

Ensaio com imunoterapia de curta duração na rinoconjuntivite sazonal

Short-term immunotherapy for seasonal rhino-conjunctivitis

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (4): 331-341

Carlos Nunes¹, Susel Ladeira²

¹ Especialista em Imunoalergologia. Centro de Imunoalergologia do Algarve

² Chefe de serviço de saúde pública. Região de Saúde do Algarve

RESUMO

Objectivo: Avaliar a eficácia e a segurança na administração de imunoterapia em ensaio cego com extractos de gramíneas em tratamento pré-estacional durante o período de 2 anos em doentes portadores de rinoconjuntivite sazonal. **Metodologia:** O trabalho decorreu em 3 fases. A 1.ª fase de pré-estudo decorreu na Primavera de 2003. Foram distribuídas folhas de sintomas a 60 doentes com rinoconjuntivite e com hipersensibilidade a pólenes de gramíneas. Solicitou-se o registo diário de 4 parâmetros (rinorreia, esternutos, prurido nasal e/ou ocular e uso de medicação anti-alérgica) valorizados com pontuação de 0 a 3. Foram seleccionados 36 doentes (média de idade 26,1 anos), 18 do sexo masculino (50%) e 18 do sexo feminino (50%), portadores de rinoconjuntivite persistente de grau moderado, segundo classificação do ARIA. A 2.ª fase decorreu nos anos de 2004 e de 2005, com a administração de imunoterapia, nos meses que antecederam a época polínica com um conjunto de extractos de 7 gramíneas (ALK-Abello, Espanha). A imunoterapia foi administrada em 7 injeções, cujo somatório da dose anual foi de 2251 SE (*standardized extract*). Foram divulgadas a todos os doentes informações sobre previsões das contagens de pólenes e as condições climáticas na região. Esses dados eram enviados via correio electrónico ou por SMS. A fase final correspondeu à avaliação. Foi utilizada o *software* SPSS versão 12 para a análise estatística. ANOVA e o test t foram usados nas comparações entre os 2 grupos, nos sintomas e no uso de medicação. Para correlações foi usado o método de Spearman. **Resultados:** Observou-se uma melhoria significativa na sintomatologia dos doentes, quer no 1.º ano quer no 2.º ano de imunoterapia. No período de maior concentração polínica, a gravidade de sintomas foi inferior no grupo que fez imunoterapia. Também o uso de medicação, nomeadamente anti-histamínicos e/ou a aplicação nasal de corticosteróides foi consideravelmente reduzida no grupo de imunoterapia, quando comparada com o grupo que fez placebo. A tolerância e a segurança da imunoterapia foi excelente, e apenas em 0,8% das 252

injecções houve ligeira reacção local. Também o facto de os doentes terem sido informados semanalmente da situação polínica proporcionou uma actuação mais adequada e atempada na prevenção de sintomas. **Conclusão:** A imunoterapia pré-estacional de curta duração, via subcutânea, para pólenes de gramíneas, é eficaz e segura em doentes sensibilizados a pólenes de gramíneas. A sua eficácia é comprovada no alívio dos sintomas e na redução do uso de medicação para controlo de sintomas, como os anti-histamínicos orais e os corticosteróides tópicos. Em conjugação com o fornecimento de informações aos doentes sobre as previsões das alterações climáticas e contagem de pólenes na atmosfera, a imunoterapia específica proporciona uma melhor qualidade de vida aos doentes com rinoconjuntivite polínica.

Palavras-chave: Pólenes, meteorologia, rinoconjuntivite, imunoterapia.

ABSTRACT

Aim: Evaluate the efficacy and safety of specific immunotherapy with grass pollens in a blinded controlled study with a pre-seasonal treatment during 2 years in patients with seasonal rhino-conjunctivitis. **Method:** The study was performed in 3 phases, 1st one in the pre-treatment period, 2nd with immunotherapy period and 3rd on the end for evaluation. In the Spring of 2003, a diary score card for symptoms was given to 60 patients with rhino-conjunctivitis, who were sensitised to grass pollens. It was requested to them to register daily 4 parameters (nasal discharge, sneezing, nasal and/or ocular itching and rescue symptoms medications). There was a valued punctuation from 0 to 3 per parameter. After the first phase we selected 36 patients (average age 26.1 years), 18 male (50.0%) and 18 female (50.0%), with moderate or severe grade of rhino-conjunctivitis according ARIA consensus. The patients received during the years of 2004 and of 2005 immunotherapy in pre-seasonal period of an extract of 7 grass pollens (ALK-Abello, Spain) in 7 shots by sub cutaneous route with an annual total dose of 2,25 I SE (standardized extract). All patients received information about forecasts and total pollens count in their residential area. Those data were sending by e-mail or SMS. As statistical method ANOVA and T test was used for analyse group differences and for analyse the correlations the Spearman method was used. **Results:** A significant improvement was observed regarding symptoms in all patients in the 1st year and in the 2nd year of treatment with specific immunotherapy, mainly in the period of higher pollen concentration the severity of symptoms was smaller that in the placebo group. Also the use of rescue medication was reduced either in anti-histamine and/or nasal steroids was considerably reduced in the immunotherapy group when compared with the placebo. The tolerance and safety of immunotherapy was excellent and just in 0.8% of the 252 shots there was a slight local reaction. This facts added with the weekly information of the pollen counts provided to the patients a better understanding of their disease and has given them a more appropriate capacity to manage their symptoms. **Conclusion:** The short-term and pre-seasonal subcutaneous immunotherapy, for patients sensitised to grass pollens is effective and safety. A considerable reduction of symptoms and reduction in the medication was found. The use of oral anti-histamine drugs and topical steroids was significantly reduced by immunotherapy. The immunotherapy and data with information about the forecasts of the climatic alterations and in pollens count in the atmosphere potency a better quality of life for patients with nasal pollinosis.

Key-words: Specific immunotherapy, rhinoconjunctivitis, pollens, meteorology.

INTRODUÇÃO

Em Portugal, a prevalência de sensibilização a pólenes é um factor de significativa importância. Estudos de prevalência de sensibilidade usando testes cutâneos – método da picada – revelaram valores que variam de 10% a 70%, dependendo do local onde foram efectuados e da população abrangida¹.

A maioria dos doentes com hipersensibilidade a pólenes sofre de rinite, associada ou não a conjuntivite. Em Portugal, as queixas de rinoconjuntivite são mais prevalentes na Primavera, porque é uma patologia associada a esta estação do ano; isto deve-se ao facto de a maioria dos doentes com polinose serem sensíveis a pólenes, cuja concentração aumenta durante a Primavera.

Em Portugal, de entre os principais tipos de pólenes com poder alergizante, verifica-se maior sensibilização, por ordem decrescente ao grupo das gramíneas, às oleáceas, às urticáceas e em menor grau às betuláceas.

Atendendo a que neste tipo de patologias a predisposição genética, por ora, não pode ser alterada, corrigida ou eliminada, a nossa actuação será ao nível da prevenção primária e da secundária.

Considerando que na prevenção primária a evicção do contacto com os pólenes nem sempre pode ser efectuada, ou dificilmente é conseguida, a nossa actuação incidirá principalmente ao nível da prevenção secundária da doença.

Para controlo dos sintomas na rinoconjuntivite, os doentes utilizam mais do que um tipo de medicamentos. Habitualmente são usados anti-histamínicos na forma tópica ou oral, sendo esta a forma mais utilizada. Estes medicamentos, que melhoram a sintomatologia ocular e nasal, actuam na libertação de histamina dos mastócitos. Contudo, após os primeiros sintomas, que habitualmente são o prurido nasal e/ou ocular, a rinorreia serosa e esternutos, segue-se a fase de obstrução nasal, a qual traduz a activação de células inflamatórias e a libertação de seus mediadores; para controlo dos sintomas nesta fase é utilizada medicação anti-inflamatória, habitualmente os corticosteróides, que podem ser usado como tópicos para aplicação nasal ou por via oral. Também

em alguns casos é adicionada medicação adrenérgica, como a pseudoefedrina via oral ou adrenérgicos em aplicação tópica. Estes só deverão ser utilizados para alívio de sintomas, em curtos períodos de tempo, devido à sua elevada taquifilaxia.

Nos doentes com polinose, a actuação medicamentosa no controlo dos sintomas é frequentemente associar anti-inflamatórios tópicos a anti-histamínicos orais. Vários autores têm estudado esta associação e têm observado a sua actuação e eficácia no controlo da inflamação nasal, através de estudo de mediadores nas lavagens nasais e biópsia da mucosa nasal.^{2,3}

Uma outra abordagem terapêutica, que de alguma forma pode influenciar a evolução da doença alérgica, é proporcionada pela imunoterapia específica para os alérgenos causadores da doença alérgica.

A imunoterapia específica está muito bem documentada em centenas de trabalhos científicos em todo o mundo, incluindo meta-análises, havendo provas concretas da sua eficácia quando comparada com placebo, em ensaios duplamente cegos, quer na rinite e na rinoconjuntivite quer na asma.⁴⁻⁹

A imunoterapia específica para ácaros domésticos ou para pólenes tem-se revelado eficaz. Os métodos de avaliação da sua eficácia têm sido vários, desde a avaliação da sintomatologia clínica, quantificação de nível de IgE total, incluindo, tal como em estudos efectuados com anti-inflamatórios tópicos, o uso de lavagens nasais para estudo de mediadores da inflamação e biópsias da mucosa nasal. Tem sido evidenciada uma menor inflamação local por redução das células inflamatórias, concentração de mediadores e, em particular, de citocinas.^{10,11}

METODOLOGIA

A inclusão dos doentes para o estudo foi efectuada segundo os seguintes critérios:

1. Terem o diagnóstico clínico de rinoconjuntivite;
2. Terem uma história clínica de rinoconjuntivite sazonal ≥ 3 anos;

3. Possuírem uma IgE sérica total >200 UI/L;
4. Terem um somatório de sintomas nasais e/ou oculares semanais na fase de pré-estudo, na Primavera de 2003 com um total de sintomas >40 pontos, numa escala de 0 a 84 pontos;
5. Serem monossensibilizados aos alergénios de pólenes de gramíneas por teste de hipersensibilidade por método da picada.
6. Terem disponibilidade para participar no estudo no período de maior concentração de pólenes, ou seja, de 1 de Março a 31 de Julho, em 2004 e em 2005.
7. Não terem efectuado imunoterapia específica para pólenes de gramíneas nos últimos 5 anos;

Não foram incluídos doentes:

1. Que tivessem uma rinite perianual;
2. Que possuíssem outro tipo de sensibilizações, como p.ex., hipersensibilidade a ácaros domésticos, pêlos de animais, etc.;
3. Com diagnóstico prévio de asma;
4. Com episódios anteriores de pieira na Primavera;
5. Com infecções das vias respiratórias superiores ou inferiores;
6. Com quaisquer outras infecções intercorrentes;

Nos testes de hipersensibilidade foram utilizadas misturas de extractos de alergénios de gramíneas biologicamente padronizados (*Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Festuca pratensis*, *Phleum pratensis* e *Poa pratensis*, na concentração de 60 µg/ml (30 HEP) do grupo 5 – ALK-Abelló, Madrid, Espanha) que contêm a maioria dos principais alergénios do grupo das gramíneas. Foi considerado positividade quando se verificou uma reacção >4 mm de diâmetro na pápula. Foi utilizado como controlo negativo uma solução glicerinada e, como controlo positivo, di-hidrocloridrato de histamina na concentração de 10 mg/ml.

A captação de pólenes foi efectuada por captador volumétrico tipo Hirst (Burkard Inc, UK), com capacidade para colheita de pólenes durante um período de 7 dias.

Para avaliação das condições meteorológicas utilizou-se a estação meteorológica Weather Monitor II (Davis Instruments, USA), a qual estava diária e directamente ligada informaticamente a um computador, fornecendo ao longo do período em estudo a direcção e a velocidade do vento, a pluviosidade, a temperatura exterior e interior, a humidade de exterior e interior e, ainda, a pressão atmosférica. Esta estação tem a possibilidade de efectuar previsão das condições climáticas por um período de cerca de 72 horas.

Para avaliação dos sintomas dos doentes foi utilizada uma folha de registo de sintomas. Esta folha de sintomas, preenchida diariamente por cada um dos doentes, foi utilizada para caracterização da gravidade de sintomas, com 4 possibilidades de resposta: Zero para ausência de sintomas, 1 para sintomas ligeiros, 2 para sintomas de média gravidade e 3 para sintomas mais graves, que influenciassem a vida normal do indivíduo, com impedimento de deslocar-se ao exterior da sua habitação. Os parâmetros avaliados foram a rinorreia serosa, o prurido nasal e/ou ocular, a obstrução nasal e o uso de medicação anti-alérgica (anti-histamínicos e/ou corticosteróides tópicos). O total semanal de sintomas avaliados pela grelha poderia atingir a soma de 84 pontos por doente (4 parâmetros x grau 3 x 7 dias).

No ano de 2003 foi efectuado um pré-estudo. Nesse ano foi distribuída uma grelha de avaliação a um grupo de 60 doentes para preenchimento durante o período de 1 de Março a 31 de Julho. Após avaliação da sintomatologia foram seleccionados 36 doentes portadores de rinoconjuntivite, cuja média semanal de sintomas fosse ≥ 40 pontos; eram, portanto, doentes com rinite de grau moderado ou grave, de acordo com a classificação do ARIA¹². Como foi referido, todos os doentes seleccionados tinham hipersensibilidade a pólenes de gramíneas, possuíam valores de IgE sérica total >200 UI e não estavam a efectuar qualquer tipo de imunoterapia.

Os doentes seleccionados foram sensibilizados a participar num estudo para avaliação da sintomatologia durante a época polínica, a iniciar em Janeiro de 2004.

Nesta data, estes 36 doentes (média de idade de 26,1 anos), 18 do sexo masculino (50,0%) e 18 do sexo feminino (50,0%), portadores de rinoconjuntivite, foram divididos de forma aleatória em 2 grupos de 18 doentes. Um grupo com média de idades de 27,8 anos (DP \pm 10,5 anos) fez imunoterapia específica com extracto de pólenes de gramíneas e um outro grupo com média de idades de 24,6 anos (DP \pm 11,8 anos) fez placebo via sublingual. O 1.º grupo de doentes efectuou imunoterapia injectável com um extracto de 7 gramíneas (ALK 7) nos meses de Janeiro e Fevereiro nos anos de 2004 e 2005. As administrações foram efectuadas semanalmente, via subcutânea na face posterior do braço cerca de 10 cm acima do cotovelo, em doses progressivas. O extracto apresenta-se em 2 frascos, um com a concentração de 30 SE (*standardized extract*) e outro com a concentração de 1000 SE. Este corresponde a concentração de 1,5 miligramas/ml de alergénios do grupo 5. A imunoterapia foi administrada em 7 injeções com uma dose anual total de 2251 SE. Iniciou-se com uma dose de 6 SE até uma dose de 1000 SE. O 2.º grupo de doentes utilizou em Janeiro e Fevereiro, como placebo, uma dose de 5 gotas diárias de soro fisiológico aplicadas via sublingual, durante 7 semanas. Após o 1.º ano, 2 doentes deste grupo desistiram do estudo.

Nos anos de 2004 e 2005, entre 1 de Março e 31 de Julho, foi solicitado aos doentes que utilizassem um suporte de informação para registo diário de sintomas, onde também era registado o tipo e a dosagem de todos os medicamentos tomados.

Foi avaliada a sintomatologia e o número de embalagens de medicamentos e o tipo de medicação utilizada durante os períodos referidos nos anos do estudo; foi também analisado o número de visitas médicas e contactos com os investigadores relacionadas com sintomas ou quaisquer outras patologias intercorrentes.

Para uma melhor aderência dos doentes ao estudo, foi decidido fornecer de forma personalizada e detalhada, com periodicidade semanal, a previsão das condições climaté-

ricas e a contagem e identificação polínica. Tínhamos a percepção de que a eficácia deste tipo de informação seria mais significativa e útil se fosse efectuada de forma rápida e atempada, pelo que se decidiu transmitir as informações através de *e-mail*, SMS (*short message service*), telefone ou faxe.

Apenas houve um doente, de entre os que efectuaram imunoterapia, que abandonou o estudo escassas semanas antes de este finalizar. Contudo, este facto não teve qualquer influência na avaliação, por não ter tido significado estatístico.

Para análise estatística dos dados, utilizou-se a seguinte metodologia: Para a análise da variância das variáveis (ANOVA), para a análise da sintomatologia usou-se o teste *t* de Student. Foram considerados como significativos valores com $p < 0,05$. Nas correlações entre os sintomas por grupo, usou-se o método de Spearman.

RESULTADOS

Considerou-se para a avaliação das condições climatéricas a pluviosidade, a direcção e a velocidade do vento.

No Inverno de 2004 e na Primavera de 2005 houve um significativo acréscimo da pluviosidade, quando comparada com períodos homólogos dos anos anteriores (Figura 1).

A direcção do vento foi quase sempre com a predominância de norte e noroeste (áreas predominantemente agrícolas), quer no ano de 2004 quer no ano de 2005 (Quadro 1).

Quanto à velocidade do vento, houve oscilações ao longo dos vários meses. Foram registadas as velocidades médias e máximas do vento, porquanto, segundo vários autores, estas variações têm influência na quantidade e dispersão de pólenes na atmosfera.

Considerando que a metodologia por nós utilizada nos permite conhecer as oscilações do número de pólenes por hora e por dia, e sabendo a velocidade do vento ao longo do dia, pudemos verificar que o período de maior

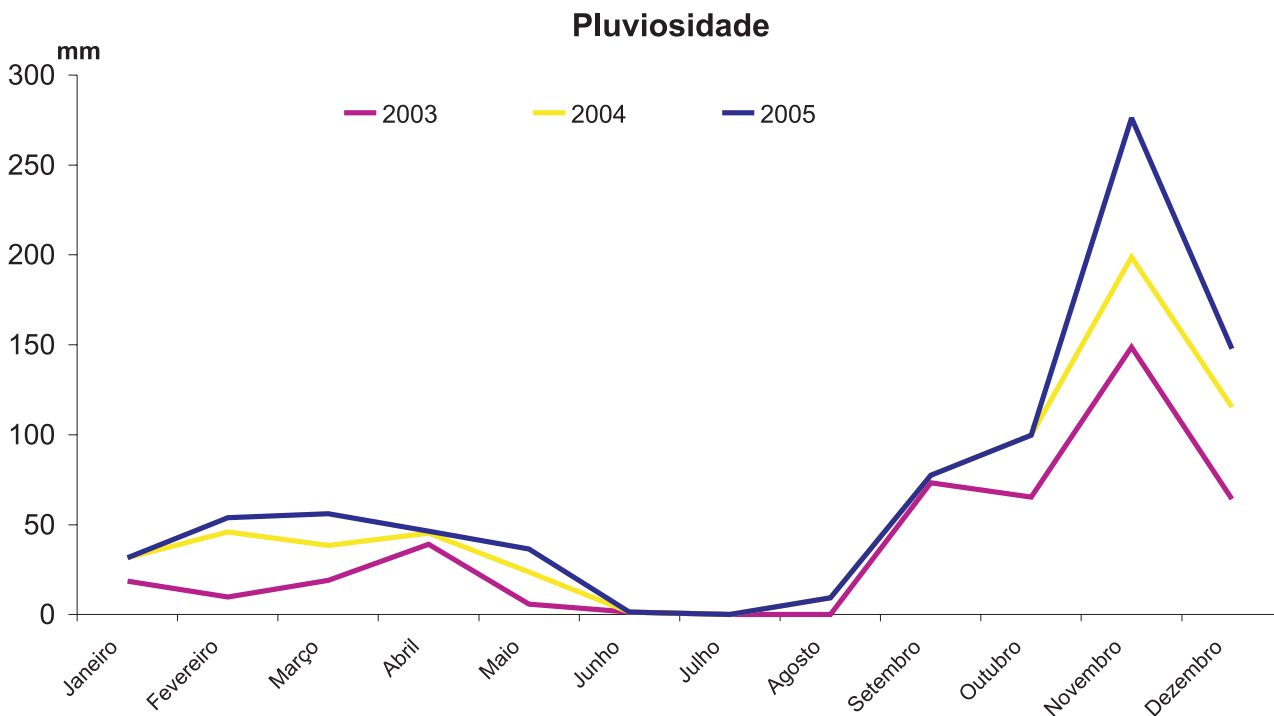


Figura 1.

Quadro 1. Velocidade do vento em km/h

Mês	2005			2004		
	Média	Mais alta	Direcção	Média	Mais alta	Direcção
Janeiro	5,0	49,9	NNE	4,7	117,5	NNE
Fevereiro	6,3	49,9	NNE	5,3	54,7	NNE
Março	5,6	49,9	NNE	6,2	57,9	NNE
Abril	8,0	46,7	N	7,0	53,1	NNE
Maio	7,4	49,9	N	7,4	64,4	N
Junho	7,4	49,1	N	7,0	49,9	N
Julho	8,0	53,9	N	7,8	57,9	N
Agosto	6,4	47,5	N	6,7	46,7	N
Setembro	5,8	47,5	N	5,4	45,1	N
Outubro	5,9	55,6	NNE	5,4	48,3	NNE
Novembro	6,1	53,1	NNE	4,8	45,1	NNE
Dezembro	6,2	56,3	NNE	6,6	56,3	NNE

concentração polínica foi observado com velocidades do vento entre 10 km/h e 25 km/h, tendo a direcção norte sido a predominante.

A frequência e tipo de pólenes nos anos de 2004 e de 2005 foram significativamente diferentes, apesar do polímetro estar colocado no mesmo local, a técnica de identificação ser a mesma e efectuada sempre pelo mesmo indivíduo. As diferenças nas concentrações e tipo de pólenes (Quadros 2 e 3), que são significativas, poderão ter sido influenciadas pelas diferentes condições climáticas verificadas nos 2 anos em estudo, nomeadamente na pluviosidade.

Nos Quadros 2 e 3 apresentamos os 5 tipos de pólenes mais frequentes por mês e por ano. Verificam-se diferenças significativas nos seus valores relativos nos anos em estudo. Estas diferenças verificadas quanto ao tipo e quantidade de pólenes tiveram influência na sintomatologia dos doentes em estudo. Refira-se que a concentração de

Quadro 2. Tipo e total de pólenes gr/m³ – Março-Julho 2004*

Março (5049)	Abril (12604)	Maió (11113)	Junho (4383)	Julho (1159)
Urticaceae	Quercus	Olea	Poaceae	Poaceae
Cupressaceae	Urticaceae	Quercus	Olea	Chenopodium
Pinus	Plantago	Poaceae	Qsuber	Parietaria
Plantago	Plátano	Qsuber	Plantago	Qsuber
Rumex	Cupressaceae	Urticaceae	Quercus	Olea

* Listagem por mês e por ordem decrescente na quantidade de grãos de pólen

Quadro 3. Tipo e total de pólenes gr/m³ – Março-Julho 2005*

Março (2987)	Abril (8102)	Maió (14767)	Junho (5117)	Julho (2905)
Cupressaceae	Quercus	Olea	Olea	Olea
Urticaceae	Olea	Qsuber	Poaceae	Poaceae
Pinus	Urticaceae	Poaceae	Qsuber	Qsuber
Plantago	Poaceae	Quercus	Parietaria	Parietaria
Poaceae	Pinus	Urticaceae	Quercus	Quercus

* Listagem por mês e por ordem decrescente na quantidade de grãos de pólen

pólenes de gramíneas (*Poaceae*), nos anos de 2004 e 2005, ainda se manteve bastante elevada e predominante nos meses de Junho e Julho, para além dos habituais meses de Abril e Maio, onde a sua concentração no ar, tradicionalmente, é elevada.

Comparámos a sintomatologia apresentada pelos doentes, nos períodos de Março a Julho de cada um dos anos, com o número total e a concentração de pólenes e o número de dias com sintomas. Correlacionámos a necessidade de os doentes terem de utilizar medicamentos para alívio e controlo dos sintomas, como os anti-histamínicos, com o número de vezes que estes recorreram a contactos com os investigadores (visitas médicas, via electrónica, SMS, ou telefónica) durante esses períodos.

A gravidade da sintomatologia nos doentes que efectuaram a imunoterapia específica foi significativamente menor, quer no 1.º ano quer no 2.º ano de imunoterapia, quando comparado com os doentes que efectuaram placebo (Quadros 4 e 5). A avaliação foi efectuada comparando a média semanal de sintomas (de 0 a 84 pontos) entre a fase inicial de selecção de doentes para o estudo, ou seja, antes da administração de qualquer terapêutica, e o período compreendido entre 1 de Março e 31 de Julho de cada ano. Não se prolongou o período do estudo para além de Julho, porquanto a partir dessa data a quantidade de pólenes de gramíneas no ar, na nossa região, não é significativa para a provocação de sintomas. Como referimos, apenas houve um doente do grupo da imunoterapia que em Maio de 2005 abandonou o estudo, devido a mudança de residência. Contudo, tal facto não influenciou o resultado na avaliação final.

Quadro 4. Gravidade dos sintomas 2004

Número de doentes e média semanal de sintomas								
	Fase de selecção de doentes				31-Jul-04			
	<20	>20 e <40	>40 e <60	>60	<20	>20 e <40	>40 e <60	>60
Imuno	0	0	10	8	1	7	9	1
Placebo	0	0	9	7	0	1	6	9

Quadro 5. Gravidade dos sintomas 2005

Número de doentes e média semanal de sintomas								
	Fase de selecção de doentes				31-Jul-05			
	<20	>20 e <40	>40 e <60	>60	<20	>20 e <40	>40 e <60	>60
Imuno	0	0	10	8	3	9	5	0
Placebo	0	0	9	7	0	0	6	10

No final do 2.º ano de tratamento (2005) as queixas dos doentes foram significativamente menores, quando comparadas com o mesmo período de 2004 (Quadro 5).

No grupo que efectuou imunoterapia, também foi verificada uma significativa redução na necessidade de uso de medicamentos usados para prevenir e/ou tratar os sintomas, quer no número de dias de tomas de anti-histamínicos, quer no número de dias de uso de corticosteróides de aplicação nasal (Quadro 6). Esta diferença foi mais evidente no que concerne ao uso de anti-histamínicos (AH), quando comparada com os corticosteróides tópicos (Cort.), quer no 1.º ano quer no 2.º ano de estudo. A medicação referida em “outra” foi considerada quando os doentes referiam a aplicação de medicação como vasoconstritores locais e/ou a ingestão de anti-leucotrienos.

Quadro 6. Número de dias de medicação

	2004			2005		
	AH	Cort	Outra	AH	Cort	Outra
Imuno*	46	69	5	31	57	2
Placebo	75	95	3	86	89	3

* Significância p<0,01

Como já foi referido, os doentes recebiam, com periodicidade semanal, informação sobre o nível de pólenes. As informações foram efectuadas preferencialmente por e-mail ou por SMS para telemóveis, por ser a forma mais fácil e mais rápida, e cujos registos de recepção podem facilmente ser analisados. Nos 2 doentes que não possuíam ou deixaram de possuir telemóveis, ou não desejaram o envio de mensagem por e-mail ou por SMS, foi utilizado o telefone fixo e/ou o fax. Os doentes foram informados de que seriam livres de poderem contactar os profissionais de saúde envolvidos no estudo, sempre que fosse necessário. Os contactos médicos havidos, quer por necessidade de observação

clínica devido ao não controlo dos sintomas, ou para solicitar esclarecimentos ou por surgirem quaisquer dúvidas, por parte dos doentes, paradoxalmente, foram mais frequentes por via telefónica do que por via electrónica ou por SMS (Quadro 7).

Quadro 7. Contactos médicos

	2004		2005	
	Imuno*	Placebo	Imuno*	Placebo
E-mail	9	8	6	9
Telefone	19	24	13	29
SMS	5	2	8	12
Visita	5	9	3	11
Total	38	43	30	61

* Significância p<0,01

Refira-se que a necessidade de observação clínica, devido a agravamento ou insuficiente controlo de sintomas com a medicação, foi significativamente mais elevada no grupo que tomou placebo.

Em ambos os anos do estudo, em qualquer uma das várias possibilidades de contacto, foi sempre mais elevada a procura de apoio médico nos doentes do grupo que efectuou placebo (Quadro 7).

A tolerância na aplicação da imunoterapia foi bastante boa: foram administradas 252 injeções por via subcutânea, tendo apenas sido verificada a ocorrência de 2 reacções locais (0,8%), as quais não tiveram qualquer repercussão significativa e não tendo havido necessidade de interrupção do tratamento. As inoculações foram sempre efectuadas por médico. Após cada aplicação, era verificado, cerca de 20 minutos depois, se havia ou não qualquer tipo de reacção. Os doentes eram informados de que, caso houvesse reacção retardada, deveriam comunicar esse facto pela via mais rápida ou mais fácil ao seu alcance.

DISCUSSÃO

Estima-se que as hipersensibilidades a pólenes possam estar a atingir 10 a 20% de indivíduos na Europa^{13,14}. O aumento de prevalência das polinoses está relacionado com a duração e intensidade do período polínico, a frequência, os picos de polinização e a carga alérgica total durante esses períodos.^{15,16,17} Estes factores podem ser influenciados por modificações na temperatura do ar e pelos níveis de pluviosidade regional que alteram a polinização em várias espécies de plantas. Tem sido verificado que nas últimas décadas a duração da fase polínica está a expandir-se. Segundo a Organização Mundial de Saúde, nos últimos 30 anos estima-se que houve um aumento da “estação” polínica em cerca de 10/11 dias.¹⁸ No nosso estudo também verificámos que a concentração de pólenes no ar, em quantidades significativas, se prolongou para os meses de Junho e Julho, situação diferente da que ocorria em décadas anteriores.

Apesar da maior prevalência a nível mundial das doenças alérgicas, a qualidade de vida dos doentes portadores de patologia alérgica por hipersensibilidade a pólenes tem evoluído positivamente nos últimos 10 anos, através de uma melhor compreensão das causas e melhores atitudes preventivas. Sabe-se, contudo, que são raros os doentes com rinite alérgica sazonal que passam sem necessidade de uso de anti-histamínicos ou de outra medicação para controlo dos seus sintomas.

A grande maioria dos doentes com rinite sazonal de grau moderado ou grave, que, segundo os critérios do ARIA, são actualmente considerados como tendo rinite alérgica persistente se houver sintomas superiores a 4 semanas seguidas, tem de tomar anti-histamínicos diariamente, associados ou não a corticóides tópicos.

O conhecimento da flora e das variações climáticas, como a direcção e a velocidade do vento, a pluviosidade, etc., de cada região, ao longo do ano, permite, com uma ligeira margem de erro, desenvolver projectos de investigação aerobiológica com elevado grau de precisão para

fornecimento em tempo real de informação sobre o tipo e concentrações polínicas no ar e previsão de sua evolução, de modo a que se apliquem numa melhor e atempada prevenção das doenças polínicas.

Actualmente, as diversas formas de contacto dos médicos com os seus doentes, e vice-versa, são muitíssimo mais facilitadas do que há uns anos. Também as novas tecnologias, como o correio electrónico através da *Internet* e a recepção e envio de mensagens pelos telemóveis, são, sem dúvida, uma mais-valia na relação médico-doente e uma forma de transmitir informação aos doentes.

Refira-se que, apesar da facilidade de contacto por via electrónica ou por SMS para esclarecimento de dúvidas, paradoxalmente os doentes recorreram mais vezes do que o esperado ao contacto com o médico por via telefónica. Provavelmente, a conversação directa é ainda a que melhor traduz a relação médico-doente, em caso de necessidade.

Nos doentes com rinoconjuntivite de grau moderado ou grave está indicada a imunoterapia específica como uma das técnicas de tratamento mais eficazes para controlar e reduzir os sintomas. A imunoterapia específica com extractos de pólenes tem sido usada por diversos autores, ao longo de vários anos, em diferentes países e com distintos tipos de pólenes. Recentes estudos de meta-análises com dezenas de trabalhos clínicos publicados em diversas publicações têm revelado uma boa eficácia nos tratamentos na fase pré-estacional e na co-estacional, tanto em ensaios duplamente cegos como em ensaios abertos.^{3-9,19} Também tem sido salientado e verificado uma boa tolerância durante a aplicação deste tipo de tratamento.

Neste trabalho comprovou-se que a imunoterapia específica, quando efectuada numa fase pré-estacional com extractos de pólenes de gramíneas, reduz consideravelmente a sintomatologia em praticamente todos os doentes e reduz significativamente a necessidade de ingestão de anti-histamínicos e/ou uso tópico de corticosteróides por via nasal.

CONCLUSÃO

A nível da nossa região, e com uso e aproveitamento das novas tecnologias ao dispor do médico e dos doentes, foi possível com a metodologia por nós utilizada fornecer informação sobre concentração polínica e alterações climáticas, de forma atempada, aos doentes portadores de rinoconjuntivite sazonal por sensibilidade a pólenes, de forma a poderem, através de atitudes preventivas, minimizar os efeitos do contacto com os alergénios a que são sensíveis.

No nosso estudo verificou-se a existência de significativas alterações na concentração de pólenes de gramíneas nos diferentes anos em estudo, tendo-se revelado importante para uma melhor abordagem dos doentes portadores de rinoconjuntivite sazonal a comunicação médico-doente, e vice-versa.

Apesar de se ter verificado um acréscimo de pólenes de gramíneas em 2005, quando comparado com o ano de 2004, foi possível conseguir uma melhoria na qualidade de vida, nos doentes por nós avaliados, com redução significativa de sintomas nos doentes que efectuaram imunoterapia, quando comparados com os que usaram placebo. A emissão de alertas, mesmo no grupo dos doentes que utilizaram placebo, foi útil, porquanto também pôde proporcionar-lhes um não acréscimo de sintomas.

Se aliarmos diversos factores, como a capacidade de imunização dos doentes através da administração de imunoterapia específica na fase pré-estacional, com reduzido número de aplicações, com boa tolerância e com escassos efeitos secundários, com a possibilidade de dispor de dados actualizados sobre as concentrações polínicas e condições climáticas, de fácil divulgação, proporcionamos e desencadeamos uma associação de factores que, tidos em conjugação, podem prestar uma adequada e imprescindível melhoria na melhor qualidade de vida dos doentes com polinose.

Podemos concluir que, após 2 anos de tratamento de um grupo de doentes com rinoconjuntivite sazonal com

imunoterapia, quando comparado com um outro grupo que efectuou a toma de placebo, a imunoterapia de curta duração com extractos de gramíneas na fase pré-estacional é eficaz e segura, e proporciona uma significativa melhoria na redução da sintomatologia dos doentes com polinose.

Também foi muito valorizada pelos doentes que o uso de imunoterapia específica proporcionou uma redução significativa no uso de medicação para alívio de sintomas da rinite alérgica sazonal (anti-histamínicos e/ou corticosteróides tópicos).

Finalmente, é de realçar a boa aderência dos doentes a um tratamento pré-estacional de curta duração, em alternativa ao tratamento clássico com imunoterapia específica (período consecutivo de 3 anos com injecções subcutâneas quinzenais ou mensais).

REFERÊNCIAS

1. Loureiro G, Blanco B, São Braz M, Pereira C. Reactividade cruzada a aeroalergénios numa população alérgica da Cova da Beira. *Rev. Port. Alergologia* 2003; XI:107-16.
1. Mygind N, Secher C, Kirkegaard J. Role of histamine and antihistamines in the nose. *Eur J Resp Dis* 1983; 64(suppl.128):16-20.
2. Mygind N, Naclerio RM. Intranasal corticosteroids. In: Naclerio MN, Durham SR, Mygind N (eds.). *Rhinitis mechanisms and management. Lung biology in health and disease.* New York Marcel Dekker 1998; 221-56.
3. Arvidsson M, Löwhagen O, Rak S. Effect of a two years placebo controlled immunotherapy on upper and lower airways symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:777-83.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969-74.
5. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of immunotherapy in the management of allergic rhinitis. An analysis of prospective, randomized, double blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22:342-50.
6. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29, 1998; 53 Suppl 44:6.
7. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Gdivert H *et al.* Double blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass pollens allergoids. Rush immunotherapy with

- allergoids and standardized orchard grass pollens extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:591-8.
8. Varney VA, Gag M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *BMJ* 1991; 302:265-9.
 9. Bousquet J, Lockey R, Mailing HJ. WHO Position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(Suppl 44):1-42.
 10. Mailing HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53:461-72.
 11. Durham SR, Kay AB, Hamid Q. Changes in allergic inflammation associated with successful immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:282-4.
 12. Projecto ARIA <http://www.whiar.com/>
 13. WHO Europe – Environmental hazards trigger childhood allergic disorders. Fact Sheet Euro/01/03.
 14. Azevedo L, Berenstei M, Junior F. Analysis of influence of climatic changes and atmospheric pollutants on respiratory diseases in children. *Alergia, Asma e Imunologia Pediatricas* 1999; 8:3.
 15. Emberlin J and Norris-Hill J. The influence of wind speed on the ambient concentrations of pollen from Gramineae, Platanus and Betula in the air of London, England. in *Aerobiology* Ed M Muilenberg and H Burge, Lewis Publishers 1996.
 16. Emberlin J, Mullins J, Corden J, Millington W, Brooke M and Savage M, 1999. Regional variations in grass pollen seasons in the UK. Long term trends and forecast models. *Clinical and Experimental Allergy* 29: 3. 347-57.
 17. Hajat S, Haines A, Atkinson RW, Bremmer S, Anderson H, Emberlin J. Association between Air Pollution and daily Consultations with general Practitioners for allergic rhinitis in London, UK. *Am J Epidemiol* 2001; 153:704-14.
 18. WHO Europe – EIONET – Air and climate changes. <http://www.health.fgov.be>
 19. Balda BR, Wolf H, Baumgarten, C, Klimek L *et al.* Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998; 53:740-8.