

## **IMUNOTERAPIA PARA INSETOS PICADORES/SUGADORES, SUA EFICÁCIA TERAPÊUTICA, ESQUEMAS DE APLICAÇÃO E CONSIDERAÇÕES ATUAIS NO MUNDO E NO BRASIL.**

### **INTRODUÇÃO**

As populações de todo o mundo têm constantemente crescido e expandido o conceito de civilização, alterando o meio ambiente de forma a torná-lo mais eficiente na obtenção dos recursos necessários a esta constante expansão. O mais comum efeito deste processo é a diminuição de áreas naturais que são reservatórios de inúmeros animais. Entre os quais estão os insetos que podem ser citados como os que melhor se adaptaram aos novos ambientes criados pelo processo de urbanização. Sendo assim, buscam novas fontes de alimentos e nichos que possam se adequar à sua própria sobrevivência. Por exemplo, colmeias de abelhas e vespas encontradas em varandas de prédios, casas e formigueiros em terraços. Em alguns casos as espécies tornam-se muito bem adaptadas, este é o caso dos mosquitos, que nas cidades têm poucos predadores naturais e muitos nichos que servem de habitat ao seu ciclo de vida.

Então, por conta da exposição a estes insetos, principalmente abelhas, vespas, marimbondos, formigas e mosquitos, aumentamos naturalmente os riscos de sermos picados pelos mesmos nas áreas urbanas. Um percentual em torno de 1-3% de humanos são naturalmente atópicos a picada de algum destes insetos e esta atopia é caracterizada pelos seguintes sintomas: anafilaxia de forma generalizada, urticária, obstrução do sistema respiratório superior e inferior e hipotensão, podendo levar a morte [1,2].

Estudos demonstram que até 15% da população geral é reativa a algum destes insetos e que de 1-3% pode apresentar reação anafilática como citado anteriormente [2]. O grupo de maior risco é o de crianças, principalmente porque após alguma exposição podemos desenvolver uma patologia que é comum até, geralmente, os 10 anos de idade, o chamado prurido estrófulo, que trata-se de uma reação anafilática local a picada de insetos, e que geralmente está associada à uma infecção bacteriana secundária devido ao ato de coçar o local da picada. Apenas a literatura brasileira caracteriza a patologia prurido estrófulo ou urticária papular de forma bem esclarecida, sendo descrita como não relatada antes do sexto mês de vida, pois a criança ainda não foi sensibilizada (não houve picadas suficientes). A sensibilização varia de criança para criança e depende do número de exposições. A patologia tem início entre 12 e 24 meses de vida, podendo ser antes, dependendo dos fatores intrínsecos e das exposições. O prurido estrófulo tem uma evolução que diminui gradativamente às reações até atingir um estado de tolerância que

ocorre em torno de 10 anos de idade [1,3]. Em outros países esta patologia é subentendida como um paciente que apresenta uma reação local a picada com sintomas locais. Na maioria dos casos, esta patologia pode ser considerada de pouca relevância, pois a exposição ao(s) inseto(s) pode ser restringida. Em outros casos por conta de uma forte reação local e/ou sistêmica, e provavelmente não ser possível conter a exposição, o alergista ou imunologista recomendará a imunoterapia como uma forma de alterar o curso da atopia neste paciente. Como guia prático pode ser seguido o fluxograma descrito em [17,22] redimensionado e traduzido ou a tabela abaixo [25].

#### Selection of patients for immunotherapy

Reaction to sting	Result of skin test or RAST	Venom immunotherapy?
<i>Child</i>		
Systemic, non-life-threatening, immediate, generalized urticaria, angioedema, erythema, pruritus <sup>a</sup>	+ or -	No
Systemic, life-threatening, possible cutaneous symptoms, but also respiratory symptoms (laryngeal edema or bronchospasm) or cardiovascular symptoms (hypotension, shock)	+	Yes
<i>Adult</i>		
Systemic	+	Yes
Systemic	-	No
<i>Child or adult</i>		
Large local (>2 in diameter, >24-h duration)	+ or -	No
Normal (<2 in, <24-h duration)	+ or -	No

<sup>a</sup> It is unknown whether this rule applies to imported fire ant hypersensitivity in children.

## DISCUSSÃO

A imunoterapia para insetos picadores/sugadores apresenta uma eficácia de 85-100% [4,5,6,7,8]. A aderência à terapia pode apresentar algumas dificuldades em função da forma como é administrada a imunoterapia, por exemplo, as formas injetáveis são menos utilizadas para pacientes de pouca idade onde o fator dor emocional está preponderante.

Após ser demonstrado que a imunoterapia poderia ser utilizada de forma sublingual com a mesma eficácia que a subcutânea, a prática de uso sublingual tornou-se proeminente [9,10,11], ressaltando que o Brasil faz uso desta via com frequência. No Brasil estão presentes todos os tipos de apresentações, com exceção da intranasal. Esta variedade se deve principalmente a partir de onde o pesquisador ou médico teve conhecimento de seu uso. São inúmeras as publicações com estudos clínicos utilizando a imunoterapia para insetos picadores/sugadores e todos apresentam resultados muito

próximos de 100% de eficácia clínica, principalmente quando são misturados mais de um extrato de diferentes insetos [12].

A origem dos extratos utilizados nas imunoterapias tem processos de obtenção diferentes. Pode ser utilizado o alérgeno puro, extraído das glândulas produtoras de veneno no caso das formigas e mosquitos ou colher em uma malha de metal onde uma corrente elétrica estimula abelhas, vespas e marimbondos a expelirem o veneno, que posteriormente é recolhido e processado. Em muitos casos é utilizado um extrato obtido de forma bruta, utilizando o corpo total do inseto. Há trabalhos que demonstram que não há diferença quando são utilizados extratos brutos de formigas e mosquitos [13,14], no entanto, para os himenópteros os extratos com veneno puro apresentam maior eficiência ou não tem diferença em relação ao placebo, [15,16], ainda há outros que demonstram que há uma eficácia maior dos extratos que são obtidos de forma purificada. Na prática da imunoterapia para insetos picadores/sugadores temos de considerar que extratos purificados podem apresentar um risco maior para o paciente no caso de serem manipulados incorretamente. Outro fator a ser considerado é de que a literatura que descreve os extratos brutos de himenópteros como ineficazes não citam uma compensação da dose dos extratos brutos, já que se considerarmos a proporção de volume do corpo de qualquer himenóptero em relação a um mosquito ou formiga percebemos que a concentração do veneno dos himenópteros no extrato bruto é menor e portanto deve ser utilizada uma dose maior na imunoterapia.

Quando mencionamos o tema alergia a insetos temos a habitual lembrança dos casos que foram reportados sobre alguma pessoa que foi picada por abelhas e está em estado grave ou foi a óbito. A literatura científica é muito extensa sobre este tema e apresenta inúmeras possibilidades de interpretação para as reações alérgicas de cada inseto. Com este intuito vamos descrever em linhas gerais o que sabemos sobre a imunoterapia, testes, diferenças geográficas, reações cruzadas e o que é feito para obter eficácia terapêutica.

## **MOSQUITOS**

### **É comum apresentarmos reações cutâneas às picadas de mosquitos?**

Podemos separar/avaliar o paciente através da história de contato com a picada de mosquito e conforme o grau de reatividade que este apresentou, pois, uma forma de terapia pode se sobressair à outra. Por exemplo, pacientes que tiveram reação sistêmica

a picada de mosquito. Neste caso deve-se considerar a imunoterapia como uma opção para reduzir um risco de futura anafilaxia.

Na imunoterapia para mosquitos é utilizado o extrato de corpo total e em todas as literaturas consultadas [13,14] é praticada a via subcutânea com aplicações semanais em doses crescentes. Após 18 meses pode ser observada uma melhora significativa dos sintomas alérgicos [17,18].

Os esquemas de aplicação e diluição seguem os recomendados pelos laboratórios fabricantes dos extratos. No caso de ser necessário realizar o *prick-test* para verificar o quanto o paciente é alérgico ou a qual grupo de mosquitos é alérgico (são preferíveis testes sanguíneos. Quando possível de serem realizados são reportadas reações alérgicas durante os testes [19] e o contrário também é relatado [20]) pois os *prick-tests* oferecem resultados mais confiáveis [12]. Podem ocorrer reações locais de 15-30 minutos, ou reações após 24 horas (24 até 36 horas). Os sintomas relatados para a reação imediata são eritema e pápula e após 20 minutos, prurido e a endureção da pápula que pode ocorrer até 24-36 horas após a picada, com diminuição gradativa nos dias seguintes [17]. Nas reações mais graves além destes sintomas ocorre vermelhidão (eritema), formação de vesículas e bronco espasmos [21].

### **Como considerar o paciente realmente alérgico a picadas de mosquitos?**

Reação típica consiste em pequenas pápulas que atingem tamanho máximo 20 minutos após a picada, e pode ocorrer vesículas locais entre 24 e 36 horas seguindo diminuição por dias ou semanas. A reação alérgica grave consiste em vermelhidão, prurido, ardência e surge minutos após as picadas onde também há a ocorrência de pápula, prurido, vesículas e equimose, sendo assim, apenas os pacientes que apresentam equimose e vesículas locais ou sistêmicas são considerados realmente alérgicos e portanto a imunoterapia é uma indicação [17,22].

### **PULGAS**

A alergia a pulgas é rara, pois o nicho primário são cães e gatos. Picadas ocasionais podem ocorrer e suas reações são parecidas com as descritas para mosquitos (reação típica). Pode ocorrer com mais frequência em alguma área geográfica em que os hospedeiros primários tenham diminuído de população ou estejam ausentes.

## **PERCEVEJOS**

A alergia a percevejos hematófagos também são raras, pois o inseto, em seu habitat natural, se alimenta de aves. Da mesma forma suas picadas podem apresentar as reações típicas à picada de mosquito, no entanto, como percevejos são maiores o risco de uma infecção secundária é maior, já que o sistema picador/sugador dos percevejos é maior, causando uma lesão de tamanho considerável.

## **FORMIGAS**

As reações alérgicas ao veneno de formigas mostram-se limitadas às reações cutâneas. As reações mais graves somente ocorrem devido a uma intensa exposição (picadas). As reações são mais intensas em crianças. Em áreas endêmicas a imunoterapia é indicada e o extrato alergênico utilizado é de corpo total. Estudos que demonstram uma reação sistemática ao veneno de formiga são raros, mas podem ocorrer em áreas endêmicas, como resultado de um acidente, em que o indivíduo é exposto a uma grande quantidade de picadas [4].

Com relação ao extrato utilizado para imunoterapia, estudos demonstram que não há diferença em utilizar extratos puros daqueles obtidos a partir do corpo total no caso de formigas [15].

## **HIMENÓPTEROS**

As reações alérgicas à picada destes insetos são mais comuns em relação aos demais, principalmente por causa das reações locais e sistêmicas. A recomendação da imunoterapia é avaliada sob diversos critérios, principalmente quando o paciente já teve uma reação sistêmica e vive em uma área de potencial risco de uma segunda exposição.

O algoritmo montado na forma de um fluxograma em [17,22] é uma ótima metodologia para avaliar o uso da imunoterapia ou não. (Anexado)

Na Europa podem ser realizados dois tipos de imunoterapia, uma rápida e outra lenta. Os norte-americanos utilizam apenas o método lento, os motivos podem ser culturais ou pois os locais de aplicação não dispõem de suporte no caso de anafilaxia.

No sistema tradicional para terapia aos himenópteros chega-se a uma dose de veneno de 100µg em 4 a 6 meses de terapia, este método é utilizado pelos europeus e norte americanos. O sistema rápido chega-se a dose de 100µg em 8 semanas, que é utilizado apenas na Europa. Ambos os sistemas são considerados seguros e eficientes.

No Brasil é utilizado o sistema tradicional de uso para extratos brutos, baseado no fator de diluição em relação ao extrato mais concentrado. Sendo aplicadas 10 doses com intervalos semanais com fator de diluição de 1:100.000, aumentando o volume em 0,1mL a cada semana, até a quinta semana onde, permanece 0,5mL até a décima dose. A terapia segue com frascos com diluições de 1:10.000, 1:1000 e 1:100, sendo que no fator de 1:100 os intervalos entre as aplicações são de 15 em 15 dias e o volume aplicado é sempre de 0,5mL. O tempo total para observação clínica satisfatória é de 18 semanas, em todos os protocolos. A terapia pode ser interrompida a partir do momento que o *prick test* dê um resultado negativo ou dentro da escala de tolerabilidade. A literatura cita um período de 3 a 5 anos [23].

## CONCLUSÃO

No Brasil a terapia para insetos, não apenas para mosquitos tem uma aderência maior quando a forma de aplicação é sublingual, não há estudos que comparem a eficácia. A opção pela via sublingual muitas vezes é preferível por conta do menor risco de reação anafilática.

Assim como baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*) é comum o paciente apresentar sintomas alérgicos nas vias aéreas superiores, principalmente rinite por conta de inalar os fragmentos do exoesqueleto de mosquitos e baratas.

O prurido como sintoma das picadas de mosquito induz ao coçar uma lesão que propicia uma infecção bacteriana secundária, principalmente por estafilococos e estreptococos, deixando o local da picada supurado e um grande edema que pode levar algumas semanas até desaparecer.

Há uma grande discordância na literatura sobre a utilização dos extratos brutos ou purificados, muito embora a maioria das literaturas sejam favoráveis ao uso do extrato bruto para mosquitos e formigas os estudos clínicos demonstram que não há diferenças. No Brasil a prática do veneno como Himenópteros não é praticado, provavelmente porque os riscos seriam desnecessários em relação aos resultados obtidos com o extrato bruto.

A utilização de imunoterapia sublingual manipulada ou industrializada, como o INSETIVAC<sup>®</sup>, mostra-se *a priori* resultados clínicos promissores. A mistura de alérgenos de diversos insetos parece ser mais eficiente do que quando se utiliza mais de um alérgeno [24]. A tabela adaptada de [25] é uma boa orientação de quando se deve ou não iniciar a imunoterapia. O mecanismo de ação envolvido na imunoterapia para insetos de longa duração são pouco compreendidos.

O *prick test* ou o teste sanguíneo podem dar resultados diferentes e mesmo com os resultados negativos em um destes, o paciente pode apresentar alta reatividade em uma picada real. O *prick test* tem um resultado rápido de 20 a 30 minutos ou um posterior resultado de 24 a 36 horas após o teste, um tipo de reação retardada, que talvez não envolva IgE.

O que se sabe é que quando transfere-se IgG de pacientes imunizados para pacientes não imunizados estes apresentam proteção. Após 4 anos de imunoterapia, os níveis de IgG reduzem-se e o paciente continua não sendo reativo as picadas, o que sugere um mecanismo de indução a tolerância, diferente a logo prazo [25,26]. A tolerância induzida pela imunoterapia pode apresentar um prazo de validade de 10 anos [17,24].

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hernandez, R.G. and B.A. Cohen, Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticaria. *Pediatrics*, 2006. 118(1): p. e189-96
- [2] J. T.C, "Management of Insect Sting Hypersensitivity," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 67, no. 2, pp. 188–194, 1992.
- [3] R. E. Reisman, "Natural history of insect stings allergy: Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions," *Buffalo Med. Gr.*, pp. 335–339, 1992.
- [4] M. June, M. S. Tankersley, and D. K. Ledford, "Stinging Insect Allergy : State of the Art 2015," *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 3, no. 3, pp. 315–322, 2015.
- [5] D. B. K. Golden, "Chapter 15 – Insect Allergy," *Middleton's Allergy Essentials*, no. 15, pp. 377–393, 2017.
- [6] R. Ariano and P. Rc, "Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites," *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 36, no. 4, pp. 131–138, 2004.

- [7] S. Dhimi, U. Nurmatov, E. M. Varga, G. Sturm, A. Muraro, C. A. Akdis, D. A. Amérgo, M. B. Bilò, D. Bokanovic, and M. A. Calderon, "Allergen immunotherapy for insect venom allergy : protocol for a systematic review," *Clin. Transl. Allergy*, pp. 1–6, 2016.
- [8] R. E. Reisman and M. N. Savliwala, "Studies of the natural history of stinging-insect allergy: Long-term follow-up of patients without immunotherapy.," no. 2, 1987.
- [9] B. Wu and M. K. Kaegi, "Different methods of local allergen-specific immunotherapy," *Blackwell Munksgaard*, vol. 57, pp. 379–388, 2002.
- [10] P. Moingeon, T. Batard, R. Fadel, F. Frati, J. Sieber, and L. Van Overtvelt, "Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy," *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 61, no. 2, pp. 151–165, 2006.
- [11] J. Holmgren and C. Czerkinsky, "Mucosal immunity and vaccines," *Nat. Med.*, vol. 11, no. 4, pp. 45–53, 2005.
- [12] D. B. K. Golden, "Insect Sting Anaphylaxis," *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 27, pp. 261–272, 2007.
- [13] S. A. Hassoun S1, Drouet M, "POSSIBLE ANAPHYLAXIS TO MOSQUITO BITE," *Am. Acad. Allergy Asthma Immunol.*, vol. 31, no. 8, pp. 285–287, 1999.
- [14] K. Salata, J. Hershey, G. Carpenter, and R. Engler, "Mosquito bite anaphylaxis : immunotherapy with whole body extracts," vol. 74, no. 1, p. 39, 1995.
- [15] M. Freeman, R. Hylander, M. E. Martin, L. Air, and F. Base, "Imported fire ant immunotherapy : Effectiveness of whole body extracts," *J ALLERGY CLIN IMMUNO*, vol. 90, no. 2, pp. 210–215, 1992.
- [16] K. Hunt, A. Sobotka, A. Benton, F. Amodio, and L. Lichtenstein, "A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity.," *N Engl J Med*, vol. 299, no. 4, pp. 157–161, 1978.
- [17] C. Editors, D. B. K. Golden, J. Moffitt, R. A. Nicklas, S. L. Spector, S. A. Tilles, and D. Wallace, "Stinging insect hypersensitivity : A practice parameter update 2011," *I Am. Acad. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 127, no. 4, pp. 852–854e23, 2011.
- [18] J. T. C. Li and C. E. Reed, "Allergies Related to Mosquitoes , Repellents , and Insecticides," vol. 50, no. 3, 1984.



- [19] D. Richard, C. Griffing, W. A. Banks, D. Ph, H. F. Dvorak, M. D. N. Orleans, and P. Washington, "Dermal hypersensitivity reactions to imported fire ants," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 74, no. 6, pp. 210–215, 1984.
- [20] C. T. Stafford, S. L. Wise, D. A. Robinson, B. L. Crosby, D. R. Hoffman, and F. Gordon, "Safety and efficacy of fire ant venom diagnosis of fire ant allergy," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 90, no. 4, pp. 653–661, 1992.
- [21] R. Potiwat and R. Sitcharungsi, "Ant allergens and hypersensitivity reactions in response to ant stings," *Asian Pac J Allergy Immunol*, vol. 33, pp. 267–275, 2015.
- [22] C. Editors, J. E. Moffitt, D. B. K. Golden, R. E. Reisman, A. Editors, T. Freeman, J. Tracy, J. M. Portnoy, D. E. Schuller, and S. L. Spector, "Stinging insect hypersensitivity : A Practice Parameter Update," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 114, no. 4, pp. 869–886, 2003.
- [23] M. June and U. R. Müller, "When Can Immunotherapy for Insect Sting Allergy Be Stopped ?," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 3, no. 3, pp. 324–328, 2015.
- [24] D. B. K. Golden, "Anaphylaxis to Insect Stings," *Cross Mark*, vol. 35, pp. 287–302, 2015.
- [25] D. F. Graft, "Insect Sting Allergy," *Med. Clin. north Am.*, vol. 90, pp. 211–232, 2006.
- [26] D. B. K. Golden, "Insect sting allergy and venom immunotherapy : A model and a mystery," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 115, no. 3, pp. 439–447, 2005.