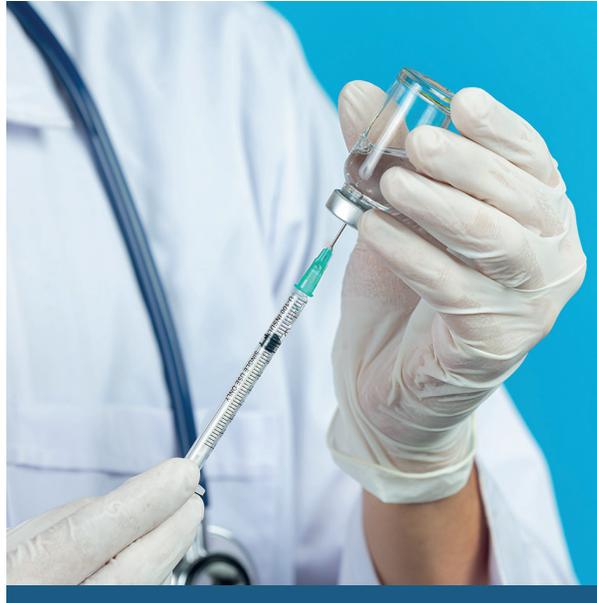


Extratos Alergênicos para
Diagnóstico e Imunoterapia

vacina antialergia injetável



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. Quando feita com indicação precisa, utilizando extratos alergênicos confiáveis e realizada com técnica apurada, a imunoterapia possui ótima eficácia terapêutica, como visto por diversos trabalhos científicos²⁻⁶.

II. APRESENTAÇÃO

- Apresentação: frasco-ampola neutro classe 1, âmbar, com tampa de borracha butílica e lacre de alumínio autoclavável.
- Veículo: ácido fênico 0,4% em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%) e, no caso das vacinas alúmen precipitadas, gel de hidróxido de alumínio.
- Volume: 5 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	
			Vacina aquosa	Vacina alúmen (AP05)
Inicial	1:100.000 (0,008 URC** ou 0,004 µg**/mL)		3 em 3 dias	
Especial*				
Fase 1/ Fraca	1:10.000 (0,008 URC ou 0,004 µg/mL)	1ª dose: 0,2 mL	3 em 3 dias	
Fase 2/ Média	1:1.000 (0,08 URC ou 0,04 µg/mL)	2ª dose: 0,3 mL	4 em 4 dias	
Fase 3/ Forte	1:100 (0,8 URC ou 0,4 µg/mL)	3ª até a 10ª dose: 0,5 mL	5 em 5 dias	
Fase 4/ Extra-forte	1:10 (8 URC ou 4 µg/mL)		Semanal	
Manutenção	1:10 (8 URC ou 4 µg/mL)	Todas as doses: 0,5 mL	Semanal	Quinzenal
Extra-forte			(Podendo aumentar para quinzenal)	(Podendo aumentar para mensal)

* 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.

No geral, é esperado que o paciente chegue à fase de manutenção após seis meses em uso de vacinas aquosas e nove meses em uso de vacinas alúmen precipitadas (AP05). A duração total da imunoterapia injetável é de três a cinco anos⁷⁻⁹.

V. INFORMAÇÕES GERAIS

A) DESCRIÇÃO

A imunoterapia antialergia injetável consiste na administração subcutânea 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 esta 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^{2,3}, podendo evitar a necessidade do uso de medicamentos. É também capaz de prevenir novas sensibilizações^{4,5} e o aparecimento de asma em indivíduos com rinite alérgica^{3,6}.

B) INDICAÇÕES

As vacinas antialergia injetáveis subcutâneas 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 à alérgenos "cl clinicamente relevantes"⁸. A via subcutânea é indicada, principalmente, para alergias respiratórias e para hipersensibilidade a insetos himenópteros⁷.

C) VANTAGENS E DESVANTAGENS DA VIA SUBCUTÂNEA

A imunoterapia injetável subcutânea possui um intervalo de aplicação muito maior que a sublingual, conferindo, dessa forma, maior adesão do paciente ao tratamento. Em determinados casos, pode gerar resultados mais evidentes do que a imunoterapia por via sublingual, como, por exemplo, na imunoterapia a insetos, onde as diretrizes recomendam a utilização de vacinas injetáveis¹⁰. A principal desvantagem da imunoterapia por via injetável é a maior propensão a gerar reações adversas¹¹, incluindo as reações graves como a anafilaxia. As visitas frequentes ao consultório para a aplicação das injeções pode ser desconfortável para o paciente, mas em contrapartida leva a um maior controle do médico sobre o tratamento.

D) ADJUVANTES

As vacinas alergênicas injetáveis podem ser adsorvidas em gel de hidróxido de alumínio, adjuvante mineral que permite uma absorção mais lenta dos antígenos quando estes são injetados via subcutânea. Isto possibilita um maior intervalo entre as doses, ao mesmo tempo em que diminui a incidência de reações adversas. Tais vacinas adsorvidas correspondem às alúmen precipitadas (AP05). Com o objetivo de aumentar a eficácia terapêutica, as vacinas alúmen podem ser formuladas com adjuvantes imunoestimulatórios inespecíficos, como as Vacinas Estimulantes da Resposta Imune Celular - Desvio Imunológico (VERIC-DI). *Entre em contato com o nosso departamento científico para mais informações acerca dessas vacinas.*

E) MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

A imunoterapia injetável deve ser administrada da seguinte forma: **1** – separar seringa de pequeno volume, descartável e com agulha de 0,45 x 13 mm. A seringa deve ser individual (para cada aplicação e cada indivíduo); **2** – após rigorosa assepsia de pele, realizar a injeção no tecido subcutâneo, de preferência na porção lateral ou posterior do braço (junção entre os músculos deltóide e tríceps, ou seja, entre o cotovelo e o ombro); **3** – pinçar e levantar a pele para facilitar o acesso ao tecido subcutâneo, evitando injeções intramusculares ou intravenosas; **4** – deve-se ter atenção para não atingir vasos sanguíneos, o que poderia levar a reações sistêmicas. Pode-se aspirar a seringa antes de injetar a vacina para ver se vem sangue, como medida de precaução.

F) CONTRAINDICAÇÕES

A imunoterapia antialérgica 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.

G) 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^{12, 13}. Devido à capacidade da histamina de causar contração uterina^{14, 15}, extratos alérgicos devem ser aplicados em grávidas apenas quando absolutamente necessário.

H) 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 tolerada¹⁶⁻¹⁸. 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.

I) 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.

J) REAÇÕES ADVERSAS

Na imunoterapia existe o risco de ocorrerem reações adversas, tanto locais (no local da aplicação) quanto sistêmicas. Reações locais,

primariamente inchaço e eritema, são comuns na via subcutânea com extratos mais concentrados⁹. Reações sistêmicas graves (como eritema de pele generalizado, angioedema, urticária, rinite, tosse, conjuntivite, edema de glote, bradicardia, hipotensão, perda de consciência e anafilaxia) são raras, mas foram relatadas¹⁹, inclusive fatais²⁰.

L) PRECAUÇÕES NO USO E ADVERTÊNCIAS

1 – Os extratos alérgicos 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** – as vacinas devem ser, se possível, aplicadas por profissionais da saúde em clínicas, consultórios ou hospitais, com as devidas precauções e tendo a disponibilidade de epinefrina (adrenalina) injetável e torniquete; **5** – deve-se ter atenção para não atingir vasos sanguíneos durante a injeção. Nunca aplicar o produto pela via intravenosa; **6** – não administrar a vacina durante períodos de crise alérgica (principalmente crises de asma), infecções ou febre; **7** – os pacientes devem ser observados cuidadosamente por pelo menos 30 minutos após a administração da vacina e devem ser instruídos a reconhecer e relatar sintomas relacionados a anafilaxia; **8** – deve-se revisar, a cada injeção, o perfil de reação adversa às administrações do extrato; **9** – os extratos não devem ser administrados se houver suspeita de hipersensibilidade a qualquer componente do excipiente.

M) SUPERDOSAGEM

Casos de superdosagem, principalmente devido à administração de vacina mais concentrada, aumentam a chance de ocorrência de reações adversas. Na eventualidade de aplicação de doses e/ou concentrações mais altas do que as recomendadas, observar os pacientes cuidadosamente e por um período maior (além dos 30 minutos).

N) 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 corticosteróides antes das injeções 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 médico uma ocorrência de reação sistêmica⁹.

VI. REFERÊNCIAS

- Noon, L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 177, 1572–1573 (1911).
- Durham, S.R. et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 341, 468–75 (1999).
- 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).
- 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).
- Purello-D'Ambrosio, F. et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 31, 1295–302 (2001).
- 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).
- Cohon, A. et al. (ed. Pediatria, A.B.d.A.e.I.S.B.d.) (Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2011).
- Rios, J.B.M. & Pontes-de-Carvalho, L. in *Alergia Clínica - Diagnóstico e Tratamento* (ed. Revinter, L.e.E.) (2007).
- Cox, L., Nelson, H. & Lockey, R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 127 (2011).
- Canonica, G.W. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 7, 6 (2014).
- Nelson, H.S. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 119, 769–79 (2007).
- Metzger, W.J., Turner, E. & Patterson, R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 61, 268–72 (1978).
- Shaikh, W.A. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 23, 857–60 (1993).
- 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).
- Rudolph, M.I., Bardisa, L., Cruz, M.A. & Reinicke, K. Mast cells mediate contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol* 23, 833–6 (1992).
- 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).
- Cantani, A., Arcese, G., Lucenti, P., Gagliosi, D. & Bartolucci, M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhaled allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergy Clin Immunol* 7, 90–7 (1997).
- Roberts, G., Hurlley, 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).
- Cox, L., Larenas-Linnemann, D., Lockey, R.F. & Passalacqua, G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 125, 569–74, 574 e1–574 e7 (2010).
- Bernstein, D.J. et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 113, 1129–36 (2004).

