

Extratos Alergênicos para
Diagnóstico e Imunoterapia

vacina antialergia
sublingual



I. INTRODUÇÃO

A imunoterapia antialergia, método utilizado há mais de 100 anos¹, é o único tratamento que pode modificar o curso da alergia, estando relacionada à indução de tolerância imunológica com impacto clínico a longo prazo.

A via sublingual de administração de vacinas antialergia foi proposta a mais de 30 anos^{2,3}. Ela foi introduzida na prática clínica com o objetivo de melhorar dois quesitos da imunoterapia: segurança e comodidade. Essa via não é invasiva e possui mínima chance de ocorrência de reações adversas indesejadas, ao mesmo tempo em que apresenta ótima eficácia terapêutica, comprovada por diversos estudos científicos⁴⁻⁶.

II. APRESENTAÇÃO

- Apresentação: frascos conta-gotas de polietileno.
- Veículo: glicerina bidestilada em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%).
- Volume: 10 mL.
- Unidade de padronização: peso por volume (p/v), conteúdo proteico total (µgP/mL) ou Unidade de Reatividade Cutânea (URC), dependendo da natureza dos extratos.
- Conservação: entre 2 e 10°C.
- Validade: 12 meses a partir da data de manipulação.

III. ALÉRGENOS DISPONÍVEIS

Vide Guia de Referência – Extratos Alergênicos para Diagnóstico e Imunoterapia.

IV. ESQUEMA DE TRATAMENTO

O esquema de tratamento indicado no quadro abaixo deve ser considerado como recomendação geral, devendo ser ajustado para cada paciente.

Fase	Diluição (Concentração)	Dose	Intervalo
Inicial Especial*	1:10.000 (0,008 URC** ou 0,004 µg***/mL)	3 gotas	2x ao dia
Fase 1/ Fraca	1:1.000 (0,08 URC ou 0,04 µg/mL)		
Fase 2/ Média	1:100 (0,8 URC ou 0,4 µg/mL)		
Fase 3/ Forte	1:10 (8 URC ou 4 µg/mL)		
Fase 4/ Extra-forte	1:1 (80 URC ou 40 µg/mL)	6 gotas	1x ao dia
Manutenção Extra-forte	1:1 (80 URC ou 40 µg/mL)	8 gotas	3x por semana

* No geral, a vacina antialergia "fraca" é padronizada de modo a ser a concentração inicial do tratamento (fase 1). No caso de o paciente apresentar alta sensibilidade aos alérgenos, deve-se iniciar a imunoterapia com a vacina "especial", que é dez vezes mais diluída.

** URC = Unidade de Reatividade Cutânea.

*** µg = micrograma de proteína.

V. INFORMAÇÕES GERAIS

A) DESCRIÇÃO

A imunoterapia antialergia consiste na administração de quantidades pequenas da substância à qual o paciente é alérgico (alérgeno), de modo contínuo e com concentrações crescentes, até o organismo não reagir mais de forma anormal (alergia) a essa substância⁸. Através da promoção de uma tolerância imunológica, a imunoterapia é considerada o único tratamento capaz de modificar o curso de alergias mediadas por anticorpos do tipo E (IgE)⁸. Os efeitos benéficos geralmente persistem após o descontinuação da terapia, por vários anos^{4,10}, podendo evitar a necessidade do uso de medicamentos. É também capaz de prevenir novas sensibilizações^{5,11} e o aparecimento de asma em indivíduos com rinite alérgica^{6,10}.

B) INDICAÇÕES

As vacinas antialergia sublinguais são indicadas, unicamente, para o tratamento de alergias mediadas por IgE (como asma, rinite, entre outras), após a devida identificação da sensibilidade dos pacientes aos alérgenos das vacinas (feita através dos testes alérgicos). A imunoterapia é indicada, principalmente, nos seguintes casos: **1** – em que o paciente não consegue obter melhora clínica com o controle de ambiente; **2** – quando o tratamento medicamentoso não for indicado; ou **3** – quando não for possível controlar os sintomas, mesmo com doses altas de medicamentos. É importante ressaltar que a imunoterapia é indicada somente para os pacientes que apresentarem evidência de IgEs específicas a alérgenos "clínicamente relevantes"⁸. A via sublingual é indicada, principalmente, para alergias respiratórias, e não para hipersensibilidade a insetos himenópteros³.

C) VANTAGENS E DESVANTAGENS DA VIA SUBLINGUAL

A aplicação das vacinas antialergia glicerinadas para uso sublingual é mais confortável que a das vacinas subcutâneas injetáveis, pois, além de causar menos dor e reações adversas, pode ser aplicada em casa pelo próprio paciente. Por isso, as vacinas sublinguais são consideradas importantes no tratamento imunoterápico de crianças pequenas. Na imunoterapia para rinite e asma, a análise de estudos comparativos entre as vias sublingual e subcutânea não indica superioridade de uma via sobre a outra^{12,13}. Na imunoterapia a veneno de insetos, em contrapartida, há a recomendação da via subcutânea³.

D) MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

A imunoterapia via sublingual deve ser administrada da seguinte forma: **1** – aplicar as gotas da vacina na região sublingual (região entre os dentes e os lábios - vestibulo da boca). A quantidade varia a cada caso; **2** – administrar preferencialmente em jejum, cinco minutos antes das refeições ou de lavar a boca. Aplicar sempre no mesmo horário, se possível; **3** – permanecer com a vacina sob a língua por dois a três minutos, para depois engolir; **4** – se houver contato da vacina com as mãos, lavá-las para evitar possível contato com os olhos e com o nariz, o que poderia acarretar reações alérgicas.

E) CONTRAINDICAÇÕES

A imunoterapia antialergia não é recomendada para o tratamento de pacientes⁹: **1** – que apresentem condições que aumentem o risco de efeitos colaterais sistêmicos graves (anafilaxia), como asma grave não controlada por farmacoterapia e/ou obstrução irreversível de vias respiratórias; **2** – com doenças cardiovasculares significativas e/ou em uso de medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos, que prejudicam a administração da adrenalina (usada para tratar as anafilaxias); **3** – mentalmente ou fisicamente incapazes de se comunicar com o profissional de saúde, como o caso de lactentes; **4** – com histórico de não cumprimento a tratamentos, já que esse tópico é importante para que seja obtida uma boa eficácia terapêutica.

F) USO NA GRAVIDEZ

A gravidez não é uma contraindicação para a imunoterapia, embora essa não deva ser iniciada durante a gravidez. Se a gravidez ocorrer durante a fase inicial da imunoterapia e a dose utilizada for consideravelmente alta, a descontinuação do tratamento deve ser considerada. Estudos retrospectivos sugerem que não há risco de prematuridade, anormalidade fetal ou outras adversidades durante a gravidez quando a grávida recebe imunoterapia antialérgica^{14, 15}. Devido à capacidade da histamina de causar contração uterina^{16, 17}, extratos alergênicos devem ser aplicados em grávidas apenas quando absolutamente necessário.

G) USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E LACTENTES

A imunoterapia pode ser considerada em crianças e adolescentes. Estudos clínicos mostram que imunoterapia em crianças é eficaz e bem tolerada¹⁸⁻²⁰. Não há evidência de risco aumentado de prescrever ou continuar imunoterapia a alérgenos para mãe em amamentação, nem risco para a criança. Devido à incapacidade dos lactentes em relatar a ocorrência de reações adversas, há a necessidade de se avaliar, nesse grupo de pacientes, os riscos e benefícios da imunoterapia. Em pacientes idosos, a idade avançada em si não é uma contraindicação. Porém, é um grupo de pacientes onde há maior incidência de doenças cardiovasculares, e uso de betabloqueadores, ambos contraindicações relativas da imunoterapia.

H) USO EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIAS OU DOENÇAS AUTOIMUNES

Não há estudos controlados sobre a efetividade ou os riscos associados da imunoterapia em pacientes com imunodeficiências ou autoimunidades. As preocupações são inteiramente hipotéticas. Um esquema de dosagem mais cauteloso talvez seja necessário nesses pacientes, além de um monitoramento cuidadoso e mais frequente nos primeiros meses.

I) REAÇÕES ADVERSAS

Na imunoterapia existe o risco de ocorrerem reações adversas, tanto locais (no local da aplicação) quanto sistêmicas. Reações locais, primariamente lesões na mucosa oral, são comuns na via sublingual com extratos mais concentrados²¹. Em alguns casos, podem ocorrer sintomas gastrointestinais adversos²². A via sublingual parece ser mais segura que a via subcutânea. Poucas reações sistêmicas graves (como eritema de pele generalizado, angioedema, urticária, rinite, tosse, conjuntivite, edema de glote, bradicardia, hipotensão, perda de consciência e anafilaxia) foram relatadas e nenhuma morte^{23, 24}.

J) PRECAUÇÕES NO USO E ADVERTÊNCIAS

1 – Os extratos alergênicos componentes das vacinas antialérgica são selecionados com base na avaliação clínica e nos resultados de testes alérgicos, por isso são utilizados de forma individual para cada paciente; **2** – deve-se iniciar a imunoterapia somente após a análise da sensibilidade do paciente ao extrato, através de testes alérgicos; **3** – utilizar uma diluição inicial apropriada nos pacientes com maior sensibilidade e realizar ajustes na dosagem e na frequência da imunoterapia quando necessário; **4** – devido a realização da imunoterapia sublingual ocorrer, geralmente, em casa e sem assistência médica, os pacientes ou cuidadores devem saber identificar corretamente os sinais e sintomas de reações sistêmicas, assim como saber proceder nessas reações; **5** – as vacinas devem ser preferencialmente administradas tendo a disponibilidade epinefrina (adrenalina) injetável e torniquete; **6** – não administrar a vacina durante períodos de crise alérgica (principalmente crises de asma), infecções ou febre; **7** – os pacientes devem ser instruídos a ficarem alerta para possíveis reações adversas sistêmicas após a administração da vacina, principalmente nos primeiros 30 minutos; **8** – os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente ao médico a ocorrência de superdosagem ou aparecimento de reações adversas graves; **9** – os extratos não devem ser administrados se houver suspeita de hipersensibilidade a qualquer componente do excipiente.

L) SUPERDOSAGEM

Casos de superdosagem, principalmente devido à administração de vacina mais concentrada, aumentam a chance de ocorrência de reações adversas. Instrua os pacientes a relatarem imediatamente ao médico no caso de administração de doses mais altas do que a recomendada.

M) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1 – Nos pacientes em uso de medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos e inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) deve-se ter maior atenção acerca de possíveis reações adversas. Os pacientes em uso desses medicamentos podem não responder às doses normais de epinefrina (adrenalina) usadas para tratar quadros de anafilaxia; **2** – o uso de corticosteroides antes das aplicações não é recomendado, pois esses medicamentos podem prolongar o início da ocorrência de reações adversas para além dos 30 minutos de observação; **3** – o uso de anti-histamínicos e antileucotrienos não interferem com a imunoterapia, podendo ser utilizados. O uso desses medicamentos antes da administração da vacina é capaz de reduzir a frequência e gravidade das reações adversas, apesar de eles poderem mascarar a reação inicial que indicará ao paciente ou cuidador uma ocorrência de reação sistêmica⁹.

VI. REFERÊNCIAS

1. Noon, L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* **177**, 1572–1573 (1911).
2. Scadding, G.K. & Brostoff, J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* **16**, 483-91 (1986).
3. Canonica, G.W. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* **7**, 6 (2014).
4. Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., Canonica, G.W. & Passalacqua, G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* **126**, 969-75 (2010).
5. Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., Canonica, G.W. & Passalacqua, G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* **59**, 1205-10 (2004).
6. Novembre, E. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* **114**, 851-7 (2004).
7. Cohon, A. et al. (ed. Pediatría, A.B.d.A.e.I.S.B.d.) (Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2011).
8. Rios, J.B.M. & Pontes-de-Carvalho, L. in *Alergia Clínica - Diagnóstico e Tratamento* (ed. Revinter, L.e.E.) (2007).
9. Cox, L., Nelson, H. & Lockey, R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* **127** (2011).
10. Jacobsen, L. et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* **62**, 943-8 (2007).
11. Des Roches, A. et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* **99**, 450-3 (1997).
12. Eifan, A.O. et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* **40**, 922-32 (2010).
13. Khinchi, M.S. et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* **59**, 45-53 (2004).
14. Metzger, W.J., Turner, E. & Patterson, R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* **61**, 268-72 (1978).
15. Shaikh, W.A. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* **23**, 857-60 (1993).
16. Bytautiene, E., Vedernikov, Y.P., Saade, G.R., Romero, R. & Garfield, R.E. Effect of histamine on phasic and tonic contractions of isolated uterine tissue from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* **188**, 774-8 (2003).
17. Rudolph, M.L., Bardisa, L., Cruz, M.A. & Reinicke, K. Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol* **23**, 833-6 (1992).
18. Moller, C. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* **109**, 251-6 (2002).
19. Cantani, A., Arcese, G., Lucenti, P., Gagliesi, D. & Bartolucci, M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* **7**, 90-7 (1997).
20. Roberts, G., Hurley, C., Turcanu, V. & Lack, G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* **117**, 263-8 (2006).
21. Dahl, R. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* **118**, 434-40 (2006).
22. Alvarez-Cuesta, E. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* **61** Suppl 82, 1-20 (2006).
23. Cox, L.S. et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* **117**, 1021-35 (2006).
24. Lombardi, C. et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* **56**, 989-92 (2001).

