

***IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA COM EXTRATOS  
ALERGÉNICOS POR VIA SUBCUTÂNEA NA DOENÇA  
RESPIRATÓRIA ALÉRGICA***

Artigo de Revisão

**Ferreira, S<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: saracaf1057@gmail.com

Coimbra, Portugal

Março de 2016

## ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
EPIDEMIOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA E ASMA.....	14
ALERGÉNIOS SENSIBILIZANTES.....	15
I.    Alergénios do Ambiente Exterior.....	15
II.   Alergénios Domésticos.....	18
RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS NA RINITE ALÉRGICA E ASMA.....	20
I.    Prevenção de doenças alérgicas.....	20
II.   Recomendações comuns na Rinite Alérgica e Asma.....	21
III.  Recomendações na Rinite Alérgica.....	22
IV.   Recomendações na Asma.....	25
ITE POR VIA SUBCUTÂNEA NA DOENÇA ALÉRGICA RESPIRATÓRIA.....	27
I.    Indicações.....	28
II.   Contraindicações.....	28
III.  Objetivos e Mecanismos de ação.....	29
IV.   Eficácia.....	33
V.    Seleção e composição de alergénios e armazenamento.....	34
VI.   Esquemas terapêuticos.....	36
VII.  Segurança, efeitos adversos e seu tratamento.....	40
VIII. Benefícios económicos.....	44

CONCLUSÃO.....	46
AGRADECIMENTOS.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

## RESUMO

A capacidade que o organismo possui de reconhecer antígenos e, conseqüentemente, desenvolver uma resposta imunitária adequada, conduz à indução de tolerância a essas proteínas inócuas e ao bom funcionamento orgânico. Quando esta resposta se encontra alterada desenvolvem reações de hipersensibilidade mediadas imunologicamente que estão na base de todas as doenças alérgicas.

As doenças alérgicas são um problema de saúde pública cuja prevalência continua a aumentar. Em Portugal as mais prevalentes são a Rinite Alérgica e a Asma.

Nestas, a exposição a alérgenos desencadeia reações inflamatórias com aumento de células inflamatórias (mastócitos, basófilos, eosinófilos) e de mediadores inflamatórios (IL-4, IL-5, IL-13, histamina, prostaglandinas, leucotrienos e outras quimiocinas e citocinas), ativação de linfócitos B produtores de IgE e ativação de linfócitos Th2, que prolongam a reação inflamatória.

O melhor tratamento é a total evicção de alérgenos, contudo não é viável em grande parte dos casos. Pode então recorrer-se à imunoterapia específica com extratos alérgicos (ITE), em indivíduos selecionados, sendo que esta pode alterar o curso natural da doença e melhorar a qualidade de vida.

Existem atualmente duas vias aprovadas para a administração de ITE: a via subcutânea e a via sublingual.

Os objetivos deste trabalho são rever a evidência existente sobre o tratamento de doenças alérgicas respiratórias como a Rinite Alérgica e Asma com ITE por via subcutânea (ITSC) em Portugal abordando os mecanismos de atuação, as diretrizes que devem ser seguidas para a aplicação do tratamento nomeadamente indicações, contraindicações, seleção de alérgenos, esquemas terapêuticos e segurança, e ainda a sua eficácia, efeitos adversos e benefícios económicos.

Como metodologia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed/Medline* e *b-on* de artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2015, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

A ITSC atua principalmente por dois mecanismos: desvio imunológico de predomínio de células Th2 para células Th1 e indução de células Treg, com resposta aos alérgenos similar à dos indivíduos não alérgicos. Consequentemente há diminuição da IgE libertada, diminuição da desgranulação de mastócitos e da resposta inflamatória.

Outros mecanismos possivelmente envolvidos são a elevação de anticorpos específicos IgG, principalmente IgG4, diminuição do número de células inflamatórias e de mediadores pró-inflamatórios e indução da apoptose de células Th2.

Clinicamente estes efeitos traduzem-se em aumento da qualidade de vida, diminuição dos sintomas e da necessidade de fármacos, prevenção de novas sensibilizações, prevenção da progressão da doença e possível prevenção da progressão para Asma em doentes com Rinite Alérgica não asmáticos.

A ITSC está indicada em doentes com Rinite Alérgica e Asma com demonstração de anticorpos específicos e concordância clínica para o alérgeno comprovada. Há três esquemas terapêuticos possíveis: clássico, cluster e rush.

É considerada segura quando realizada em local apropriado, sendo a maior parte das reações adversas locais e não incomodativas para os doentes. Contudo existe sempre o risco de reações graves como choque anafilático.

Atualmente já está comprovado que além da eficácia clínica, a ITSC tem, a longo prazo, um rácio custo-benefício favorável e superior ao tratamento sintomático.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alergia, Imunoterapia Subcutânea, Dessensibilização Imunológica, Asma, Rinite Alérgica, Hipersensibilização

## ABSTRACT

The organism's capacity to recognize antigens and, consequently, develop an adequate immunity response leads to the induction of immunologic tolerance to those innocuous proteins and to a good organic function. When this response is altered, people develop hypersensitivity reactions mediated by IgE, which are the base for all allergic diseases.

The allergic diseases are a public health problem and their prevalence continues to increase. In Portugal, Allergic Rhinitis and Asthma are the most prevalent.

In these, the exposition to allergens causes inflammatory reactions with an increase in inflammatory cells (mast cells, basophils, eosinophils) and inflammatory mediators (IL-4, IL-5, IL-13, histamine, prostaglandins, leukotrienes and other chemokines and cytokines), activation of B cells that produce IgE and activation of Th2 cells that prolong the inflammatory reaction.

The best treatment is the total eviction of allergens, although this is not viable in most cases. In selected individuals, we can then use allergen specific immunotherapy (IT), which can change the natural course of the disease and improve quality of life.

Nowadays, there are two approved routes of administration of IT: subcutaneous (SCIT) and sublingual.

This work's objectives are review the evidence about the treatment of allergic respiratory diseases such as Allergic Rhinitis and Asthma using subcutaneous IT in Portugal, revealing the mechanisms of action, the guidelines that should be followed to apply the treatment, including indications, counter indications, selection of allergens, therapeutic schemes and safety, and also the efficacy, adverse effects and economic benefits.

A bibliographical research based on the medical sources Pubmed/Medline and b-on was conducted, giving preference to articles in English, Portuguese and Spanish published between January of 2000 and November of 2015.

The SCIT acts mostly by two mechanisms: immunologic deviation from Th2 cells to Th1 cells and induction of Treg cells, causing a response to allergens similar to those of healthy individuals. Consequently there are a decrease in IgE liberation, in degranulation of mast cells and of the inflammatory response.

Other mechanisms possibly involved are the increase in specific IgG antibodies, mostly IgG4, the decrease of the number of inflammatory cells and pro-inflammatory mediators and the induction of Th2 cells apoptosis.

Clinically, these effects cause an increase in quality of life, a decrease in symptoms and pharmacologic treatment necessity, the prevention of new sensitizations, the prevention of the progression of the disease and the possible prevention of non-asthmatic patients with Allergic Rhinitis developing Asthma.

The SCIT is indicated in patients with Allergic Rhinitis and Asthma with a proven relation between specific antibodies to the allergen and clinical symptoms. There are three approved therapeutic schemes: classical, cluster and rush.

When done in the appropriate location, the SCIT is safe. Most of the adverse reactions are local and not bothering to patients. However, there is always a small risk of severe reactions such as anaphylactic shock.

In these days, besides its clinical efficacy, it is also proved that SCIT has, in long term, a satisfactory cost-benefice ratio and is superior to symptomatic treatment.

**KEYWORDS:** Allergy, Subcutaneous Immunotherapy, Immunologic Desensitization, Asthma, Allergic Rhinitis, Hypersensitivity

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABAC - Agonistas  $\beta_2$  de Ação Curta

ABAP – Agonistas  $\beta_2$  de Ação Prolongada

AINE – Anti-inflamatórios Não Esteroides

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ARLT – Antagonistas dos Recetores dos Leucotrienos

cc – centímetros cúbicos

CCL – Ligando de Quimiocina

CEI – Corticosteroides intranasais

CEO – Corticosteroides orais

DC – Célula Dendrítica

FEV<sub>1</sub> – Volume Expiratório Forçado em 1 Segundo

GINA – Global Initiative for Asthma

IFN – Interferão

IgA – Imunoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

ISAAC – Estudo Internacional sobre a Asma e Alergias em Crianças

ITE – Imunoterapia específica com extratos alérgicos

ITSC – Imunoterapia específica com extratos alérgicos por via subcutânea

kg – quilogramas

L - Litros



mg – miligramas

mmHG – milímetros de Mercúrio

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Pressão Arterial Sistólica

SCF – Fator de Células Stem

SPAIC – Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

TCR – Recetor de Células T

Th – T helper

TGF – Fator de Crescimento Tumoral

TNF – Fator de Necrose Tumoral

Treg – Células Reguladoras T

## INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas traduzem-se por reações imunológicas aberrantes, em indivíduos suscetíveis, face à exposição a antigénios, ou seja, proteínas habitualmente inócuas do meio ambiente. Esta reação induz uma variedade de sintomas que incluem rinite, conjuntivite, asma, dermatites, alergias alimentares ou mesmo choque anafilático. Estas reações ocorrem devido à incapacidade de se desenvolver uma resposta imunitária normal e consequente tolerância aos alérgenos.

As alergias são um problema de saúde pública, afetando mais de 150 milhões de pessoas em toda a Europa. Atualmente a sua prevalência na Europa é de 33% e estima-se que, dentro de 10 anos, seja superior a 50% (1).

Em Portugal a doença alérgica mais comum, e cuja prevalência continua a aumentar, é a Rinite Alérgica, afetando cerca de 30% da população (2), seguida da Asma, com uma prevalência de 11% (3).

Na doença alérgica, a exposição a alérgenos origina reações inflamatórias caracterizadas principalmente por ativação dependente de IgE de mastócitos das mucosas e aumento do número de linfócitos CD4+ T helper 2 (Th2) ativados, que promovem a infiltração por eosinófilos (4,5).

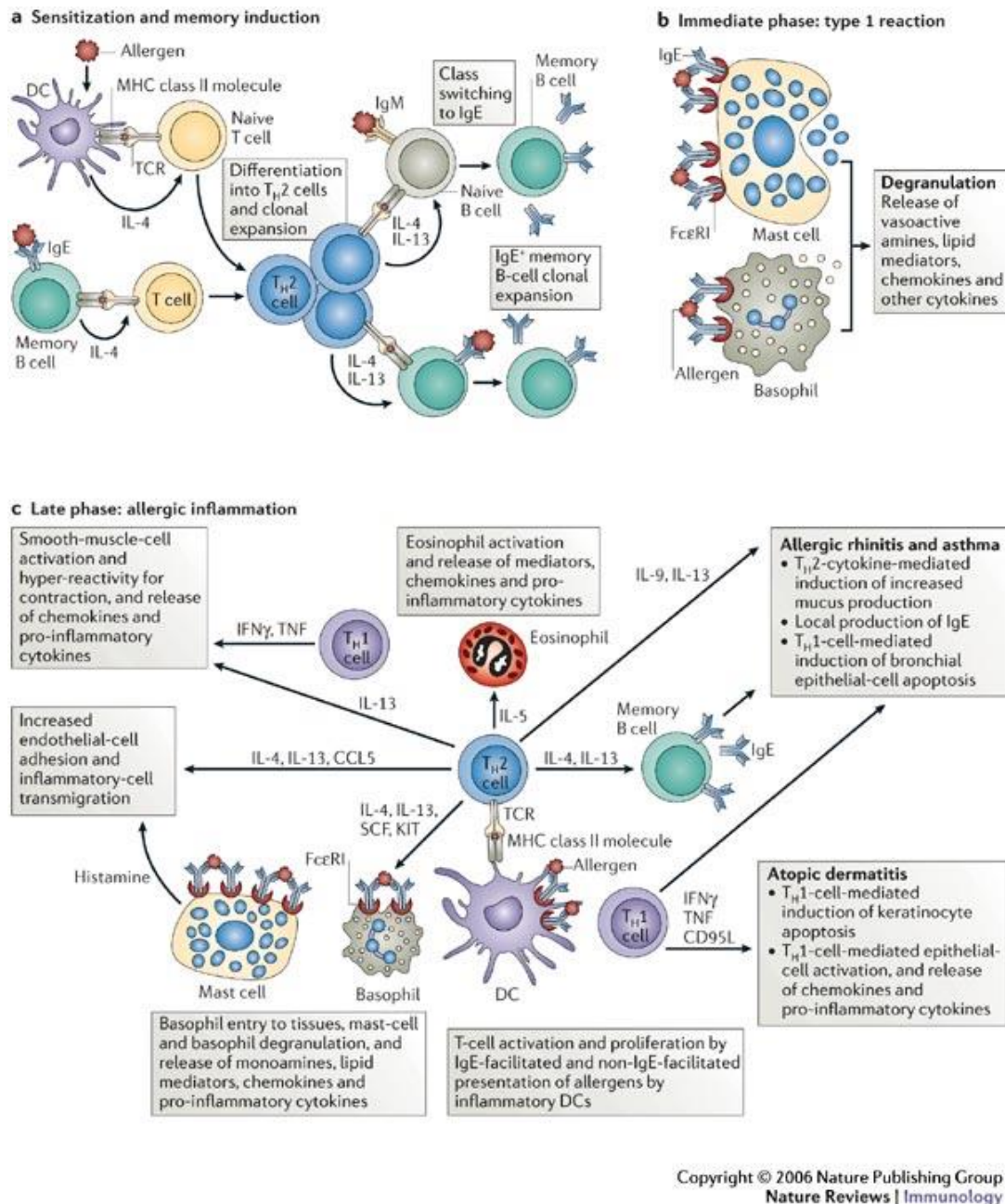
Esta reação inicia-se com a sensibilização aos alérgenos: estes ligam-se a Células Apresentadoras de Antígenos (APC) que os processam e expressam, provocando a polarização de linfócitos Th2 específicos (6), resultando na produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4) e 13 (IL-13), responsáveis pela produção de IgE pelos linfócitos B (6), e a IL-5, responsável pela atração e ativação de eosinófilos (Figura 1) (4). Os anticorpos IgE específicos ligam-se a recetores de alta afinidade (FcεRI) de basófilos circulantes e mastócitos das mucosas e pele, sensibilizando-as para esses alérgenos (6). Esta primeira fase é silenciosa, ou seja, assintomática. No caso de exposição contínua ou reexposição

ao alergénio surge uma resposta bifásica, inicialmente imediata e mais exsudativa com desgranulação de mastócitos e basófilos e consequente libertação de aminas vasoativas (principalmente histamina), mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos), quimioquinas e outras citocinas (Figura 1) (6). Seguidamente há uma fase mais tardia da reação de hipersensibilidade, principalmente mediada e despoletada por linfócitos Th2 que prolongam a reação inflamatória através da libertação de vários mediadores que provocam a ativação de eosinófilos, de células B de memória e consequente libertação de IgE, hiper-reatividade do músculo liso e libertação de fatores pró-inflamatórios (Figura 1) (6). Além deste aumento de fatores pró-inflamatórios os doentes com patologia alérgica podem ainda ter um défice de células reguladoras T (Treg), células responsáveis pela inibição da ativação e diferenciação de linfócitos CD4+ naïve (7), o que favorece ainda mais a diferenciação e ativação de linfócitos Th2 (4).

Atualmente o tratamento das doenças alérgicas respiratórias é essencialmente sintomático e preventivo, usando fármacos que interfiram na cascata inflamatória que ocorre na reação alérgica, na tentativa de modificar a evolução da doença e diminuir os sintomas, e usando uma abordagem degrau a degrau baseada na severidade e frequência dos sintomas (8–11).

O único tratamento etiológico potencialmente eficaz a alterar o curso natural da doença é a imunoterapia específica com extratos alérgicos (ITE), que se baseia na administração gradual de doses crescentes de alergénio, modificando a resposta inflamatória ao mesmo, com o objetivo de induzir um estado de tolerância imunológica (12). Quando bem-sucedido resulta num aumento da concentração de alergénio necessária para induzir reações de hipersensibilidade imediatas ou tardias e numa diminuição das respostas a estímulos não específicos (12). Está comprovado que a ITE melhora a qualidade de vida dos doentes em três

domínios principais: melhoria sintomática, redução da necessidade de utilização de medicação e indução de remissão clínica (12).



**Figura 1 - Mecanismos da reação alérgica**

a) Sensibilização: Sensibilização a alérgenos e desenvolvimento de linfócitos B específicos e linfócitos T de memória. Diferenciação e expansão clonal de linfócitos Th2 específicos que produzem citocinas (IL-4 e IL-13) que provocam a expansão clonal de linfócitos B IgE<sup>+</sup>.

b) Fase imediata (reação tipo 1): Ativação da desgranulação de mastócitos e basófilos e consequente libertação de mediadores pró-inflamatórios.

c) Fase tardia (inflamação alérgica): Após a migração para o local de exposição de linfócitos T específicos devido a citocinas e quimiocinas, estes são reativados e há expansão clonal. A apresentação local de alérgenos pelas Células Apresentadoras de Antígenos (neste caso DCs) aumenta a activação dos linfócitos Th2.

IFN  $\gamma$  – interferon  $\gamma$ ; TNF – fator de necrose tumoral; SCF- fator de células-stem; TCR- recetor de células T; CCL- Ligando de quimiocinas; DCs- Células Dendríticas

Adaptado de Larché M, et al. (6)

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed/Medline* e *b-on* de artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Novembro de 2015, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Foram utilizados os termos MeSH “Subcutaneous Injections”, “Immunologic Desensitization”, “Respiratory Hypersensitivity”, “Allergens”, “Pollen”, “Asthma”, “Allergic Rhinitis”, “Hypersensitivity”, “methods”, “therapeutic use”, “therapy”, “immunology” e “physiopathology”.

Foram ainda consultadas páginas web de organizações e grupos de estudos nacionais e internacionais de referência, como a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) e Global Initiative for Asthma (GINA).

## EPIDEMIOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA E ASMA

Dados nacionais, relativos ao ano de 2007, revelaram que a prevalência de Rinite Alérgica atual, segundo a definição da ISAAC, em idade pré-escolar (dos 3 aos 5 anos) é de 43,4%, dos quais cerca de 25% é classificada como moderada a severa de acordo com a classificação do grupo de trabalho Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) (2). Esta prevalência é superior relativamente à de crianças com idades dos 6 a 7 anos (23,4%) e dos 13 aos 14 anos (26,5%) (13). Relativamente a faixas etárias mais altas, os dados são semelhantes entre si: entre os 16 e os 25 anos a prevalência é de 25,6% e entre os 25 e os 64 anos é de 26,2% (14). A prevalência de Rinite atual na população idosa (> 65 anos) é de 29,8% (15).

A prevalência real de Asma é difícil de calcular uma vez que, em termos epidemiológicos, é mais difícil definir e diagnosticar essa patologia (16). Por este motivo os dados epidemiológicos atuais têm uma variabilidade significativa (3,16,17). Apesar disto é possível estimar a prevalência por grupos etários com base nos estudos já realizados.

O estudo ISAAC, relativo a dados em 2002, estimou a prevalência de Asma em crianças em Portugal com base em quatro cidades. Entre os 6-7 anos, a prevalência foi de 13% e entre os 13-14 anos foi de 12% (3).

Em 2011 foi realizado um estudo urbano, na cidade de Matosinhos, tendo sido depois a prevalência estandardizada para a população nacional. De acordo com este estudo a prevalência da Asma em crianças até aos 7 anos foi estimada em 8,6%, dos 8-19 anos 13,1%, dos 20-64 anos em 12,3% e acima dos 65 anos em 6,3% (16).

A prevalência em idosos no estudo previamente referido era inferior à de dois outros estudos previamente realizados em 2008 que haviam concluído que a prevalência seria 10,9% (15,18). Em 2011 foi realizado um estudo epidemiológico nacional, o Inquérito Nacional sobre Asma, que concluiu que a prevalência em idosos era cerca de 8% (3).

Frequentemente, a Rinite Alérgica e a Asma coexistem, sendo este conceito atualmente designado por “Doença das vias aéreas unidas” (United airways disease) (19,20). Inúmeros estudos epidemiológicos sugeriram que existe uma elevada prevalência de doentes asmáticos com Rinite e também que a presença de Rinite, alérgica ou não alérgica, aumenta o risco de, futuramente, vir a desenvolver Asma (20).

## **ALERGÉNIOS SENSIBILIZANTES**

De acordo com a OMS os alergénios são definidos como antígenos que desencadeiam reações alérgicas.

Existem inúmeros alergénios conhecidos sendo estes frequentemente agrupados consoante o local em que existem como: Alergénios do Ambiente Exterior (outdoor) ou Alergénios Domésticos (indoor).

As doenças respiratórias alérgicas, Asma e Rinite, são geralmente causadas por alergénios inaláveis, também chamados aeroalergénios.

### **I. Alergénios do Ambiente Exterior**

Os pólenes e os fungos são os aeroalergénios mais importantes do ambiente exterior que induzem sintomas alérgicos.

A sua agressividade é determinada pelas condições atmosféricas: períodos de chuva diminuem acentuadamente o número e concentração no ar, ao contrário do vento, temperaturas elevadas e tempo seco, que são condições favoráveis a aumento do número e concentração no ar e, conseqüentemente, maior gravidade dos sintomas (21).

- **Pólenes**

A concentração polínica no ar atmosférico depende do ciclo de polinização específico de cada espécie e das condições atmosféricas e geográficas.

Em Portugal é efetuada a quantificação da sua concentração durante todo o ano (22). O período de incidência máxima é de Março a Julho e os níveis são mais baixos nos meses de Outubro e Novembro.(22)

O pólen da família das *Poaceae* (gramíneas) é uma das principais fontes de aeroalergénios em todo o mundo, sendo a principal causa de polinose em Portugal (23). O pólen de árvore mais representativo é o da oliveira, da família *Oleaceae*.

Os pólenes mais representativos em Portugal, a sua distribuição e o seu período de polinização estão sumariados na Tabela 1, de acordo com a Rede Portuguesa de Aerobiologia (24).

<b>Pólen</b>	<b>Distribuição</b>	<b>Período de polinização</b>
<b><i>Poaceae</i> (gramíneas)</b>	Todo o país	Todo o ano Frequência máxima: Janeiro – Julho (florescem de Março – Julho)
<b><i>Urticaceae</i> (parietária, urtiga)</b>	Muros, paredes e áreas urbanas antigas, ruínas e outros locais nitrificados	Todo o ano Frequência máxima Parietária: Abril e Maio Frequência máxima Urtiga: Inverno e Primavera
<b><i>Compositae</i> (artemísia)</b>	Interior do país	Todo o ano Frequência máxima: Maio e Junho (Sul); Julho (Norte)



<b><i>Plantaginacea</i></b> <b>(tanchagem/plantago)</b>	Áreas onde predominam gramíneas	Primavera Frequência máxima: Abril e Maio
<b><i>Chenopodiaceae</i></b> <b>(quenopódio/pé-de-ganso)</b>	Áreas rurais e interior do país	Abril – Setembro
<b><i>Polygonaceae</i> (labaça/ rumex)</b>	Áreas rurais	Fevereiro – Junho
<b><i>Oleaceae</i> (oliveira, freixo, ligustro)</b>	Todo o país	Maio – Julho
<b><i>Pinaceae</i> (pinheiro)</b>	Todo o país	Todo o ano Frequência máxima: Março – Maio
<b><i>Platanaceae</i> (plátano)</b>	Áreas urbanas	Março e Abril
<b><i>Betulaceae</i> (bétula/ vidoeiro, amieiro (Alnus))</b>	Áreas urbanas	Bétula: Abril e Maio Amieiro: Janeiro-Março
<b><i>Cupressaceae</i></b> <b>(cipreste/junípero)</b>	Todo o país	Finais de Dezembro – Março
<b><i>Fagaceae</i> (carvalho, sobreiro, castanheiro)</b>	Todo o país	Carvalho: Março – Julho Castanheiro: Maio – Agosto
<b><i>Leguminosae</i> (acácia)</b>	Todo o país, particularmente em áreas rurais	Fevereiro – Maio
<b><i>Salicaceae</i> (salgueiro)</b>	Todo o país	Dezembro – Março

<b><i>Myrtaceae</i> (eucalipto)</b>	Todo o país	Novembro – Junho Frequência máxima: Maio e Junho
<b><i>Palmae</i> (palmeira)</b>	Todo o país, particularmente no Algarve	Abril – Setembro
<b><i>Umbelliferae</i> (funcho, cenoura, coentros, salsa)</b>	Todo o país	Julho – Outubro

Tabela 1 - Distribuição e período de polinização dos pólenes mais representativos em Portugal  
Informação retirada de Rede Portuguesa de Aerobiologia (21) – Dicionário do pólen a 29-11-2015

- **Fungos**

A sensibilização a fungos é significativamente menor relativamente aos pólenes.

A sua agressividade é determinada pela dimensão dos seus esporos e pela sua concentração, que depende das condições atmosféricas, havendo variação das concentrações ao longo do ano (25).

Em Portugal os 10 tipos de esporos fúngicos mais frequentes são, por ordem decrescente, *Cladosporium herbarum* (50,8%), *Cladosporium cladosporioides* (11,2%), *Ascosporos* (5,9%), *Coprinus* (5,2%), *Agaricus* (4,0%), *Alternaria* (3,3%), *Leptosphaeria* (2,7%), *Arthrinium* (2,2%), *Uredosporo* (2,1%) e *Botrytis* (2,0%) (25).

## II. Alergénios Domésticos

O pó doméstico, mistura heterogénea de derivados animais, vegetais, bacterianos, fúngicos, entre outros, é a principal fonte de alergénios domésticos.

Os alergénios mais relevantes são:

- **Ácaros**

Os ácaros domésticos (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) são os alérgenos que mais frequentemente induzem patologia alérgica.

São artrópodes que necessitam de humidade e temperaturas relativamente elevadas para sobreviverem e o seu alimento preferencial são produtos orgânicos, incluindo partículas resultantes da descamação humana e fungos. Por este motivo é nos locais onde existe maior concentrações de detritos humanos que existem em maior número, nomeadamente: colchões, almofadas, alcatifas, carpetes e cortinas espessas.

Estão presentes todo o ano, sendo na Primavera e Outono, devido às condições atmosféricas ideais e ciclo de reprodução biológica, que atingem concentrações mais elevadas.

Existem ainda outro grupo, os ácaros de armazenamento (*Lepidoglyphus destructor*, *Glyciphagus domesticus* e *Blomia tropicalis* na Madeira e Açores), que se estabelecem preferencialmente em colchões, despensas, sótãos e arrecadações onde estão armazenados durante períodos prolongados produtos vegetais.

- **Animais domésticos**

Os animais são fontes de alérgenos principalmente devido ao seu pelo, detritos de pele, urina e saliva. Os que mais frequentemente são indutores de alergia são os gatos, cães, coelhos, hamsters e aves ornamentais.

- **Fungos**

Estão presentes em todas as habitações e necessitam de condições de humidade e temperatura semelhantes às dos ácaros.

Além das espécies já referidas anteriormente, a amplificação de fungos do grupo deuteromicetos, como as espécies *Cladosporium*, *Penicillium* e principalmente *Aspergillus*,

ocorre frequentemente em ambientes domésticos, especialmente quando há níveis elevados de umidade (26).

- **Baratas**

São alergénios muito potentes e a sua presença é predominante em habitações com higiene deficitária e despensas, embora não sejam exclusivos desses locais.

- **Outros**

Coexistem ainda outros alergénios como fragmentos e fibras vegetais, pólenes e outros que de forma acidental ou persistente podem surgir em concentração significativa no interior das habitações.

## **RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS NA RINITE ALÉRGICA E ASMA**

### **I. Prevenção de doenças alérgicas**

De acordo com os grupos de trabalho internacionais Global Initiative for Asthma (GINA) e ARIA, as medidas de prevenção de doenças alérgicas, incluindo Asma e Rinite Alérgica, são:

- ◆ Alimentação exclusivamente com leite materno pelo menos nos primeiros 3 meses de vida para todos os lactentes, independentemente da existência ou não de história familiar de atopia, caso não existam motivos que sugiram que este tipo de alimentação seja prejudicial (p.e. galactosemia clássica, tuberculose ativa não tratada ou infeção por vírus da imunodeficiência humana na mãe, uso de agentes antimetabólicos ou quimioterapêuticos ou isótopos radioativos pela mãe com propósitos diagnósticos ou terapêuticos até que estes não estejam presentes no leite e infeção viral ou bacteriana na mama) (9,10);

- ◆ Não se recomenda que seja feita uma dieta com evicção de antigénios por parte de mulheres grávidas ou a amamentarem (9);
- ◆ Evicção total de fumo de tabaco (fumadores passivos) por parte de mulheres grávidas e crianças (9,10);
- ◆ Intervenções multifacetadas para reduzir a exposição precoce a grandes quantidades de pó doméstico em lactentes e crianças com idade pré-escolar com risco elevado de atopia (9,10,27);
- ◆ Não se recomenda que seja feita qualquer evicção especial da exposição a animais domésticos em lactentes e crianças com idade pré-escolar (9,10);
- ◆ Medidas específicas preventivas para eliminar ou reduzir a exposição a alergénios em indivíduos expostos a agentes ocupacionais (9–11).

## **II. Recomendações comuns na Rinite Alérgica e Asma**

- ◆ Em doentes com Rinite Alérgica ou Asma sensível a alergénios do pé doméstico não se recomenda o uso de métodos químicos ou físicos com o objetivo de redução da exposição a esses alergénios, exceto em casos de investigação clínica formal (9–11);
- ◆ Recomenda-se o uso de programas multifacetados de controlo ambiental em casas localizadas em cidades para reduzir os sintomas de asma em crianças (9);
- ◆ Recomenda-se a evicção da exposição a alergénios fúngicos domésticos em doentes alérgicos a esses alergénios (9);
- ◆ Recomenda-se a evicção à exposição a alergénios de animais domésticos em doentes alérgicos a esses seres vivos (9);
- ◆ Recomenda-se a imediata e total evicção da exposição a alergénios ocupacionais em doentes com asma ocupacional (9–11). Se a evicção não for possível devem-se

adotar estratégias específicas para minimização da exposição a esses alérgenos (9–11).

### **III. Recomendações na Rinite Alérgica**

Quando as medidas referidas anteriormente não são suficientes para tratar os sintomas de Rinite alérgica deve-se iniciar tratamento farmacológico, sendo que este deve ser realizado utilizando uma abordagem degrau a degrau, baseada na classificação dos sintomas (grau de severidade dos sintomas, leve, moderado ou severo, e na persistência ou não dos sintomas) (8). A abordagem está esquematizada no Gráfico 1. Se necessário podem-se utilizar associações de fármacos (9).

Além de utilizar esta abordagem deve-se também ter em consideração as características de cada doente para definir qual a melhor terapêutica. Para tal é fundamental conhecer quais, caso existam, as contraindicações e indicações específicas dos diferentes fármacos:

#### **◆ Antihistamínico-H1 por via oral**

- Preferencialmente de nova geração (9).
- Não recomendados em: crianças com dermatite atópica e/ou história familiar de alergia ou asma para prevenção da sibilância ou asma (9);

#### **◆ ARLT por via oral**

- Não recomendados em: adultos com rinite alérgica persistente (9).

#### **◆ Antihistamínico-H1 por via intranasal**

- Não recomendados em: doentes com rinite alérgica persistente/perene (9);

#### **◆ Corticosteroides sistémicos**

- Preferencialmente por via oral, não devendo a via intramuscular ser utilizada (9).
- Devem ser utilizados por curtos períodos de tempo (9).

- Usados em: doentes com rinite alérgica e sintomas nasais e/ou oculares moderados a severos que não são controlados com outros tratamentos (9);
- Não recomendados em: crianças, mulheres grávidas e doentes com contraindicações conhecidas (9);

◆ **Descongestionantes por via intranasal**

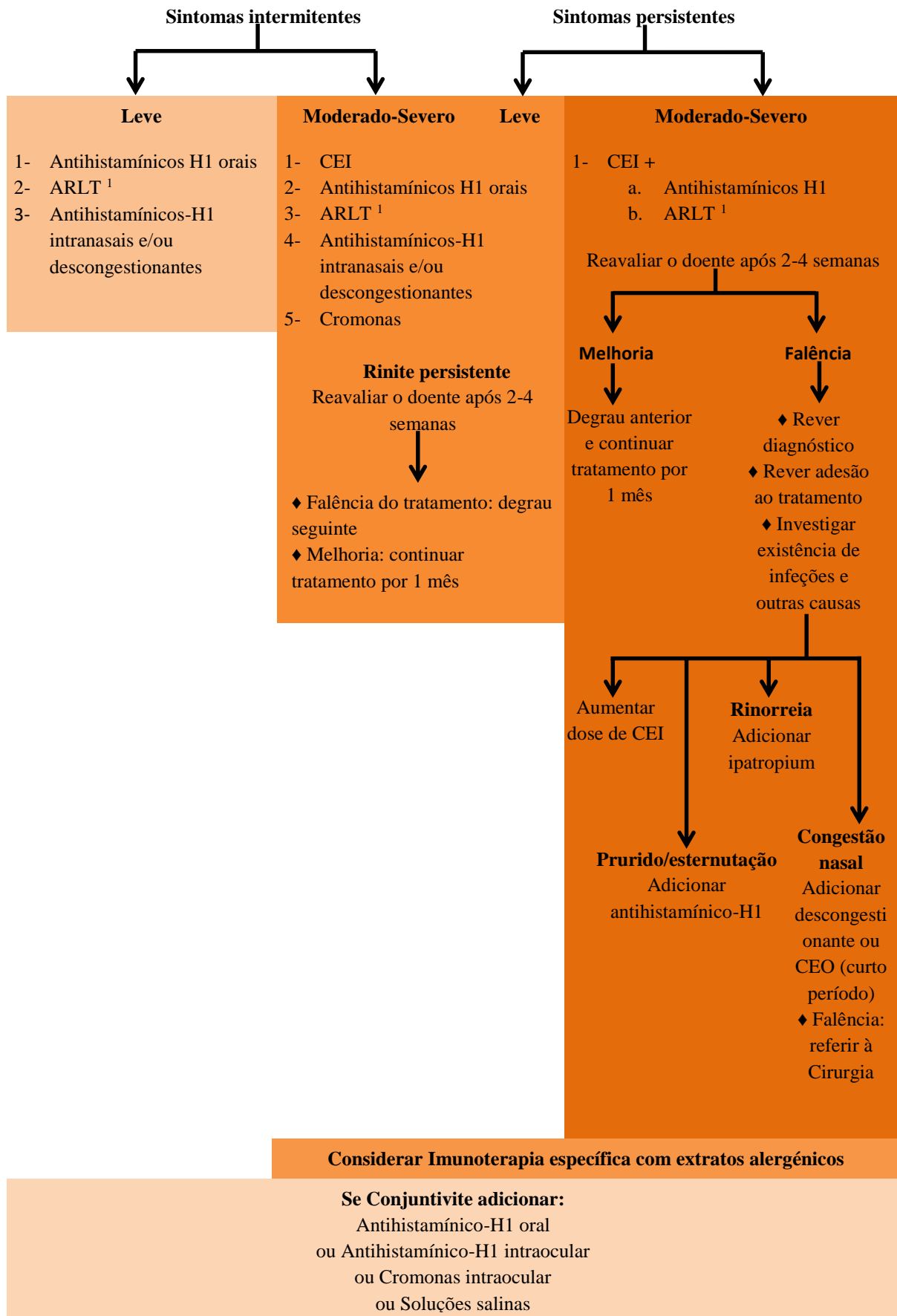
- Devem ser utilizados por períodos muito curtos (no máximo durante 5 dias) (9).
- Não recomendados em: crianças com idade pré-escolar (9);

◆ **Antihistamínicos-H1 por via intraocular**

- Geralmente são usados como segunda linha relativamente aos cromonas intraoculares (1ª linha) (9).

◆ **Imunoterapia específica com extratos alérgicos (ITE)**

- Pode ser realizada por via subcutânea (ITSC) ou por via sublingual (9).
- Esta terapêutica está fortemente recomendada em crianças com rinite alérgica uma vez que existe elevada probabilidade de redução dos sintomas da rinite alérgica e prevenção potencial do desenvolvimento de asma (9).



**Gráfico 1 – Abordagem terapêutica degrau a degrau usada na Rinite Alérgica (8,9)**

ARLT: antagonistas dos recetores dos leucotrienos; CEI: corticosteróides intranasais; CEO: corticosteróides orais

<sup>1</sup>Especialmente se doentes com Asma

Adaptado de *Management of allergic rhinitis and its impact on asthma – Pocket guide 2008(8)*



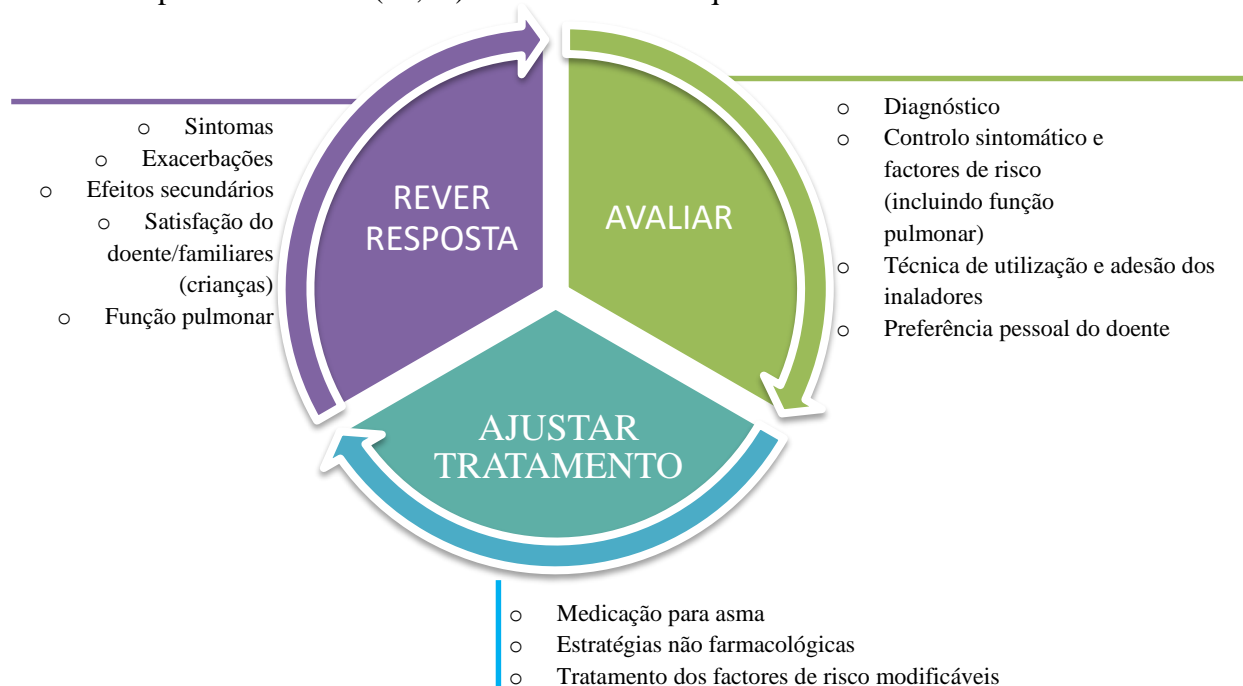
#### IV. Recomendações na Asma

Os objetivos do tratamento são ter um bom controlo sintomático e reduzir o risco futuro de exacerbações, danos das vias aéreas e efeitos secundários da medicação (10,11).

O tratamento inclui fármacos (todos os doentes deverão ter medicação para alívio sintomático e poderão também necessitar, ou não, de medicação de controlo), tratamento dos factores de risco modificáveis e terapias e estratégias não farmacológicas que consistem por exemplo, além das referidas anteriormente nos pontos A e B, em cessação tabágica, realização de exercício físico, técnicas respiratórias e, possivelmente, ITE em doentes sensibilizados (10,11).

A ITE em doentes sensibilizados é eficaz a reduzir significativamente os sintomas de Asma e a quantidade e dose de fármacos necessários para o seu controlo (28–30), devendo por isso ser considerada como terapêutica possível. Assim sendo deve-se avaliar os potenciais benefícios em contraste com o risco de efeitos secundários adversos, a inconveniência e os custos desta terapia prolongada e decidir caso a caso se deverá realizar-se ou não (10).

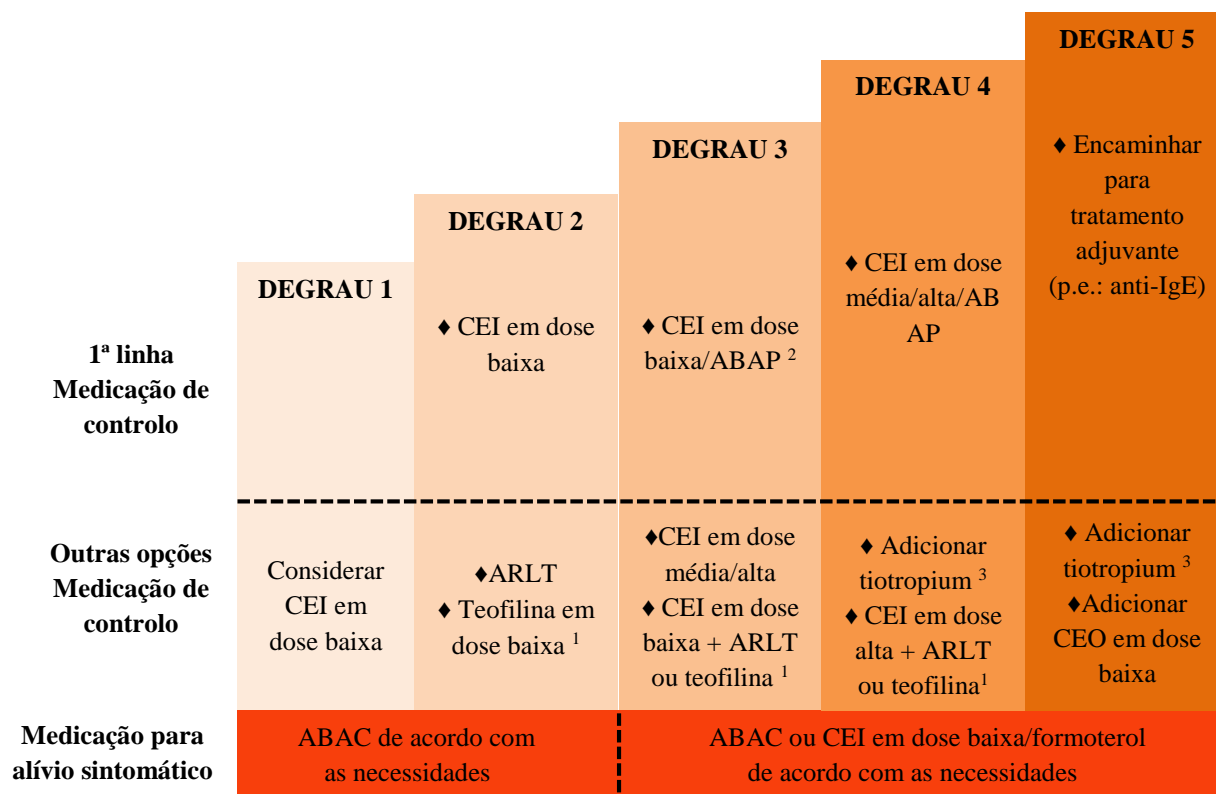
O tratamento da asma deverá ser ajustado num ciclo contínuo para avaliar, ajustar e rever a resposta ao mesmo (10,11). Esse ciclo está esquematizado no Gráfico 2.



**Gráfico 2 – Ciclo contínuo para o tratamento da asma (10,11)**  
Adaptado de *Pocket guide for asthma management and prevention 2015*(11)

A abordagem correta é realizada degrau a degrau, e difere para crianças com idade superior a 5 anos e adultos, esquematizada no Gráfico 3, e para crianças com idade inferior e igual a 5 anos, esquematizada no Gráfico 4.

De uma forma geral dever-se-á considerar subir o degrau terapêutico caso os doentes se apresentem com sintomas não controlados, exacerbações ou riscos após reavaliação e confirmação do diagnóstico e confirmação de boa adesão terapêutica, incluindo técnica correta de uso de inaladores (10,11). Dever-se-á descer o degrau terapêutico quando os sintomas estão controlados por pelo menos 3 meses e existe risco baixo para exacerbações, embora não esteja recomendado a cessação total do uso de corticosteroides por via intranasal (10,11).



**Gráfico 3 – Abordagem terapêutica degrau a degrau usada na Asma em crianças com > 5 anos e adultos (10,11)**

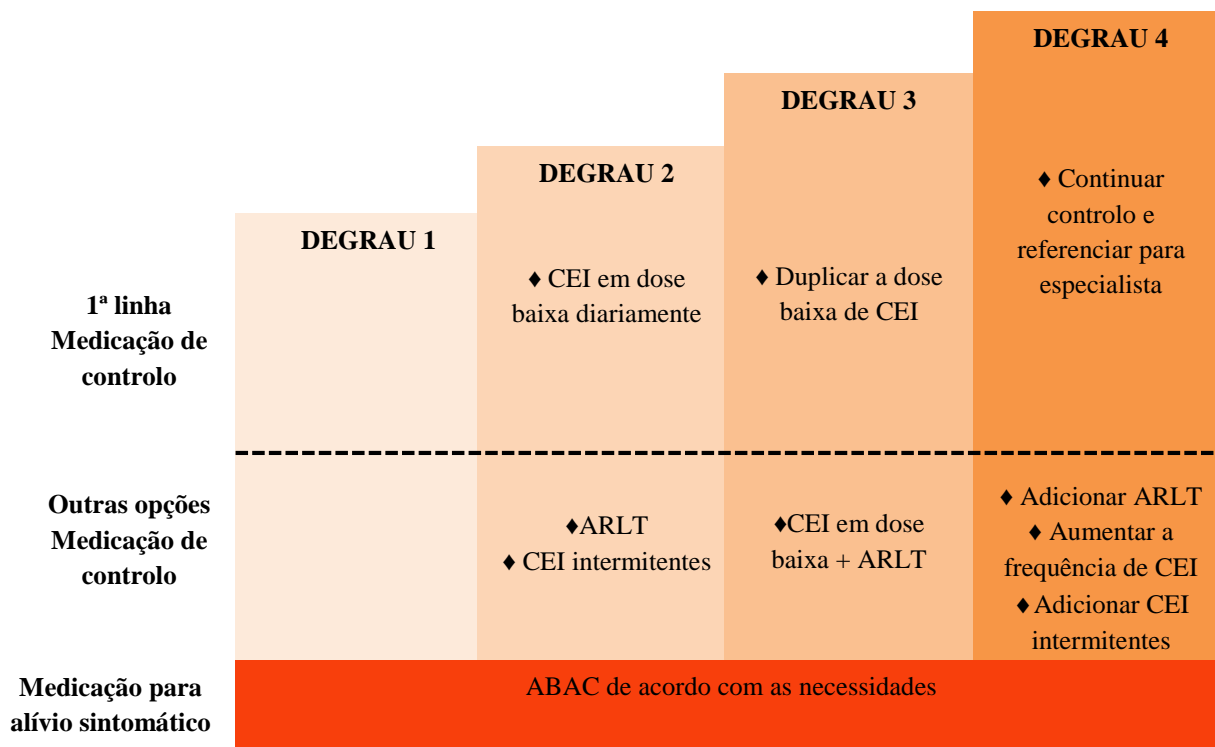
CEI: corticosteróides intranasais; ABAC: agonistas beta<sub>2</sub> de ação curta; ARLT: antagonistas dos receptores dos leucotrienos; ABAP: agonistas beta<sub>2</sub> de ação prolongada; CEO: corticosteróides orais

<sup>1</sup> A teofilina não está recomendada para crianças entre os 6 e os 11 anos

<sup>2</sup> Para crianças dos 6 aos 11 anos o tratamento recomendado no Degrau 3 são CEI em dose média

<sup>3</sup> Tiotropium não está recomendado para crianças <18 anos

Adaptado de *Pocket guide for asthma management and prevention 2015*(11)



**Gráfico 4 – Abordagem terapêutica degrau a degrau usada na Asma em crianças com  $\leq 5$  anos (10)**  
 CEI: corticosteróides intranasais; ABAC: agonistas beta<sub>2</sub> de ação curta; ARLT: antagonistas dos receptores dos leucotrienos  
 Adaptado de *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update)*(10)

## ITE POR VIA SUBCUTÂNEA NA DOENÇA ALÉRGICA RESPIRATÓRIA

A ITE para tratamento de doenças alérgicas foi realizada pela primeira vez em 1911 por Leonard Noon, utilizando extratos de gramíneas (31), tendo sido desenvolvida e melhorada significativamente desde então (32).

Embora seja, atualmente, o único tratamento que pode alterar comprovadamente o curso natural da doença e já ser usada em todo o mundo, estima-se que o seja em apenas cerca de 10% dos doentes com Rinite Alérgica ou Asma (32). Esta subutilização acontece principalmente por falta de acordo quanto à eficácia documentada, dados insuficientes relativamente ao seu custo-benefício, diferente proporção e nível educacional dos médicos responsáveis por tratar patologias alérgicas, falta de conhecimento da ITE na população em geral, dispersa disponibilidade de produtos para aplicação e seleção variável de potenciais doentes responsivos à terapêutica (32).

Existem duas vias de administração aprovadas: subcutânea e sublingual, mais recente. A escolha da via de administração depende do alergénio usado, da aprovação e acessibilidade no país realizado, do custo, das características do doente e da preferência do médico que prescreve o tratamento (33). Ambas reduzem o score sintomático e o uso de medicação, melhoram a qualidade de vida e induzem alterações favoráveis na resposta ao alergénio (33).

Neste trabalho será abordada apenas a ITE por via subcutânea (ITSC).

## **I. Indicações da ITSC**

- ◆ Doentes com Rinite Alérgica e Asma com demonstração de anticorpos IgE específicos e concordância clínica para o alergénio (12); Os testes cutâneos são o principal instrumento de diagnóstico para determinar se o doente tem anticorpos IgE específicos;
- ◆ Crianças com Rinite Alérgica (tem potencial demonstrado na prevenção do desenvolvimento de asma) (9);
- ◆ Doentes com mau controlo sintomático, após medidas farmacológicas e de evicção de alergénios instaladas (34);
- ◆ Doentes com Rinite Alérgica e Asma coexistente (34);
- ◆ Doentes com efeitos secundários a medicação sintomática (34);
- ◆ Doentes que desejem evitar o uso prolongado de fármacos (34).

## **II. Contraindicações da ITSC**

Estas contraindicações são relativas (12,34):

- ◆ Doente com asma mal controlada com farmacoterapêutica ( $FEV_1 < 70\%$ ) (12,34);
- ◆ Uso concomitante de  $\beta$ -bloqueantes (34);

- ◆ Doença cardiovascular significativa – angina instável, enfarte do miocárdio recente, arritmia grave, hipertensão arterial não controlada (12,34);

### III. Objetivos e Mecanismos de ação da ITSC

Os principais objetivos da ITSC são induzir tolerância ao alérgeno através da diminuição da produção de IgE, diminuição da desgranulação de mastócitos e diminuição da resposta inflamatória.

Em indivíduos não alérgicos, o contacto com alérgenos pode não provocar qualquer resposta aos mesmos ou desencadear a ativação de tolerância periférica através das células Treg, células habitualmente CD25<sup>+</sup>, que suprimem a resposta inflamatória através da produção de IL-10 e TGF- $\beta$  (35). A IL-10 afeta diretamente as funções das APC (35) e diminui a resposta inflamatória por inibir a expressão de várias moléculas pró-inflamatórias, afetar diretamente a ativação de células T através do bloqueio da sinalização co-estimulatórias via CD28, inibir a produção de IgE específica e total e aumentar a produção de IgG4 específicas (35–37). A TGF- $\beta$  inibe a diferenciação de células T naíve em células efetoras e bloqueia a diferenciação de células Th1 em Th2 através da inibição da expressão dos fatores de transcrição T-BET e GATA-3, respetivamente (38). Também induz a expressão de IL-10 pelas células T, aumenta a produção de IgA e também pode converter células T naíve CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> em células Treg através da indução de FOXP3, um fator de transcrição característico desse tipo de célula (36,38). Assim a IL-10 e a TGF- $\beta$  colaboram de forma a diminuir a resposta inflamatória.

Doentes com patologias alérgicas têm um défice da função das células Treg (7,36).

A ITSC utiliza níveis de alérgenos muito altos, correspondendo a aproximadamente cerca de 100 vezes o máximo estimado num ano de contato natural. Aliado à diferente via em que entra no organismo, provoca um efeito profundo no sistema imunológico, que responde induzindo tolerância ao alérgeno (31).

As alterações imunológicas associadas com a ITSC são: diminuição no recrutamento de células inflamatórias pela mucosa, redução da reatividade dos basófilos aos alérgenos, reduções moderadas da IgE, desvio imunológico de resposta Th2 para predomínio de resposta Th1 aos alérgenos, indução de células Treg produtoras de IL-10 e aumento dos anticorpos IgG específicos, principalmente IgG4 (39). A Figura 2 contém um resumo dos efeitos imunológicos e clínicos induzidos pela ITSC.

Biópsias nasais realizadas dentro e fora da época polínica a doentes submetidos a ITSC comprovaram que existia uma diminuição de células inflamatórias: basófilos epiteliais, eosinófilos e mastócitos (40).

O desvio imunológico significa uma resposta imunológica modificada à exposição ao alérgeno, em que passam a predominar as células Th1 específicas em vez das células Th2 (31). As células Th1 produzem IL-2, IL-12 e INF- $\gamma$ , que estimula as células B a produzirem IgG, não capaz de induzir reação alérgica, em vez de IgE (31). Embora este desvio não tenha sido comprovado em todos os pacientes submetidos a ITSC (38), vários estudos apoiaram esta hipótese ao verificarem que com a ITSC há diminuição dos níveis de IL-4 e IL-5 e aumento de INF- $\gamma$ , cujos níveis eram praticamente inexistentes previamente à imunoterapia (41).

A indução de células Treg faz com que os doentes passem a ter uma resposta similar à que acontece em indivíduos não alérgicos: há um aumento de produção de IL-10 e TGF- $\beta$  e, conseqüentemente, inibição da apresentação do antígeno a células T alérgico-específicas e um desvio de um perfil em que domina a IgE para um domínio de IgG4 e, em menor quantidade, IgG1 e IgA (31,35). As células Treg também inibem diretamente a desgranulação de mastócitos através da inibição do seu recetor Fc $\epsilon$ RI (33,35). IgG4 são considerados anticorpos bloqueantes que inibem: a libertação de mediadores inflamatórios (como por exemplo a histamina) pela desgranulação de basófilos e mastócitos por ligação aos seus recetores Fc $\gamma$ RIIa e Fc $\gamma$ RIIb (33,35), a apresentação do antígeno por competição direta bloqueando a formação de

complexos alergénio-IgE necessários para o processamento dos alergénios via o receptor de superfície CD23 e FcεRII (33,37), e diminuem o número de células B de memória alergénio-específicas produtoras de IgE (33,35). IgG1 são também anticorpos bloqueantes e IgA tem um papel protetor na superfície das mucosas. Um estudo direcionado a descobrir qual o papel da IgA na imunoterapia descobriu que a IgA2 provocava a secreção de IL-10 por parte de monócitos no soro após a imunoterapia, implicando que estes possam ter um papel ativo na indução de tolerância após esse tratamento (38).

Estudos recentes demonstraram que, após ITSC, houve aumento de células T produtoras de IL-10 e TGF-β e de células Treg CD4+ FOXP3+ e CD25+ FOXP3+ na mucosa nasal, sendo este aumento acompanhado por melhoria clínica e redução da resposta inflamatória alérgica, com diminuição de mastócitos, basófilos e eosinófilos no mesmo local (38).

Relativamente à resposta humoral, inicialmente há um ligeiro aumento da IgE, seguido de uma redução gradual dos níveis de IgE específica no soro (33,40). Em contraste, medições quantitativas das subclasses de IgG específicas a alergénios comprovaram aumento da concentração de anticorpos específicos IgG1 e IgG4 em órgãos alvo de doentes tratados com ITSC (38). Há ainda um aumento modesto da concentração de IgA específica ao alergénio no soro (33).

Os vários efeitos acontecem em alturas diferentes do curso do tratamento, como é visível na Figura 3.

Outro mecanismo pelo qual atua a ITSC é a indução da apoptose. Segundo *Guerra et al* a imunoterapia torna as células Th2 suscetíveis à apoptose após a exposição ao alergénio, o que já foi confirmado em vários estudos dos mesmos autores (41). *Tversky et al* demonstrou outro possível mecanismo pelo qual a ITSC pode melhorar a resposta imunológica aos alergénios (38). Segundo o seu estudo, a ITSC pode reestabelecer a capacidade das células dendríticas, células apresentadoras de antigénios, responderem aos alergénios como os indivíduos não

alérgicos: através da produção de INF- $\alpha$  em resposta à estimulação do seu recetor TLR-9 (38).

Esta resposta não se observa em indivíduos alérgicos não submetidos a ITSC (38).

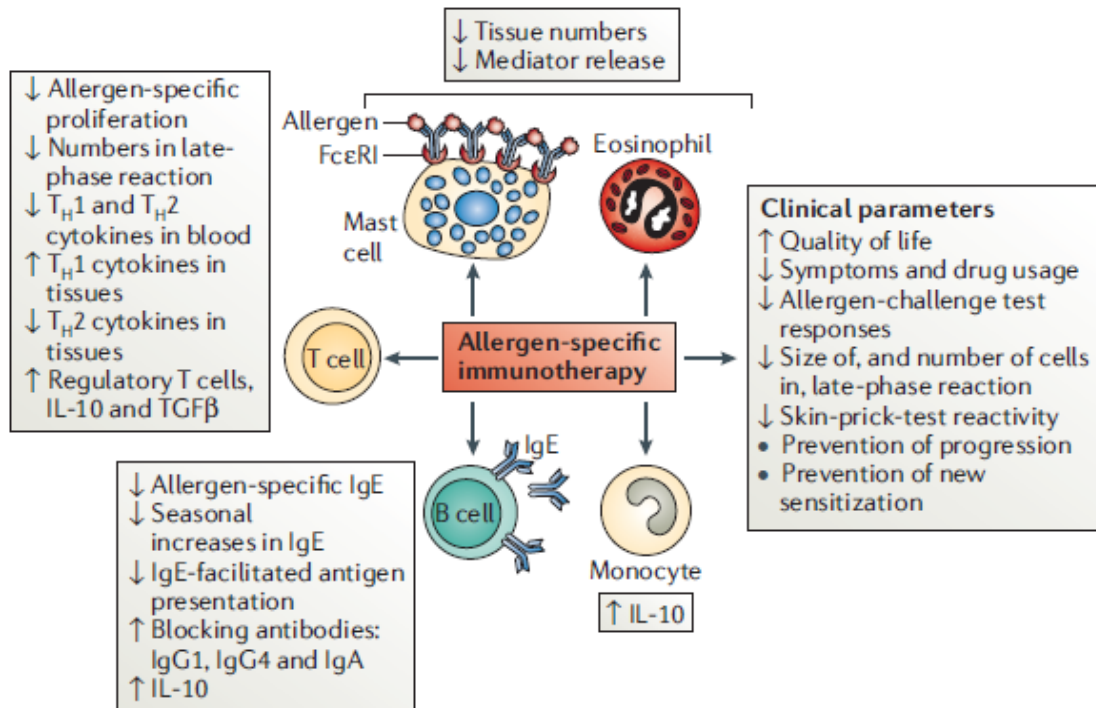
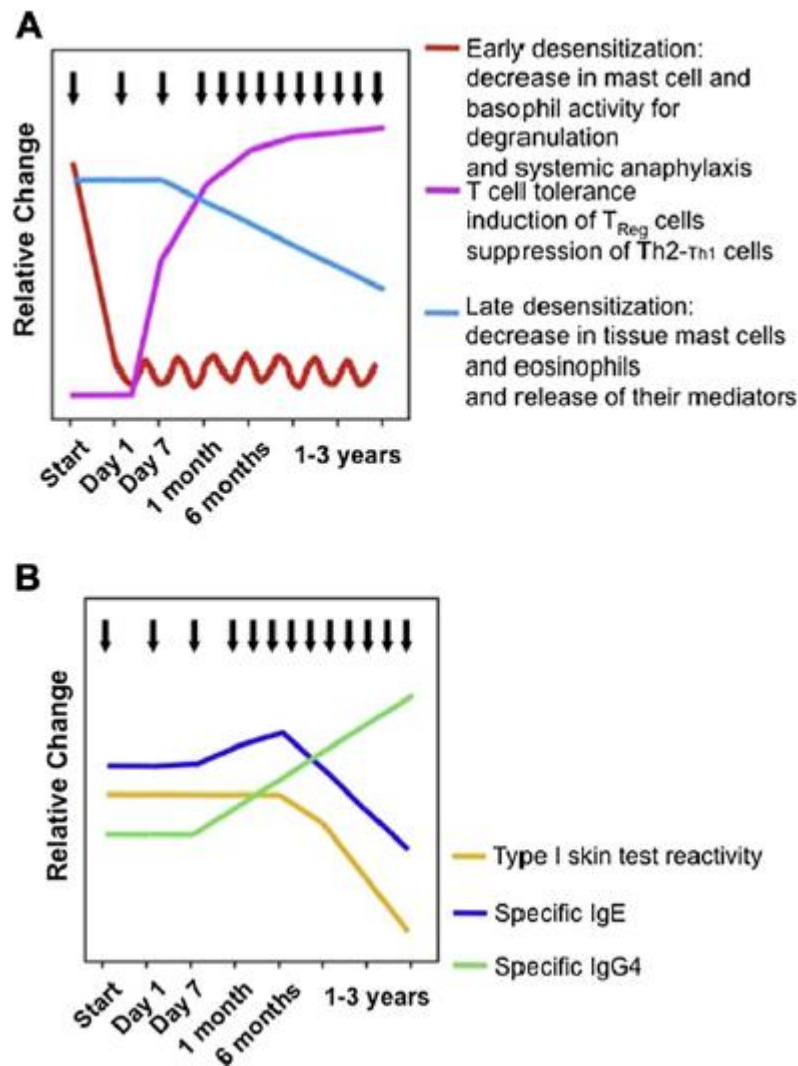


Figura 2 - Efeitos imunológicos e clínicos da ITSC  
Adaptado de Larché M, et al. (6)





**Figura 3 - Alterações imunológicas ao longo do tratamento com ITSC**

A – Imediatamente após a primeira administração é observada uma diminuição da atividade de basófilos e mastócitos, assim como de anafilaxia sistémica. Seguidamente há um aumento de células Treg e mais tarde diminuição de mastócitos e eosinófilos tecidulares.

B- Inicialmente é observado um ligeiro aumento de IgE específica, seguido de um decréscimo acentuado. A IgG4 específica aumenta desde cedo e o seu aumento é dose dependente do tratamento. Mais tarde no tratamento também se verifica uma diminuição da reatividade ao teste de pele tipo I.

Adaptado de *Burks AW et al.* (33)

#### IV. Eficácia da ITSC

Os vários estudos realizados ao longo dos anos em doentes com Asma e Rinite Alérgica permitiram concluir que a ITSC usando apenas um extrato alergénico ou mistura de extratos de alergénicos do mesmo tipo é eficaz em crianças e adultos a reduzir os scores sintomáticos dos doentes (nasais, oculares e brônquicos), o uso de medicação para a Asma ou para a Rinite

Alérgica e o uso de medicação combinada para a Asma e a Rinoconjuntivite Alérgica (30,31,42,43). Também está comprovado que melhora a qualidade de vida, reduz o aparecimento de novas sensibilizações (32) e pode até induzir remissão clínica (12). Segundo vários estudos existe uma remissão mais prolongada dos sintomas se esta for descontinuada após períodos mais prolongados sendo por isso o período mínimo obrigatório de realização da terapêutica 3 anos (30–32,42,43).

Em crianças com Rinoconjuntivite Alérgica e sem Asma está comprovado que a ITSC é eficaz a prevenir o desenvolvimento de Asma (9,30).

Além destes efeitos clínicos, também melhora a hiper-reatividade brônquica aos alérgenos expostos (29).

Quando se utilizam misturas de extratos alérgicos, a sua eficácia depende de se conseguir atingir a dose terapêutica ótima de cada um dos alérgenos constituintes.

A grande maioria dos estudos de eficácia da ITSC foca-se no uso de um único extrato alérgico ou múltiplos extratos alérgicos do mesmo tipo. Embora a grande maioria dos clínicos, principalmente nos Estados Unidos da América, acreditem que a ITSC com múltiplos extratos alérgicos de diferentes tipos (por exemplo pólenes e ácaros) seja também eficaz, deverão ser efetuados mais estudos e investigações para que se possam tirar conclusões mais fidedignas sobre a sua eficácia (43). Em Portugal apenas é utilizada a ITSC com um único extrato alérgico ou mistura de extratos alérgicos do mesmo tipo.

## **V. Seleção, composição de alérgenos e seu armazenamento**

A seleção dos componentes de um extrato alérgico deve ser baseada na história clínica (sintomas relevantes e possíveis exposições ambientais) correlacionada com resultados positivos dos testes para anticorpos IgE específicos. O extrato deverá conter apenas os alérgenos clinicamente relevantes.

Atualmente a ITSC é eficaz para as principais hipersensibilidades que desencadeiam doenças alérgicas respiratórias: ácaros, pólenes, fungos, epitélios de animais e baratas (12). Além destes também é eficaz para himenópteros e látex (12).

É possível realizar mistura de extratos de alergénios. Quando tal é feito devem ter-se em conta os seguintes princípios: reatividade cruzada, otimização da dose de cada ingrediente e degradação enzimática dos alergénios.

Quando se utiliza uma mistura de alergénios de pólenes, a seleção deve basear-se na reatividade cruzada dos alergénios clinicamente relevantes uma vez que, caso exista reatividade cruzada significativa, a seleção de apenas um único pólen com reatividade cruzada para o mesmo género ou subfamília pode ser suficiente (12). Quando os alergénios dos pólenes não têm reatividade cruzada pode ser necessário realizar uma mistura de extratos dos pólenes localmente prevalentes e que desencadeiam sintomas relevantes.

As doses ótimas terapêuticas de alergénios variam consoante o alergénio em causa e têm em consideração a eficácia e segurança (12). *Incorvaia et al* defendem que no tratamento da hipersensibilidade a pólenes a dose ótima pode variar de 13 a 41  $\mu\text{g}$ , consoante o alergénio em causa (44), na hipersensibilidade a ácaros, a dose ótima pode variar entre 5 a 11,5  $\mu\text{g}$  (44) e em indivíduos com sensibilidade a pelo de gato a dose ótima pode variar entre 13 a 15  $\mu\text{g}$  (44).

Os extratos usados na ITSC devem ser conservados a 4°C para reduzir a perda de potência.

A data de validade dos extratos deverá ser determinada considerando a perda de potência ao longo do tempo. Esta é influenciada pela temperatura de armazenamento, presença de agentes estabilizadores e bactericidas, concentração, presença de enzimas proteolíticas e volume do frasco de armazenamento (12).

## **VI. Esquemas terapêuticos**

A ITSC é composta por duas fases: a fase de indução/iniciação e a fase de manutenção. A primeira fase consiste em administrar doses crescentes para induzir tolerância de forma lenta e segura e para avaliar a sensibilidade do doente ao tratamento. Esta fase prolonga-se até ser encontrada a dose máxima tolerada ou a dose máxima recomendada, a que for atingida primeiro. Essa dose é então usada na fase de manutenção. A dose de manutenção é então a dose considerada terapeuticamente eficaz sem reações adversas locais ou sistémicas relevantes.

Existem três esquemas terapêuticos aprovados e com eficácia comprovada usados em Portugal, que diferem entre si apenas na fase de indução/iniciação: Esquema clássico, Esquema cluster e o Esquema rush.

A escolha do extrato alérgico para a ITSC é personalizada e baseada na história clínica e resultados dos testes de alergia do doente.

O frasco de concentração com alérgenos usado para a dose eficaz é o “frasco de manutenção”. Por vezes a eficácia máxima não é atingida inicialmente ou os doentes não conseguem tolerar a dose que se tinha considerado eficaz, obtendo benefícios com doses mais baixas.

As diluições são realizadas para limitar o número de antigénios que podem ser adicionados ao concentrado de manutenção quando se pretende uma dose terapêutica. Diluições seriadas do concentrado de manutenção devem ser realizadas como preparação para a fase de iniciação da ITSC.

Para evitar possíveis erros de administração, os frascos devem estar devidamente rotulados como: frasco de manutenção e frasco de diluições seriadas. Devem ainda conter o nome do doente, o extrato alérgico usado e a data de validade.

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), as normas para os esquemas terapêuticos usados em Portugal são as seguintes (12):

## **A. Fase de iniciação**

### ❖ Esquema clássico

- A dose inicial é, geralmente, uma diluição 1000 ou 10000 vezes o concentrado de manutenção. Em doentes hipersensíveis é aconselhada uma dose inicial mais baixa.
- Frequência de administração: 1 a 2 injeções por semana

### ❖ Esquema cluster

- Duas ou mais injeções administradas em cada consulta. A dose de manutenção é atingida mais rapidamente, em 3 a 6 semana.
- Embora tenha maior risco de reações sistémicas, tem a capacidade de atingir melhorias clínicas mais rápidas e reduzir o número de injeções, idas ao local de tratamento e custos em geral. Deve-se ponderar o uso de medicação prévia à administração.

### ❖ Esquema rush

- Podem alcançar a dose de manutenção mais rapidamente que o esquema clássico e o esquema cluster.
- Estão associados a maior risco de reações sistémicas, sendo recomendada a realização de medicação prévia à administração.

## **B. Fase de manutenção**

Quando atinge a dose de manutenção, o intervalo das injeções pode ser aumentado progressivamente, segundo a tolerância do doente, até 4 semanas para alergénios inalantes.

Frequência das injeções: mensalmente.

## **C. Ajustamentos necessários de dose**

A dose do extrato alergénico deve ser ajustada em caso de:

- Reação sistémica secundária;
- Reação local superior a 5-10cm de diâmetro e com duração > 48 horas;
- Atraso superior a 2 semanas na administração da dose;
- Considerar não aumentar ou até mesmo diminuir a dose em doentes hipersensíveis durante períodos de exposição aumentados a alérgenos;

#### **D. Adiamento da administração do extrato alérgico**

Deve-se adiar a administração se:

- O doente apresentar: infeção das vias aéreas, febre, afeção cutânea grave, crise de asma, sintomas relevantes da doença alérgica de base, hepatite, tuberculose ativa ou outro processo similar;
- Tiver sido administrada, nos últimos 10 dias, qualquer vacina do plano nacional de vacinação ou outra vacina injetável;

Nestes casos os doentes devem contactar o médico prescritor para que este proceda à adequada alteração do dia de administração.

#### **E. Técnica de administração**

##### **◆ Antes de administrar a vacina:**

O profissional de saúde responsável pela administração (médico ou enfermeiro sob supervisão médica) deve confirmar sempre: o nome do médico prescritor indicado na caixa da vacina e o contacto telefónico do mesmo (possível esclarecimento de dúvidas), identificação do doente e da vacina, validade do extrato alérgico, dose e o frasco a usar, data da última administração e a tolerância à mesma, situação clínica do doente (confirmar que não existem

contraindicações), existência de broncospasmo ou redução dos débitos pulmonares em doentes asmáticos.

O local de administração deverá dispor de meios pessoais e técnicos que assegurem a realização dos procedimentos que minimizem o risco de anafilaxia, a sua identificação precoce e tratamento.

#### ◆ **Administração**

- 1) Material: Seringa descartável de 1mL em escala centesimal. A agulha deverá ser para uso subcutâneo.
- 2) Local de administração: Face externa do braço, a meia distância entre o ombro e o cotovelo. Alternar a administração entre o braço esquerdo e o direito.
- 3) Via de administração: Subcutânea (efetuar prega cutânea e colocar a agulha formando um ângulo de 30-40° em relação ao braço). Aspirar sempre antes de injetar (excluir acesso endovenoso). Se aparecer sangue ao aspirar, retirar a agulha e mudar o local de administração. Administrar lentamente. Não pressionar ou massajar após administração.

#### ◆ **Depois da administração:**

- Manter o doente em vigilância durante pelo menos 30 minutos. Rever o doente após esse período;
- Anotar sempre qualquer anomalia, detalhando-a;
- Contactar o médico prescriptor caso ocorra uma reação grave (sistémica ou local);
- Assinar a folha de registo da terapêutica;
- Desaconselhar a prática de exercício físico intenso ou exposição a calor no restante dia da administração.

## **F. Consultas de avaliação e controlo**

Os doentes devem ser avaliados, pelo menos, a cada 6 a 12 meses enquanto fazem a ITSC.

Geralmente as melhorias clínicas são notórias pouco tempo após ser atingida a dose de manutenção.

A resposta do doente à imunoterapia deverá ser avaliada regularmente.

Atualmente não existem testes ou marcadores clínicos específicos que indiquem quais os doentes que poderão vir a sofrer recidivas ou que obterão remissão clínica a longo prazo após terminar a ITSC.

A duração do tratamento deverá ser decidida pelo médico e pelo doente, não devendo ser inferior a 3 anos. A decisão da continuação ou suspensão do tratamento após esse período deverá ser tomada pelo doente, após aconselhamento médico. O doente e o médico deveram considerar a gravidade da doença, os benefícios obtidos com a ITSC e a conveniência do tratamento, sendo que a decisão final é sempre tomada pelo doente.

A maioria dos doentes consegue manter uma remissão clínica sustentada da doença alérgica após interrupção da imunoterapia, principalmente se a realizou durante 5 anos (30–32,42,43).

## **VII. Segurança, efeitos adversos e seu tratamento**

A ITSC pode causar efeitos secundários adversos locais ou sistémicos:

### ❖ Efeitos adversos locais

- Consistem em reações como endurecimento, prurido, edema ou dor no local da administração da vacina injetável.
- Resultam de respostas cutâneas ligadas à IgE, aos anticorpos IgG, a hipersensibilidade retardada mediada por linfócitos T, a mecanismos de irritação e higroscópicos (45).



- São classificadas como imediatas se ocorrerem nos 30 minutos seguintes à administração ou tardias se decorrerem após esse tempo.
- Podem persistir durante 24 horas ou mais.
- Para prevenir estas reações pode ser aplicado gelo local durante 30 minutos após a administração ou ser previamente administrado anti-histamínico. Se as reações locais excederem os 5 a 10 centímetros estas medidas devem ser realizadas e pode ainda recorrer-se à aplicação tópica de corticosteroides (12). Outros métodos sugeridos, embora ainda não tenham sido efetuados estudos clínicos que comprovem a sua eficácia, são a administração prévia de AINE, dividir a dose em duas injeções e administrar uma em cada braço, alterar o local de administração e usar uma agulha diferente para injetar o extrato da que foi usada para o retirar do frasco (45).

❖ Efeitos adversos sistémicos

- Consistem em sinais e/ou sintomas distantes do local de administração.
- Podem ser imediatas, mais comuns, ou mais raramente tardias.
- São classificadas em:
  1. Ligeiras: urticária localizada, rinite ou asma ligeira, náuseas ou dor abdominal ligeira;
  2. Moderadas: início lento (> 15 minutos); urticária generalizada e/ou asma moderada, vómitos, diarreia ou dor abdominal intensa;
  3. Graves: início rápido (< 15 minutos); urticária generalizada, angioedema ou asma grave.
  4. Choque anafilático: rápida evolução com prurido cutâneo, eritema, urticária generalizada, estridor (angioedema laríngeo), asma e hipotensão, até perda de consciência.
- Todas estas reações devem ser imediatamente tratadas, para impedir a sua evolução:
  1. Colocar garrote acima do local de administração;

2. Administrar adrenalina intramuscular a 1/1000:
    - a. Adultos: 0,3 a 0,5 cc;
    - b. Crianças: 0,01 mg/kg/dose até um máximo de 0,3 cc (se pré-puberdade e menos de 40 kg)
    - c. A dose pode ser repetida a intervalos de 5 a 15 minutos se necessário, até um total de 3 vezes.
  3. Administrar anti-histamínico intramuscular;
    - a. Clemastina (2 mg em adultos ou 0,025 mg/kg/dose em crianças)
    - b. Hidroxizina (100 mg em adultos ou 1 mg/kg/dose em crianças)
  4. Oxigénio na dose de 6 a 8 L/minuto com cateter nasal ou máscara;
  5. Estabelecer acesso venoso;
  6. Corticosteroide endovenoso:
    - a. Metilprednisolona (125 mg em adultos ou 1-2 mg/kg em crianças)
    - b. Hidrocortisona (200 mg em adultos ou 4 mg/kg/dose em crianças)
    - c. No caso de não ser possível estabelecer acesso venosa, administrar corticosteroides por via oral ou intramuscular;
  7. Se necessário: soro endovenoso ou expansores de plasma;
  8. Se broncospasma: aerossóis nebulizados ou pressurizados (salbutamol inalado).
- Segundo alguns autores as reações sistémicas ligeiras são efetivamente controladas com anti-histamínicos e/ou agonistas  $\beta_2$  inalados sem ser necessária a administração de adrenalina (46). Estes defendem que apenas os sinais e sintomas que não estão habitualmente presentes no doente (prurido, urticária ou flushing generalizados em qualquer doente; sintomas do trato respiratório baixo em doente não asmático, associados a sintomas cutâneos ou gastrointestinais em qualquer doente ou que não melhoram com agonistas  $\beta_2$  inalados; edema laríngeo, uvular ou da língua em qualquer doente; hipotensão

(PAS <90 mmHg) em qualquer doente e perda de consciência em qualquer doente) devem ser tratados com adrenalina (46). Em Portugal todas as reações sistémicas são tratadas seguindo os passos mencionados em cima.

- Nos locais de administração da ITSC deve obrigatoriamente existir todo o material para o tratamento de possíveis reações sistémicas.
- Depois de uma reação sistémica o Médico especialista deverá ponderar cuidadosamente o risco/benefício da continuação do tratamento para o doente e decidir se este deve ser continuado ou suspenso.

As reações ocorrem mais frequentemente durante a fase de indução ou em alturas mais precoces da fase de manutenção.

As reações mais comuns são as reações locais podendo ocorrer em até 80% dos doentes que fazer ITSC e 4% dos doentes submetidos a uma injeção (47). Contudo habitualmente estas reações são ligeiras a moderadas e os doentes não se sentem incomodados por elas nem causam diminuição da adesão ao tratamento (45,47). Segundo estudos recentes não existe correlação entre reações locais prévias e reações locais ou sistémicas futuras (45). Contudo doentes com maior frequência de reações locais grandes (> 25 mm) tinham maior frequência de reações sistémicas. Embora os autores desses estudos sugiram que não devem ser feitos ajustes de doses para a maioria das reações locais pois podem atrasar a terapêutica, aumentar os custos e os riscos de erros de administração, ainda é prática corrente a grande maioria dos especialistas continuar a recomendar que sejam feitos ajustes de doses após reações locais exuberantes como método preventivo de futuras reações, uma vez que esses doentes podem ter um risco mais elevado para as mesmas (9,35).

As reações sistémicas são raras, contudo podem ser potencialmente severas ou mesmo fatais, sendo o choque anafilático a reação mais temível. Uma vez que reações cutâneas

generalizadas podem ser o sintoma inicial de choque anafilático, estas devem ser rapidamente identificadas e tratadas. Os fatores de risco frequentemente implicados são Asma mal controlada, reações locais exuberantes, administração durante a época polínica e erros na dose administrada (46).

Nos idosos, devido às comorbilidades e ao uso de certos fármacos, os riscos da ITSC podem estar aumentados, devendo-se ter especial atenção à análise dos benefícios e dos riscos para a decisão de iniciar a terapêutica (12).

Os doentes devem ser sempre informados dos possíveis efeitos adversos da ITSC antes de iniciar a terapêutica, incluindo o risco, muito baixo mas existente, de uma reação potencialmente fatal, para poderem tomar uma decisão informada.

Regra geral, a ITSC é considerada segura quando administrada em local apropriado e por pessoas devidamente treinadas para o efeito.

## **VIII. Benefícios económicos**

Geralmente o custo do tratamento das doenças alérgicas respiratórias é elevado e tem em conta custos diretos (consumo de recursos humanos na área da saúde, gastos nos exames de diagnósticos, tratamentos e ações para evicção de alérgenos) e indiretos. Os custos indiretos dessas patologias resultam da redução de qualidade de vida, da perda de dias de trabalho por doença e absentismo escolar, sendo maioritariamente sociais e mais difíceis de quantificar monetariamente. Estima-se que tendo em conta todos estes fatores o custo médio anual da Rinite Alérgica por indivíduo seja de cerca de 340 euros e da Asma cerca de 915 euros (12).

O custo médio da ITSC é de cerca de 200 euros anuais e esta é, geralmente, realizada durante pelo menos 3 a 5 anos para ter a máxima eficácia clínica (12).

Quando se opta por um tratamento é necessário ter em conta, além da sua eficácia clínica e segurança, o custo do mesmo e se este tem um rácio custo-benefício favorável.

Os potenciais benefícios económicos da ITSC são maioritariamente devido aos seus efeitos a longo termo: redução de sintomas e medicação, número de agudizações, deslocações a urgências médicas, internamentos hospitalares, consultas de ambulatório e dias de trabalho perdidos e aumento na qualidade de vida (12).

Embora em Portugal ainda não tenha sido realizado um estudo que avalie o custo-benefício da ITSC, foram realizados vários estudos noutros países que comparam a ITSC com o tratamento sintomático em termos de custo-benefício em doentes com Rinite Alérgica e/ou Asma e que permitem inferir que, a longo termo, a ITSC tem um rácio custo-benefício favorável e superior ao tratamento sintomático (a partir de cerca dos 6-7 anos após o início da terapêutica) (9,26,35–37). É importante referir que, por ser difícil de avaliar e quantificar, nestes estudos não foram considerados os benefícios económicos da possível prevenção da progressão para Asma em doentes com Rinite Alérgica que realizam ITSC.

## CONCLUSÃO

A ITSC atua principalmente por dois mecanismos: desvio imunológico de predomínio de células Th2 para células Th1 e indução de células Treg, com resposta aos alérgenos similar à dos doentes não alérgicos (31). Consequentemente há diminuição da IgE libertada, diminuição da desgranulação de mastócitos e da resposta inflamatória, o que significa que há indução da tolerância ao alérgeno (32,35).

Outros mecanismos possivelmente envolvidos são a elevação de anticorpos específicos IgG, principalmente IgG4, diminuição do número de células inflamatórias (basófilos, mastócitos e eosinófilos) e de mediadores pró-inflamatórios e indução da apoptose de células Th2 (38,39,41).

Clinicamente estes efeitos traduzem-se em aumento da qualidade de vida, diminuição dos sintomas e da necessidade de fármacos, prevenção de novas sensibilizações, prevenção da progressão da doença e possível prevenção da progressão para Asma em doentes com Rinite Alérgica não asmáticos (3,6,25), sendo que a sua eficácia já foi amplamente comprovada.

Assim sendo a ITSC é atualmente o único tratamento capaz de modificar a história natural das doenças respiratórias alérgicas.

A ITSC está indicada em doentes com Rinite Alérgica e Asma com demonstração de anticorpos específicos e concordância clínica para o alérgeno comprovada, habitualmente, recorrendo aos testes cutâneos. Doentes com asma mal controlada com farmacoterapia ( $FEV_1 < 70\%$ ), a realizarem terapêutica com  $\beta$ -bloqueantes ou com doença cardiovascular significativa (angina instável, enfarte do miocárdio recente, arritmia grave, hipertensão arterial não controlada) não devem realizar esta terapêutica (12,34).

A seleção do extrato alérgico a usar deve ser baseada na história clínica e nos testes da IgE específica e devem ser usados apenas um único extrato alérgico ou múltiplos extratos alérgicos do mesmo tipo.

Há três esquemas terapêuticos possíveis que variam no tempo e número de administração da fase de iniciação. A decisão de qual adotar deve ter por base a escolha preferencial do doente, devendo o médico alertar para o maior risco de efeitos secundários adversos com os esquemas cluster e rush e a consequente necessidade de medicação prévia à administração quando comparados com o esquema clássico.

A administração deverá ser sempre realizada em local apropriado com recursos para a prevenção e tratamento de choque anafilático, por profissionais de saúde capacitados (médico ou enfermeiro sob supervisão médica) e o doente deverá permanecer vigiado no local nos 30 minutos seguintes, devendo ser reavaliado após esse período.

Embora possa ter reações adversas locais e sistémicas graves, como o choque anafilático, a grande maioria das reações secundárias são locais e ligeiras, e os doentes não as consideram incomodativas nem os fazem considerar abandonar a terapia (45,47). Mesmo assim os doentes e os profissionais de saúde que administram a ITSC devem ficar atentos ao aparecimento de reações cutâneas generalizadas, uma vez que estas podem ser o primeiro sinal e evoluir rapidamente para choque anafilático. Se os doentes tiverem reações locais devem ser adotadas medidas para a prevenção das mesmas como o uso de gelo local nos 30 minutos após a administração ou a toma de anti-histamínicos antes da administração.

Já está também comprovado que a ITSC tem um rácio custo-benefício favorável e superior ao tratamento sintomático (a partir de cerca dos 6-7 anos após o início da terapêutica) (9,26,35-37).

Apesar da sua eficácia e benefício económico a longo prazo, a ITSC continua a ser subutilizada, principalmente, devido ao desconhecimento da mesma pela população em geral e à falta de acordo quanto à sua eficácia por parte dos Médicos especialistas que podem prescrever esta terapêutica (32). Uma vez que a sua eficácia já foi largamente comprovada, é

importante que se desenvolvam estratégias de divulgação na população em geral e também na comunidade médica sobre a atual realidade desta terapêutica para aumentar o seu uso.

Serão os extratos com múltiplos alergénios de diferentes tipos eficazes em doentes polissensibilizados? Qual a duração ideal do tratamento para obter o melhor resultado possível a longo prazo? Quais os testes ou marcadores clínicos específicos capazes de prever quais os doentes que poderão vir a sofrer recidivas após o término da terapêutica? Doentes com reações locais exuberantes terão realmente maior risco de futuras reações mais graves (locais ou sistémicas)? Deverão ser sempre realizados ajustes de doses em casos de reações locais exuberantes? Qual o rácio custo-benefício em Portugal? Qual o impacto da possível prevenção da Asma em doentes com Rinite Alérgica no rácio custo-benefício da ITSC? Apesar dos inúmeros estudos realizados sobre a ITSC estas questões ainda estão por responder e deverão ser realizados no futuro mais estudos para que as mesmas sejam esclarecidas.



## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Ana Todo-Bom, pelo privilégio de contar com a sua orientação e pela invariável disponibilidade para ajudar sempre que foi necessário.

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, pela orientação desta tese.

Aos meus pais e à minha irmã, pela dedicação, incentivo, compreensão e encorajamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SPAIC. Alergia e Asma - Duplo Problema [Internet]. 2014. Available from: <http://www.spaic.pt/noticias/alergia-e-asma>
2. Santos N, Pereira AM, Nunes C. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal : a nationwide study. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68:1278–88.
3. Sa-sousa A, Morais-almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-bom A. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):1–12.
4. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):31–50.
5. Nauta AJ, Engels F, Knippels LM, Garssen J, Nijkamp FP, Redegeld F a. Mechanisms of allergy and asthma. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):354–60.
6. Larché M, Akdis C a., Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2006;6(10):761–71. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri1934>
7. Shum BO V, Rolph MS, Sewell WA. Mechanisms in allergic airway inflammation – lessons from studies in the mouse. *Expert Rev Mol Med*. 2010;10(May 2008):1–18.
8. Primary G, Education C. Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Pocket Guide. *Pocket Aria 2007*. 2007;
9. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466–76.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2015). 2015.
11. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. 2015.
12. Nunes C, Pedro E, Santos AS, Lopes A, Costa AC, Todo-bom A, et al. Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2011;19(4):199–

13. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(1):10–6.
14. Loureiro C, Almeida MM, Nunes C, Delgado L, Bousquet J. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy*. 2007;62(9):1038–43.
15. Pereira AM, Nunes C. Asma e rinite no idoso – Estudo epidemiológico nacional. *Rev Port Imunoalergologia*. 2014;22(1):33–42.
16. Sousa JC De, Santo ME, Colaço T, Almada-lobo F, Yaphe J. Asthma in an Urban Population in Portugal: A prevalence study. *BMC Public Health* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):347. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/347>
17. Sá-sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-almeida M, Robalo-cordeiro C, Bugalho-almeida A, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(24):1–12.
18. Pite H, Pereira AM, Morais-almeida M. Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;108(8):1117–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.002>
19. Bellanti JA, Settipane RA. United airway disease. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):355–6.
20. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:357–61.
21. SPAIC. Manual Educacional do Doente - Alergénios do Ambiente Exterior. 2006.
22. Todo-bom A, Brandão R, Nunes C, Caeiro E, Leitão T, Oliveira JF, et al. Tipos polínicos alergizantes em Portugal – Calendário de 2002-2004. *Rev Port Imunoalergologia*. 2004;14(1):41–9.
23. Caeiro E, Lopes L, Gaspar Â, Todo-bom A, Oliveira JF, Nunes C, et al. Estudo da variação intradiária das concentrações de pólen de gramíneas na atmosfera de Portugal Continental. *Rev Port Imunoalergologia*. 2013;21(1):27–40.

24. SPAIC. Rede Portuguesa de Aerobiologia [Internet]. Available from: <http://www.rpaerobiologia.com/>
25. Nunes C, Câmara I, Ferreira MB, Almeida MM De, Gaspar Â, Loureiro C, et al. Fungos na atmosfera de Portugal. *Rev Port Imunoalergologia*. 2008;16(4):377–94.
26. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3 Suppl):S430–40.
27. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):144–9.
28. Database C, Systematic OF, Puy R, Hospital A, Weiner J. Allergen immunotherapy of asthma The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(FEBRUARY 2003).
29. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001186.
30. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for Pediatric Asthma and Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(6):1155–67. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-0343>
31. Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy : the future of allergy treatment. *Drug Discov Today* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;00(00). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.07.010>
32. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. Position paper International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556–68.
33. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;131(5):1288–96.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049>
34. Roche AM, Wise SK. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(S):51–4.

35. Soyer OU, Akdis M, Akdis C a. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;31(2):175–90, vii – viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530813>
36. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest*. 2007;132(3):1007–14.
37. Nouri-Aria KT, Wachholz P a, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* [Internet]. 2004;172(5):3252–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978133>
38. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(10):1499–512.
39. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):915–22.
40. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1074–88.
41. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1013–23.
42. Lin S, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, et al. Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. 2013.
43. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2014;124(3):616–27.
44. Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, Riario-Sforza GG, Dal Bo S. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis - Pulm Ser*. 2006;65(1):41–3.
45. Coop C a. Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunotherapy* [Internet]. 2013;5(12):1339–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283844>
46. Santos N, Pereira AM, Silva R, Torres da Costa J, Plácido JL. Characterisation of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy with airborne allergens and

classification according to WAO 2010. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2015;43(1):25–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.10.006>

47. Harofeh A, Aviv T. Allergen Immunotherapy : the Good , the Bad , and the Unknown. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(september).
48. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27).
49. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: An indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):225–38.