

Manejo Clínico da Rinite Alérgica

E1 Gustavo B. Sela

Hospital da Cruz Vermelha de Curitiba

Orientador: Dr. Eduardo Baptistella

Introdução

Rinite alérgica são males que atingem a humanidade desde a Antiga Grécia. Em 460 ac, Hipócrates alertava os médicos para levar em conta os ventos e estações do ano ao avaliarem os doentes. Galeno em 130 d. C reconhecia os perigos da exposição às partículas em determinados serviços. Já em 1819, Bostock, na Inglaterra, foi o primeiro a reconhecê-la como doença.

A rinite alérgica afeta aproximadamente 1/3 da população dos EUA e cerca de 26 % das crianças e adolescentes no Brasil segundo o ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). A morbidade desta doença leva a uma menor produtividade, dias perdidos de trabalho / escola, e aumento nos custos dos cuidados médicos e tratamento.

É definida como a inflamação da mucosa nasal causada por uma hipersensibilidade exagerada mediada por IgE a aeroalérgenos. Os sintomas incluem congestão, rinorréia, gotejamento pós-nasal, espirros, tosse, prurido no nariz e nos olhos e fadiga. É uma entidade importante para o otorrinolaringologista porque muitos desses pacientes não conseguiram tratamento médico. A fim de tratar estes pacientes, pode haver necessidade de se realizar o teste alérgico para iniciar o tratamento com imunoterapia.

Revisão de Imunologia em Doenças Alérgicas:

Alergia representa uma resposta imunológica exagerada a um agente de outra forma inócua, o que causa danos ao hospedeiro. O agente agressor é conhecido como o alérgeno. Existem quatro tipos de reações de hipersensibilidade, que foram originalmente caracterizados por Gell e Combs.

Tipo I: Hipersensibilidade Imediata mediada por IgE provoca a rápida degranulação de mastócitos com citocinas pró-inflamatórias. O IgE liga-se aos mastócitos através de um receptor de elevada afinidade Fc. Caracterizado pela fase inicial, em poucos minutos, e fase tardia, horas após a resposta inicial. Exemplos incluem rinite alérgica, alergia alimentar, e asma alérgica ou dermatite atópica.

Tipo II: mediada por anticorpos, os quais se ligam à células e causam danos ou disfunção. Exemplos incluem reações transfusionais, anemias hemolíticas, rejeição hiperaguda do enxerto, Miastenia Gravis e Síndrome de Goodpasture.

Tipo III: Mediada por imunocomplexo ocorre quando o IgG ou IgM liga-se aos antígenos, e os complexos são depositados nos tecidos, especialmente em vasos pequenos. Uma vez nos tecidos, o dano ocorre secundário a ativação do complemento. Exemplos incluem a doença do soro, glomerulonefrite e artrite.

Tipo IV: mediada por células T (hipersensibilidade tardia), na primeira exposição, a célula T é sensibilizada. Em exposições subsequentes, o alérgeno é detectado na superfície das células alvo e estas células são lisadas por células T. Exemplos incluem dermatite de contato, doenças granulomatosas.

As doenças alérgicas importantes para o otorrinolaringologista são a rinite alérgica e a alergia alimentar, ambas mediadas por IgE (tipo I). A fase inicial varia de uma pequena pápula a reação inflamatória anafilática. A resposta é caracterizada por vasodilatação, derrame vascular, espasmo do músculo liso e secreções glandulares. Estas alterações ocorrem dentro de 5 a 30 minutos e tendem a diminuir no prazo de 60 minutos. As reações da fase tardia ocorrem 2 a 8 horas após a exposição inicial e podem durar vários dias. Ocorre a migração de eosinófilos, neutrófilos, basófilos, e células T CD4 + e também danos no tecido da mucosa.

Células importantes para a resposta alérgica

As células B são os únicos linfócitos que podem produzir anticorpos. Eles amadurecem na medula óssea e são responsáveis pela imunidade humoral. Produzem anticorpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. A IgA é um dímero predominantemente encontrado nas secreções. A IgD é produzida por células B virgens, e pode estar envolvida na proliferação de linfócitos antígeno - induzida. IgE é encontrada na hipersensibilidade imediata e infecções helmínticas. A IgG é o principal anticorpo de respostas secundárias. É ativo contra vírus, bactérias e fungos, a única imunoglobulina que atravessa a placenta, e fixa o complemento pela via clássica. A IgM é um pentâmero e o anticorpo predominante na resposta imune precoce.

As células T viajam a partir da medula óssea e maturam no timo. Elas reconhecem fragmentos peptídicos de proteínas estranhas ligados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em outras células no corpo. As células T helper (CD4 +) reconhecem antígenos encontradas em moléculas de MHC classe II em células apresentadoras de antígeno. Células TH1 estão envolvidas na defesa mediada por fagócitos contra infecções microbianas intracelulares. As células TH2 secretam IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. As células TH2 suprimem células TH1, e induzem a troca de isótopo de células B. Os linfócitos T CD8 + reconhecem antígenos nas moléculas MHC I.

As células apresentadoras de antígeno incluem monócitos, macrófagos, células dendríticas e as células B. Processam o antígeno e apresentam o peptídeo em sua superfície celular via moléculas de MHC que ativam as células

Mastócitos e basófilos são os principais efetores da hipersensibilidade tipo I mediada. As ligações cruzadas do IgE causam degranulação rápida do conteúdo dessas células. A ativação destas células conduz à liberação de quimiocinas por três vias diferentes. 1) liberação imediata de histamina, heparina, proteases, e TNF alfa. Isto leva à vasodilatação e extravasamento, assim como alterações no endotélio, que permitem a migração de outras células inflamatórias. 2) modificação enzimática do ácido araquidônico em prostaglandinas e leucotrienos, dentro de 1 ou 2 horas. 3) síntese e secreção de IL-3, IL-4, IL-5 e GM-CSF, que recrutam outras células inflamatórias e são responsáveis pela fase tardia de um ataque de alergia.

Hipersensibilidade IgE mediada

A patogênese de uma reação de hipersensibilidade de tipo I inicia-se com produção de anticorpos IgE, também chamada de fase de sensibilização. O antígeno é apresentado por células apresentadoras de antígeno para células CD4+ Th2. As células ativadas Th2 produzem então um conjunto de citocinas, incluindo IL-3, IL4, IL-5, IL-13 e GM-CSF. A IL-4 é absolutamente essencial para ativar a IgE – produzindo células B e para sustentar o desenvolvimento de células Th2. As IL-3 e IL-5 promovem a sobrevivência de eosinófilos. Anticorpos IgE produzidos pelas células B rapidamente anexam-se aos mastócitos e basófilos. Quando mastócitos e basófilos são expostos ao antígeno, novamente, o antígeno liga-se aos anticorpos IgE na superfície destas células. Antígenos multivalentes causam ligação cruzada de anticorpos IgE, o que ativa degranulação de células com descarga de mediadores pré-formados e novamente síntese de mediadores. Estes mediadores são responsáveis pela o aumento da permeabilidade vascular, aumento da secreção de muco, e contração do músculo liso na reação alérgica. Estes mediadores também têm propriedades quimiotáticas. Os eosinófilos, neutrófilos, monócitos são recrutados e liberam ondas adicionais de mediadores. As células recrutadas amplificam e sustentam a resposta inflamatória sem exposição adicional para o antígeno de gatilho. Esta é a reação de fase tardia.

Rinite Alérgica

Inflamação da membrana que reveste o nariz secundária à hipersensibilidade aos aeroalérgenos, caracterizada por coriza, espirros, congestão, prurido nasal e conjuntival associado, inflamação otológica ou da faringe. Estes sintomas podem ser esporádicos, sazonal ou perene. Varia de gravidade moderada, a muito debilitante, com muitas ausências à escola ou trabalho. Fatores de risco incluem história familiar de atopia, IgE > 100 UI / ml antes de seis anos de idade, classe socioeconômica mais elevada, a exposição a aeroalérgenos, a presença de alergia na pele no teste de puntura (prick teste).

História e exame físico

É importante verificar a gravidade, o início, duração e efeito na vida diária. Muitos pacientes terão uma idéia do que desencadeia os sintomas e a sazonalidade. Questões ambientais deve incluir repouso, trabalho, exposições escola / creche, e exposição ao tabaco. Trauma nasal passado, a história familiar positiva, os tratamentos atuais e do passado, deve ser incluída na história. O exame físico inclui um exame completo da cabeça e pescoço. É dada atenção especial a aparência geral do paciente. Palidez facial, Olheiras alérgicas, prega nasal, respiração bucal, e baqueteamento dos dedos pode significar rinite alérgica. Examine os olhos para conjuntivite e linhas de Dennie-Morgan, linhas acentuadas ou pregas abaixo da margem da pálpebra inferior. O nariz pode revelar pólipos, cornetos aumentados, presença de muco ou secreção purulenta,

desvio de septo ou sangue. O exame da orofaringe pode revelar hipertrofia tonsilar ou hipertrofia do tecido linfóide da parede posterior da orofaringe. As orelhas devem ser examinadas para detectar anomalias no ouvido médio, ou membrana timpânica. O pescoço deve ser examinado para linfadenopatia e alargamento da tireóide. Ausculta dos pulmões é necessária para avaliar a respiração ofegante, ou outros sinais de asma, e a pele deve ser examinada para eczema, ressecamento ou dermatografismo.

Fisiopatologia da Rinite Alérgica

Atópicos herdam a propensão para produzir IgE - mastócitos, linfócitos, respostas imunes. A exposição a baixos níveis de aeroalérgenos por períodos prolongados de tempo conduz a apresentação de epítopos sendo apresentados para células CD4 + por APC. Estas células CD4 +, em seguida, secretam IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF e outras citocinas. Isto promove a proliferação de células plasmáticas que produzem IgE, mastócitos, infiltração da mucosa nasal e eosinofilia.

A resposta precoce com a exposição contínua, faz com que haja uma infiltração da mucosa por mastócitos revestidos por IgE, e são ativados quando encontram o alérgeno. Mastócitos liberam a histamina, heparina, triptase, cinase, as citocinas, quimase e outros. O ácido araquidônico é quebrado em prostaglandinas e leucotrienos que estimulam vasos com extravasamento e o edema nasal, liberação de muco, e dilatação da anastomose arteriovenosa causando obstrução da passagens de ar nasal. Nervos sensoriais são estimulados e transmitem as sensações de prurido nasal e congestão, e iniciam o reflexo do espirro.

Resposta tardia ocorre de 2 a 11 horas após a exposição inicial. Citocinas liberadas pelos mastócitos afetam o endotélio promovendo a expressão de VCAM e E-selectina. Estas moléculas permitem aos leucócitos circulantes se fixarem ao endotélio. IL-5 atrai eosinófilos, neutrófilos, basófilos, células T e macrófagos. Ao longo de 4 a 6 horas, estas células liberam ainda mais citocinas. Os eosinófilos liberam as proteínas básicas principais, proteína catiônica de eosinófilos, hipocloreto, e leucotrienos, que causam a inflamação e os danos observados em reações alérgicas crônicas.

Teste alérgico

Os **testes de rastreio (screening)** devem ter as seguintes características: 1) ser rápido, eficiente, e de baixo custo e com método eficaz para avaliar alergia. 2) Antígeno deve ser representativo do que o paciente pode encontrar, e deve ser baseado geograficamente. A maioria dos indivíduos alérgicos vai reagir a antígenos comuns via in vivo ou in técnicas in vitro. Resultado negativo geralmente não requer testes adicionais. Resultado positivo requer testes adicionais de outros antígenos do grupo ou família. Pode haver alguma reatividade cruzada, especialmente com moldes. Além disso, eles devem testar por 12 a 14 antígenos, (pólen, mofo, ervas daninhas, ácaros, pêlos de animais)

Esfregação nasal utilizado para diferenciar a rinite alérgica e a NARES (rinite eosinofílica não alérgica), de outras formas de rinite. Normalmente encontra-se eosinofilia, mas sua ausência não exclui a rinite alérgica. Pode-se encontrar neutrófilos no esfregaço .

O teste cutâneo é a forma mais utilizada de testes de alergia.

Orientações de 2003 da AAOA para teste de alergia:

- O objetivo do teste é identificar os antígenos aos quais os pacientes são sintomaticamente reativos e quantificar a sensibilidade se a imunoterapia é planejada
- Há uma variedade de técnicas aceitáveis:
 - Teste de punctura (prick test), teste intradérmico, os testes de diluição intradérmica, e testes in vitro
- Os cuidados em relação a Alergia serão dirigidos por um médico treinado e competente, que participa regularmente no seguimento.

Prick / scratch teste (SPT) é uma reação da pele superficial, que não penetra à derme. É altamente específica, sensível, conveniente e segura. Requer um controle positivo (histamina) e negativo (solução salina). Desvantagens incluem: o desconforto do paciente, variabilidade entre os testadores, e os extratos alergênicos não normatizados, bem como as escalas de interpretação diferentes. Um exemplo disto é o multitest II. Isto introduz 6 a 10 antígenos, mais o controle positivo e o negativo utilizando um instrumento que arranha a pele. Um teste é positivo, se houver uma reação de pápula e eritema maior ou igual ao controle de histamina.

O teste intradérmico (IT) um extrato de antígeno diluído é injetado na derme, e forma-se uma pápula superficial. Depois de dez minutos, a pápula é medida novamente para ver se houve alguma progressão. Se o diâmetro da pápula aumentou 2 milímetros, temos uma resposta positiva. Isso causa um desconforto relativamente mínimo ao paciente. As desvantagens incluem um alto risco de anafilaxia, tempo grande e possível falso positivo.

Teste de diluição intradérmica / Set endpoint titration (IDT / SET) teste intradérmico utilizando diluições seriadas para quantificar grau de sensibilidade ao antígeno específico. Muito trabalhoso e desconfortável para o paciente devido a várias aplicações. Mede-se as pápulas de forma semelhante ao teste intradérmico. A Primeira diluição faz com que surja uma pápula de 2 milímetros, com a progressão da pápula por outros 2mm (pápula de confirmação). Este tipo de teste é importante para determinar a concentração inicial utilizada para imunoterapia.

Teste quantitativo modificado (MQT) um híbrido de punctura cutânea e IDT. A punctura determina um intervalo aproximado de sensibilidade, seguido de um único teste intradérmico para identificar o grau de sensibilidade e quantificar a resposta alérgica.

Os testes in vitro RAST (teste radioalergosorbent) RAST é um teste de radioimunoensaio desenvolvido no final dos anos 60 para a detecção de anticorpos específicos de IgE séricos. Os estudos iniciais demonstraram 96% de eficiência, sensibilidade e especificidade. O RAST modificado é a forma agora

utilizada, introduzido por Fadal e Nalebuff em 1977 com as vantagens de sensibilidade do teste aumentada sem uma perda de especificidade.

Alérgenos solúveis ligados a um suporte da fase sólida (disco de papel) para criar uma mídia imunosorvente estável. O disco de papel é incubado com os soros de teste, o anticorpo IgE específico irá ligar-se ao alérgeno de fase sólida. O disco de papel é então lavada para remover todos os soros desacoplados e a IgE. O disco é então exposto a anticorpos anti-IgE humana de coelho que são rádio-marcados. Ele interage com a porção determinante Fc no IgE humana ligada ao alérgeno de fase sólida. A anti-IgE não ligada é lavada do disco e então o disco quantificado por um contador de cintilação.

Este teste deve ser usado quando há contra-indicações para o teste cutâneo. Estes incluem as crianças que não podem tolerar o teste cutâneo, os pacientes com anti-histamínicos, os pacientes com dermatografismo, e os em uso de beta-bloqueadores (pode ser impossível para o tratamento de anafilaxia).

Imunoterapia

A técnica de imunoterapia, também referida como a imunoterapia específica e que é atualmente utilizada como o 'método de padrão', foi introduzida por Leonard Noon, em 1911. Noon administrou extrato de pólen em doses crescentes entre 7 a 14 dias de intervalo adotando as alterações na sensibilidade da conjuntiva para guiar as doses crescentes. Como resultado de injeções durante um período de vários meses ele induziu uma redução de até 100 vezes na sensibilidade conjuntival de extrato de pólen. Este trabalho foi continuado por John Freeman. Freeman deu seguimento em 20 pacientes tratados com pólen de gramíneas em 1911. Metade tinha começado injeções antes da temporada de pólen, enquanto a outra metade começou injeções depois de já apresentar sintomas de febre do feno. Em ambos os grupos a maioria dos pacientes relataram que os sintomas diminuíram durante a temporada de pólen de gramíneas, e maior tolerância às alterações conjuntivais foi demonstrada nos 18 que foram retestados. (Nelson, 2008)

Há um consenso geral de que doses muito baixas de imunoterapia não são eficazes e que altas doses são mais eficazes do que doses moderadas. No entanto, a quantificação desses termos é frustrada pela falta de medidas significativas e amplamente reconhecida, da potência de muitos extratos.

Johnstone e Crump (1961) colocaram 200 crianças com asma perene consecutivamente encaminhadas a uma clínica de alergia pediátrica em um dos quatro grupos de tratamento de imunoterapia. Crianças receberam injeções de placebo ou extratos de todos os alérgenos inaláveis a que foram positivos no teste da pele, mas com a concentração máxima para cada alérgeno de 1:10,000,000 w / v, 1:5.000 w / v, ou 1:250 w / v. As crianças foram acompanhadas por 4 anos durante os quais eles e seus pais não tinham conhecimento do grupo de tratamento para o qual tinham sido randomizados. A avaliação final foi feita por um funcionário que também estava inconsciente de grupo de tratamento de cada criança. Sibilos com esforço foi relatada por 54% no grupo placebo e grupos de dose muito baixa de tratamento, 31% dos que receberam 1:5.000 w / v, e de apenas 9% dos que receberam tratamento de

manutenção com 1/250 w / v. Diferenças semelhantes foram relatados para sibilância com infecções respiratórias.

Um estudo realizado por Franklin e Lowell confirmou as diferenças constatadas entre doses altas e intermediárias de alérgeno relatados por Johnstone e Crump. Vinte e cinco indivíduos sensíveis a um tipo de erva (tasneira) foram divididos pela gravidade dos sintomas. Um em cada grupo recebeu a dose mais elevada tolerada de extrato de tasneira (media de dose de 0,3 mL de uma concentração de 1:50 w / v) enquanto o outro recebeu uma concentração 20 vezes menor (media de 0,3 mL de 1:1000 w / v). Durante a temporada de pólen de tasneira que se seguiu o grupo que recebeu a dose mais elevada relatou, significativamente, menos sintomas.

Não há indicações absolutas para a imunoterapia específica com alérgenos inalantes. Mesmo entre sociedades de alergia as indicações recomendadas variam amplamente. O Painel de Especialistas do Programa Nacional de Educação e Prevenção de Asma atesta em seu Passo de Terapia da Asma que imunoterapia subcutânea deve ser considerada para pacientes com asma alérgica em etapas de 2 até 4. US Dept of Health and NIH também aprovou o uso da imunoterapia, listando algumas considerações que devem ser ponderados na tomada de decisão. Estas considerações foram: (1) a gravidade da alergia a ser tratada, (2) a eficácia da imunoterapia disponível, e (3) o custo de risco, e a duração da terapia farmacológica contra a imunoterapia específica. Entre os fatores específicos a considerar eram a maior eficácia em crianças e adultos jovens, maior a probabilidade de sucesso em pacientes com uma única sensibilidade e o risco em pacientes asmáticos, a menos que são assintomáticos com um FEV1 de pelo menos 70% do previsto.

Embora as autoridades diferem no que eles consideram um candidato apropriado para a imunoterapia alérgica, existem certos requisitos mínimos que devem ser acordadas por todos. Primeiro são as doenças que são adequadamente tratadas com imunoterapia. Além da sensibilidade a Hymenoptera, o que não é ainda aqui considerado, as doenças primárias para as quais há alguma evidência que a imunoterapia alérgica é eficaz são rinite alérgica e da asma brônquica alérgica. A eficácia da imunoterapia específica no tratamento de dermatite atópica, não é estabelecido, nem tem sido bem sucedidos no tratamento de sensibilidade aos alimentos.

Em pacientes com rinite alérgica ou asma, existem, em seguida, três condições que devem ser satisfeitas: (1) o paciente deve ter uma exposição significativa a um alérgeno, 2), o paciente deve demonstrar um nível significativo de sensibilidade ao alérgeno, e (3) o padrão de sintomas deve estar em conformidade com o padrão de exposição. Exposição significativa pode ser difícil de definir, no entanto, há algumas regras gerais. Exposições de pólen significativas para uma região podem ser determinadas por amostragem de dados quantitativos de pólen. Níveis significativos de alérgenos interiores estão sendo definidos e, onde existe uma questão da presença de níveis significativos de um alérgeno interior, a análise de alérgeno de espécimes do pó da casa pode ser obtida para taxas que são muito menos do que o investimento em

imunoterapia. A maioria dos estudos recentes têm demonstrado que a eficácia para a imunoterapia deve ter selecionado pacientes com base em testes cutâneos positivos de punctura (prick test) e muitas vezes se faz necessário ensaios in vitro positivos para a sensibilidade. Finalmente, o padrão de exposição ao alérgeno deve ser capaz de explicar o padrão dos sintomas do paciente. O tratamento com um ou dois extratos de pólen é improvável para beneficiar os pacientes com sintomas perenes sem variação sazonal.

Se for possível cada grupo de alérgeno deve estar presente no extrato de tratamento em quantidades aproximadamente semelhantes, a reação cruzada deve ser considerada na seleção dos extratos a serem incluídos no painel de teste da pele, na formulação do extrato de tratamento, ou ambos. (Nelson, 2008) Os padrões gerais de alergia cruzada mostram que raramente há significativa alergia cruzada entre as famílias, há geralmente um grau de alergia cruzada entre tribos ou gêneros de famílias, e há geralmente um elevado grau de alergia cruzada entre espécies do mesmo gênero. Clinicamente significativa alergia cruzada entre os membros de uma mesma família é exemplificada nas árvores pela forte alergia cruzada entre os membros da família de coníferas (cedro, cipreste, zimbro, arbor vitae).

Prescrição de um extrato de alérgeno (vacina)

Considerações em fazer uma prescrição de extrato de alergia (vacina) são: (1) decisão sobre qual extrato de alérgeno incluir, (2) doses de manutenção que têm sido provada a ser clinicamente eficaz, (3) a potência do extrato de alérgeno disponível, (4) padrões de reatividade cruzada, e (5) os efeitos deletérios de alguns extratos de alérgenos sobre os outros com os quais eles podem ser misturados.

Os extratos de alguns alérgenos têm demonstrado que contém proteases que são capazes de degradar as proteínas em outros extratos com os quais eles podem ser misturados. As proteases têm sido relatadas em extrato fúngicos e todo o corpo de insetos. Muitos extratos fúngicos e, bem como extratos de baratas em misturas demonstraram causar a perda de potência alergénicas de um número de extratos de pólen. Extratos de ácaro de poeira doméstica não pareceram causar degradação destes extratos de pólen, consistente com o conteúdo baixo de protease em extratos de ácaros dos EUA, que são feitas a partir de corpos de ácaros. Talvez a melhor regra geral é não misturar os extratos de baratas ou fungos com extratos de pólen, ácaros, ou caspa.

As doses eficazes dos extratos padronizados foram definidos em termos de seu maior conteúdo alérgico. O método de normalização que é empregado nos Estados Unidos (unidades de alérgenos bioequivalentes e conteúdo em unidades de maior alérgeno da FDA) não permite o uso desta informação sobre a dosagem. No entanto, os lotes representativos de extratos padronizados foram avaliados quanto ao seu maior conteúdo alergénico. Embora esta informação permita uma aproximação de doses comprovadas, a gama de conteúdo alergénico importante para extratos marcados com a potência EUA padronizado é bastante amplo. No entanto, em muitos casos, o fabricante do extrato alergénico é capaz de fornecer um alérgeno mais potente para um determinado lote do seu extrato. Os extratos

não padronizados só podem ser administrados com base na analogia com extratos padronizados, ou por conhecer ou suspeitar de sua potência. Assim, extratos de pólen não padronizados são assumidos para aproximar gramíneas e tasneira padronizadas em potência, enquanto os extratos de baratas têm se mostrado bastante fracos. A experiência clínica indica que a diluição 1:1000 v / v do frasco de manutenção é geralmente uma concentração segura para começar (Moyer, 1985). Os pacientes podem também ser submetidos ao prick teste com cada diluição da mistura de extrato e começar com a imunoterapia na concentração mais diluída que produz um prick teste positivo.

Dada a complexidade do processo de tomada de decisão quanto à indicação de imunoterapia, e o conhecimento necessário para formular um extrato alergênico adequado (vacina), é evidente que este deve ser realizado apenas por um médico com formação especial neste campo.

É importante que os frascos contendo os extratos alergênicos (vacina) para o tratamento estejam claros e completamente rotulados. Para garantir que o paciente recebe injeções do conjunto de tratamento correto, a etiqueta deve conter o nome do paciente e algumas outras informações de identificação, como número de registo ou data de nascimento. Para assegurar que o frasco correto do conjunto de tratamento seja usado, o número do frasco, diluição, e uma codificação de cores de tampa consistente são recomendados - vermelho (1:1 mais concentrada), amarelo (diluição de 1:10 de maior concentração), azul (diluição 1:100), verde (diluição 1:1000) e prata (1:10.000 de diluição). Além disso, o rótulo deve listar os alérgenos específicos contidos na mistura e a data de expiração do conteúdo. Os dois últimos são particularmente importantes quando o frascos são administrados no consultório de outro médico.

Uma vez que um extrato de alérgeno (vacina) foi preparado para a administração, os seus componentes estão sujeitos a perda de potência, particularmente quando em concentrações mais diluídas. Esta perda de potência pode ser retardada pela adição de conservantes, tais como 0,03% de soro de albumina humana ou glicerina, em concentrações de 10% a 50%. Glicerina cinquenta por cento é de longe o melhor conservante, mas a sua utilização é limitada pela dor que acompanha sua injeção. A perda de potência é muito acelerada por temperaturas mais elevadas. Portanto, os extratos de alérgenos devem ser mantidos à temperatura baixas (refrigerados) em todos os momentos, exceto quando realmente em uso.

Horários de Injeção

Inicialmente usa-se duas injeções por semana quinzenalmente. No entanto, horários alternativos têm sido empregados devido a correria do dia-a-dia. (Nelson, 2008) Uma vez que os pacientes atingem doses de manutenção da imunoterapia é costume administrar injeções de manutenção em intervalos menos frequentes, aumentando ao longo de um período de tempo para uma vez por mês.

Duração da imunoterapia

Existem poucos estudos que tratam adequadamente a questão da duração da imunoterapia com alérgeno inalante. Benefício pode ser demonstrado, depois de apenas uma única série de injeções pré-estação. Há uma percepção geral que é suportado por observações em perspectiva, que os benefícios clínicos podem aumentar com a continuação da mesma dose sobre várias estações. Além disso, considera-se que o benefício a partir de um breve curso de imunoterapia pode ser rapidamente perdidos, enquanto que a partir de um curso mais longo pode persistir após as injeções serem interrompidas. Nesta base, as diretrizes gerais são de que o curso da imunoterapia, se bem sucedida, deve ser continuado até que o paciente tenha se livrado dos sintomas ou reduzido substancialmente os sintomas de 1-2 anos e na maioria dos casos para um total de 3-5 anos .

Três estudos analisaram a persistência da melhora clínica após a interrupção da imunoterapia com extrato de pólen de gramíneas. A imunoterapia específica para a grama foi interrompido após 3-4 anos de tratamento em 108 pacientes que responderam bem ao tratamento. (Ebner, 1994) Não houve grupo controle. Houve um aumento progressivo do número de pacientes que relataram um retorno dos sintomas a pólen de gramíneas, que atingiu 31% no terceiro ano, mas sem aumento apreciável nos quarto e quinto anos. Durham et al (1999) conduziram um estudo duplo-cego, placebo-controlado que corroborou as conclusões deste estudo. Trinta e dois pacientes que receberam a imunoterapia com extrato de pólen de erva de 3-4 anos foram randomizados para continuar a receber extrato de erva ou de receber injeções de placebo pelos 3 anos seguintes. Eles foram comparados com pacientes não tratados, com rinite alérgica induzida por grama. Tanto aqueles que continuam a receber imunoterapia ativa e o grupo placebo tiveram significativamente menos sintomas e necessidade de medicação do que os controles não tratados, e os escores nos grupos ativo e placebo foram praticamente idênticos. Além disso, ambos os grupos tratados apresentaram supressão persistente semelhante de sensibilidade conjuntival, assim como reações cutâneas imediatas e tardias ao extrato de pólen de gramíneas. Eng et al (2001) conduziram um estudo aberto que acompanhou um grupo de crianças tratadas com imunoterapia de pólen de grama e um grupo controle por 6 anos após o tratamento ter sido interrompido. Aqueles que receberam o tratamento ativo ainda tinham significativamente menores respostas imediatas aos testes cutâneos, menor número de novos testes cutâneos positivos, sintomas de febre do feno menos severas e menos episódios de asma que o grupo controle.

Uma complicação reconhecida da imunoterapia é a ocorrência de reações locais e sistêmicas. O intervalo entre a injeção de extrato alérgeno e desenvolvimento de uma reação sistêmica é de importância considerável, uma vez que dita o período de tempo que o paciente deve permanecer no consultório do médico depois de receber o tratamento. As reações mais graves tendem a ocorrer mais cedo, um estudo relatou que as reações graves ocorreram em 30 minutos. (Bousquet, 1990) Foi possível obter informações sobre o tempo de início de 27 reações fatais para a imunoterapia. (Bernstein, 2004) Vinte e três tiveram seu início antes dos 20 minutos, mas quatro começaram há mais de 30 minutos após a injeção. Depois de analisar as mortes associadas à imunoterapia, um comitê da

Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia recomenda 20 minutos como o tempo habitual de espera após a injeção, mas a extensão de 30 minutos para pacientes de alto risco, principalmente aqueles com asma grave (Reid , 1993).

A ocorrência de uma reação local para imunoterapia não foi encontrada para ser preditiva da ocorrência de uma reação sistêmica. Em um estudo prospectivo, reações locais foram encontradas para ser um preditor insensível de reações sistêmicas seguintes à injeção de alergênico. (Bousquet, 1990) Concluiu-se que as reações locais não requerem ajustes de dose.

Conclusão

A imunoterapia é uma opção viável para pacientes não beneficiados pelo tratamento médico, que funciona alterando a resposta imunológica. Terapias adjuvantes podem ser úteis para maximizar o efeito da imunoterapia.