

**RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
DEMONSTRATING THE BENEFITS OF DELTA
INULIN ADJUVANTED IMMUNOTHERAPY
IN PATIENTS WITH BEE VENOM ALLERGY**

Robert Heddle, Anthony Smith, Richard Woodman,
Pravin Hissaria, Nikolai Petrovsky

J Allergy Clin Immunol. 2019;144:504-13.

Introdução: Reações alérgicas à picada de himenópteros são um problema clínico global. Apesar de eficazes, os esquemas de imunoterapia para dessensibilização requerem a utilização de extratos de veneno dispendiosos, tal como múltiplas visitas hospitalares durante longos períodos de tempo.

Objetivo: Os adjuvantes são comumente utilizados para aumentar a eficácia das vacinas contra agentes infecciosos. Este estudo questionou se o adjuvante *Advax* (*Vaxine Pty Ltd, Adelaide, Australia* – novo polissacarídeo não inflamatório), sortiria benefícios semelhantes na dessensibilização alérgica.

Métodos: Estudo randomizado, controlado, fase I/2, realizado em 27 doentes com história de reação alérgica sistémica imediata à picada de abelha e com IgE específica positiva. Foi avaliada a segurança e a eficácia de imunoterapia com veneno (ITV) de abelha combinada com o adjuvante *Advax*. A ITV foi administrada mensalmente durante 30 meses, até atingimento da dose de manutenção.

Resultados: A ITV de abelha combinada com o adjuvante *Advax* foi bem tolerada. À 14.^a semana de tratamento foi atingido o pico da resposta de IgG4 específica em ambos os grupos, que além de mais precoce e maior no grupo do *Advax*, manteve-se mais elevada ao longo do

estudo. Observaram-se diferentes respostas imunológicas à ITV: resposta IgG4 dominante, resposta combinada IgG4 e IgG1 e resposta IgG1 dominante. Em alguns doentes houve aumento de IgE específica durante a fase de indução com diminuição posterior, e noutros doentes foi constatada diminuição progressiva de IgE logo desde início do tratamento.

Conclusão: A utilização do adjuvante *Advax* favoreceu a imunogenicidade da ITV de abelha, com aumento precoce e prolongado da produção de IgG4 específica. A capacidade adjuvante do *Advax* em aumentar a eficácia da ITV merece estudos aprofundados.

Comentário

A ITV constitui o único tratamento eficaz na prevenção de reações graves à picada de insetos, principalmente abelhas e vespas. Por outro lado, a própria ITV não é totalmente inócua, podendo induzir reações alérgicas em alguns doentes; é uma terapêutica dispendiosa, principalmente para aqueles que ainda não têm um acesso participado e implica uma frequência hospitalar regular durante muito tempo. Sendo atualmente, esta a única alternativa para estes doentes, é importante explorar opções que permitam inovar este tratamento. Nesse sentido, este ensaio demonstra que há novos caminhos a investigar, inspirando novos estudos sobre potenciais alternativas para a otimização e melhoria da ITV.

Inês Gonçalves Nunes
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

REMISSION OF PERSISTENT CHILDHOOD ASTHMA: EARLY PREDICTORS AND ADULT OUTCOMES

Alberta Wang, Soma Datta, Scott Weiss, Kelan Tantisira

J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1752-9.e6.

Introdução: Poucos dados existem sobre os factores preditivos de remissão de asma no início da idade adulta na América do Norte.

Objetivo: Determinar os factores preditivos de remissão de asma no adulto numa população multiétnica de doentes com asma persistente na infância.

Métodos: A remissão de asma no início da idade adulta foi considerada com base em 2 tipos de critérios: primários (ausência de evidência de obstrução do fluxo aéreo, ausência de exacerbações e de sintomas no último ano e ausência de utilização de terapêutica para asma) e secundários (4 critérios anteriores associados a prova de provocação brônquica com metacolina negativa). Os preditores foram identificados a partir de 23 medidas com recurso a regressão logística multivariada.

Resultados: Amostra de 879 indivíduos, idade média de $8,8 \pm 2,1$ anos, 59,4% eram do sexo masculino. Na idade adulta, 26,0% dos 879 participantes apresentavam remissão segundo os critérios primários, e 15,0% dos 741 apresentavam remissão segundo os critérios secundários. O grau de compromisso do índice volume expiratório máximo no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEMS/CVF) foi o preditor mais consistente de remissão. A diminuição da hiperreatividade das vias aéreas também foi preditor para ambos os critérios de remissão. A combinação da relação VEMS/CVF normal, diminuição da hiperreatividade das vias aéreas e contagem absoluta de eosinófilos no sangue resultou numa probabilidade de remissão maior que 80% na idade adulta.

Conclusão: Uma minoria considerável de doentes com asma persistente na infância terá remissão da doen-

ça na idade adulta. Indicadores prognósticos clínicos de remissão da asma, incluindo função pulmonar basal, podem ser avaliados precocemente.

Comentário

A asma na criança é a doença crónica mais frequente e é responsável por morbidade significativa. A evolução da asma ao longo da vida depende da sua gravidade e respetivo controlo, considerando quer os factores de risco quer o tratamento efetuado. Prever a evolução na trajetória clínica da asma infantil tem implicações importantes no prognóstico destes doentes.

Trata-se de um estudo longitudinal, randomizado, que avaliou 879 crianças, provenientes do programa *Childhood Asthma Management Program* (CAMP).

Potenciais factores preditivos de remissão de asma previamente descritos, foram analisados: idade no diagnóstico, sexo, etnia, status socioeconómico, habilitações literárias e história de asma nos pais, índice de massa corporal, história de sibilância, exacerbações após o exercício, dermatite atópica ou positividade em teste cutâneo de aeroalergénios, exposição ao fumo do tabaco e fogão a lenha em casa, história de tabagismo materno durante a gravidez, contato com animal de estimação, gravidade da asma classificada por um médico, prova com metacolina positiva, VEMS, índice VEMS/CVF, nível sérico de IgE e contagem absoluta de eosinófilos no soro.

Este trabalho enfatiza a importância da necessidade de realização de espirometria basal em doentes pediátricos, não só com o objetivo de caracterizar o grau de obstrução das vias aéreas, como também na possibilidade de antever o prognóstico de remissão de asma na idade adulta. De destacar, ainda, a importância do valor de contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico obtido na idade pediátrica, na possibilidade de previsão da remissão de asma na idade adulta.

Iolanda Alen Coutinho

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ORAL IMMUNOTHERAPY FOR PEANUT ALLERGY (PACE): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY

Derek Chu, Robert Wood, Shannon French, Alessandro Fiocchi, Manel Jordana, Susan Wasserman, Jan Brožek, Holger Schünemann

Lancet. 2019;393(10187):2222-32.

A imunoterapia a alimentos é um tratamento emergente, contudo o equilíbrio entre a sua eficácia e segurança encontra-se por clarificar.

Nesta revisão sistemática e meta-análise foram avaliadas a eficácia e a segurança da imunoterapia oral (ITO) versus evicção, placebo ou outros tipos de imunoterapia em doentes alérgicos ao amendoim.

Foram analisados doze estudos (correspondendo a 1041 doentes com idade mediana de 8,7 anos), apresentando os doentes uma média de seguimento de 1 ano.

A metanálise verificou que a ITO aumentou o risco de anafilaxia (risco relativo [RR] 3,12 [IC 95%: 1,76 – 5,55]), a frequência de anafilaxia (RR 2,72 [IC 95%: 1,57 – 4,72]), o uso de adrenalina (RR 2,21 [IC 95%: 1,27 – 3,83]) e reações não anafiláticas em relação ao grupo controlo, tanto durante a fase de indução como na de manutenção; seja como resultado da exposição não planeada ou em consequência das doses diárias de amendoim na imunoterapia oral.

A qualidade de vida foi semelhante entre os grupos.

Os doentes que efetuaram tratamento foram 12 vezes mais propensos a tolerar amendoim numa prova de provocação oral do que o controlo (RR 12,42 [IC 95% 6,82 – 22,61]).

Variáveis como idade, doses e tipo de imunoterapia não alteraram os principais resultados deste estudo.

O número reduzido de doentes e o facto de alguns estudos não relatarem todos os dados, foram apresentados como limitações.

Os autores concluem que são necessários ensaios clínicos rigorosos com abordagens mais seguras para o tratamento da alergia ao amendoim, centrados nos desejos dos doentes.

Comentário

Com elevado grau de evidência foi demonstrado que, na alergia ao amendoim, os esquemas de imunoterapia disponíveis apesar de atingirem o objetivo imunológico de dessensibilização, aumentam as reações alérgicas e anafiláticas ao longo do tempo, em comparação com o placebo ou com a evicção.

Nesta análise, foram privilegiados resultados centrados no doente como medidas de eficácia da imunoterapia. Destacam a lacuna entre a avaliação primária tradicional num ambiente clínico controlado e a eficácia pretendida no dia-a-dia; uma prova de provocação supervisionada pode não prever o risco e a frequência de reações alérgicas no futuro.

Na vida real, as preferências dos doentes, devem ser consideradas. Num editorial de acompanhamento Roberts e Angiera referem que: “Preferir efeitos adversos relacionados com o tratamento em casa em detrimento de reações a exposições acidentais fora de casa pode ser benéfico para alguns doentes no entanto, não está claro quais doentes podem beneficiar mais e qual seria o equilíbrio relativo das reações dentro e fora de casa”.

Esta revisão usou pela primeira vez a segurança como principal objetivo, salientando que a eficácia encontrada centra-se na dessensibilização e não na aquisição de tolerância sustentada. A hipótese de a ITO a longo prazo ou o tratamento em adultos terem um perfil de eficácia e segurança diferente do observado nesta análise ficou também por esclarecer. Apesar destes resultados não serem generalizados para outros alimentos, como o leite e o ovo, mais prevalentes na população portuguesa, fazemos questionar qual será efetivamente, o perfil de segurança/eficácia da imunoterapia com alimentos e o impacto futuro nestes doentes.

Seria ainda útil uma análise de custo-efetividade, a comparação direta entre novas vias de imunoterapia como a epicutânea e entre diferentes protocolos, bem como a identificação da dose alvo de manutenção com melhor perfil de segurança/eficácia.

Maria João Vasconcelos

Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de São João, Porto