

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA IMUNOTERAPIA EM RINITE ALÉRGICA

PHYSIOPATHOLOGIC BASIS OF IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC RHINITIS

Fernando Monteiro Aarestrup*, Ana Carolina e Silva Nascimento**, Eliane dos Reis Cruz***

RESUMO

Existem mais de vinte componentes alergênicos identificados nos ácaros da poeira domiciliar. Os agentes etiológicos mais comuns da rinite alérgica encontrados neste meio são: *Dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*. Após a exposição ao alérgeno, quaisquer que seja sua etiologia, ocorre dentro de minutos a fase precoce da doença. São eventos imunopatológicos desta fase a degranulação de mastócitos e consequente liberação de histamina e serotonina, e a formação de leucotrienos, prostaglandinas e cininas. O tratamento imunoterápico na rinite alérgica é atualmente uma eficaz e importante estratégia terapêutica capaz de modular diversos aspectos imunológicos da doença através de mecanismos que envolvem tanto a resposta imune celular quanto humoral.

PALAVRAS-CHAVE

Rinite Alérgica. Imunoterapia.

ABSTRACT

There are over twenty components identified in airborne allergens from house dust mites. The most common etiological agents of allergic rhinitis found this way are: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*. After the exposure to the allergen, whatever its etiology, occurs within minutes early stage of the disease. Immunopathological events of this phase are mast cell degranulation and consequent liberation of histamine and serotonin, and the formation of leukotrienes, prostaglandins and kinins. The immunotherapy treatment in allergic rhinitis is an effective and important therapeutic strategy able to modulate several aspects of the disease through immunological mechanisms that involve both cellular and humoral immune response.

KEYWORDS

Allergic Rhinitis. Immunotherapy.

1 INTRODUÇÃO

A rinite alérgica é conceituada como a instalação e desenvolvimento de um processo inflamatório na mucosa de revestimento da cavidade nasal, mediada pelo aumento da produção de IgE em consequência à exposição a alérgenos (ARAÚJO et al., 1999). Segundo a ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on asthma*) e a OMS (Organização Mundial de Saúde), este processo patológico é classificado de acordo com a duração e com a gravidade dos sintomas, levando-se em consideração, também, alguns aspectos da qualidade de vida do paciente (BOUSQET et al., 2002).

As formas da rinite alérgica são classificadas em intermitente e persistente. A doença intermitente é caracterizada pela duração dos sintomas em no máximo quatro dias na semana ou perdurando por, no máximo, quatro semanas consecutivas. A forma persistente se caracteriza pela presença de sintomas perdurando por mais de quatro dias por semana e desenvolvendo-se por um período superior a quatro semanas. Com relação à gravidade dos sintomas e aos aspectos referentes à qualidade de vida do paciente, a rinite alérgica pode ser classificada como leve, moderada ou grave. A forma leve se caracteriza por sono normal, atividades normais de esporte lazer e trabalho, e os sintomas geralmente não incomodam. As formas moderada e grave da doença, por sua vez, apresentam caracteristicamente comprometimento do sono, presença de sintomas que incomodam o paciente e limitações no desenvolvimento de atividades rotineiras tais como esporte, lazer e trabalho e/ou estudo.

Neste trabalho será realizada uma revisão da literatura, enfocando aspectos relacionados à etiopatogênese e imunoterapia em rinite alérgica.

Correspondence author: Fernando Monteiro Aarestrup. fmaarestrup@hotmail.com.

* Professor Associado IV da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Chefe do Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental – UFJF. Pós-Doutorado Rockefeller University – USA. Pós-Doutorado Universidade do Porto – Portugal. Membro da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. fmaarestrup@hotmail.com.

** Acadêmica. Faculdade de Medicina de Valença.

*** Acadêmica. Faculdade de Medicina de Valença.

Received: 10/2012

Accepted: 01/2013

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca eletrônica através do banco de dados Pubmed, Scielo e LILACS utilizando a combinação dos seguintes termos: imunoterapia, rinite, fisiopatologia.

3 ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E COMPORTAMENTO CLÍNICO

A definição diagnóstica de rinite alérgica tem como pilar a história clínica pessoal e familiar de atopia, exame físico e exames complementares. Os sintomas predominantes relatados pelos pacientes são: espirros, obstrução nasal, coriza clara e abundante, prurido intenso em nariz e/ou mucosa palatina e olhos. O gesto conhecido como “saudação alérgica” é caracterizado pelo hábito frequente de fricção do nariz com a palma da mão. O lacrimejamento, a tosse, o prurido no conduto auditivo externo e na mucosa de faringe são achados também rotineiros. A congestão nasal é o achado mais frequente, podendo ser bilateral ou unilateral, intermitente ou persistente, tendendo a ser mais acentuada à noite. Sintomas sistêmicos também podem ser observados, incluindo: anorexia, náuseas e irritabilidade (ARAÚJO et al., 1999).

Durante a anamnese é importante investigarmos cronologicamente o desenvolvimento da doença, especificando a época do início do processo alérgico bem como sua duração, intensidade, frequência e evolução dos sintomas. A história familiar e social deve ser avaliada levando-se em consideração a pesquisa de doenças atópicas em familiares. Com relação aos hábitos de vida do paciente, devemos investigar tabagismo ativo e passivo, uso de drogas ilícitas e atividades de lazer – natação em piscinas cloradas, tênis em quadras de saibro, hipismo, por exemplo – que são fatores com potencial agravante no desenvolvimento da rinite alérgica (AUN et al., 2003).

A investigação minuciosa das condições ambientais em que vive o paciente é de fundamental importância para que possamos identificar possíveis fatores desencadeantes relacionados ao meio em que se insere o paciente (BOUSQET et al., 2001). Entre os aspectos a serem observados podem ser inclusos: idade da moradia, tipo de piso, presença de cortinas, estantes, material de revestimento de colchões, travesseiros e cobertores, convivência com animais de pelo, tabagismo passivo, exposição a irritantes inespecíficos (perfumes, produtos de higiene pessoal, materiais de limpeza), tipo de vegetação na área externa da moradia, aparelhos de ar condicionado e sua manutenção, ida à creche e escola. As medicações em uso também devem ser avaliadas, como o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e betabloqueadores (AUN, et al., 2003; BOUSQET et al., 2001).

Os aeroalérgenos, geralmente, são proteínas solúveis de baixo peso molecular, que se desprendem com facilidade da sua fonte,

ocorrendo dispersão aérea e penetração no epitélio da mucosa respiratória. Os alérgenos de maior importância clínica são provenientes de fungos, ácaros presentes na poeira, baratas, alimentos, restos de insetos, pelos, saliva e urina de animais domésticos. Adicionalmente à exposição aos aeroalérgenos, mudanças bruscas de temperatura e clima, ingestão de anti-inflamatórios não hormonais (AINHS), inalação de ar frio e seco, são também importantes fatores que desencadeiam e agravam o quadro clínico de rinite alérgica. Entretanto, raramente a alergia alimentar induz exclusivamente o desenvolvimento de rinite (BOUSQET et al., 2002; BOUSQET et al., 2004; BRAGA et al., 2004).

Existem mais de vinte componentes alergênicos identificados nos ácaros da poeira domiciliar. Os agentes etiológicos mais comuns da rinite alérgica encontrados neste meio são: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*. O controle ambiental é uma medida importante, profilática e terapêutica, devido ao fato de que a proliferação destes ácaros ocorre principalmente em colchões e travesseiros, sendo que ambientes com carpete, almofadas, cobertores e umidificadores facilitam o acúmulo destes aeroalérgenos (INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON THE DIAGNOSIS AND MANEGEMENT OF RHINITIS)

Quando ocorre umidade excessiva no ambiente associada à presença de baixa temperatura, há ambiente propício para a proliferação de fungos. As plantas presentes no ambiente domiciliar podem ser reservatórios para estes agentes. Os principais fungos associados ao desenvolvimento de rinite alérgica são *penicillium notatum*, *aspergillus sp.*, *alternaria sp.* e *cladosporium sp* (BOUSQET et al., 2004).

A alergia ao látex é uma das formas de sensibilização ocupacional mais comum, podendo ser observada em trabalhadores da área de saúde, manifestando-se como dermatite, quadro anafilático e também como rinite. O tabagismo é o principal hábito associado a poluentes inaláveis que provocam lesão direta na mucosa do epitélio nasal, visto que potencializa a sensibilização aos alérgenos, podendo desencadear e intensificar o quadro clínico de rinite alérgica (GUERRA, et al., 2002; LASLEY et al., 1999).

Devemos ainda ressaltar que, além do contato direto com alérgenos de forma crônica, a resposta neurogênica também deve ser considerada como um mecanismo de exacerbação das reações imunológicas.

4 FISIOPATOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA

Após a exposição ao alérgeno, quaisquer que seja sua etiologia, ocorre dentro de minutos a fase precoce da doença. São eventos imunopatológicos desta fase a degranulação de

mastócitos e consequente liberação de histamina e serotonina, a formação de leucotrienos, prostaglandinas e cininas (BARANIUK, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA).

Por volta de quatro a seis horas após a fase precoce, ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes o desenvolvimento da fase tardia. Esta se caracteriza pela expressão de moléculas de adesão endotelial – ICAM-1, VCAM-1 e VLA-4 – responsável pela exsudação de eosinófilos, basófilos e linfócitos Th2 (BARANIUK, 2000; GUIDA et al., 2012).

O aumento dos níveis séricos de IgE está presente no desenvolvimento da rinite alérgica e pode ser desencadeado por duas vias: a produção de IgE induzida pela ligação entre CD40 (presente na membrana dos linfócitos B) e CD40L (o ligante, presente na membrana de linfócitos T, mastócitos e basófilos) e produção de IL-4 por linfócitos Th2, sendo esta interleucina a principal sinalizadora para produção de IgE pelos plasmócitos. Além desta função, a IL-4 participa do recrutamento de eosinófilos (via aumento da expressão de VCAM-1) que podem causar lesões secundárias na mucosa nasal através da produção de radicais livres de oxigênio e ECP (proteína catiônica de eosinófilos) (GAUCHAT et al., 1993).

De forma interessante, as próprias células epiteliais do revestimento da mucosa nasal participam da patogênese da rinite alérgica através da expressão de moléculas de adesão e produção de citocinas e mediadores químicos. Ainda, entre as células epiteliais da mucosa nasal encontram-se ramificações do nervo trigêmeo, mais especificamente as fibras nervosas C derivadas da primeira e segunda divisões nervosas, que possuem receptores de membrana (H1) sensíveis à histamina. Após o estímulo destes receptores devido à liberação de histamina, as células epiteliais produzem neuropeptídeos responsáveis pela vasodilatação, como a neurocinina e a substância P. Este mesmo mecanismo controla maior liberação de muco na superfície da mucosa (NACLERIO et al., 1997).

5 IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

O tratamento imunoterápico na rinite alérgica é atualmente uma eficaz e importante estratégia terapêutica capaz de modular diversos aspectos imunológicos da doença através de mecanismos que envolvem tanto a resposta imune celular quanto humoral. A imunoterapia específica com alérgenos tem por objetivo reduzir o nível de sensibilização e, consequentemente, a resposta inflamatória na mucosa nasal. As indicações para imunoterapia apresentam fundamentos sólidos (BARANIUK, 2000; NACLERIO et al., 1997).

A realização de teste de puntura (*prick test*) ou determinação de IgE sérica (testes “*in vitro*”) específica por métodos imunoenzimáticos ou

imunofluorométrico são essenciais para determinação dos alérgenos especificamente relacionados ao quadro clínico do paciente. O “*prick test*” é um método de avaliação da hipersensibilidade imediata. Possui alta sensibilidade e especificidade, comparáveis aos testes “*in vitro*”. Os testes devem ser executados preferencialmente com antígenos padronizados em unidades bioequivalentes apresentando uma relevância etiológica inerente ao meio ambiente do paciente. Crianças e idosos podem apresentar reatividade cutânea a alérgenos menos intensa, podendo acarretar em resultados falso-negativos. A operacionalidade do teste de puntura obtendo resultados rápidos e precisos vem sendo confirmada ao longo dos anos. Consequentemente, o emprego de tal metodologia como diagnóstico complementar é largamente utilizado pelos profissionais médicos que atuam na área de alergia e imunopatologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA).

A pesquisa “*in vitro*” de IgE específica para aeroalérgenos apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes ao teste de puntura. Entretanto, requer laboratório especializado, maior tempo para obtenção dos resultados e apresenta custo elevado, dificultando a investigação diagnóstica, utilizando-se de vários aeroalérgenos (BOUSQET et al., 2001; BRAGA et al., 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou relatório sobre imunoterapia específica com alérgenos definindo indicações precisas para o seu emprego tais como: falha na resposta terapêutica convencional a anti-histamínicos H1 por via oral, corticosteroides tópicos, pacientes que recusam terapêutica farmacológica prolongada e efeitos colaterais do emprego dos fármacos. Adicionalmente, a OMS salienta que a imunoterapia subcutânea (SCIT) específica é capaz de alterar a história natural das doenças alérgicas através de seus efeitos imunomoduladores. Objetivamente, a modulação do padrão de produção de citocinas, ocorrendo uma mudança do perfil de resposta imune celular Th2 para Th1, acarreta na diminuição da produção de IgE específica, o que possibilita uma modificação da resposta do paciente quando novamente exposto e sensibilizado pelos alérgenos específicos (BRAGA et al., 2004).

O sucesso do tratamento imunoterápico depende da qualidade, da dose de administração e esquema de emprego do antígeno alergênico. O esquema terapêutico deve ser adequado ao grau de intensidade de sensibilização do paciente, sempre se iniciando em soluções mais diluídas e passando paulatinamente para o emprego de doses mais concentradas de antígenos alergênicos específicos. A principal via de administração da imunoterapia específica é a subcutânea. Entretanto, recentemente, também tem sido demonstrada a eficácia da imunoterapia via sublingual (SLIT), desde que sejam utilizadas doses de alérgenos entre 50 e 100 vezes maiores do que as empregadas por via subcutânea (BOUSQET et al., 2001; BRAGA et al., 2004).

Recentemente, GUIDA et al. (2012), demonstraram que a SLIT é capaz de aumentar a imunidade alérgeno-específica para ácaros, modificando o perfil de padrão de citocinas de Th2 para Th1, promovendo, portanto, uma atividade regulatória (GUIDA et al., 2012). Em um trabalho semelhante com terapia alérgeno-específica para pólen de gramináceas em pacientes com rinite alérgica, foi demonstrada uma melhora significativa dos sintomas clínicos (AHMADIAFSHAR et al., 2012). Em uma metanálise recentemente publicada englobando mais de 60 estudos com ensaios clínicos, foi demonstrada a eficácia da imunoterapia sublingual quando regularmente administrada por pelos menos três anos consecutivos (INCORVAIA et al., 2012). Resultados semelhantes demonstrando a eficácia da terapia sublingual específicas para ácaros foram observados em um estudo retrospectivo observacional englobando 139 médicos que contribuíram com dados de 1289 pacientes (TREBUCHON et al., 2012).

O acompanhamento clínico do paciente deve ser realizado periodicamente quanto à necessidade do uso de medicamentos, frequência e intensidade dos sintomas e qualidade de vida do paciente portador de rinite alérgica. Os pacientes devem ser orientados de que qualquer tipo de imunoterapia é acompanhada de riscos e que deve ser realizada por médico com capacitação adequada. Quanto às contraindicações, incluímos: pacientes com imunodeficiências, doença coronariana, pacientes sob uso de betabloqueadores e portadores de doenças autoimunes. Durante a gravidez, a imunoterapia não deve ser iniciada, entretanto, mulheres em tratamento que venham a engravidar podem continuar o esquema terapêutico proposto (BOUSQET et al., 2004; BRAGA et al., 2004).

Finalmente, concluímos que o emprego da imunoterapia para o tratamento da rinite alérgica é seguro, eficaz e constitui a única estratégia terapêutica capaz de realmente modificar os mecanismos imunopatológicos da doença alterando o seu curso clínico. Os estudos recentes demonstram que a SLIT vem sendo amplamente utilizada em todo o mundo por apresentar eficácia clínica semelhante à imunoterapia subcutânea. Além disso, a chance de reações locais ou sistêmicas na SLIT são significativamente inferiores à SCIT, podendo sob supervisão do especialista em alergia e imunologia, ser administrada pelo próprio paciente.

6 REFERÊNCIAS

AHMADIAFSHAR, A.; MAAREFVAND, M.; TAYMOURZADE, B.; et al. Efficacy of Sublingual Swallow Immunotherapy in Children with Rye Grass Pollen Allergic Rhinitis: A Double-blind Placebo-Controlled Study. **Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology**, Teheran, v. 11, n. 2, p. 175-181, 2012.

ARAÚJO, E.; SAKANO, E.; WEKSCX, L. L. M. Consenso Brasileiro sobre rinosinusite. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 65, supl. 9, p. 3-30, 1999.

AUN, W. T.; AUN, V. V.; et al. In: CASTRO, F. F. M. **Rinite alérgica: Modernas abordagens para uma clássica questão**. 3. Ed. São Paulo: Vivali Editora, 2003, p. 97-111.

BARANIUK, J. N. Mechanisms of rhinitis. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 245-264, 2000.

BOUSQET, J.; VAN CAUWENBERG, P.; KHALTAEV, N.; et al. ARIA in the pharmacy: Management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. **Allergy**, Edinburgh, v. 59, n. 4, p. 373-387, 2004.

BOUSQET, J.; VAN CAUWENBERG, P.; KHALTAEV, N.; et al. ARIA Workshop Group WHO. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 108, Suppl 5, p. s147-s334, 2001.

BOUSQET, J.; VAN CAUWENBERG, P.; KALTHAEV, N. et al. The workshop expert panel. Allergic Rhinitis and its impact on asthma "ARIA". **Allergy**, Edinburgh, n. 57, p. 841-855, 2002.

BRAGA, C. R.; RIZZO, M. C.; et al. Nasal provocation test with isolated and associated dermatophagoides pteronyssinus. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, Barcelona, v. 14, n. 2, p. 142-148, 2004.

GAUCHAT, J. F.; HENCHOZ, S.; MAZZEI, G.; et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. **Nature**, London, v. 365, n. 6444, p. 340-343, 1993.

GUERRA, S.; SHERRILL, D. L.; MARTINEZ, F. D.; BARBEE, R. A. Rhinitis as an independent risk factor for adult – onset asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 109, n. 3, p. 419-425, 2002.

GUIDA, G.; BOITA, M.; SCIRELLI, T.; et al. Innate and lymphocytic response of birch-allergic patients before and after sublingual immunotherapy. **Allergy and Asthma Proceedings**, Providence, Jul 3, 2012.

INCORVAIA, C.; DI RIENZO, A.; CELANI, C.; et al. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review. **Annali Dell' Istituto Superiore di Sanità**, Roma, v. 48, n. 2, p. 172-176, 2012.

INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON THE DIAGNOSIS AND MANEGEMENT OF RHINITIS. Types of rhinitis. **The Eur J Allergy Clin Immunol**, v. 49, p. 5-34, 1994.

LASLEY, M. V.; SHAPIRO, G. G. Rhinitis and sinusitis in children. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 437-452, 1999.

NACLERIO, R.; SOLOMON, W. Rhinitis and inhalant allergens – review. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 278, n. 22, p. 1842-1848, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE RINOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. Consenso sobre Rinites. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 66, p. 1-34, 2000.

TREBUCHON, F.; DAVID, M.; DEMOLY, P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, Chieti, v. 25, n. 1, p. 193-206, 2012.