2 grupos de crianças estudados, verificamos não existir diferença significativa entre os níveis de IgE iniciais, aos 6 e aos 12 meses. Observamos também que não ocorreu variação significativa, ao longo daquele período de tempo, nos níveis séricos de IgE, em cada um dos grupos. O decréscimo da concentração desta imunoglobulina circulante só deverá ocorrer no grupo com IT ao fim de 2 ou 3 anos de tratamento^(6,8).

No que respeita aos níveis de IgG₄ específicas para DP e DF, verificou-se ocorrer uma significativa subida ao longo de um ano de IT, ao contrário do constatado no grupo de crianças não submetidas a IT.

O número de crianças estudadas e sobretudo o escasso tempo decorrido, tomam prematuras quaisquer conclusões baseadas na avaliação clínica, funcional e biológica destes dois grupos de doentes. Só uma avaliação posterior (que pensamos fazer dentro de 2 anos) nos poderá permitir confirmar a boa eficácia da IT que estes resultados preliminares nos parecem sugerir. No momento, temos indicativos de eficácia que nos parecem seguros e não observamos efeitos secundários relevantes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Current status of allergen Immunotherapy** - Shortened version of a World Health Organization / International Union of Immunological Societies working group report - *Lancet* 1989, 1:254-261.
2. **Canny G J, Levison H:** The modern management of childhood asthma. *Pediatric Rev Commun* 1987, 1:123-162.
3. **GAP Conference Committee:** Standardization of lung function testing in children. *J Pediatr* 1980, 97:668-670.
4. **Lemen R:** Pulmonary function testing in the office and clinic. In Kending E, Chemick V (eds.), *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia. W B Saunders 1983, 125-134.
5. **Wall M:** Office pulmonary function testing. *Pediatr Clin North Am* 1984, 31: 773-783.
6. Estado actual de la Imunoterapia con alérgenos (hiposensibilización). Memorandum de una reunion conjunta OMS/UISI. *Bol of Sanit Panam* 1989, 106: 531-546.
7. **Vervloet D, Arnaud A.** Résultats de la desensibilization spécifique dans l'asthme allergique. *Rev Mal Resp* 1986, 3:55-61.
8. **Trindade J C, Oliveira M.** Extratos alérgénicos em pediatria (imunoterapia específica). In Rosado Pinto J (ed), *A Criança Asmática*. Lisboa 1988, 195-203.
9. **Melam H.** Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens. In Patterson R (ed), *Allergic diseases*. Philadelphia. J B Lippincott 1980, 326-339.
10. **Santos J M L, Teixeira B F.** Imunoterapia específica na criança - Alguns problemas práticos. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989, 4:19-25.
11. **Sousa J G, Cesar-Ramos J M.** Imunoglobulinas - Sub-classes de IgE e patologia pediátrica. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989, 4:117-127.