

IMUNOTERAPIA ALÉRGENO-ESPECÍFICA PARA PRÁTICA DIÁRIA

JOSE CARLOS MORI

Médico Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia– ASBAI

Mestre em Alergia e Imunologia Clínica – Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – IAMSPÉ

MBA – Gestão de Negócios para Executivos pela Fundação Getúlio Vargas -FGV

Diretor Médico e Assessor Científico da International Pharmaceutical Immunology do Brasil - Grupo Asac Pharma – Espanha.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia alérgeno-específica é um tratamento imunomodulador antígeno-específico utilizado para tratar o agente causal. É considerado o único tratamento que modifica a história natural das doenças alérgicas, sendo potencialmente curativo para algumas alergias. Os pacientes submetidos à imunoterapia específica podem se beneficiar a longo prazo e prevenir o desenvolvimento de novas sensibilizações e asma.

A imunoterapia utiliza extratos obtidos de fontes naturais, alguns são padronizados em unidades biológicas e a maioria deles permanece não padronizada. Os extratos naturais são misturas heterogêneas, contendo muitas proteínas não alergênicas e outras macromoléculas que podem não ser relevantes para o tratamento e que são administradas junto com os componentes ativos (alérgenos proteicos). A utilização de extratos padronizados biologicamente e as técnicas que permitem quantificar os alérgenos maiores e menores melhoraram a qualidade dos extratos alergênicos. Com isso, a eficácia e a segurança da imunoterapia aumentaram com o uso de preparações de alérgenos bem definidos e purificados.

O sucesso da imunoterapia específica depende diretamente da qualidade dos extratos, da concentração, da dose e do tempo de duração do tratamento.

HISTÓRICO

A imunoterapia foi introduzida por Noon e Freeman em 1911 para o tratamento da rinite alérgica sazonal. Na época, a compreensão dos mecanismos de sua ação resumia-se ao conceito no qual a injeção das “toxinas” contidas nos extratos de polens responsáveis pelos sintomas alérgicos, estimulavam a produção pelo organismo, de "antitoxinas" que neutralizariam a ação destas toxinas. Neste período não havia antibióticos, corticosteroides ou anti-histamínicos e essas inoculações profiláticas pré-sazonais tornaram-se o tratamento padrão para febre do feno e asma polínica. Na primeira metade do século XX, a principal descoberta em relação às alterações imunológicas causadas pela administração repetida e em doses crescentes de alérgenos a indivíduos com rinite alérgica e/ou asma brônquica foi a demonstração e caracterização dos anticorpos específicos de classe IgG com atividade bloqueadora para os antígenos administrados. Em seguida, surgiram as

primeiras evidências científicas, com estudos controlados, demonstrando que a imunoterapia reduzia os sintomas de rinite alérgica. Na década de 1960, com a caracterização da IgE e os avanços em biologia e imunologia moleculares permitiram compreender cada vez melhor os mecanismos de ação da imunoterapia, confirmando a eficácia deste tratamento. Nos últimos anos, a caracterização das subpopulações de células T CD4+, com a descrição das células TH1, TH2 e mais recentemente, os diferentes subtipos de células T reguladoras (Treg), como TH3 e Treg CD4+ e CD25+, além de seus produtos (IFN-Gama, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF-Beta, dentre outros), com seus respectivos efeitos celulares, expandiu o conhecimento dos mecanismos de ação da imunoterapia, permitindo a melhor compreensão e reconhecimento da sua eficácia clínica em casos selecionados de rinite alérgica, asma brônquica e reações a picadas de insetos.

Hoje em dia, a imunoterapia alérgeno-específica é considerada uma modalidade de tratamento importante para o paciente alérgico. A imunoterapia alérgeno-específica é a única forma disponível de tratamento que induz uma modificação imunológica e que pode alterar o curso natural da doença alérgica. No entanto, para otimização da imunoterapia, a relação custo/benefício é essencial para a seleção criteriosa dos pacientes e dos extratos alergênicos.

EXTRATOS ALERGÊNICOS

A prevalência das doenças alérgicas, mediada pela IgE, é estimada em 25% da população e representa um grande custo na saúde e na atividade escolar e profissional. O diagnóstico e o tratamento desse tipo de alergia dependem da disponibilidade de extratos alergênicos de qualidade, pois derivam dos mesmos alérgenos que causam a reação alérgica.

Tradicionalmente, extratos alergênicos são obtidos de fontes naturais e mesmo com os avanços nas técnicas de purificação e padronização dos alérgenos, estes extratos contêm produtos heterogêneos, substâncias alergênicas e não alergênicas. São compostos de mistura de proteínas, carboidratos, enzimas e outras substâncias, algumas com atividade biológica e tóxicas.

Os extratos alergênicos são preparados de material biológico e são complexos, heterogêneos e instáveis. Em alguns extratos, os alérgenos representam uma pequena fração do total da mistura. A qualidade e a meia vida do extrato variam de acordo com a natureza da matéria prima, preparação e armazenamento. Além disso, o tipo de extrato, a via de administração e esquema de aplicação influenciam no mecanismo de ação.

A qualidade dos extratos alergênicos encontra-se limitada em razão da sua falta de reprodutibilidade. Essa variabilidade é causada por diversos fatores, como a origem, o tipo e as características da fonte biológica, o tipo de cepa, método de cultivo e armazenamento, os processos de extração e purificação etc. Assim, a melhor forma de minimizar essa falta de homogeneidade é estabelecer métodos de padronização apropriados que garantam a reprodutibilidade dos resultados.

A aplicação das modernas técnicas no processamento, na obtenção, na purificação e na análise dos produtos biológicos como matérias-primas para a extração de material alergênico obriga, de forma inquestionável, a revisar a qualidade desses produtos, para aumentar a segurança e a efetividade da imunoterapia específica.

Os primeiros métodos de padronização basearam-se em unidades de medida físico-químicas (peso/volume, PNU ou Unidades de Nitrogênio Proteico) que ainda são utilizadas e possuem ampla heterogeneidade.

Os extratos com padronização biológica foram desenvolvidos para garantir maior uniformidade para os extratos alergênicos e os métodos foram baseados na resposta cutânea "in vivo", utilizando padrões universais, como a histamina. Desta forma, a potência biológica dos diferentes lotes de produção poderia ser ajustada, mediante técnicas de inibição de ensaios imunológicos "in vitro", utilizando como reativos os soros dos pacientes escolhidos com testes cutâneos positivos aos alérgenos causais e aos extratos de referência interna. Este método permitiu homogeneizar as respostas independentemente do lote de extrato e da espécie estudada. Por outro lado, os padrões das "unidades biológicas" são definidos e rotulados de diferentes formas por cada laboratório produtor e, além disso, dois grupos padronizaram os extratos alergênicos com método diferente; os americanos através dos testes intradérmicos e os europeus através dos testes de punção e comparada com a reatividade da histamina.

A padronização dos extratos alergênicos para uso terapêutico tem a vantagem de ser capaz de determinar a potência biológica do produto biológico, apesar do desconhecimento de sua composição alergênica. Não obstante, a necessidade de caracterizar com mais profundidade essa composição e de determinar a importância de cada alérgeno que faz parte dela, estabelece a necessidade de utilizar unidades absolutas para detectar e quantificar cada alérgeno representativo contido nos produtos diagnósticos ou terapêuticos.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento das técnicas de purificação de proteínas e da produção de proteínas recombinantes, foi possível identificar um arsenal muito amplo de alérgenos individualizados pertencentes a diversas espécies alergênicas. Com esses métodos foi possível identificar os alérgenos maiores associados a uma espécie ou a um grupo de espécies relacionadas filogeneticamente (espécie/família-específica) e alérgenos de reatividade cruzada associados a fontes alergênicas muito diversas, sem relação taxonômica entre si (www.allergome.org e www.allerge.org). Isso abriu uma nova etapa no avanço da padronização dos extratos alergênicos e dos possíveis produtos derivados deles.

Os avanços da biologia molecular com a quantificação de unidades absolutas de massa dos alérgenos relevantes associados às reações alérgicas possibilitam melhora na qualidade dos extratos alergênicos. O desenvolvimento da tecnologia de anticorpos monoclonais permite identificar as quantidades de diferentes alérgenos no extrato e padronizá-los para a quantidade de alérgeno por volume (p.ex., extratos de ácaro com 12 mcg de Derp I e 5 mcg de Derp II

por mL de extrato). Portanto, os extratos das vacinas alergênicas têm evoluído no sentido de melhorar a eficácia e aumentar a segurança.

Ao selecionar os componentes de um extrato clinicamente relevante para imunoterapia com alérgenos, o médico deve conhecer a aerobiologia dos alérgenos locais e regionais, de interior e de exterior, com especial atenção a potenciais alérgenos na habitação e no local de trabalho do paciente. O conhecimento da reatividade cruzada dos alérgenos é importante durante a sua seleção para imunoterapia, uma vez que a limitação do número de alérgenos a utilizar no tratamento depende a obtenção das doses terapêuticas ótimas para cada paciente.

Ao indicar a imunoterapia específica, dê preferência aos extratos alergênicos padronizados biologicamente.

MECANISMOS DE AÇÃO

Vários mecanismos de ação têm sido propostos para explicar a imunoterapia. Os conhecimentos sobre a ação imunológica da imunoterapia acompanha a evolução da imunologia, independentemente da via de administração dos alérgenos.

Os possíveis mecanismos imunológicos da imunoterapia são: (1) indução de anticorpos bloqueadores (IgG4); (2) redução dos níveis de IgE específica; (3) redução em número e funcionalidade das células efectoras; (4) modificação do balanço das citocinas produzidas por células T (desvio de TH1 para TH2); (5) indução das células Treg (reguladoras).

Nos primeiros estudos sobre os mecanismos de ação da imunoterapia, foi observado um aumento de imunoglobulina G (IgG) específica sérica, particularmente a subclasse IgG4 e que esses anticorpos poderiam interceptar as partículas alergênicas e bloquear a resposta alérgica. Atualmente, análises sugerem a possibilidade dos anticorpos IgG interferirem na secreção de citocinas durante a ligação da IgE nos receptores dos mastócitos ou na apresentação de antígenos para as células T facilitada pela IgE.

Quanto aos níveis de imunoglobulina E (IgE) específica, ocorre um aumento temporário da IgE na fase de indução que diminui na fase de manutenção da imunoterapia. A reatividade cutânea específica no teste cutâneo de leitura imediata é pouco relevante na fase de indução quando comparada ao grau de benefício clínico; a reatividade vai diminuir ou ser abolida após o término da imunoterapia.

A imunoterapia suprime a inflamação mediada por TH2, com desvio no padrão da expressão de citocinas (de Th2 para Th1), com redução da produção da IgE específica, da eosinofilia, do recrutamento de células inflamatórias, da produção de muco e da contração da musculatura lisa. Entretanto, pesquisas recentes têm evidenciado cada vez mais o efeito da imunoterapia sobre as células T reguladoras (Tregs).

As células Tregs representam uma subpopulação de linfócitos T, caracterizadas pela expressão da molécula CD25+ e do fator nuclear FOXP3 e são componentes essenciais da tolerância imunológica, influenciando a resposta imunológica a diversos estímulos. A tolerância imunológica é definida como a ausência de resposta a determinado antígeno e induzida pela exposição prévia a ele, podendo ser central ou periférica. A tolerância central é induzida nos órgãos linfoides primários, em consequência do reconhecimento de antígenos próprios pelos linfócitos imaturos. Já a tolerância periférica tem papel fundamental na resposta a antígenos estranhos e no desenvolvimento de doenças autoimunes. Estudos mostraram que, após a imunoterapia com veneno de vespa e inalantes ocorreu uma indução de células T CD4+ regulatórias específicas para esse alérgeno, expressando CD25+, FOXP3+ e IL-10, assim como um desvio no balanço TH1/TH2. Recentemente, foi demonstrado que a imunoterapia com pólen de gramíneas aumentou a expressão de IL-10 e TGF-Beta provenientes de células T na periferia e nas mucosas. A demonstração da presença das células Tregs FOXP3+ e CD25+ na mucosa nasal e o aumento de seu número evidenciado após a imunoterapia reforçam a importância das células Tregs na indução da tolerância alérgeno-específica em humanos. Esse aumento também está correlacionado à eficácia clínica e à supressão da inflamação alérgica sazonal. A IL-10 tem uma complexa série de ações na resposta imunológica, incluindo a inibição das células T e a indução de anticorpos IgG4 específicos para o alérgeno, o que provavelmente explica a resposta IgG4 à imunoterapia. Acredita-se que, se as ações da IL-10 são o principal mecanismo de resposta, a resposta da IgG4 poderia ser interpretada como um marcador do efeito das células T na indução de IL-10 e não como um benefício direto da imunoterapia. Está bem estabelecido que a imunoterapia tem efeito modulador nas células T específicas para os alérgenos e que, aparentemente, essa é a razão da atenuação observada nos sintomas clínicos da fase tardia da resposta, sem a supressão dos níveis dos anticorpos alérgeno-específicos ou da resposta imediata à resposta alérgica.

Os dados observados na imunoterapia injetável e a sublingual parecem ser semelhantes. Têm sido relatados aumento nos níveis de IgG4 e diminuição de proliferação de linfócitos, assim como indução de IL-10 em células T, supressão de células TH2 e diminuição da eosinofilia, além da migração de eosinófilos para o nariz em resposta à provocação nasal. Em um estudo recente, foi observado, após 4 semanas de imunoterapia sublingual, um aumento do número de células T CD4+ CD25+ concomitantemente ao aumento de FOXP3+ e IL-10, além de uma redução na expressão de citocinas inflamatórias. Como a mucosa oral é um sítio natural de tolerância imunológica (células de Langerhans, FcR1, IL-10, IDO [indoleamina 2,3-dioxigenase]), a imunoterapia sublingual está associada com a retenção de alérgeno na mucosa sublingual, durante várias horas; aumento precoce nas Tregs fenotípicas periféricas e retardadas com desvio imunitário em favor de respostas Th1; detecção de células Treg CD25 + FOXP + na mucosa sublingual; e alterações dos marcadores de células dendríticas (por exemplo, aumento na expressão do componente C1q do complemento).

Os recentes avanços das pesquisas sobre os mecanismos da tolerância periférica poderão promover o desenvolvimento de técnicas de imunoterapia mais seguras e eficazes, além de novas formas de abordagem para o tratamento das doenças alérgicas, com a utilização das células Tregs.

Os estudos sobre novos extratos para imunoterapia específica utilizando alérgenos recombinantes, peptídeos e alérgenos híbridos são promissores, mas ainda se encontram nas fases iniciais, assim como os adjuvantes na indução de células Tregs, bem como a longevidade dessas células após o término da imunoterapia. Acredita-se, ainda, que essas células possam ser utilizadas como marcadores “in vitro” do sucesso clínico da imunoterapia específica.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Imunoterapia subcutânea: via clássica, utilizada há décadas, é claramente eficaz na redução de sintomas e de medicamentos utilizados para o alívio dos sintomas. Melhora a qualidade de vida. A administração por via subcutânea é realizada na face externa do braço, a meia distância entre o ombro e o cotovelo, com injeções periódicas, por um período de 3 a 5 anos.

Imunoterapia sublingual: com utilização mais recente tem demonstrada idêntica eficácia clínica, de acordo com a biologia celular específica da mucosa sublingual o mecanismo de ação tem suas particularidades. O tempo de tratamento é semelhante ao da via subcutânea.

Outras vias (nasal, brônquica, epidérmica, intralinfática): a via nasal é uma alternativa de administração, porém com fatores que dificultam o seu uso, como o volume, a autodigestão, dificuldade em administrar doses reprodutíveis e baixa tolerabilidade e adesão. A via brônquica ou inalatória não é recomendada para o uso diário, pois há risco de reações adversas e sua eficácia não está suficientemente documentada. A via epidérmica é uma câmara com o antígeno colado na pele (como se fosse um teste de contato); e mostrou ser eficaz quando comparada com a via sublingual. A via intralinfática é a aplicação de doses baixas de antígeno com poucas injeções dentro do gânglio linfático.

TIPOS DE VACINAS ALERGÊNICAS

Os adjuvantes são substâncias que administradas com antígeno proteico, aumentam a resposta imune dependente de células T. As vacinas alergênicas com adjuvantes têm a finalidade de estimular e amplificar a resposta imune ao antígeno.

As vacinas alergênicas podem ser preparadas na forma aquosa, modificadas fisicamente, ou modificadas física e quimicamente; além das vacinas com alérgenos recombinantes e outros adjuvantes.

As vacinas aquosas são constituídas por alérgenos naturais purificados e reconstituída em solução fisiológica fenicada e glicerina. São as mais antigas,

com absorção e eliminação mais rápida. As vacinas sublinguais disponíveis comercialmente são, na sua maioria, preparadas em extratos aquosos.

Nas vacinas modificadas fisicamente, os alérgenos são adsorvidos com gel de hidróxido de alumínio, fosfato de cálcio ou tirosina. Estas formulações conferem à vacina alergênica maior imunogenicidade. Tem propriedade de ser liberada lentamente (efeito tardio ou depot). Os extratos adsorvidos ao hidróxido de alumínio foram introduzidos com a finalidade de conseguir a liberação lenta do alérgeno (efeito de depósito = depot), além de, aumentar a propriedade estimuladora do extrato e reduzir significativamente os seus efeitos adversos. Por outro lado, as aplicações repetidas, podem levar à formação de granulomas e induzir a sensibilização ao alumínio.

As vacinas modificadas fisicamente e quimicamente (polimerizadas com glutaraldeído ou formaldeído), também designadas por alergóides, em que a modificação física as torna mais imunogênicas e a modificação química condiciona uma menor alergenicidade, aumentando a eficácia e a segurança. São preparadas para uso injetável, em menor volume e menor quantidade de doses.

A utilização de vacinas com alérgenos recombinantes restringe-se, a protocolos de investigação e são obtidos por técnicas de biologia molecular e permitem uma terapia individualizada. Os alérgenos são identificados, caracterizados e produzidos como proteínas recombinantes em sistemas variados (bactérias, leveduras, células de insetos e de mamíferos), com atividade biológica comparável à de seus homólogos naturais.

Novos adjuvantes e sistema de apresentação do antígeno com propriedades imunoestimuladoras que promovam células Tregs e modulem a resposta alérgica TH2 são objetivos desejados para a imunoterapia específica para alérgenos.

Com o uso da tecnologia de DNA recombinante, tornou-se possível caracterizar de forma precisa a natureza molecular dos alérgenos e pela técnica de clonagem, produzir vacinas altamente purificadas. Com essas novas técnicas laboratoriais, é possível manter as mesmas características imunológicas dos alérgenos naturais ou até modificar algumas de suas propriedades, com a finalidade de reduzir a alergenicidade e aumentar a imunogenicidade. Da mesma forma, moléculas híbridas contendo epítopos de diferentes alérgenos podem ser criadas, adaptando-se ao perfil de sensibilização de cada paciente. A produção de moléculas com características imunológicas, biológicas e moleculares bem conhecidas, torna possível considerar o uso de vacinas para profilaxia. Alérgenos recombinantes são então, uma alternativa promissora no diagnóstico e tratamento das doenças com a participação de IgE.

Diversos avanços foram conquistados nos últimos anos no desenvolvimento das vacinas recombinantes. As possibilidades de modificações de alérgenos para diferentes aplicações clínicas são inúmeras e a quantidade de publicações utilizando recombinantes é crescente. Estudos clínicos em grandes centros, incluindo diferentes populações ainda são necessários para confirmar a

superioridade na segurança, melhor conveniência, menores custos e maior eficácia destas vacinas sobre os extratos atualmente utilizados.

SELEÇÃO E MANUSEIO DOS ALÉRGENOS

1. A seleção dos componentes de um extrato alergênico para imunoterapia com maiores probabilidades de serem eficazes deve estar embasado na cuidadosa avaliação dos sintomas relevantes, das possíveis exposições ambientais e da correlação com os resultados positivos dos testes com os anticorpos IgE específicos.

2. O extrato para a imunoterapia deve conter apenas alérgenos clinicamente relevantes.

3. Os testes cutâneos têm sido o principal instrumento para o diagnóstico etiológico e deve orientar na escolha dos alérgenos para imunoterapia específica. Se adequadamente interpretados, os testes “in vivo” e os “in vitro” para anticorpos IgE específicos devem auxiliar na composição do extrato.

4. A imunoterapia é eficaz para hipersensibilidade a ácaros, pólenes, fungos, epitélios de animais, baratas, himenópteros e látex. Assim sendo, a imunoterapia deve ser considerada como parte do programa de tratamento de pacientes com sintomas relacionados com exposição a esses alérgenos, apoiado pela presença de anticorpos IgE específicos. Para indicação de tratamento com alérgenos alimentares, o alérgeno disponível é muito limitado e restrito.

5. Ao misturar extratos de alérgenos é necessário analisar os seguintes princípios: (a) reatividade cruzada de alérgenos; (b) otimização da dose de cada ingrediente; (c) degradação enzimática dos alérgenos.

6. Para seleção dos alérgenos para imunoterapia é importante avaliar a reatividade cruzada de alérgenos clinicamente relevantes. Muitos pólenes botanicamente relacionados contêm alérgenos com reatividade cruzada. Quando os pólenes têm reatividade cruzada substancial, a seleção de um único pólen com a reatividade cruzada do mesmo gênero ou subfamília pode ser suficiente. Quando os alérgenos de pólenes não têm reatividade cruzada, pode ser necessário tratamento com as misturas de pólenes localmente prevalentes.

7. A eficácia da imunoterapia depende de se conseguir a dose terapêutica ótima de cada alérgeno que constitui o extrato do alérgeno utilizado.

MISTURAS DE ALÉRGENOS

A imunoterapia específica é indicada para pacientes com doenças comprovadamente alérgicas, mediadas pela IgE. Quando um paciente apresenta múltipla sensibilidade a alérgenos relacionados ou não, podem ser prescritas vacinas com misturas desses alérgenos. Dois problemas podem ocorrer com as misturas: a diluição excessiva por vários alérgenos pode resultar em dosagens sub-ótimas de outros e a potência de cada alérgeno pode diminuir com mais rapidez quando diluída ou misturada com outros alérgenos. Isso pode ocorrer porque alguns deles têm atividade enzimática que pode alterar a composição dos outros. As vacinas para pólen e ácaros podem ocasionar a degradação de fungos ou alérgenos de baratas quando em combinação. A imunoterapia com pólen da ambrósia, contudo, parece ser particularmente resistente à degradação por proteases. A preservação em

glicerol, mas não em albumina sérica, pode impedir certa degradação pelas proteases. A quantidade relativa de cada componente da vacina mista de alérgeno deve ser indicada.

Alérgenos correspondentes podem ter epítomos em comum, o que resulta em reatividade cruzada. São exemplos dessas vacinas inter-relacionadas as derivadas do *Dermatophagoides farinae* e do *Dermatophagoides pteronyssinus*; de polens de climas temperados como *Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Secale cereale*, etc., de árvores como *Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Corylus avellana*, etc., da *Parietaria judaica* e da *P. officinalis* e da *Ambrosia elatior* e *A. trifida*. Portanto, pode não haver diferença prática no uso de uma vacina simples ou de uma mistura de vacinas.

As vacinas de alérgenos, portanto, podem ser distribuídas como: (1) vacinas com uma só fonte alergênica; (2) misturas de alérgenos relacionadas por reação cruzada, como as de pólen de gramíneas e as de ácaros correspondentes; (3) misturas de outros alérgenos, desde que haja dados disponíveis sobre a estabilidade e eficácia clínica. Sempre que as misturas forem comercializadas, as quantidades relativas de cada componente deverão ser indicadas.

INDICAÇÕES E INTERVENÇÕES PRÁTICAS

1. Avaliação e indicação da imunoterapia somente para pacientes com reação alérgica mediada pela IgE, como rinite, conjuntivite, asma alérgica, alergia a veneno de himenópteros ou alergia ao látex.
2. Reatividade positiva nos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e/ou na determinação de anticorpos IgE específicos “in vitro”.
3. Avaliação dos riscos, benefícios e custos das opções terapêuticas.
4. Aconselhamento e educação dos pacientes sobre os benefícios e riscos da imunoterapia, com informação por escrito.
5. Seleção dos extratos alergênicos.
6. Definição da dose e esquema da imunoterapia.
7. Administração da imunoterapia de acordo com os procedimentos apropriados.
8. Disponibilidade de recursos para controle de eventuais reações adversas à imunoterapia.
9. Avaliação da resposta clínica e da continuidade da imunoterapia cada 3 a 6 meses.
10. Considerações especiais sobre a imunoterapia em crianças, idosos e grávidas e outras patologias muito específicas com potenciais indicações.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES

(1) A imunoterapia com alérgenos é eficaz no controle da rinite, conjuntivite, asma alérgica, alergia a veneno de himenópteros e alergia ao látex. Estudos randomizados têm demonstrado que a imunoterapia é eficaz no tratamento de dermatite atópica com sensibilização a aeroalérgenos.

(2) A imunoterapia específica pode prevenir o desenvolvimento de asma em indivíduos com rinite alérgica e o aparecimento de novas sensibilizações.

(3) Um diagnóstico definitivo de alergia depende dos resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou dos testes “in vitro” para anticorpos IgE específicos que apresentem concordância com a clínica.

(4) Os testes cutâneos são o método de eleição para avaliar a presença de anticorpos IgE específicos, embora os testes “in vitro” sejam úteis em algumas circunstâncias.

(5) A imunoterapia deve ser considerada quando os resultados dos testes “in vivo” e/ou “in vitro” para anticorpos IgE específicos se correlacionam com a história clínica e a exposição do paciente.

(6) A imunoterapia não deve ser indicada em pacientes com testes negativos (“in vivo” ou “in vitro”) IgE específico, nem a pacientes com resultados positivos, mas sem correlação clínica, já que a presença de anticorpos IgE específicos é indicadora de sensibilização, mas não implica necessariamente expressão clínica de alergia.

(7) O controle clínico da asma, rinite e/ou conjuntivite alérgica, alergia a veneno de himenópteros e alergia ao látex deve incluir uma avaliação cuidadosa das opções terapêuticas. Cada uma das três principais abordagens (imunoterapia específica, redução da exposição aos alérgenos e farmacoterapia) tem benefícios, riscos e custos. Além disso, o plano de tratamento deve ser individualizado, tendo em consideração a preferência do paciente. A gravidade da doença e a resposta, ou a sua ausência, ao tratamento anterior são fatores importantes.

(8) Médico e paciente devem discutir benefícios, riscos e custos das várias opções terapêuticas até concordância quanto ao plano de tratamento. Tendo em conta as considerações clínicas e a preferência do paciente, a imunoterapia específica pode ser, ou não, recomendável. Pacientes com história de efeitos adversos com medicações ou que desejam evitar ou reduzir o uso de medicamentos também são candidatos a imunoterapia. Os pacientes devem estar controlados quando se administra a imunoterapia.

(9) Após cuidadosa ponderação das opções terapêuticas, o médico e o paciente podem decidir não prosseguir com a imunoterapia.

(10) O médico que prescreve e orienta a imunoterapia deve ser especialista em alergia clínica. O médico prescritor deve selecionar os extratos alergênicos adequados, com base na história clínica, exposição alergênica e resultados dos testes cutâneos.

(11) A qualidade dos extratos alergênicos disponíveis é um fator importante, devendo ser utilizados os extratos padronizados. No caso de optar por administração injetável, a aplicação deve ser realizada em local apropriado como em um centro médico, centro de saúde, hospital ou consultório médico, com material humano, aparelhos e medicamentos para tratar as possíveis reações adversas que venham a ocorrer.

(12) A fase de indução, no esquema convencional, implica administração semanal de aumento gradual das doses durante um período variável conforme as vacinas. Os esquemas acelerados, como o esquema rápido (rush) ou o agrupado (cluster), requerem a administração de várias injeções de doses crescentes num único dia. Os esquemas rápidos têm a vantagem de alcançar mais rapidamente a dose terapêutica, mas podem estar associados a um risco aumentado de reação sistêmica.

(13) As injeções da imunoterapia com extratos alergênicos podem causar reações sistêmicas. A maioria das reações graves ocorre nos primeiros 30

minutos após administração, mas também podem ocorrer num tempo mais tardio.

(14) A imunoterapia deve ser administrada em ambiente que permita a imediata identificação e tratamento de reações adversas. As injeções de imunoterapia devem ser administradas por equipes com formação e experiência, bem como em locais com equipamento adequado, de modo a reconhecer e tratar possíveis reações, particularmente a anafilaxia.

(15) Os pacientes devem permanecer no local pelo menos 30 minutos após a administração da injeção de imunoterapia para observação. E caso ocorra reações possam ser prontamente tratados.

(16) De um modo geral, as aplicações de imunoterapia não devem ser administradas se o paciente apresentar sintomas agudos de asma ou surtos agudos de dermatite atópica. Os pacientes asmáticos devem ser avaliados antes da aplicação, se possível, medir o fluxo expiratório máximo instantâneo (PEF) ou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) antes da aplicação. Suspender a aplicação se os valores forem considerados baixos em relação ao resultado habitual do paciente.

(17) As reações locais podem ser controladas com tratamento local (aplicação de gelo ou corticosteroides tópicos) ou com anti-histamínicos. As reações sistêmicas podem ser leves ou graves (anafilaxia). A adrenalina é o tratamento de escolha para a anafilaxia, devendo ser administrada por via intramuscular.

(18) Os anti-histamínicos e os corticosteroides sistêmicos são medicações secundárias que podem auxiliar as reações sistêmicas, mas nunca devem substituir a adrenalina no tratamento da anafilaxia.

(19) Todo paciente com anafilaxia deve ter um acesso endovenoso, em casos graves pode ser necessário administrar soro fisiológico intravenoso ou expansores de plasma. Pode ser também necessário suplemento de oxigênio.

(20) Após qualquer reação sistêmica, o esquema da imunoterapia, bem como os benefícios e riscos da sua continuação, devem ser avaliados.

(21) A dose da imunoterapia pode ser reduzida em alguns pacientes, devido a reações ao tratamento e/ou à resposta intrínseca da doença.

(22) Pacientes em tratamento imunoterápico e em fase de manutenção devem ser reavaliados regularmente, pelo menos cada 3 a 6 meses. Estas consultas periódicas devem incluir uma reavaliação dos sintomas e do uso da medicação, a história clínica desde a última consulta, a reavaliação da resposta clínica ao tratamento, bem como as reações adversas.

(23) As doses e o esquema da imunoterapia, a história das reações e a adesão do paciente também devem ser avaliadas. O médico pode, então, se necessário, ajustar o esquema ou as doses, de acordo com as indicações clínicas.

(24) Não há marcadores específicos que permitam prever a suspensão da imunoterapia e quais pacientes continuarão em remissão clínica após o término da imunoterapia específica. Assim como a decisão de iniciar a imunoterapia específica, a decisão de suspender o tratamento deve ser individualizada, considerando fatores da intensidade dos sintomas antes do tratamento, o benefício conseguido e as dificuldades que a imunoterapia representam para o paciente, bem como o potencial efeito que a recidiva clínica poderá ter.

(25) Finalmente, o tempo de tratamento deve ser individualizado, de acordo com a resposta clínica do paciente, a gravidade da doença, a reação adversa e a preferência do paciente, em geral, por um período de 3 a 5 anos. Em alguns

casos particulares (alergia a venenos, alergia ao látex, entre outros), pode justificar a manutenção indefinida das vacinas.

(26) Na maioria dos pacientes a remissão dos sintomas persiste por períodos longos após a suspensão do tratamento.

ESQUEMAS DE IMUNOTERAPIA

Esquema clássico e doses da imunoterapia subcutânea

1. O extrato individualizado para imunoterapia com alérgenos deve ser preparado de acordo com a história clínica do paciente e os resultados dos seus testes alérgicos.

2. A concentração máxima dos alérgenos na imunoterapia é denominada “frasco de manutenção” e se considera como a dose eficaz. A fase de manutenção é a que proporciona eficácia terapêutica sem reações adversas locais ou sistêmicas significativas, e às vezes, não se consegue atingir o objetivo desejado, o que reforça a necessidade de individualização na imunoterapia com alérgenos.

3. A dose de manutenção é a considerada terapeuticamente eficaz. Alguns pacientes se beneficiam com melhora clínica com doses abaixo da considerada eficaz.

4. O número de antígenos pode limitar a ação e eficácia no tratamento, uma vez que excesso de alérgenos terá quantidades subótimas no concentrado de manutenção.

Rotulagem dos frascos

1. É recomendado um sistema de rotulagem numérico dos frascos e desta forma reduzir os possíveis erros de administração.

2. A rotulagem deve ser personalizada no frasco de manutenção e nos frascos com diluições seriadas, com o nome do paciente e o extrato alergênico.

3. A data da validade dos extratos deverá constar em todos os rótulos.

Doses iniciais ou fase de indução

A dose inicial é habitualmente uma diluição 1.000 ou 10.000 vezes em relação ao concentrado de manutenção, embora uma dose inicial mais baixa possa ser aconselhável para pacientes hipersensíveis. A frequência da administração da imunoterapia com alérgenos durante a fase de indução é habitualmente de 1 a 2 aplicações por semana.

Ajuste da dose devido a reações sistêmicas

Após uma reação sistêmica, a dose do extrato alergênico deve ser adequada e reduzida para dar sequência e continuidade ao tratamento.

Reações durante períodos de exacerbação de sintomas

A imunoterapia administrada durante períodos de exposição do paciente a níveis aumentados de alérgenos a que é sensível pode estar associada a um risco aumentado de reação sistêmica. Em pacientes hipersensíveis, deve-se considerar não aumentar ou mesmo diminuir a dose durante os períodos em que os pacientes estejam expostos a níveis aumentados de alérgenos, particularmente se vêm tendo exacerbação dos sintomas.

Ajustamentos da dose nas injeções fora do programa

É habitual diminuir a dose do extrato de imunoterapia quando o paciente deixa de cumprir o esquema de aplicação e que ficou semanas sem as doses preconizadas.

Esquema de doses agrupadas (cluster)

Na imunoterapia “cluster”, duas ou mais injeções são administradas em cada consulta, a fim de alcançar a dose de manutenção mais rapidamente do que nos esquemas convencionais.

Esquema rápido (rush)

Os esquemas “rush” podem alcançar a dose de manutenção mais rapidamente do que os esquemas semanais. Estes esquemas estão associados a um risco aumentado de reações sistêmicas.

Pré-medicação

A pré-medicação pode reduzir a frequência de reações sistêmicas decorrentes da imunoterapia convencional. A pré-medicação pode ser ponderada antes da imunoterapia com esquemas “cluster” ou “rush”, com o objetivo de reduzir a incidência de reações.

Fase de manutenção

Quando se atinge a dose de manutenção, o intervalo entre injeções pode frequentemente ser aumentado progressivamente, segundo a tolerância do paciente, até 4 semanas para alérgenos inalantes e até 8 semanas para veneno de himenópteros. Alguns indivíduos podem tolerar intervalos maiores entre as injeções.

IMUNOTERAPIA ORAL - INDUÇÃO TOLERÂNCIA ALIMENTAR

Alergia alimentar primária é uma doença comum. Na maioria dos casos, se desenvolve na infância ou na primeira infância. Leite, ovo, amendoim, nozes, trigo, soja e peixe são os alérgenos alimentares mais comuns. Em todo mundo observa-se um aumento crescente no diagnóstico e doenças alérgicas desencadeadas por alimentos e consequente quadros clínicos mais graves e mais persistentes. Por outro lado, a grande maioria dos pacientes, principalmente criança e sensibilizados por ovo, leite, trigo e soja, supera espontaneamente a alergia. Ao passo que a alergia por amendoim, nozes, frutos secos, peixes e mariscos tendem a persistir até a idade adulta.

Além da exclusão do alérgeno alimentar, as opções de tratamento específico são muito limitadas.

O risco de ingestão acidental e reação que muitas vezes levam a uma redução da qualidade de vida.

A imunoterapia alérgeno-específica tem o potencial para modificar a expressão da doença e pode induzir a tolerância oral. A imunoterapia para alergia alimentar primária tem sido estudada, principalmente na população pediátrica, devido a sua maior prevalência nessa faixa etária.

Diferentes formas de aplicação, tais como as vias subcutânea, sublingual, oral, já foram testadas em seres humanos, utilizando alérgenos nativos ou modificados e via epicutânea ou intralinfática foram investigadas principalmente em modelos animais e mais recentemente em humanos.

A imunoterapia injetável para o tratamento de pacientes com sensibilidade ao amendoim apresentou significativos efeitos colaterais. Atualmente, a imunoterapia oral e sublingual (OIT e SLIT) para o tratamento da alergia alimentar parece ser a abordagem mais promissora, sendo a sublingual mais segura. Infelizmente, o efeito a longo prazo ainda é desconhecido.

Ainda faltam definir alguns pontos importantes, como: definição da gravidade da doença antes do início do tratamento; frequência e dose; critérios para a via oral ou sublingual; segurança; idade ideal e mínima; duração do tratamento; duração da eficácia e segurança; capacidade de prevenir reação grave ou a marcha atópica; como medir os resultados primários do tratamento; influência sobre o curso natural da doença; identificação dos marcadores imunológicos; relação custo benefício; e análise dos custos econômicos.

Persiste a discussão sobre a melhor nomenclatura, se dessensibilização oral ou indução de tolerância oral específica ou imunoterapia oral e são designações propostas por diferentes grupos de pesquisadores. Na prática, se observa que quando se utilizam alérgenos de origem animal pode-se conseguir dessensibilização clinicamente muito relevante. No caso dos alérgenos de origem vegetal é mais provável a tolerância imunológica.

Esta modalidade de tratamento é um grande avanço no tratamento de alergias alimentares, pois a dessensibilização diminui a probabilidade de reações fatais em exposições acidentais, porém é importante ressaltar que, até o momento, este é um efeito transitório e que depende inteiramente da exposição diária ao alérgeno.

Estudos sugerem que a maioria dos pacientes com alergia alimentar tratados com imunoterapia oral podem ser dessensibilizados, embora não tenha sido demonstrado o desenvolvimento de tolerância (estado permanente e independente de exposição). Além disso, as reações adversas durante o tratamento são comuns; mais de 25% das doses podem estar associadas a sintomas adversos, na maioria leves. Os estudos têm apontado padrões distintos de resposta à imunoterapia oral. Cerca de 10% a 20% dos pacientes interrompem o tratamento na fase inicial do rush/escalada (por falha de dessensibilização) devido a reações adversas; 10% a 20% atingem parcialmente o total planejado para a dose de manutenção (dessensibilização parcial). No geral, aproximadamente 50% a 75% alcançam e toleram a dose de manutenção.

Em seguida, serão apresentados, de forma resumida, alguns protocolos publicados para indução da tolerância por via oral e sublingual em pacientes com alergia alimentar, na idade pediátrica para alergia a proteína do leite de vaca, ovo e amendoim.

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) pode afetar mais de 5% das crianças nos primeiros anos de vida. Até os 5 anos de idade, a maioria das

crianças adquire, espontaneamente, tolerância ao leite de vaca. No entanto, até 20% mantêm sua alergia durante a segunda década de vida, sendo considerados fatores de risco de persistência níveis séricos elevados de IgE específica para o leite total, para a caseína, para alfa lactoalbumina e beta lactoglobulina. Para os casos de APLV persistente e grave, a abordagem terapêutica clássica, como a dieta de exclusão, torna-se insuficiente e associada a elevado risco de reação adversa grave por ingestão inadvertida de leite de vaca, um alérgeno alimentar altamente disseminado nos alimentos processados.

Exemplo de um protocolo misto, imunoterapia sublingual e oral, como extrato alergênico o leite de vaca “in natura”. Segue esquema na tabela abaixo:

Protocolo de indução de tolerância oral específica ao leite de vaca em crianças com anafilaxia.

Visita 1 (dia 01 a 13)	Visita 2 (dia 14 a 28)	Visita 3 (dia 29 a 42)	Visita 4 (dia 43 a 56)	Visita 5 (dia 57 a 70)
1 gota SL 2 gotas SL 3 gotas SL 4 gotas SL 0,1 ml Oral 0,2 ml Oral 0,5 ml Oral 0,5 ml Oral 1,0 ml Oral	1,0 ml 5,0 ml 5,0 ml 10,0 ml 10,0 ml	10,0 ml 10,0 ml 20,0 ml 20,0 ml 50,0 ml	50,0 ml 50,0 ml (*) intervalo de 2 horas 100,0 ml	100,0 ml 100,0 ml (*) intervalo de 2 horas 200 ml
Dose de manutenção em casa de 0,5 a 1,0 ml – duas vezes ao dia	Dose de manutenção de 5 a 10 ml – duas vezes ao dia.	Dose de manutenção de 20 a 50 ml – duas vezes ao dia.	Dose de manutenção de 100 ml – duas vezes ao dia.	Dose de manutenção de 200 ml – dose única Dieta livre
SL = sublingual Intervalo entre as doses: 20 a 30 minutos			Intervalos entre as doses de 20 a 120 minutos	
Sintomas leves ou isolados: prosseguir protocolo após a regressão dos sintomas; anti-histamínicos (se necessário) e ajuste/repetição de doses. Sintomas graves ou persistentes: tratar sintomas, reiniciar com dose anterior e prosseguir de acordo com a resposta e a tolerância evidenciada				

Estima-se que a alergia a ovo atinja até 2% das crianças, podendo associar-se a outras doenças alérgicas, frequentemente associadas às manifestações clínicas de extrema gravidade. De forma cada vez mais frequente, a tolerância pode não ser alcançada, persistindo até a idade adulta. Devido a sua frequência e gravidade, tem sido um dos alérgenos bastante estudados em protocolos de imunoterapia específica, com resultados consistentemente positivos. No entanto, falta uma normatização dos protocolos, bem como

estudos em que sejam incluídos casos clínicos graves à semelhança das publicações como na alergia ao leite de vaca.

A alergia ao amendoim tende a ser persistente, grave e associada a grande impacto social na maioria dos casos. Nos Estados Unidos, constitui o principal alérgeno alimentar, manifestando-se, frequentemente, com quadros graves de anafilaxia, sendo que 30% dos alérgicos ao amendoim também são a frutos secos. Experiência com imunoterapia específica para esse alérgeno, assim como para os frutos secos, utilizando protocolos orais ou sublinguais, verificou-se excelente resposta clínica e evidência de alterações imunológicas que traduzem a aquisição de verdadeiros estados de tolerância para esses alérgenos de origem vegetal.

IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

A imunoterapia sublingual em doses ótimas é eficaz; foi demonstrado que induziu a remissão a longo prazo após a interrupção e pode prevenir novas sensibilizações, características consistentes com a indução de tolerância.

A imunoterapia sublingual induz alterações sistêmicas modestas, mas mecanismos locais adicionais na mucosa oral e/ou linfonodos regionais são susceptíveis e importantes. A mucosa oral é considerada um local privilegiado para o desenvolvimento de respostas alérgicas. Há menor número de células efectoras quando comparada às demais mucosas ou à pele, grande concentração de IgA e perfil de resposta de citocinas mais próximo da tolerância. Estudos clínicos reforçam essas hipóteses. Outros mecanismos podem estar envolvidos, como a maior proliferação de linfócitos TH1, com consequente síntese de interferon-gama (IFN-Gama). Para avaliar se a queda inicial da proliferação estava relacionada aos linfócitos T reguladores, acrescentaram-se a essa cultura inibidores da ação desses linfócitos (anti-IL-10 e anti-CD25) e o que se notou foi um aumento da proliferação, confirmando a participação de linfócitos T reguladores no início da resposta à imunoterapia sublingual.

A seleção de pacientes é importante e a eficácia deve ser sempre comparada ao risco de efeitos colaterais. A necessidade de iniciar imunoterapia depende do nível a que os sintomas podem ser reduzidos com a medicação, da quantidade e tipo de medicação necessária para controlar os sintomas e se é possível evitar efetivamente a exposição ao alérgeno. Portanto, é essencial considerar imunoterapia de acordo com a sensibilização ao alérgeno e não por uma determinada manifestação da doença. Asma sem sensibilização alérgica, por exemplo, não é indicação para imunoterapia. Não há limite maior ou menor de idade para imunoterapia com alérgenos. A imunoterapia sublingual pode ser um tratamento seguro e eficaz para todas as idades, considerando que um mecanismo atópico esteja envolvido na patogênese da doença, apesar de a eficácia em crianças menores de 5 anos de idade não estar bem documentada. Uma meta-análise mostrou que a imunoterapia sublingual é eficaz em crianças entre 3 e 18 anos de idade com rinite alérgica.

Uma das maiores vantagens da imunoterapia sublingual é o menor risco de reação adversa, mais segurança, praticidade e a possibilidade de sua utilização fora do consultório médico.

Ao contrário da imunoterapia subcutânea em que se inicia o tratamento com fases mais diluídas e aumenta-se a dose e a concentração progressivamente até alcançar a dose de manutenção; a imunoterapia sublingual é bem tolerada mesmo utilizando esquema rápido, ultrarrápido, sem fase de indução ou mesmo com multidoses ou várias aplicações semanais ou diárias.

A tendência atual, com os comprimidos para uso sublingual é a indicação de doses diárias e sem fase de indução, isto quer dizer, inicia-se o tratamento diretamente na concentração máxima e diariamente.

Na Europa, o esquema da imunoterapia sublingual, sob a forma líquida, a fase de indução tem duração de menos de duas semanas, com doses diárias e crescentes e em seguida a fase de manutenção com 8 gotas do alérgeno, três vezes por semana até completar 3 a 5 anos de imunoterapia.

FASE INDUÇÃO	FASE INDUÇÃO	FASE MANUTENÇÃO
Concentração 1:10	Concentração 1:1	Concentração 1:1
1º dia – 1 gota SL	6º dia – 1 gota SL	Dose de 8 gotas ou a maior dose tolerada.
2º dia – 2 gotas SL	7º dia – 2 gotas SL	
3º dia – 4 gotas SL	8º dia – 4 gotas SL	Três vezes por semana (2ªF – 4ªF – 6ªF)
4º dia – 6 gotas SL	9º dia – 6 gotas SL	
5º dia – 8 gotas SL	10º dia – 8 gotas SL	

IMUNOTERAPIA INJETÁVEL

Os estudos de Noon e Freeman são considerados os primeiros relatos de efetividade da imunoterapia subcutânea. Em uma época em que não havia antibióticos, corticosteroides ou anti-histamínicos, as inoculações profiláticas pré-sazonais tornaram-se o tratamento padrão para a febre do feno e a asma polínica. A imunoterapia alérgeno-específica é o único tratamento imunomodulador antígeno-específico usado em grande escala. É considerado o único tratamento que modifica a história natural das doenças alérgicas, sendo potencialmente curativo para alergias. A evolução da padronização dos extratos aumentou muito a segurança e a eficácia da imunoterapia.

Podem-se usar alérgenos em misturas ou “puros”. Enquanto os norteamericanos preferem as misturas de alérgenos mais relevantes na região, de acordo com a clínica dos pacientes, os europeus preferem selecionar poucos alérgenos relacionados ou mesmo um único que seja mais relevante. Ambos os métodos têm vantagens e desvantagens, mas os estudos controlados de eficácia foram feitos com alérgenos isolados. Quando se faz uma mistura de alérgenos, deve-se ter em mente que um extrato já é uma mistura de proteínas, muitas destas com atividade enzimática, que há uma correlação entre a quantidade de alérgenos e a resposta à imunoterapia e que há reatividade cruzada entre alérgenos.

A OMS preconiza a dose de manutenção de 5 a 20 mcg de alérgeno principal de forma genérica. Ainda que a dose de manutenção não seja uma constante absoluta, esses são casos específicos e espera-se que a maioria dos pacientes responda melhor às doses recomendadas.

Como em qualquer imunoterapia alérgeno-específica, deve haver correlação entre a positividade do teste cutâneo ou da IgE específica e os sintomas.

A segurança da ITSC é uma preocupação que o médico deve ter sempre em mente, visto que seu uso inadequado pode levar a fortes reações, inclusive fatais. Há dois tipos de reações adversas à ITSC: reações locais e reações sistêmicas. De acordo com a literatura, reações locais tardias não predizem reações sistêmicas. Na prática diária, reações locais são comuns e no máximo, resultam em desconforto do paciente. No entanto, nódulos maiores que 25 mm necessitam de atenção. Essas reações devem ser tratadas com compressas frias e/ou anti-histamínico pré-imunoterapia. A ocorrência de reações sistêmicas é influenciada por diferentes fatores, como grau de sensibilização do paciente, esquema de indução, presença de asma, uso concomitante de medicações, comorbidades, exposição recente ao alérgeno (p.ex., durante estação polínica), mudança do lote de extrato e nova diluição.

Utilizando o esquema de indução convencional, a frequência de reações sistêmicas variou de 0,05 a 3,2% em uma revisão de 38 estudos. Um estudo com ITSC para *Dermatophagoides pteronyssinus* depot (adsorvida em hidróxido de alumínio), com mais de 9 mil aplicações, demonstrou reações sistêmicas em 4,8% dos pacientes, sendo 84% das reações em pacientes asmáticos, a maioria na fase de indução e nenhuma potencialmente fatal.

Em um estudo retrospectivo europeu, as frequências de reações sistêmicas com extratos diversos, depot, foram de 5,2% dos pacientes, sendo 0,06% das aplicações entre 1981 e 1990. Na década seguinte, a incidência caiu para 1,08% e 0,01%, respectivamente. Na década subsequente, a incidência foi ainda menor.

Esquema:

Há duas fases no curso da imunoterapia: indução e manutenção. A fase de indução, com doses crescentes de alérgeno, busca permitir que o paciente tolere a fase de manutenção, quando esta é efetiva. Todos os pacientes devem estar bem controlados no início da terapia. O paciente deve estar ciente dos riscos, e recomendam-se o uso de orientações por escrito e a assinatura de um termo de consentimento, da mesma maneira que se faz no caso de uma intervenção cirúrgica.

A indução pode ser feita de forma convencional, com aplicações semanais, demorando várias semanas (às vezes, vários meses) para atingir a dose de manutenção, ou de formas mais rápidas, como cluster, rush e ultra-rush.

A Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI) recomenda iniciar com uma diluição de 3 a 4 ordens de grandeza abaixo da dose de

manutenção (1:1.000 ou 1:10.000). O mesmo procedimento é recomendado pelos americanos.

Ao final da indução, inicia-se a fase de manutenção do tratamento, com diferentes possibilidades. Pode-se começar semanalmente e aumentar o intervalo entre doses até a cada 4 semanas ou começar diretamente a cada 4 semanas. Após a fase de indução, há pacientes que toleram de imediato a imunoterapia a cada 4 semanas, outros têm de manter um intervalo menor até tolerarem o aumento do intervalo.

IMUNOTERAPIA SUBCUTÂNEA - CONVENCIONAL			
Fase Indução	Fase Indução	Fase Indução	Fase Manutenção
Diluição 1:1.000	Diluição 1:100	Diluição 1:10	Diluição 1:1
7 em 7 dias	7 em 7 dias	7 em 7 dias	30 em 30 dias
1ª dose = 0,10 cc	1ª dose = 0,10 cc	1ª dose = 0,10 cc	Manter com 0,80 cc ou maior dose tolerada – doses mensais
2ª dose = 0,20 cc	2ª dose = 0,20 cc	2ª dose = 0,20 cc	
3ª dose = 0,40 cc	3ª dose = 0,40 cc	3ª dose = 0,40 cc	
4ª dose = 0,60 cc	4ª dose = 0,60 cc	4ª dose = 0,60 cc	
5ª dose = 0,80 cc	5ª dose = 0,80 cc	5ª dose = 0,80 cc	

O tempo de imunoterapia é contado na fase de manutenção. A manutenção corresponde à dose efetiva, que combina eficácia e um mínimo de efeitos colaterais e deve ser mantida por 3 a 5 anos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Contudo, interromper definitivamente a imunoterapia é algo que deve ser discutido entre médico e paciente e avaliado com frequência.

TÉCNICAS E PRECAUÇÕES

Técnica de administração do extrato alergênico por via injetável.

1. Material:

Seringas descartáveis de 1 mL, em escala centesimal. A agulha deverá ser para uso subcutâneo.

2. Local de administração:

Braço, face externa, a meia distância entre o ombro e o cotovelo. Alternar o local da aplicação.

3. Via de administração:

Subcutânea (efetuando uma prega cutânea e com a agulha na direção do ombro, formando um ângulo de 30° a 40° em relação ao braço). Aspirar sempre antes de injetar, para evitar aplicação endovenosa. Administração lenta. Não pressionar ou massagear após a administração. Se ao aspirar aparecer sangue, retirar a agulha e mudar o local de administração, respeitando as mesmas normas.

4. Conservação:

Os extratos alergênicos deverão ser acondicionados no refrigerador (4° C), distante da área de congelamento.

Após a administração da vacina:

1. Manter o paciente sob observação durante pelo menos 30 minutos após a administração e rever o paciente após este período.
2. Anotar qualquer observação anormal. Caso ocorra reação grave, contatar o médico prescritor.
3. Preencher e assinar a ficha de registo da imunoterapia.
4. Desaconselhar a prática de exercício físico intenso ou exposição a calor (praia, banhos turcos, banhos de imersão, entre outros) após a administração de imunoterapia.

CONSULTA DE AVALIAÇÃO E CONTROLE

1. Os sintomas de melhora clínica são perceptíveis pouco tempo após o início do tratamento, notadamente logo após atingir a dose de manutenção.
2. Os pacientes devem ser avaliados pelo menos a intervalos de 3 a 6 meses enquanto recebem a imunoterapia.
3. Atualmente não há testes específicos ou marcadores clínicos que distingam entre os pacientes que virão a sofrer recidivas e os que obterão remissão clínica a longo prazo após terminar a imunoterapia com alérgenos inalantes. A duração do tratamento deve ser decidida pelo médico e pelo paciente após consideração dos benefícios e dos riscos associados à interrupção ou à continuação da imunoterapia.
4. Pacientes que terminaram o tratamento com veneno de himenópteros, algumas características clínicas podem estar associadas a uma maior probabilidade de recidiva, como: (1) história de reação muito grave a picada de inseto; (2) reação sistêmica durante o tratamento como uma picada ou na aplicação de uma dose de injeção do veneno; (3) duração do tratamento inferior a 5 anos.
5. A resposta do paciente à imunoterapia deve ser avaliada regularmente. A decisão quanto à continuidade da imunoterapia deve ser tomada em acordo com o paciente e de preferência completar 5 anos de tratamento.
6. A gravidade da doença, os benefícios obtidos e a conveniência do tratamento são fatores que devem ser discutidos com o paciente para decidir se deve interromper ou continuar com o tratamento.
7. A maioria dos pacientes pode conseguir remissão clínica da doença alérgica após interrupção da imunoterapia.

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA

A imunoterapia é eficaz para tratar rinite alérgica, conjuntivite alérgica, asma alérgica e hipersensibilidade a veneno de himenópteros, pelo que deve ser considerada para indivíduos com estas doenças como uma opção terapêutica formal.

Alergia ao látex

Considerando os perfis de sensibilização ao látex em diferentes grupos de risco e a composição dos extratos atualmente disponíveis, a imunoterapia ao látex deve ser considerada em indivíduos com sintomas respiratórios e/ou anafilaxia após contato com látex ou na síndrome látex-frutos.

Eczema atópico

Alguns ensaios sugerem que a imunoterapia poderá ser eficaz no tratamento de formas selecionadas de eczema atópico quando associado à sensibilização a aeroalérgenos.

Alergia alimentar

A imunoterapia, alterando a resposta imune aos alérgenos alimentares como meio de dessensibilizar o paciente, pode ser efetuada através da utilização de pequenas quantidades do alérgeno alimentar (imunoterapia específica do alérgeno) ou de alérgenos com reatividade cruzada com os alérgenos alimentares (imunoterapia específica com alérgenos de reatividade cruzada).

A eficácia e os efeitos secundários da imunoterapia dependem de vários fatores, como a concentração, dose, alérgenos, duração do tratamento e via de administração (sublingual ou subcutânea). Em vários ensaios clínicos, a imunoterapia específica com alérgeno alimentar, por via sublingual, com extratos alergênicos alimentares totais ou contendo proteínas alergênicas purificadas, tem sido geralmente eficaz e bem tolerada durante o período de tratamento. No entanto, se a tolerância clínica persiste a longo prazo após descontinuação do tratamento é desconhecida. Alguns autores referem um potencial para melhoria dos sintomas da síndrome de alergia oral relacionados com frutos/vegetais após imunoterapia com polens de reatividade cruzada com esses alimentos.

Vários artigos publicados relatam que pacientes com asma e rinite com ou sem conjuntivite alérgica são mais susceptíveis a reações adversas a imunoterapia, especialmente por via subcutânea. A imunoterapia sublingual sob a forma de comprimidos, com polens de gramíneas, não provocou reações adversas como lacrimejamento, edema ou reação sistêmica grave e não houve agravamento das crises de asma durante ou fora da estação polínica. Em outros estudos realizados em crianças, com diagnóstico de rinite moderada e asma, sensibilidade à ácaros da poeira domiciliar os resultados foram significativamente efetivos com 3 e 5 anos de tratamento, mas os pacientes que receberam cinco anos de imunoterapia tiveram melhora acentuada dos sintomas clínicos de rinite alérgica. A imunoterapia rápida, com extrato polimerizado de polens de gramíneas, foi significativamente eficaz e segura. Atualmente várias pesquisas com a forma comprimido, para imunoterapia sublingual demonstram eficácia e segurança, como o estudo com cinco polens de gramíneas, em crianças e adolescentes, mostrou-se segura e bem tolerada, quando tratada na pré e durante a estação polínica.

A eficácia da imunoterapia deve melhorar os sintomas referidos pelos pacientes; redução dos medicamentos utilizados; melhora na prova de função pulmonar e/ou reatividade alérgica (respiratória, nasal, conjuntival ou cutânea); alterações imunológicas em marcadores celulares e perfis de citocinas e consequente remissão dos sintomas clínicos e melhora na qualidade de vida dos pacientes

SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA

Normas relativas à prescrição

1. A imunoterapia específica é uma terapêutica de prescrição exclusivamente médica.
2. A imunoterapia específica só deve ser prescrita quando houver evidência indiscutível do envolvimento de mecanismos imunológicos mediados por IgE para o(s) alérgeno(s) em causa e quando, do ponto de vista clínico, existir fundamentação lógica para o estabelecimento de uma causalidade provável entre a exposição a esse(s) alérgeno(s) e a sintomatologia observada.
3. Não se deve prescrever misturas de extratos para imunoterapia contendo grupos alergênicos diferentes (por ex.: misturar ácaros com polens). Quando houver sensibilidade alérgica de grupos diferentes avaliar a relevância clínica e ponderar cuidadosamente a prescrição, se o tratamento será simultâneo ou em sequência.
4. O médico deve possuir experiência clínica suficiente para o diagnóstico de doenças alérgicas para poder avaliar a presença de sensibilidade e sem correlação clínica, bem como o binômio custo/benefício e riscos da imunoterapia.
5. O médico deve ter experiência para identificar as situações de risco de reações adversas, intercorrências, reações em doses anteriores, alteração da doença de base e alterar o esquema posológico previamente definido para minimizar riscos.
6. Durante a gravidez, não se deve iniciar a imunoterapia; no entanto, pode continuar as administrações se estiver na fase de manutenção e a paciente tolerar bem a dose aplicada. Dependendo da situação clínica, o médico pode decidir adequar a dose ou mesmo suspender o tratamento.
7. Explicar ao paciente os benefícios, custos esperados, riscos do tratamento, bem como a duração do tratamento. Discutir e deixar que o paciente opte pela forma de tratamento (via injetável ou não injetável), após esclarecimento, adequado a cada paciente, das características associadas a cada via de administração.

Normas relativas à administração

Antes de administrar a vacina de extratos alergênicos, no caso das injetáveis, o responsável pela aplicação deve ter os seguintes cuidados antes do procedimento:

- Nome do médico prescriptor (deve estar indicado no rótulo da vacina) e o contato telefônico para poder esclarecer eventuais dúvidas;
- A identificação do paciente e a identificação da vacina;
- A validade do extrato alergênico;
- Qual o frasco e a dose a ser aplicada;
- A data da última administração e a tolerância da mesma;
- A situação clínica do paciente, avaliando se não existe contraindicação para a administração da vacina. No caso específico de asmáticos dar atenção especial a sintomas de broncoespasmo ou de redução atual da capacidade respiratória (medida através de “peak flow meter”). Na presença destas alterações neste paciente, o médico deverá avaliar cuidadosamente e decidir pela administração ou suspensão da dose;
- A imunoterapia com alérgenos deve ser administrada em ambiente que disponha de instalações e equipamentos que assegurem a realização dos procedimentos que minimizem o risco de anafilaxia e material adequado para eventual tratamento.

Adiar a administração do extrato alergênico se o paciente apresentar:

Infecção aguda das vias aéreas, febre, afecção cutânea grave, crise de asma, sintomas muito importantes da doença alérgica de base, hepatite, tuberculose ativa, se tomou outra vacina injetável do plano nacional de vacinação nos últimos 10 dias.

1. Em geral, está contraindicado administrar o extrato alergênico se:

(a) Paciente tomando betabloqueadores ou colírios para glaucoma. Sempre perguntar ao paciente se iniciou qualquer outra medicação desde a última aplicação da vacina.

(b) Paciente que está contraindicado a administração de adrenalina: cardiopatia, hipertensão arterial mal controlada, hipertireoidismo ou glaucoma.

2. Contatar o médico prescritor se for necessário qualquer alteração ou adequação do esquema posológico:

(a) Reação local, com diâmetro superior a 5 a 10 cm e com duração superior a 48 horas.

(b) Paciente não tomou a vacina alergênica em prazo superior a duas semanas.

(c) Paciente teve reação sistêmica.

(d) Se houver qualquer dúvida.

POTENCIAIS RISCOS DA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

O principal risco da imunoterapia com alérgenos é a anafilaxia que em casos extremamente raros, pode ser fatal.

Pacientes com incapacidade mental ou dificuldade para se comunicar claramente com o médico e pacientes com história de não adesão a outros tratamentos prolongados devem ser analisados com extremo cuidado para indicar a imunoterapia específica. Se um paciente não se consegue comunicar claramente com o médico, será difícil referir os seus sintomas, especialmente os sintomas precoces, sugestivos de reações sistêmicas. As comorbidades e o uso de certos medicamentos podem aumentar os riscos da imunoterapia em pacientes idosos, neste caso os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente ponderados. O uso de drogas como os betabloqueadores pode tornar as reações sistêmicas mais difíceis de tratar, dificultando a recuperação.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram classificadas de acordo com a localização (locais ou sistêmicas) e o tempo de aparecimento (imediatas, dentro dos primeiros 30 minutos após a administração ou tardias, quando ocorrerem após este tempo).

Reação local

As reações locais são classificadas medindo o maior diâmetro da reação. As reações imediatas com um diâmetro inferior a 5 cm e as reações tardias com tamanho inferior a 10 cm são consideradas clinicamente não relevantes.

1. Endurecimento, prurido ou edema, no local da administração da vacina injetável: controlar com aplicação de gelo local ou corticoide tópico se a reação for superior a 10 cm de diâmetro e administrar anti-histamínico oral. Avaliar a necessidade de adequar o esquema posológico no caso de reações mais intensas.

2. Prurido e/ou edema labial, lingual ou orofaríngeo nas administrações por via sublingual: controlar com anti-histamínico oral e/ou corticoterapia sistêmica, de acordo com a gravidade do quadro. Avaliar a necessidade de adequar o esquema posológico no caso de reações mais intensas.

Reação sistêmica

Sinais e/ou sintomas distantes do local de administração da vacina. Habitualmente têm início poucos minutos após administração da vacina e raramente após os 30 minutos. Podem ser classificadas em:

1. Reações sistêmicas leves: urticária localizada, rinite ou asma leve, náuseas ou discreta dor abdominal;
2. Reações sistêmicas moderadas: início lento (>15 minutos), urticária generalizada e/ou asma moderada, vômitos, diarreia ou dor abdominal intensa;
3. Reações sistêmicas graves: início rápido (<15 minutos), urticária generalizada, angioedema ou asma grave;
4. Choque anafilático: reação de rápida evolução com prurido cutâneo, eritema, urticária generalizada, estridor laríngeo (angioedema), asma e hipotensão, até perda de consciência. Depois de uma reação sistêmica, o médico deverá ponderar cuidadosamente o benefício/risco da continuidade ou suspensão do tratamento imunoterápico.

CONDUTA FRENTE À REAÇÃO ADVERSA

Deve ser tratada imediatamente, com o objetivo de interromper a evolução.

1. Colocar garrote acima do local da administração da vacina;
2. Administrar adrenalina intramuscular a 1/1000.
 - (a) Adultos: 0,3 a 0,5 cc;
 - (b) Crianças: 0,01mg/kg/dose até um máximo de 0,3 cc (menos de 40kg);
 - (c) Esta dose pode ser repetida a intervalos de 5 a 15 minutos se necessário, até um total de 3 aplicações.
3. Anti-histamínico intramuscular (exemplo: 2 mg em adultos ou 0,025 mg/kg/dose em crianças (pode ser administrada por via endovenosa), ou hidroxizina 100 mg em adultos ou 1 mg/kg/dose em crianças);
4. Oxigênio na dose de 6 a 8L/minuto com cateter nasal ou máscara;
5. Estabelecer acesso venoso;
6. Corticosteróide endovenoso (exemplo: metilprednisolona 125 mg em adultos ou 1 a 2 mg/kg em crianças ou hidrocortisona 200 mg em adultos ou 4 mg/kg/dose em crianças), para tratamento de sintomas tardios que possam ocorrer. No caso de não ser possível estabelecer acesso venoso, administrar os corticosteróides por via oral ou intramuscular;
7. Soro endovenoso ou expansores de plasma, se necessário;
8. Se houver broncoespasmo (além das medidas anteriores): salbutamol inalado (aerossóis nebulizados ou pressurizados).

CONTRA-INDICAÇÕES

1. Pacientes com risco de reação adversa sistêmica e com possibilidade reduzida de sobreviver caso ocorra uma anafilaxia. Exemplo: asma grave não controlada com farmacoterapia (FEV1 < 70%) e as doenças cardiovasculares

(angina instável, enfarte do miocárdio recente, arritmia grave, hipertensão arterial não controlada).

2. Os betabloqueadores são um fator de risco para que as reações sistêmicas relacionadas com a imunoterapia sejam mais frequentes, mais graves e refratárias ao tratamento. Assim, a indicação da imunoterapia em pacientes que utilizam betabloqueadores deve ser cuidadosamente ponderada. Nos casos de alergia ao veneno de himenópteros com história de reações sistêmicas graves e potencialmente fatais, deve ser ponderado o risco/benefício de suspender o betabloqueador; nestes casos, quando não é possível a sua substituição, a imunoterapia deve ser administrada em simultâneo com betabloqueadores.

3. Os doentes que sejam mentais ou psicologicamente incapazes de se comunicar claramente com o médico não são candidatos a imunoterapia específica.

MATERIAL NECESSÁRIO PARA APLICAÇÃO DAS VACINAS ALERGÊNICAS

Material que deve existir nos locais onde se administram extratos de imunoterapia específica por via injetável:

1. Adrenalina em solução injetável 1/1000;
2. Anti-histamínico para administração oral (comprimidos, solução oral) e para administração intramuscular ou endovenosa (prometazina);
3. Corticosteróide para administração oral (comprimidos, gotas) e para administração endovenosa ou intramuscular;
4. Salbutamol inalador pressurizado;
5. Seringas de 1mL (para administração de extratos alérgicos e de adrenalina) e de 5mL (para administração de anti-histamínicos e/ou corticosteróides); algodão ou compressas; material de desinfecção (álcool, outros);
6. Agulhas para administração subcutânea, intramuscular e endovenosa;
7. Ambu para oxigenação;
8. Garrote;
9. Cilindro de oxigênio. É desejável que nestes locais exista também material mínimo suficiente para manobras de suporte avançado de vida.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

Imunoterapia na criança

A imunoterapia na criança tem as mesmas indicações e contraindicações gerais referidas. A administração por via injetável pode ser mal tolerada em crianças, sendo a via sublingual habitualmente bem aceita. A imunoterapia nas crianças com idade inferior a 5 anos só deve ser prescrita em casos selecionados.

Imunoterapia na gravidez

A imunoterapia com alérgenos pode ser continuada, mas não deve ser iniciada na grávida. O aumento de doses durante a gravidez é, regra geral, desaconselhado. Não está indicado iniciar a imunoterapia em pacientes grávidas.

Imunoterapia nos idosos

A eficácia da imunoterapia específica em idosos é menor que em outros grupos etários, principalmente nos pacientes associados a um longo período de evolução da doença alérgica. As comorbidades e o uso de alguns medicamentos podem aumentar o risco da imunoterapia. O médico deve analisar os possíveis riscos e os benefícios deste tratamento neste grupo etário.

Imunoterapia a alimentos

A utilização de extratos ou proteínas alimentares está, atualmente, muito limitada à disponibilidade de alérgenos. Deve ser preconizada em situações muito particulares e em centros referenciados.

ARMAZENAMENTO

1. Os extratos para imunoterapia com alérgenos devem ser conservados em geladeira, de 4º. a 8º. Celsius, para reduzir as perdas de potência. Não congelar.
2. Os fabricantes de extratos efetuam estudos de estabilidade com extratos padronizados, expondo-os a várias condições de temperatura. Cada fornecedor ou fabricante deve dispensar os extratos em condições de validade e com potência de acordo com as normas vigentes no país.
3. As concentrações de extratos mais diluídas são mais sensíveis aos efeitos da temperatura e perdem potência mais rapidamente do que os extratos mais concentrados. A data de validade deve refletir esta realidade.
4. Ao determinar a data de validade dos extratos para imunoterapia com alérgenos, deve se levar em conta que a perda de potência ao longo do tempo é influenciada por vários fatores, separada e coletivamente, que incluem: (a) temperatura durante a armazenagem; (b) presença de agentes estabilizadores e bactericidas; (c) concentração; (d) presença de enzimas proteolíticas; (e) volume do frasco de armazenagem.
5. As vacinas alergênicas sob a forma de tabletes ou comprimidos podem ser conservadas a temperatura ambiente, em local fresco e ventilado. Evitar armazenar em local úmido e quente. Evitar expor ao calor.

BENEFÍCIOS ECONÔMICOS DA IMUNOTERAPIA

O custo do tratamento das doenças alérgicas mediadas pela IgE, como a rinite, asma e principalmente alergia por picada de himenópteros é elevado em termos globais, calculando os custos diretos e indiretos. Estas doenças que tem como características a cronicidade, embora a mortalidade relatada não seja elevada, no entanto, altera profundamente a qualidade de vida destes pacientes, além dos gastos com uso contínuo e prolongado de recursos humanos na área da saúde, despesas para os diagnósticos e tratamentos sintomáticos e preventivos como os relacionados com produtos para evitar contato com os alérgenos.

Os custos diretos são os que resultam diretamente das intervenções, subdividem-se em médicos e não médicos. Os custos indiretos resultam da

perda de produtividade associada ao absenteísmo ao trabalho/escola ou à mortalidade precoce; destaca-se também, os custos intangíveis, que são mais difíceis de serem mensurados, por estarem vinculados às questões psicológicas e de qualidade de vida, traduzindo num elevado custo social.

Em 1994, os gastos com a asma nos EUA foram de U\$ 12 bilhões de dólares, decorrentes dos custos diretos e indiretos com a doença, que acarretaram nas perdas de dias de trabalho/escola, de produtividade, levando, inclusive a aposentadoria precoce, representando um impacto econômico superior a 50%, se comparado com anos anteriores. Na Inglaterra, 69% dos pais ou responsáveis por crianças asmáticas relataram que tiveram que se afastar do trabalho para cuidar de seus filhos e 13% perderam o emprego.

Considerando a redução de sintomas, de medicamentos, de consultas em emergências e de internações e a melhora na qualidade de vida, o custo do tratamento com a imunoterapia específica tem excelente relação custo/benefício. Além disso, em doentes com história clínica de anafilaxia a veneno de himenópteros, a eficácia e os benefícios são quase absolutos.

Analisando os custos da imunoterapia específica, comparando a via subcutânea e sublingual, considerando um tratamento contínuo e nas doses recomendadas, a injetável tem custo inferior que a via sublingual. A relação custo e benefício é favorável a via injetável, entretanto, esse pressuposto deve ser ponderado quando se leva em consideração a idade, opção do paciente, disponibilidade e tempo de deslocamento e de espera para aplicação da injeção, tipo de atividade profissional, laboral ou hábitos do paciente.

A literatura internacional sugere que custo efetivo da imunoterapia é comparável com o tratamento farmacológico de pacientes com rinoconjuntivite alérgica e asma associado com sintomas de rinite alérgica. Estudos econômicos demonstram que o custo da imunoterapia é mais vantajosa que a farmacoterapia em pacientes com asma. Quanto a relação custo e eficácia entre a imunoterapia injetável e sublingual ainda não foi totalmente resolvida.

Na Europa, considerando prevalência da rinite alérgica, número de atendimentos em ambulatório e internação praticamente nulo, estima-se custo médio anual de tratamento em torno de 340 euros; e o custo anual na prevenção, tratamento e reabilitação de um asmático em torno de 915 euros por ano. Em Portugal estima-se que cerca de 5% do total de pacientes com rinite e/ou asma são submetidos a imunoterapia específica e o custo anual da imunoterapia específica injetável é cerca de 200 euros e a sublingual de 400 euros por paciente e por ano.

No Brasil ocorre cerca de 350.000 internações por asma, o que a torna a quarta causa de hospitalizações pelo SUS (2,3% do total), sendo a terceira causa entre crianças e adultos jovens. Dados de 2005 mostraram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% por causas respiratórias e a 2,6% de todas as internações do período. Os custos do SUS com internações por asma foram de R\$ 96 milhões de reais, o que correspondeu a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças. Segundo dados do Ministério da

Saúde a asma ainda causa a morte de 2,5 mil pessoas por ano no Brasil, em 2011 do total de 117.800 internações no Sistema Único de Saúde (SUS) em decorrência da asma, acometeram 77.100 crianças na faixa etária de 0 a 6 anos.

Não existe estatística quanto ao número de prescrições de imunoterapia específica no Brasil e nem quanto aos gastos dos pacientes com esse tipo de tratamento, uma vez que estes procedimentos são realizados em órgãos públicos e privados, com ou sem a utilização de plano de saúde; ou são diluídas pelo médico especialista dificultando ainda mais uma análise estatística.

NORMAS PARA PRÁTICA DA IMUNOTERAPIA PELO MÉDICO

Os procedimentos de diluição dos extratos alergênicos para imunoterapia específica estão de acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina, de número 1.794/2006, publicada no D.O.U. (Diário Oficial da União), no dia 11 de agosto de 2006, seção I, página 127, que diz:

Artigo 1. A utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos é procedimento integrante da prática médica, devendo o médico selecionar, fixar as concentrações dos alérgenos, prescrever e orientar as diluições adequadas a serem administradas aos pacientes para imunoterapia alérgeno-específica, baseado na intensidade e na importância clínica da sensibilização alérgica identificada, observados os padrões internacionalmente aceitos como de excelência técnica.

Artigo 2. Os procedimentos e requisitos técnicos referentes à diluição e à conservação de extratos alergênicos não estão sujeitos às normas previstas para as vacinas anti-infecciosas, devendo a imunoterapia subcutânea ser aplicada em locais apropriados, conforme o Anexo;

Artigo 3. A indicação, orientação, supervisão e interpretação de testes cutâneos com alérgenos, bem como a prescrição, o planejamento e a supervisão do esquema de aplicação da imunoterapia alérgeno-específica subcutânea ou sublingual, são atos privativos de médicos.

BIBLIOGRAFIAS CONSULTADAS

Arêde, C; Sampaio, G; Luís Miguel Borrego; L, Morais, M - Ultrarush specific's immunotherapy safety using modified extracts in pediatric age. Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (2): 91-102

Arroabarren, E; Tabar, AI; Echechipia, S; Cambra, K; Garcia, BE; Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 34 –41

Bousquet, J; Yssel, H – Immunotherapy in Asthma. Lung Biology in Health and Disease, Vol 136, Ed Marcel Dekker, New York, 1999

Bozek, A; Ignasiak, B; Filipowska, B; Jarzab, J - House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. Clinical & Experimental Allergy, 2012, 43:242-248.

Brown, T - Sublingual Immunotherapy May Be Useful for Asthma, Allergies. JAMA 2013; 309:1278-1288.

Burks, AW, Calderon, MA, Casale, T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson, H, Akdis, CA. - Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2013; 3:1288-1296

Calderon MA, Gerth van Wijk, R, Eichler, I, Matricardi, PM, Varga, EM, Kopp, MV, Eng, P, Niggemann, B, Nieto, A, Valovirta E, Eigenmann PA, Pajno G, Bufe A, Halken S, Beyer K, Wahn U. - Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23: 300–306

Castro, FFM, Galvao, C – Imunoterapia – Série Alergias, 1º Edição, Editora Manole, 2011.

Canonica, GW; Cox, L; Pawankar, R; et all. – Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>. World Allergy Organization Journal 2014, 7:6

Conselho Federal de Medicina - Resolução CFM nº 1.794/2006, Diário Oficial da União (DOU), 11 de agosto de 2006, Seção I, página 127.

Damasceno, E; Costa-Carvalho, BT; Solé., D; Wandalsen, GF - Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. Rev. bras. alerg. imunopatol. – 35: 234-240, 2012

Eberle P, Brueck H, Gall R, Hadler M, Sieber J, Karagiannis E. An observational, real-life safety study of a 5-grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2015: 25: 760–766.

Geraldine, M; Rosário Filho, NA; Castro, FFM; Seba, J; Rubini, NPM - Alérgenos recombinantes na prática da imunoterapia. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31: 92-97

Jutel M, Akdis CA. - Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2011; 66:725-732

Klimek, L; Uhlig, J; Osges, RM; Rettig, K; Pfaar, O - A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. Allergy 2014; 69: 1629–1638

Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A, Bernstein D, Murphy K, Wasserman S, Berman G, White M, Kaur A, Nolte H. Safety of sublingual

immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy* 2015; 70: 302–309.

Meglio P, Bartone, E, Plantamura, M, Arabito E, Giampetro P. – A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*, 2004; 59:980-7.

Nunes, C; Pedro, E; Santos, AS; Lopes, A; et all - Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2011; 19 (4): 199-213

O'Hehir, RE; Sandrini, A; Anderson, GP; Rollan, JM - Sublingual Allergen Immunotherapy: Immunological Mechanisms and Prospects for Refined Vaccine Preparation. *Current Medicinal Chemistry*, 2007, 14:2235-2244

Passalacqua, G; Baiardini, I; Senna, G; Canonica, GW - Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012, 43:22-28

Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Rueff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderon MA. - Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897–909.

Ring J, Gutermuth J. - 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 713-724.

Rosário Filho, NA; Rosário, CS – Imunoterapia sublingual em crianças alérgicas. *J. Paranaense Pediatria, Supl. Especial*, 2009, 10:42-43

Rodríguez, O; Labrada, A; Célio, R; Aboukhair, F; Meli, VR; Barata, HJ; Cruz Suárez, MA; Cruz Marmolejo, MA - Comparación de la potencia de extratos alergênicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *VacciMonitor* 2012; 21(1):25-29

Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro IL, Fernandes ALG. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Bio Res* 2007;40(7):943-8.

Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Johansen P, Kundig TM. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials. *Allergy* 2015; 70: 707–710.

Simoens S. The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review. *Allergy* 2012; 67: 1087–1105

Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F. - Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2012; 35: 203-233

Wang L, Yin LJ, Fadel R, Montagut A, Beaumont O, Devillier P - House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014; 69:1181–1188

Zaleska A, Eiwegger T, Soyer O, van de Veen W, Rhyner C, Soyka MB, Bekpen C, Demiroz D, Treis A, Sollner S, Palomares O, Kwok WW, Rose H, Senti G, Kündig TM, Ozoren N, Jutel M, Akdis CA, Cramer R, Akdis M. - Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine. *Allergy* 2014; 69: 1162–1170