



IMUNOTERAPIA ALÉRGICA (AIT)

Imunoterapia com alérgenos

Material de apoio ao ensino e à prática; não substitui a leitura integral das diretrizes nem o julgamento clínico. As condutas devem ser individualizadas e revisadas conforme novas evidências.

1. Introdução

A imunoterapia com alérgenos (AIT) é o único tratamento capaz de modificar o curso natural das doenças alérgicas, sendo considerada a abordagem mais próxima de uma cura para alergias mediadas por IgE. Diferentemente dos tratamentos farmacológicos convencionais, que apenas suprimem os sintomas, a AIT atua nos mecanismos imunológicos subjacentes, induzindo tolerância imunológica duradoura ao agente causador da alergia.

Descrita pela primeira vez por Noon e Freeman em 1911 para o tratamento de rinite alérgica por pólen, a imunoterapia evoluiu significativamente ao longo de mais de um século, com melhora dos extratos, protocolos e vias de administração. Atualmente, é amplamente recomendada por diretrizes internacionais para o tratamento de rinite alérgica, asma alérgica, conjuntivite alérgica e alergia a veneno de himenópteros.

2. Fisiopatologia e Mecanismos de Ação

2.1 Resposta Imune nas Doenças Alérgicas

A alergia é mediada fundamentalmente por resposta imune do tipo Th2, caracterizada por produção de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, que estimulam a produção de IgE específica por linfócitos B, recrutamento de eosinófilos e ativação de mastócitos e basófilos. A exposição repetida ao alérgeno resulta na ligação cruzada de IgE de superfície dessas células efetoras, com liberação de mediadores inflamatórios como histamina, leucotrienos e prostaglandinas.

2.2 Mecanismos da Imunoterapia

A AIT promove uma série de modificações imunológicas progressivas que culminam no estado de tolerância:

- Indução de linfócitos T regulatórios (Tregs): Aumento de células T regulatórias CD4+CD25+FoxP3+, que suprimem a resposta Th2 por meio de IL-10 e TGF- β , os chamados 'interruptores' da inflamação alérgica.
- Desvio de Th2 para Th1: Redução progressiva de IL-4, IL-5 e IL-13 com aumento de IFN- γ , promovendo reequilíbrio da resposta imune adaptativa.
- Dessensibilização de mastócitos e basófilos: Redução da reatividade dessas células efetoras à estimulação por alérgeno, diminuindo a intensidade da reação de hipersensibilidade imediata.
- Modificação dos anticorpos: Redução progressiva de IgE específica após período inicial de elevação; aumento de IgG4 (anticorpos bloqueadores), que competem pela ligação ao alérgeno, impedindo a ativação de células efetoras via IgE.
- Redução da inflamação tecidual: Diminuição do infiltrado de eosinófilos, mastócitos e células Th2 nos tecidos-alvo (mucosa nasal, brônquios).



2.3 Fases da Imunoterapia

O processo de dessensibilização ocorre em duas fases distintas:

- Fase de indução (dose crescente): Administração progressiva de doses crescentes do alérgeno, com duração de semanas a meses, dependendo do protocolo. Nesta fase ocorre a dessensibilização inicial de mastócitos e basófilos.
- Fase de manutenção: Administração de doses fixas em intervalos regulares (geralmente mensais), por 3 a 5 anos, para consolidar e prolongar a tolerância imunológica. Nesta fase há a reorientação da resposta Th2 e indução de tolerância central e periférica.

3. Indicações

3.1 Indicações Clássicas

A AIT é indicada nas seguintes situações

- Rinite alérgica persistente moderada a grave ou rinite intermitente grave, com controle insatisfatório com farmacoterapia ótima.
- Asma alérgica leve a moderada, com sensibilização demonstrada e correlação clínico-imunológica comprovada.
- Conjuntivite alérgica associada à rinite, refratária ao tratamento farmacológico.
- Alergia a veneno de himenópteros (abelhas, vespas): indicação mandatória após anafilaxia sistêmica grave, especialmente em adultos e crianças com reações sistêmicas moderadas a graves.
- Dermatite atópica moderada a grave com sensibilização relevante a aeroalérgenos (indicação em expansão, com evidências crescentes).

3.2 Critérios de Elegibilidade

Para indicar a AIT, devem ser cumpridos os seguintes critérios:

- Confirmação de sensibilização IgE-mediada: teste cutâneo de leitura imediata (prick test) positivo e/ou IgE específica sérica elevada.
- Correlação entre a sensibilização demonstrada e os sintomas clínicos do paciente.
- Disponibilidade de extrato alérgênico padronizado e de qualidade comprovada.
- Ausência de contraindicações absolutas.
- Motivação e adesão do paciente ao tratamento prolongado.

3.3 Formas de Administração

As principais vias de administração incluem

- Imunoterapia subcutânea (SCIT): Via de referência (gold standard), com injeções realizadas em serviço especializado, permitindo observação pós-aplicação por 20 a 30 minutos.
- Imunoterapia sublingual (SLIT): Administrada em gotas ou comprimidos, podendo ser feita em domicílio após as primeiras doses. Perfil de segurança favorável, porém eficácia considerada ligeiramente inferior à SCIT para alguns alérgenos.



4. Contraindicações

4.1 Contraindicações Absolutas

- Asma grave não controlada ou VEF1 < 70% do previsto.
- Doenças autoimunes sistêmicas ativas (p.ex.: lúpus eritematoso sistêmico ativo, artrite reumatoide grave).
- Neoplasias malignas em atividade.
- Uso de betabloqueadores (especialmente para SCIT — risco de anafilaxia refratária ao tratamento com epinefrina).
- Imunodeficiências primárias ou secundárias graves.
- Gravidez: contraindicação para início; pode ser mantida com cautela em pacientes em fase de manutenção.

4.2 Contraindicações Relativas

- Doenças cardiovasculares graves descompensadas.
- Infecções intercorrentes agudas: suspender aplicações até resolução.
- Crianças menores de 3 a 5 anos: uso limitado, especialmente na SCIT.
- Baixa adesão ou incapacidade de comparecer regularmente ao serviço de saúde (para SCIT).

5. Complicações e Efeitos Adversos

5.1 Reações Locais

São as mais comuns, ocorrendo em 30 a 50% das aplicações subcutâneas. Manifestam-se como eritema, edema e prurido no local da injeção. Geralmente autolimitadas e de resolução espontânea em 24 horas. Podem ser manejadas com anti-histamínicos e compressas frias.

5.2 Reações Sistêmicas

Ocorrem em aproximadamente 0,1 a 0,2% das aplicações e são classificadas em:

- Grau I (reações leves): Rinite, urticária localizada ou discreta, prurido generalizado. Tratamento com anti-histamínico oral ou injetável.
- Grau II (reações moderadas): Urticária generalizada, angioedema, broncoespasmo leve. Requerem epinefrina intramuscular e observação prolongada.
- Grau III (reações graves): Anafilaxia com hipotensão, broncoespasmo intenso, perda de consciência. Constituem emergência médica; tratamento com epinefrina IM, suporte clínico avançado e transferência hospitalar.

5.3 Fatores de Risco para Reações Graves

- Asma instável ou subcontrolada no dia da aplicação.
- Aplicação em período de exacerbação alérgica intensa (p.ex.: estação polínica de alta concentração).
- Erros de dosagem ou intervalos encurtados.
- Exercício físico vigoroso imediatamente após a aplicação.



5.4 Prevenção e Segurança

Para minimizar reações adversas, recomendam-se: avaliação clínica antes de cada aplicação, observação mínima de 20 a 30 minutos pós-injeção, disponibilidade de epinefrina autoinjetável, ajuste de dose em situações especiais e utilização de extratos padronizados de qualidade garantida.

6. Resultados Esperados

6.1 Eficácia Clínica

Múltiplos estudos clínicos randomizados e metanálises demonstram que a AIT promove:

- Redução significativa de escores de sintomas (sintom score): diminuição média de 30 a 40% nos sintomas de rinite e asma alérgica em comparação com placebo.
- Redução do uso de medicações de resgate: diminuição de 30 a 40% no consumo de anti-histamínicos, corticosteroides e broncodilatadores.
- Melhora da qualidade de vida: benefícios documentados em múltiplos instrumentos validados de qualidade de vida relacionada à saúde.
- Prevenção de novas sensibilizações: redução do risco de desenvolvimento de novas sensibilizações a outros alérgenos em crianças.
- Prevenção da progressão para asma: crianças com rinite alérgica tratadas com AIT apresentam menor risco de desenvolver asma (redução de 40 a 50%).

6.2 Efeito Modificador da Doença

O principal diferencial da AIT em relação à farmacoterapia é o efeito modificador de doença. Após 3 a 5 anos de tratamento, os benefícios clínicos podem persistir por anos adicionais após a descontinuação, fenômeno chamado de 'efeito carry-over' ou tolerância sustentada. Estudos de seguimento de longo prazo demonstram manutenção de benefícios por 3 a 7 anos após término do tratamento.

6.3 Alergia a Veneno de Himenópteros

Nesta indicação, a AIT apresenta resultados excepcionais: proteção contra reações sistêmicas em 80 a 98% dos pacientes após 3 a 5 anos de tratamento. Em casos selecionados (adultos sem mastocitose, reações leves), pode-se considerar suspensão após 5 anos com manutenção de proteção em grande proporção dos casos.

6.4 Preditores de Resposta

Melhores respostas são esperadas em pacientes com: diagnóstico correto e sensibilização bem caracterizada, monoterapia alérgica (sensibilização a poucos alérgenos), início precoce do tratamento, extrato de alta qualidade e boa adesão ao protocolo completo de 3 a 5 anos.

7. Referências

- Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1 Suppl):S1-55. Cox L, et al.
- Alvarez-Cuesta E, et al. EAACI Immunotherapy Interest Group Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2006;61 Suppl 82:1-20.



- Dhimi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-1848.
- Durham SR, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-75.
- Jutel M, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556-568.
- Moote W, et al. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):53.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177(4580):1572-1573.
- Passalacqua G, et al. ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1054-1062.
- Penagos M, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):141-8.
- Roberts G, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798.
- Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1235-46.
- Valovirta E, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2): 529-538.
- Zuberbier T, et al. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1241-1243.
- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Guia de Imunoterapia com Alérgenos. São Paulo: ASBAI; 2021.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: www.ginasthma.org