

Normas de Orientação em Imunoterapia Específica

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (4): 199-213

Elaborado pelo Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

Coordenador: Carlos Nunes; Secretária: Elisa Pedro; Colaboradores: Amélia Spínola Santos, Anabela Lopes, Ana Célia Costa, Ana Todo-Bom, Ângela Gaspar, Carlos Loureiro, Celso Chieira, Celso Pereira, Eva Gomes, Leonor Bento, Lourdes Chieira, Mário Morais-Almeida, Rodrigo Rodrigues Alves

A imunoterapia específica com extractos alergénicos ou vacinação anti-alérgica é o único tratamento etiológico capaz de alterar o curso natural da doença alérgica, sendo no entanto essencial a selecção criteriosa dos doentes a submeter a este tratamento e dos extractos a utilizar para optimização do rácio custo/benefício.

PATOLOGIAS

Doenças mediadas por IgE:

- Rinite alérgica
- Conjuntivite alérgica
- Asma alérgica
- Alergia a veneno de himenópteros
- Alergia ao látex
- Eczema atópico com sensibilização a aeroalergénios
- Alergia alimentar

OBJECTIVOS

- Optimizar a prática da imunoterapia com alergénios nas doenças alérgicas.
- Estabelecer normas de orientação para o uso seguro e eficaz da imunoterapia com alergénios na prática clínica.

POPULAÇÃO-ALVO

1. Doentes com rinite, conjuntivite e asma alérgicas ou eczema atópico com demonstração de anticorpos IgE específicos para aeroalergénios relevantes e com concordância clínica para esses aeroalergénios.
2. Doentes com história de reacção sistémica ou de reacções locais exuberantes com morbilidade significativa com a picada de himenóptero, com demonstração de anticorpos IgE específicos para veneno de himenóptero.

3. Doentes com história de reacção sistémica após contacto com material contendo látex e/ou com reacção anafiláctica após ingestão de alimentos com reactividade cruzada demonstrada com látex (síndrome látex-frutos) e demonstração de anticorpos IgE específicos para látex.

INDICAÇÕES E INTERVENÇÕES PRÁTICAS

1. Avaliação do doente com suspeita de rinite, conjuntivite, asma alérgica, alergia a veneno de himenópteros ou alergia ao látex.
2. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou determinação *in vitro* de anticorpos IgE específicos.
3. Avaliação dos riscos, benefícios e custos das opções terapêuticas.
4. Aconselhamento e educação dos doentes sobre os benefícios e riscos da imunoterapia, com informação por escrito.
5. Selecção dos extractos alergénicos.
6. Definição da dose e esquema da imunoterapia.
7. Administração da imunoterapia de acordo com os procedimentos apropriados.
8. Disponibilidade de recursos para controlo de eventuais reacções à imunoterapia.
9. Avaliação da resposta clínica e da continuação da imunoterapia cada 6 a 12 meses.
10. Considerações especiais sobre a imunoterapia em crianças, idosos e grávidas, e outras patologias muito específicas com potenciais indicações.

Eficácia da imunoterapia

- Melhoria dos scores de sintomas referidos pelos doentes.
- Redução da medicação avaliada pela respectiva pontuação e/ou provas de função / reactividade (respiratória, nasal, conjuntival ou cutânea).
- Órgão-alvo e alterações imunológicas em marcadores celulares e perfis de citocinas.

- Qualidade de vida.
- Remissão clínica.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES

1. A imunoterapia com alergénios é eficaz no controlo da rinite, conjuntivite, asma alérgica, alergia a veneno de himenópteros e alergia ao látex. Estudos randomizados têm demonstrado que em doentes bem seleccionados a imunoterapia pode ser eficaz no tratamento do eczema atópico com sensibilização a aeroalergénios.
2. A imunoterapia com alergénios pode prevenir o desenvolvimento de asma em indivíduos com rinite alérgica e o aparecimento de novas sensibilizações. A avaliação do doente com suspeita de rinite, conjuntivite, asma alérgica, alergia a veneno de himenópteros, eczema atópico ou alergia ao látex inclui história clínica detalhada, exame físico adequado e análises laboratoriais seleccionadas. Um diagnóstico definitivo de alergia depende dos resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou dos testes *in vitro* para anticorpos IgE específicos que apresentem concordância com a clínica.
3. Os testes cutâneos são o método de eleição para avaliar a presença de anticorpos IgE específicos, embora os testes *in vitro* sejam úteis em algumas circunstâncias. A imunoterapia deve ser considerada quando os resultados dos testes *in vivo* ou *in vitro* para anticorpos IgE específicos se correlacionam com a história clínica e a exposição do doente.
4. A imunoterapia não deve ser administrada a doentes cujos resultados dos testes *in vivo* ou *in vitro* para anticorpos IgE específicos sejam negativos, nem a doentes com resultados positivos mas sem correlação clínica, já que a presença de anticorpos IgE específicos é indicadora de sensibilização mas não implica necessariamente expressão clínica de alergia.

5. O controlo clínico da asma, rinite e/ou conjuntivite alérgica, alergia a veneno de himenópteros e alergia ao látex deve incluir uma avaliação cuidadosa das opções terapêuticas. Cada uma das três principais abordagens (imunoterapia com alérgénios, redução da exposição a alérgénios e farmacoterapia) tem benefícios, riscos e custos. Além disso, o plano de tratamento deve ser individualizado, tendo em consideração a preferência do doente. A gravidade da doença e a resposta, ou a sua ausência, ao tratamento anterior são factores importantes.
6. Médico e doente devem discutir benefícios, riscos e custos das várias opções terapêuticas até acordarem quanto ao plano de tratamento. Tendo em conta as considerações clínicas e a preferência do doente, a imunoterapia com alérgénios pode ser, ou não, recomendável. Os doentes que sofreram efeitos adversos com a medicação ou que desejem evitar ou reduzir o uso prolongado de medicamentos também são candidatos a imunoterapia. Os doentes devem estar controlados quando se administra a imunoterapia.
7. Após cuidadosa ponderação das opções terapêuticas, o médico e o doente podem decidir não prosseguir com a imunoterapia.
8. O médico que prescreve e orienta a imunoterapia deve ser Especialista em Imunoalergologia. O médico prescritor deve seleccionar os extractos alérgénicos adequados, com base na história clínica, exposição alérgénica e resultados dos testes cutâneos de cada doente.
9. A qualidade dos extractos alérgénicos disponíveis é um factor importante, devendo ser utilizados os extractos padronizados. Quando se tratar de extractos alérgénicos para administração por via injectável, o extracto deve ser administrado num centro médico, centro de saúde, hospital ou consultório de Especialista com capacidade para tratar as possíveis reacções adversas que venham a ocorrer. Nunca deve ser administrado no domicílio, na farmácia ou em outro local sem recursos médicos.
10. A fase de indução, no esquema convencional, implica administração semanal de aumento gradual das doses durante um período variável conforme as vacinas. Os esquemas acelerados, como o esquema rápido (*rush*) ou o agrupado (*cluster*), requerem a administração de várias injeções de doses crescentes num único dia. Os esquemas acelerados têm a vantagem de alcançar mais rapidamente a dose terapêutica, mas podem estar associados a um risco aumentado de reacção sistémica.
11. As injeções da imunoterapia com extractos de alérgénios podem causar reacções sistémicas. A maioria das reacções graves ocorre nos primeiros 30 minutos após administração, mas também podem ocorrer num tempo mais tardio.
12. A imunoterapia deve ser administrada em ambiente que permita a imediata identificação e tratamento de reacções adversas. As injeções de imunoterapia devem ser administradas por equipas com formação e experiência, bem como em locais com equipamento adequado, de modo a reconhecer e tratar possíveis reacções, particularmente a anafilaxia. Os doentes devem permanecer no local pelo menos 30 minutos após a administração da injeção ou injeções de imunoterapia para, no caso de ocorrerem reacções, poderem ser prontamente tratados.
13. De um modo geral, as injeções de imunoterapia não devem ser administradas se o doente apresenta agudização de asma ou surtos agudos de eczema atópico. Aos doentes asmáticos, deve medir-se o débito expiratório máximo instantâneo (PEF) ou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) antes de iniciar o tratamento e abster-se de administrar as injeções se algum dos valores do débito for considerado baixo relativamente ao habitual do doente.
14. As reacções locais podem ser controladas com tratamento local (aplicação de gelo local ou corticosteróides tópicos) ou com anti-histamínicos. As reacções sistémicas podem ser ligeiras ou gra-

ves (anafilaxia). A adrenalina é o tratamento de primeira escolha para a anafilaxia, devendo ser administrada por via intramuscular.

15. Os anti-histamínicos e os corticosteróides sistémicos são medicações secundárias que podem ajudar a modificar as reacções sistémicas, mas nunca devem substituir a adrenalina no tratamento da anafilaxia. Todo o doente com anafilaxia deve ter um acesso endovenoso, porquanto em casos graves pode ser necessário administrar soro fisiológico intravenoso ou expansores de plasma. Pode ser também necessário suplemento de oxigénio.
16. A dose e o esquema da imunoterapia, bem como os benefícios e riscos da sua continuação, devem ser avaliados depois de qualquer reacção sistémica induzida pela imunoterapia. Depois de uma reacção sistémica grave deve ser feita uma avaliação cuidadosa pelo médico prescritor. A dose de manutenção da imunoterapia pode vir a ter de ser reduzida em alguns doentes, devido a reacções ao tratamento e/ou à resposta intrínseca desse doente. Se ocorrerem reacções sistémicas graves ou repetidas aos extractos de alergénios, a decisão de continuar a imunoterapia deve ser reavaliada.
17. Para os doentes que recebem imunoterapia de manutenção devem ser agendadas consultas regulares de seguimento, pelo menos cada 6 a 12 meses. Estas consultas periódicas devem incluir uma reavaliação dos sintomas e do uso da medicação, a história clínica desde a última consulta, a reavaliação da resposta clínica ao tratamento, bem como as reacções adversas. As doses e o esquema da imunoterapia, a história das reacções e a adesão do doente também devem ser avaliadas. O médico pode, então, se necessário, proceder a ajustamentos do esquema ou das doses, de acordo com as indicações clínicas.
18. Não há marcadores específicos que permitam prever quem continuará em remissão clínica após suspensão da imunoterapia com alergénios. Tal

como deve acontecer com a opção de iniciar a imunoterapia com alergénios, a decisão de suspender o tratamento deve ser individualizada, tendo em conta factores como a gravidade do estado do doente antes do tratamento, o benefício conseguido e as dificuldades que a imunoterapia representam para aquele doente, bem como o potencial efeito que a recidiva clínica poderá ter no doente. Finalmente, a duração da imunoterapia deve ser individualizada, de acordo com a resposta clínica do doente, a gravidade da doença, a história da reacção à imunoterapia e a preferência do doente, por um período de 3 a 5 anos. Em alguns casos particulares (alergia a venenos, alergia ao látex, entre outros), pode justificar-se a manutenção indefinida das vacinas. Na maioria dos doentes a remissão dos sintomas persiste por períodos longos após a suspensão do tratamento.

MECANISMOS DA IMUNOTERAPIA

Vários estudos têm demonstrado que esta terapêutica modifica claramente a resposta imunológica face ao alergénio sensibilizante, por modulação da resposta de linfócitos B, T, célula apresentadora de antígeno (APC), bem como número e funcionalidade das células efectoras intervenientes na inflamação alérgica.

Constitui a única estratégia de tratamento capaz de modificar a evolução da história natural da doença alérgica, por um conjunto de pressupostos e mecanismos de intervenção combinados, no sentido da modulação do sistema imunitário. É, pois, um somatório de diferentes efeitos moduladores: humorais, celulares, mediadores inflamatórios, aspectos histológicos, entre outros, que paulatinamente tem suportado o mecanismo complexo e sistémico que actualmente se reconhece, nomeadamente na intervenção de órgãos centrais, como a medula óssea e o tecido funcional tímico, em paralelo com a redução da hiperreactividade clínica do órgão-alvo da sintomatologia em tratamento.

Naturalmente, a natureza heterogénea e diversificada dos alérgenos terapêuticos, o tipo dos extractos terapêuticos administrados, a via e o esquema de aplicação serão, seguramente, factores que influenciam o próprio mecanismo, vias celulares, mediadores biológicos, a imunobiologia e diferentes factores génicos próprios de cada doente.

A modulação de anticorpos, a modulação da resposta e plasticidade da célula Th2 característica do indivíduo atópico com mediação IgE, as características da célula dendrítica disponível no local da administração terapêutica, o condicionamento biológico sobre outros tipos de linfócitos B e T (CD8, NKT), a regulação do tráfego celular entre órgãos e estruturas centrais e periféricas do sistema imune são distintos entre as vias de administração terapêutica (subcutânea e sublingual), mas ambas conducentes a uma mesma eficácia clínica e a um mesmo mecanismo modulador, bem sufragado pela literatura.

O mecanismo modulador da imunoterapia específica, quando convenientemente prescrito, e com uma duração de tratamento adequado, conduz a uma eficácia clínica comprovada em estudos baseados na evidência, com segurança a longo prazo e com efeitos que persistem muito para além da decisão clínica de interrupção do próprio tratamento.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS

Devem usar-se, sempre que possível, extractos padronizados na preparação dos alérgenos para a imunoterapia.

Os extractos das vacinas têm evoluído no sentido de melhorar a eficácia e aumentar a segurança. Assim, hoje dispomos de cinco tipos de vacinas: vacinas aquosas, vacinas modificadas fisicamente, vacina modificadas física e quimicamente, vacinas adjuvadas e vacinas de alérgenos recombinantes.

As vacinas aquosas são constituídas por alérgenos naturais purificados. São as mais antigas e, no nosso país, a sua utilização limita-se praticamente às vacinas de venenos de himenópteros (abelha, vespa, vespa do papel).

As vacinas sublinguais disponíveis comercialmente são, na sua maioria, extractos aquosos.

Nas vacinas modificadas fisicamente, os alérgenos são adsorvidos a *carriers* como hidróxido de alumínio, fosfato de cálcio ou tirosina. As formulações assim adsorvidas adquirem propriedades de libertação lenta dos alérgenos (efeito *depot*).

As vacinas modificadas física (adsorção a *carriers*) e quimicamente (polimerizadas com glutaraldeído ou formaldeído) são mais recentes, também designadas por alérgóides, em que a modificação física as torna mais imunogénicas e a modificação química condiciona uma menor alergenicidade, aumentando a eficácia e a segurança.

As vacinas adjuvadas são vacinas que tentam aumentar a eficácia da imunoterapia no sentido da resposta Th1, tendo como alvo os *toll-like receptors* (TLR). Dois adjuvantes têm sido estudados: as sequências de oligonucleótidos de ADN contendo motivos CpG e o 3-decilaato monofosfolípido A (MPL), estando comercializadas apenas as vacinas com MPL.

A utilização de vacinas com alérgenos recombinantes restringe-se, actualmente, a protocolos de investigação. Estes alérgenos recombinantes são obtidos por técnicas de biologia molecular e permitem uma terapia individualizada.

Ao seleccionar os componentes de um extracto clinicamente relevante para imunoterapia com alérgenos, o médico deve conhecer a fauna acarina e a aerobiologia dos alérgenos locais e regionais, de interior e de exterior, com especial atenção a potenciais alérgenos na habitação e no local de trabalho do doente.

O conhecimento da reactividade cruzada dos alérgenos é importante durante a sua selecção para imunoterapia, uma vez que da limitação do número de alérgenos a utilizar no tratamento depende a obtenção das doses terapêuticas óptimas para cada doente.

VIAS DE IMUNOTERAPIA

1. *Imunoterapia subcutânea* – A via clássica, com utilização, desde há décadas, é claramente eficaz na redução de

sintomas e na medicação quer de alívio quer de controlo, proporcionando incremento na qualidade de vida aos doentes com doença atópica. A administração por via subcutânea é realizada na face externa do braço, a meia distância entre o ombro e o cotovelo, com injeções periódicas por um período de 3 a 5 anos.

2. *Imunoterapia sublingual* – A via sublingual, com utilização mais recente, tem demonstrada idêntica eficácia clínica, embora com um mecanismo de acção diferente, de acordo com a biologia celular específica da mucosa sublingual. O tempo de tratamento é semelhante ao da via subcutânea.

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA

Rinite, conjuntivite, asma alérgica e alergia a veneno de himenópteros

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

Alergia ao látex

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

Eczema atópico

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

Alergia alimentar

A imunoterapia, alterando a resposta imune aos alergénios alimentares como meio de dessensibilizar o doente, pode ser efectuada através da utilização de pequenas quantidades do alergénio alimentar (imunoterapia específica do

alergénio) ou de alergénios com reactividade cruzada com os alergénios alimentares (imunoterapia específica com alergénios de reactividade cruzada). A eficácia e os efeitos secundários desta imunoterapia dependem de vários factores, nomeadamente da dose e da progressão do alergénio, da duração do tratamento e da via de administração (sublingual ou subcutânea).

Em vários ensaios clínicos, a imunoterapia específica do alergénio alimentar por via sublingual, com extratos alergénicos alimentares totais ou contendo proteínas alergénicas purificadas, tem sido geralmente eficaz e bem tolerada durante o período de tratamento. No entanto, desconhece-se se a tolerância clínica persiste a longo prazo após descontinuação do tratamento. Assim, esta imunoterapia encontra-se, ainda, numa fase experimental, pelo que deverá ser utilizada apenas por Especialistas e em Centros com elevada diferenciação.

Alguns autores referem um potencial para melhoria dos sintomas da síndrome de alergia oral relacionados com frutos/vegetais após imunoterapia com pólenes de reactividade cruzada com esses alimentos.

MEDIDAS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia da imunoterapia específica deve ser efectuada com base em parâmetros clínicos, designadamente redução de sintomas, diminuição da necessidade de medicação e melhoria da qualidade de vida.

A repetição seriada de testes cutâneos e/ou doseamento de IgE específicas séricas com o objectivo de avaliar a eficácia da imunoterapia específica não é necessária, mas permite evidenciar eventuais novas sensibilizações ou ajustamentos do próprio tratamento.

SEGURANÇA DA IMUNOTERAPIA

Normas relativas à prescrição

- I. A imunoterapia específica é uma terapêutica de prescrição exclusivamente médica.

2. A imunoterapia específica só deve ser prescrita quando haja evidência indiscutível do envolvimento de mecanismos imunológicos mediados por IgE para o(s) alérgico(s) em causa e quando, do ponto de vista clínico, exista fundamentação lógica para o estabelecimento de uma causalidade provável entre a exposição a esse(s) alérgico(s) e a sintomatologia observada.
3. Não devem ser prescritos extractos para imunoterapia específica contendo misturas de alérgenos de grupos alérgenos diferentes (ácaros, pólenes, fungos, epitélios, látex, venenos). Quando exista mais do que uma sensibilização relevante clínica e imunologicamente, deverá ser ponderada cuidadosamente a prescrição de extractos diferentes, simultânea ou sequencialmente.
4. O médico prescriptor deverá possuir experiência clínica suficiente no diagnóstico de patologias imunoalérgicas, a fim de melhor poder avaliar a eventual presença de sensibilizações sem correlação clinicopatológica relevante, bem como os binómios custo-benefício e benefício-risco desta terapêutica.
5. De igual forma, o médico prescriptor deverá ter suficiente experiência clínica prévia no acompanhamento clínico de doentes sob imunoterapia específica que lhe permita identificar claramente as situações de risco de reacções adversas (situações patológicas intercorrentes, reacções em tomas anteriores, alteração da patologia de base) e alterar o esquema posológico previamente definido, para eficazmente poder minimizar esse risco.
6. Durante a gravidez, não se deve iniciar a vacina; no entanto, podem continuar as administrações se estiver em dose de manutenção bem tolerada. Dependendo da situação clínica da doente, deverá o Especialista decidir se é necessário adequar ou não a dose de manutenção.
7. Devem ser convenientemente explicados ao doente os eventuais benefícios, custos esperados, riscos do tratamento, bem como a sua eventual duração. A

todos os doentes a quem for prescrita imunoterapia específica deve ser permitido optar entre a administração por via injectável ou não injectável, após esclarecimento, adequado a cada doente, das características associadas a cada via de administração.

Normas relativas à administração

Antes de administrar a vacina de extractos alérgicos, devem sempre ser observados os seguintes cuidados pelo profissional de saúde (médico ou enfermeiro sob supervisão médica, no caso das administrações por via injectável) responsável por essa aplicação:

- O nome do médico prescriptor (está indicado na caixa da vacina) e o contacto telefónico para poder esclarecer eventuais dúvidas;
- A identificação do doente e a identificação da vacina;
- A validade do extracto alérgico;
- Qual a dose e qual o frasco;
- A data da última administração e a tolerância da mesma;
- A situação clínica do doente, confirmando que não existe contra-indicação para a administração da vacina. No caso específico de doentes asmáticos deverá ser prestada particular atenção à existência de broncoespasmo ou de redução actual dos débitos pulmonares, cuja presença deverá ser ponderada cuidadosamente pelo médico na decisão de administrar ou não a imunoterapia específica nessas condições e nessas doses;
- A imunoterapia com alérgenos deve ser administrada em ambiente que disponha de instalações e equipamentos que assegurem a realização dos procedimentos que minimizem o risco de anafilaxia, bem como a sua identificação precoce e eventual tratamento.

Deve-se adiar a administração do extracto alérgico se o doente apresentar:

Infecção das vias aéreas, febre, afecção cutânea grave, crise de asma, ou se existirem sintomas muito importantes da doença alérgica de base, hepatite, tuberculose activa ou

outro processo similar, se lhe foi administrada qualquer outra vacina do plano nacional de vacinação ou outra vacina injectável nos últimos 10 dias.

1. Em princípio, está contra-indicado administrar o extracto alérgico se:
 - a. O doente estiver a tomar betabloqueantes (atenolol, bisoprolol, carteolol, carvediol, metoprolol, propanolol, entre outros) ou colírios para casos de glaucoma. Deve ser sempre questionado o doente sobre o início de qualquer medicação nova desde a última administração da vacina.
 - b. O doente apresentar uma contra-indicação para administração de adrenalina: cardiopatia, hipertensão arterial mal controlada, hipertiroidismo ou glaucoma.
2. Deve-se contactar o médico prescriptor da imunoterapia específica, para que este possa proceder a eventual adequação do esquema posológico:
 - a. Em caso de reacção local superior a 5 a 10 cm de diâmetro e com duração superior a 48 horas.
 - b. Em caso de atraso superior a 2 semanas na administração da dose.
 - c. Em caso de reacção sistémica.
 - d. Se houver qualquer dúvida.

CONTRA-INDICAÇÕES

1. As situações médicas que reduzem a capacidade de o doente sobreviver às reacções alérgicas sistémicas ou ao tratamento daí resultante são contra-indicações relativas para a imunoterapia com alérgenos. São exemplos a asma grave não controlada com farmacoterapia ($FEV_1 < 70\%$) e as doenças cardiovasculares (angina instável, enfarte do miocárdio recente, arritmia grave, hipertensão arterial não controlada).

2. Os betabloqueantes são um factor de risco para que as reacções sistémicas relacionadas com a imunoterapia com alérgenos sejam mais frequentes, mais graves e refractárias ao tratamento. Assim, o uso concomitante de betabloqueantes e imunoterapia com alérgenos deve ser cuidadosamente ponderado. Nos casos de alergia ao veneno de himenópteros com história de reacções sistémicas graves e potencialmente fatais, deve ser ponderado o risco/benefício de suspender o betabloqueante; nestes casos, quando não é possível a sua substituição, a imunoterapia deve ser administrada em simultâneo com o betabloqueante.
3. Os doentes que sejam mental ou psicologicamente incapazes de comunicar claramente com o médico não são candidatos a imunoterapia com alérgenos.

SELECÇÃO E MANUSEAMENTO DOS ALERGÉNIOS

1. A selecção dos componentes de um extracto alérgico para imunoterapia com maiores probabilidades de serem eficazes deve basear-se na apreciação cuidadosa dos sintomas relevantes, das possíveis exposições ambientais e da correlação com os resultados positivos dos testes para anticorpos IgE específicos.
2. O extracto para a imunoterapia deve conter apenas alérgenos clinicamente relevantes.
3. Os testes cutâneos têm sido o principal instrumento diagnóstico nos estudos clínicos da imunoterapia com alérgenos e devem, portanto, ser usados na maioria dos casos para determinar se o doente tem anticorpos IgE específicos. Se adequadamente interpretados, os testes *in vitro* para anticorpos IgE específicos também podem ser usados.
4. A imunoterapia é eficaz para hipersensibilidade a ácaros, pólenes, fungos, epitélios de animais, baratas, himenópteros e látex. Assim sendo, a imunoterapia

deve ser considerada como parte do programa de tratamento de doentes com sintomas relacionados com exposição a esses alergénios, apoiado pela presença de anticorpos IgE específicos. Relativamente a alergénios alimentares, o espectro disponível é, actualmente, muito limitado e restrito.

5. Ao misturar extractos de alergénios devem observar-se os seguintes princípios: (1) reactividade cruzada de alergénios, (2) optimização da dose de cada ingrediente, e (3) degradação enzimática dos alergénios.
6. A selecção de alergénios para imunoterapia deve basear-se na reactividade cruzada de alergénios clinicamente relevantes. Muitos pólenes botanicamente relacionados contêm alergénios com reactividade cruzada. Quando os pólenes têm reactividade cruzada substancial, a selecção de um único pólen com a reactividade cruzada do mesmo género ou subfamília pode ser suficiente. Quando os alergénios de pólenes não têm reactividade cruzada, pode ser necessário tratamento com vários pólenes localmente prevalentes.
7. A eficácia da imunoterapia depende de se conseguir a dose terapêutica óptima de cada alergénio que constitui o extracto do alergénio utilizado.

ARMAZENAGEM

1. Os extractos para imunoterapia com alergénios devem ser conservados a 4 graus Celsius para reduzir as perdas de potência.
2. Os fabricantes de extractos efectuam estudos de estabilidade com extractos padronizados, expondo-os a várias condições de expedição. É responsabilidade de cada fornecedor ou fabricante expedir os extractos em condições de validade que demonstrem não afectar adversamente a potência ou a segurança do produto.
3. As concentrações de extractos mais diluídas são mais sensíveis aos efeitos da temperatura e perdem potência mais rapidamente do que os extractos mais concentrados. A data de validade deve reflectir esta realidade.
4. Ao determinar a data de validade dos extractos para imunoterapia com alergénios, deve ser tido em conta que a perda de potência ao longo do tempo é influenciada por vários factores, separada e colectivamente, que incluem: (a) temperatura durante a armazenagem; (b) presença de agentes estabilizadores e bactericidas; (c) concentração; (d) presença de enzimas proteolíticas; (e) volume do frasco de armazenagem.

ESQUEMAS DE IMUNOTERAPIA

Esquema clássico e doses da imunoterapia

1. Um extracto personalizado para imunoterapia com alergénios deve ser preparado de acordo com a história clínica do doente e os resultados dos seus testes de alergia.
2. O frasco de concentração para imunoterapia com alergénios usado para a dose que se considera eficaz é denominado “frasco de manutenção”. A dose de manutenção é a que proporciona eficácia terapêutica sem reacções adversas locais ou sistémicas significativas, embora por vezes não se atinja essa eficácia inicialmente, o que reforça a necessidade de individualização na imunoterapia com alergénios.
3. A dose de manutenção é a considerada terapeuticamente eficaz. Alguns doentes que não conseguem tolerar a dose que se tinha considerado eficaz obtêm benefícios clínicos com uma dose mais baixa.
4. A diluição limita o número de antigénios que podem ser adicionados ao concentrado de manutenção se se pretende uma dose terapêutica.
5. As diluições seriadas do concentrado de manutenção devem ser feitas como preparação para a fase de iniciação da imunoterapia.

Rotulagem dos frascos

1. Um sistema de rotulagem numérico dos frascos poderá reduzir os possíveis erros de administração, sendo, por isso, recomendado.
2. A rotulagem personalizada do frasco de manutenção e dos frascos com diluições seriadas, com o nome do doente e o extracto alergénico.
3. A data da validade dos extractos deverá constar do rótulo.

Doses iniciais

A dose inicial na fase de iniciação é habitualmente uma diluição 1000 ou 10000 vezes o concentrado de manutenção, embora uma dose inicial mais baixa possa ser aconselhável para doentes hipersensíveis.

A frequência da administração da imunoterapia com alergénios durante a fase de iniciação é habitualmente de 1 a 2 injeções por semana.

Ajustamentos da dose devido a reacções sistémicas

Após uma reacção sistémica, a dose do extracto alergénico deve ser adequadamente reduzida no caso de se continuar a imunoterapia.

Reacções durante períodos de exacerbação de sintomas

A imunoterapia administrada durante períodos de exposição do doente a níveis aumentados de alergénios a que é sensível pode estar associada a um risco aumentado de reacção sistémica. Em doentes hipersensíveis, é de considerar não aumentar ou mesmo diminuir a dose de imunoterapia durante os períodos em que estejam expostos a níveis aumentados de alergénios, particularmente se vêm tendo exacerbação dos sintomas.

Ajustamentos da dose nas injeções fora do programa

É habitual diminuir a dose do extracto de imunoterapia quando se prolonga o intervalo entre injeções.

Esquema *cluster*

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

Esquema *rush*

Os esquemas *rush* podem alcançar a dose de manutenção mais rapidamente do que os esquemas semanais.

Os esquemas *rush* estão associados a um risco aumentado de reacções sistémicas. No entanto, os protocolos *rush* para administração de imunoterapia a veneno de himenópteros não têm tido um índice semelhante de associação com incidência de reacções sistémicas.

Pré-medicação

A pré-medicação pode reduzir a frequência de reacções sistémicas causadas pela imunoterapia convencional.

A pré-medicação pode ser ponderada antes da imunoterapia com esquemas *cluster* ou *rush*, no sentido de reduzir a incidência de reacções.

Esquemas de manutenção

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

Consultas de avaliação e controlo

1. As melhorias clínicas são perceptíveis pouco tempo depois de se atingir a dose de manutenção.
2. Os doentes devem ser avaliados pelo menos a intervalos de 6 a 12 meses enquanto recebem imunoterapia.
3. Actualmente não há testes específicos ou marcadores clínicos que distingam entre os doentes que virão a sofrer recidivas e os que obterão remissão clínica a longo prazo após terminar a imunoterapia.

pia com alérgenos inalantes. A duração do tratamento deve ser decidida pelo médico e pelo doente após consideração dos benefícios e dos riscos associados à interrupção ou à continuação da imunoterapia.

4. Embora não haja testes específicos que indiquem quais os doentes que virão a sofrer recidivas após interrupção da imunoterapia a veneno de himenópteros, há características clínicas associadas a uma maior probabilidade de recidiva, nomeadamente história de reacção muito grave a picada de insecto, reacção sistémica durante imunoterapia a veneno de himenópteros (a uma picada ou a uma injeção de veneno), alergia a veneno de abelha e duração do tratamento inferior a 5 anos.
5. A resposta do doente à imunoterapia deve ser avaliada regularmente. A decisão quanto à continuação da imunoterapia deve ser tomada depois do período inicial de até 5 anos de tratamento.
6. A gravidade da doença, os benefícios obtidos e a conveniência do tratamento são factores que devem ser tidos em conta pelo doente ao decidir se deve parar ou continuar com a imunoterapia.
7. A maioria dos doentes podem conseguir remissão clínica sustentada da doença alérgica após interrupção da imunoterapia.

TÉCNICAS E PRECAUÇÕES

Técnica de administração do extracto alérgénico

1. Material: Seringas descartáveis de 1 mL em escala centesimal. A agulha deverá ser para uso subcutâneo.
2. Local de administração: Braço, face externa, a meia distância entre o ombro e o cotovelo. Alternar a administração.
3. Via de administração: Subcutânea (efectuando uma prega cutânea e com a agulha na direcção do ombro, formando um ângulo de 30° a 40° em relação ao

braço). Aspirar sempre antes de injectar, para excluir acesso endovenoso. Administração lenta. Não pressionar ou massajar após a administração. Se porventura ao aspirar aparecer sangue, retirar a agulha e mudar o local de administração, respeitando as mesmas normas.

4. Conservação: Os extractos alérgénicos deverão ser acondicionados no frigorífico (4 graus Celsius), distante da área de congelação.

Depois da administração deve-se

1. Manter o doente sob vigilância durante pelo menos 30 minutos após a administração e rever o doente após este período.
2. Anotar sempre qualquer observação anormal, detalhando-a convenientemente. Caso se trate de reacção grave, deverá ser contactado o médico prescriptor da imunoterapia específica.
3. Assinar a folha de registo de terapêutica administrada.
4. Desaconselhar a prática de exercício físico intenso ou exposição a calor (praia, banhos turcos, banhos de imersão, entre outros) após a administração de imunoterapia.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

1. Imunoterapia na criança

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

2. Gravidez

A imunoterapia com alérgenos pode ser continuada, mas não deve ser iniciada na grávida. O aumento de doses durante a gravidez é, regra geral, desaconselhado.

3. Imunoterapia nos idosos

A eficácia deste tipo de tratamento pode ser menor no idoso sobretudo se associado a um longo tempo de evolução da doença alérgica. As comorbilidades e o uso de certos medicamentos pode aumentar o risco da imunoterapia, o que acontece com maior frequência em doentes idosos. Pelo exposto, deve ser dada especial atenção à análise de possíveis benefícios e riscos da imunoterapia neste grupo etário.

4. Imunoterapia a alimentos

A utilização de extractos ou proteínas alimentares está, actualmente, muito limitada pela disponibilidade de alérgenos. Deve ser preconizada em situações muito particulares e em Centros diferenciados.

REACÇÕES ADVERSAS E SEU TRATAMENTO

Reacção local

1. Endurecimento, prurido ou edema, no local da administração da vacina injectável – controlar com aplicação de gelo local ou corticoterapia tópica se reacção superior a 5 a 10 cm de diâmetro e administrar anti-histamínico oral. Ponderar adequação do esquema posológico no caso de reacções mais exuberantes.
2. Prurido ou edema labial, lingual ou orofaríngeo nas administrações por via sublingual – controlar com anti-histamínico oral e/ou corticoterapia sistémica, de acordo com a gravidade do quadro. Ponderar adequação do esquema posológico no caso de reacções mais exuberantes.

Reacção sistémica

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

1. Reacções sistémicas ligeiras: urticária localizada, rinite ou asma ligeira, náuseas ou dor abdominal ligeira;

2. Reacções sistémicas moderadas: início lento (>15 minutos), urticária generalizada e/ou asma moderada, vômitos, diarreia ou dor abdominal intensa;
3. Reacções sistémicas graves: início rápido (<15 minutos), urticária generalizada, angioedema ou asma grave;
4. Choque anafiláctico: reacção de rápida evolução com prurido cutâneo, eritema, urticária generalizada, estridor (angioedema laríngeo), asma e hipotensão, até perda de consciência.

Depois de uma reacção sistémica, o Especialista deverá ponderar cuidadosamente o benefício/risco da continuação ou suspensão do tratamento com imunoterapia específica.

Tratamento

Deve ser imediato, com o objectivo de parar a evolução da reacção.

1. Colocar garrote acima do local da administração da vacina;
2. Administrar adrenalina intramuscular a 1/1000:
 - a. Adultos: 0,3 a 0,5 cc;
 - b. Crianças: 0,01 mg/kg/dose até um máximo de 0,3 cc (se pré-puberdade e menos de 40kg);
 - c. Esta dose pode ser repetida a intervalos de 5 a 15 minutos se necessário, até um total de 3 vezes.
3. Anti-histamínico intramuscular (ex. clemastina 2mg em adultos ou 0,025mg/kg/dose em crianças (pode ser administrada por via endovenosa), ou hidroxizina 100mg em adultos ou 1mg/kg/dose em crianças);
4. Oxigénio na dose de 6 a 8L/minuto com cateter nasal ou máscara;
5. Estabelecer acesso venoso;
6. Corticosteróide endovenoso (ex. metilprednisolona 125mg em adultos ou 1 a 2mg/kg em crianças, ou hidrocortisona 200mg em adultos ou 4mg/kg/dose em crianças), para tratamento de sintomas tardios que possam ocorrer. No caso de não ser possível estabelecer acesso venoso, administrar os corticosteróides por via oral ou intramuscular;

7. Soro endovenoso ou expansores de plasma, se necessário;
8. Se broncospasma (além das medidas anteriores): salbutamol inalado (aerossóis nebulizados ou pressurizados).

Material requerido

Material que deve existir nos locais onde se administram extractos de imunoterapia específica por via injectável:

1. Adrenalina em solução injectável 1/1000;
2. Anti-histamínico para administração oral (comprimidos, solução oral) e para administração intramuscular ou endovenosa (clemastina);
3. Corticosteróide para administração oral (comprimidos, gotas) e para administração endovenosa ou intramuscular;
4. Salbutamol inalador pressurizado;
5. Seringas de 1mL (para administração de extractos alérgicos e de adrenalina) e de 5mL (para administração de anti-histamínicos e/ou corticosteróides); algodão ou compressas; material de desinfeção (álcool, outros);
6. Agulhas para administração subcutânea, intramuscular e endovenosa;
7. Câmara expansora;
8. Garrote;
9. Rampas ou reservatório / cilindro de oxigénio.

É desejável que nestes locais exista também material mínimo suficiente para manobras de suporte avançado de vida. Deverá ser assegurada a validade dos fármacos.

POTENCIAIS RISCOS

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

Doentes com incapacidade mental ou física para comunicar claramente com o médico e doentes com história de não adesão a tratamentos podem ser maus candi-

datos para imunoterapia. Se um doente não consegue comunicar claramente com o médico, ser-lhe-á difícil referir os seus sintomas, especialmente os sintomas precoces, sugestivos de reacções sistémicas.

As comorbilidades e o uso de certos medicamentos podem aumentar os riscos da imunoterapia em doentes idosos, pelo que os benefícios e riscos do tratamento nestes doentes devem ser cuidadosamente ponderados.

Os bloqueantes beta-adrenérgicos podem tornar as reacções sistémicas relacionadas com a imunoterapia mais difíceis de tratar, atrasando a recuperação. Por esta razão, o uso concomitante de betabloqueantes e imunoterapia com alérgenos inalantes deve ser cuidadosamente ponderado.

BENEFÍCIOS ECONÓMICOS NA IMPLEMENTAÇÃO DAS NORMAS

O custo no tratamento das doenças alérgicas, nomeadamente da rinite e da asma de etiologia atópica, que poderão beneficiar com imunoterapia específica é em termos globais elevado, atendendo aos custos directos e indirectos.

Estas doenças, muitas delas com características de cronicidade, embora não reportadas a mortalidade elevada, alteram profundamente a qualidade de vida dos doentes, resultando num contínuo e prolongado consumo de recursos humanos na área da saúde, gastos nos diagnósticos, tratamentos e actuações relacionadas com a evicção dos alérgenos. Os custos indirectos destas patologias são por conseguinte altos, pois a sua prevalência é elevada, levando a perdas de dias de trabalho e absentismo escolar, traduzindo-se num elevado custo social.

Genericamente, considera-se que a redução de sintomas e de medicação, cujos efeitos poderão ser positivos a longo termo, determina um rácio custo-benefício claramente favorável nos doentes tratados com imunote-

rapia específica, em detrimento de doentes que vêm a requerer tratamento farmacológico, muitas vezes para toda a vida, na sequência da sua patologia crónica. O benefício económico é, também, evidente na posterior redução de número de agudizações, observações em atendimento de urgência, internamentos hospitalares e consultas de ambulatório, em paralelo com o claro incremento na qualidade de vida destes doentes.

Para além disso, nos doentes com história de anafilaxia a veneno de himenópteros, a eficácia quase absoluta nestes doentes tem óbvias implicações éticas.

O custo da imunoterapia por via subcutânea é globalmente inferior ao custo da imunoterapia por via sublingual, se usados em tratamento contínuo e nas doses recomendadas, pelo que o rácio custo-benefício será mais favorável à administração por via injectável. No entanto, este pressuposto deve ser, sempre, ponderado face ao doente em concreto. São disso exemplo, entre outros, a idade, as opções individuais do doente e do prescriptor, o tipo de actividade profissional, laboral ou hábitos, a disponibilidade de tempo para acorrer ao local onde se procede à administração, a prévia percepção pelo médico da adesão e *compliance* ao tratamento prescrito ou, ainda, a recusa a vias injectáveis.

Considerando prevalência, número de atendimentos em ambulatório e um número praticamente nulo de internamentos por rinite estima-se ser cerca de 340 euros o custo médio anual da rinite alérgica por indivíduo, e que o custo anual na prevenção, tratamento e reabilitação de um asmático seja em média de 915 euros, ou seja, cerca de três vezes superior ao de um indivíduo não asmático e sem patologia crónica.

O número de doentes alérgicos a efectuar imunoterapia específica em Portugal estima-se em cerca de 5% do total de doentes com rinite e asma alérgicas.

O custo da imunoterapia por via subcutânea é de cerca de 200 euros anuais, enquanto o custo da imunoterapia por via sublingual é de cerca de 400 euros anuais, se usados em tratamento contínuo e segundo as recomendações actuais.

Considerando que existe benefício significativo da imunoterapia em pelo menos 35% dos doentes, com redução de sintomas e redução de medicação, cujos efeitos poderão ser positivos a longo termo, poderá considerar-se que o custo-benefício será positivo para a administração de imunoterapia específica com alergênicos, particularmente para a via injectável.

REFERÊNCIAS

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (Suppl 82):1-20.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones AV, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-S58.
- Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
- Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64 (Suppl 91):1-59.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl):S1-S55.
- Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4.e1-23.
- Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. In: Solé D, Bernd Luiz, Rosário-Filho N (Eds.). *Tratado de Alergia e Imunologia Clínica*. São Paulo: Editora Atheneu; 2011: 367-81.
- Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Tabora-Barata L (Ed.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel; 2011: 195-214.
- Hankin CS, Cox L, Bronstone A. The health economics of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:325-41.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and

- Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(Suppl):S25-85.
- Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725-32.
- Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1247-55.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
- Pereira C, Pedro E, Tavares B, Ferreira MB, Carrapatoso I, Rico P, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:217-25.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-22.
- Spínola Santos A, Lopes da Silva S, Alves R, Pedro E, Pereira Santos C, Pereira Barbosa M. Imunoterapia sublingual ao látex: avaliação da segurança e de novas sensibilizações. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:149-62.
- Spínola A, Nunes C. Imunoterapia específica. In: Taborda-Barata L (Ed.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel;2011: 299-310.
- Zuberbier T, Bachert C, Bousquet P, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.

Specific Immunotherapy Guidelines

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (4): 199-213

Interest Group “Allergens and Immunotherapy” of the Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC)

Chairman: Carlos Nunes; Secretary: Elisa Pedro; Collaborators: Amélia Spínola Santos, Anabela Lopes, Ana Célia Costa, Ana Todo-Bom, Ângela Gaspar, Carlos Loureiro, Celso Chieira, Celso Pereira, Eva Gomes, Leonor Bento, Lourdes Chieira, Mário Morais-Almeida, Rodrigo Rodrigues Alves

Specific immunotherapy with allergenic extracts or anti-allergic vaccination is the only aetiological treatment able to change the natural course of an allergic disease, making it vital to carefully select which patients will undergo this treatment and the extracts to be used, to maximise the cost-benefit ratio.

PATHOLOGIES

IgE-mediated diseases:

- Allergic rhinitis
- Allergic conjunctivitis
- Allergic asthma
- Hymenoptera venom allergy
- Latex allergy
- Atopic eczema with sensitisation to aeroallergens
- Food allergy

AIMS

- To maximise the practice of immunotherapy with allergens in allergic diseases.
- To establish guidelines for the safe and efficacious use of immunotherapy with allergens in clinical practice.

TARGET POPULATION

1. Patients with allergic rhinitis, conjunctivitis and asthma or atopic eczema with documented specific IgE antibodies to relevant aeroallergens and with clinical agreement with these aeroallergens.
2. Patients with a history of systemic reactions or exuberant local reactions with significant morbidity to hymenoptera stings, with documented specific IgE antibodies to hymenoptera venom.
3. Patients with a history of systemic reaction on contact with a material containing latex and/or with ana-

phylactic reaction on ingestion of foodstuffs with proven cross-reactivity to latex (latex-fruit syndrome) and documented specific IgE antibodies to latex.

- Target-organ and immunological alterations in cellular markers and cytokine profiles.
- Quality of life.
- Clinical remission.

INDICATIONS AND PRACTICAL MEASURES

1. Evaluation of the patient with suspected rhinitis, conjunctivitis, allergic asthma, hymenoptera venom allergy or latex allergy.
2. Skin tests for immediate-onset hypersensitivity or *in vitro* determination of specific IgE antibodies.
3. Evaluation of risks, benefits and costs of treatment options.
4. Counselling and educating patients on the benefits and risks of immunotherapy, and providing written information.
5. Selection of allergen extracts.
6. Definition of the immunotherapy dosage and administration scheme.
7. Administration of immunotherapy in line with the appropriate procedures.
8. Availability of resources for managing any reactions to immunotherapy.
9. Evaluation of clinical response and continuation of immunotherapy every 6-12 months.
10. Special considerations on immunotherapy in children, elderly and pregnant women and in other very specific pathologies with potential indications.

Efficacy of Immunotherapy

- Improved symptom scores as stated by patients.
- Reduced medication measured by scores and/or function / reactivity challenge tests (respiratory, nasal, conjunctival or cutaneous).

PRINCIPAL RECOMMENDATIONS

1. Immunotherapy with allergens is efficacious in the management of rhinitis, conjunctivitis, allergic asthma, allergy to hymenoptera venom and latex allergy. Randomised studies have shown that in well-chosen patients, immunotherapy can be efficacious in the treatment of atopic eczema with sensitisation to aeroallergens.
2. Immunotherapy with allergens can prevent asthma developing in patients with allergic rhinitis and can prevent the onset of new sensitisations. The evaluation of the patient with suspected rhinitis, conjunctivitis, allergic asthma and allergy to hymenoptera venom, atopic eczema or latex allergy includes taking a detailed clinical history, making an adequate physical examination and performing selected lab tests. A definite diagnosis of allergy depends on the results of the skin tests for immediate-onset hypersensitivity or *in vitro* determination of specific IgE antibodies, which show agreement with the clinical assessment.
3. Skin tests are the gold-standard method to identify the presence of specific IgE antibodies, although *in vitro* tests are useful under some circumstances. Immunotherapy should be considered when the results of *in vivo* or *in vitro* tests for specific IgE antibodies correlate with the patient's clinical history and exposure.
4. Immunotherapy should not be performed in patients with negative *in vivo* or *in vitro* tests for spe-

- cific IgE antibodies or in patients who have positive results but no clinical correlation, as specific IgE antibodies show sensitisation but do not necessarily indicate clinical expression of allergy.
5. Clinical management of asthma, rhinitis and/or allergic conjunctivitis and allergy to hymenoptera venom and latex should include a careful evaluation of the treatment options. Each of the three main approaches (immunotherapy with allergens, reduced exposure to the allergen, and pharmacotherapy) has benefits, risks and costs. Further, the treatment plan should be tailored to the individual, taking patient preference into account. The severity of the illness and any answer or lack of answer to prior treatment are important factors.
 6. Physician and patient should discuss benefits, risks and costs of the various options until they agree on a treatment plan. Taking clinical considerations and patient choice into account, immunotherapy with allergens may or may not be recommended. Patients who experienced adverse effects with medication or who wish to avoid or reduce prolonged medication use are also suitable candidates for immunotherapy. Patients must be controlled when immunotherapy is performed.
 7. Following careful consideration of the treatment options, the physician and patient may decide not to go ahead with immunotherapy.
 8. The physician who prescribes and orientates the immunotherapy must be a specialist in allergology and clinical immunology. The prescribing physician must select suitable allergenic extracts, based on each patient's clinical history, allergen exposure and results of the skin tests.
 9. The quality of the allergenic extracts available is an important factor. Standardised extracts should be used. When the allergenic extract is to be administered via injection, this must be done at a medical centre, health centre, hospital or specialist's clinic where there is the means to treat any potential adverse reaction which may occur. These injections should never be given at home, at a chemist's or any place without medical resources.
 10. A conventional scheme's induction phase means weekly administration with gradual dosage increases over a varying period, depending on the vaccine. Accelerated protocols, such as rush or cluster, require injections of increasing doses over a day. These schedules are advantageous in that they reach the treatment dose quicker, but can carry an increased risk of systemic reactions.
 11. Immunotherapy injections with allergen extracts may give rise to systemic reactions. The majority of severe reactions onset within 30 minutes of administration, but can occur later.
 12. Immunotherapy must be performed in a place which allows the immediate identification and treatment of adverse reactions. Immunotherapy injections must be given by trained and experienced teams in places with suitable equipment to allow recognition and management of any reactions, particularly anaphylaxis. Patients must remain at the place of administration for at least 30 minutes following the immunotherapy injection or injections so any reaction which occurs can be promptly treated.
 13. Generally speaking, immunotherapy injections should not be given if the patient is experiencing an asthma crisis or acute outbreaks of atopic eczema. Asthmatic patients should have their peak expiratory flow (PEF) or forced expiratory volume in the first second (FEV₁) measured before beginning treatment, and injections should be halted if any flow measurements are considered lower than usual for the patient.

14. Local reactions can be managed with local treatment (applying ice or topical corticosteroids) or with antihistamines. Systemic reactions may be mild or severe (anaphylaxis). Adrenalin is the first-line treatment for anaphylaxis and should be given by the intramuscular route of administration.
15. Antihistamines and systemic corticosteroids are secondary medications which can help modify systemic reactions but should never replace adrenalin in managing anaphylaxis. Every patient with anaphylaxis should have an intravenous access, as in severe cases it may be necessary to administer intravenous serum or plasma expander. Supplementary oxygen may also be necessary.
16. The immunotherapy dose and scheme and the benefits and risks of continuing the immunotherapy should be evaluated after any systemic reaction induced by the immunotherapy. The prescribing physician should conduct a careful evaluation after a severe systemic reaction. The maintenance immunotherapy dose may have to be reduced in some patients due to reactions to the treatment and/or the patient's intrinsic response. If severe or repeated systemic reactions occur to the allergen extracts, the decision to continue immunotherapy must be re-evaluated.
17. Patients receiving maintenance immunotherapy must have regular follow-up appointments scheduled at least every 6-12 months. These periodic appointments should include a re-evaluation of symptoms and medication use, clinical history since the last appointment and re-evaluation of clinical response and adverse reactions. The immunotherapy doses and scheme, the history of reactions and patient compliance should also be evaluated. If necessary, the physician can adjust the scheme or the doses in line with the clinical indications.
18. There are no specific markers which allow predictions to be made on who will continue to have clinical remission after finishing the immunotherapy scheme. Just as should happen with the choice to begin immunotherapy with allergens, the decision to stop the treatment should be tailored to the individual, taking into account such factors as the severity of the patient's state before treatment, the benefit obtained, the difficulties immunotherapy represents for that patient, and the possible effect which clinical relapse could have on the patient. Finally the length of immunotherapy must be tailored in line with the patient's clinical response, disease severity, history of reaction to immunotherapy and patient preference, for a period of 3-5 years. In some particular cases (allergy to venom and latex, among others) indefinite maintenance of vaccines can be justified. In the majority of patients, the remission of symptoms lasts for long periods after the treatment is ended.

IMMUNOTHERAPY MECHANISMS

A raft of studies has shown that this treatment clearly modifies the immunological response to the allergen in question by modulating the response of the B and T lymphocytes, antigen-presenting cells (APC). It also modulates the number and functioning of the effector cells which intervene in allergic inflammation.

Immunotherapy is the only treatment strategy able to modify the evolution of the natural course of allergic disease, via a combined set of presuppositions and intervention mechanisms, working to modulate the immune system. Immuno-

therapy is the sum of different modulatory effects; humoral, cellular, inflammatory mediators and histological aspects, among others. These gradually support the complex and systemic mechanism which is currently recognised, particularly as intervening in central organs such as bone marrow and functional thymic tissue, in parallel with reducing the clinical hyperreactivity of the target organ of symptomology under treatment.

Naturally, the heterogeneous and diversified nature of treatment allergens, the type of treatment extracts given and the application route and scheme are certainly factors which impact on the mechanism, cellular pathways, biological mediators, immunobiology and the different genetic factors peculiar to each patient.

The modulation of antibodies, the modulation of the response and plasticity of the Th2 cell characteristic of the atopic patient with IgE measurement, the characteristics of the dendritic cell available at the site of treatment administration, the biological conditioning on other types of B and T lymphocytes (CD8, KNT), the regulation of cellular traffic between central and peripheral organs and structures of the immune system are different depending on the route of administration of treatment (subcutaneous and sublingual). Both routes lead to the same amount of clinical efficacy and the same modular mechanism, as well documented in the literature.

The modulatory mechanism of specific immunotherapy, when suitably prescribed and with an adequate length of treatment, leads to a proven clinical efficacy, as shown in evidence-based studies. It has a long-term safety, and its effects last long after the clinical decision to stop the treatment.

ALLERGEN EXTRACTS

Standardised extracts should be used whenever possible in the preparations of allergens for immunotherapy.

Vaccine extracts have developed in terms of improved efficacy and heightened safety. There are five types of vaccines currently available: aqueous vaccines, physically modified vaccines, physically and chemically modified vaccines, adjuvant vaccines and recombinant allergen vaccines.

Aqueous vaccines are composed of purified natural allergens. They are the oldest vaccines, and in Portugal their use is practically limited to hymenoptera venom (bee, wasp, European paper wasp) vaccines. The sublingual vaccines commercially available are mostly aqueous.

In physically modified vaccines, the allergens are adsorbed into carriers such as aluminium hydroxide, calcium phosphate or tyrosine. Adsorbed in this way, the formulations acquire allergen slow-release properties (depot effect).

Physically (adsorbed into carriers) and chemically (polymerised with glutaraldehyde or formaldehyde) modified vaccines are more recent vaccines, also called allergoids. The physical modification makes them more immunogenic and the chemical modification makes for a lesser allergenicity, increasing the efficacy and safety.

Adjuvant vaccines are vaccines which try to increase the efficacy of immunotherapy in terms of the Th1 response, having the toll-like receptors (TLR) as target. Two adjuvants have been studied: the DNA sequence oligonucleotide containing CpG motifs and the 3-deacylated monophosphoryl lipid A (MPL). Only vaccines with MPL are commercialised in Portugal.

The use of vaccines with recombinant allergens is currently restricted to research protocols. These recombinant allergens are obtained using molecular biology technologies and allow for treatment tailored to the individual.

When selecting the components of a clinically relevant extract for immunotherapy, the physician should know the local and regional mite fauna and the allergen aerobiology,

indoor and outdoor, paying special attention to the possible allergens in the patient's home and workplace.

Knowledge of allergens' cross-reactivity is important during the selection process as limiting the number of allergens to use in the treatment depends on obtaining the optimum treatment doses for each patient.

ROUTES OF IMMUNOTHERAPY ADMINISTRATION

1. *Subcutaneous immunotherapy* – This is the classic route, in use for decades and clearly efficacious in reducing symptoms and reducing both relief and management medication use. It brings about an increased quality of life for patients with atopic disease. Subcutaneous administration is performed on the outer arm, halfway between the shoulder and the elbow via periodic injections over 3-5 years.
2. *Sublingual immunotherapy* – This route is a more recent one which has shown identical clinical efficacy to the subcutaneous, although it has a different mechanism of action, in line with the cellular biology of the sublingual mucosa. There is a similar length of treatment to the subcutaneous route.

EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY

Rhinitis, conjunctivitis, allergic asthma and allergy to hymenoptera venom

Immunotherapy is efficacious in the treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic asthma and hypersensitisation to hymenoptera venom, meaning it should be considered as a formal treatment option for patients with these diseases.

Latex allergy

Considering the sensitisation profiles of latex sensitisation in different risk groups and the composition of extracts currently available, immunotherapy to latex should be considered in individuals with respiratory symptoms and/or anaphylaxis on contact with latex or those with latex-fruit syndrome.

Atopic eczema

Some trials suggest immunotherapy can be efficacious in treating selected forms of atopic eczema associated to sensitisation to aeroallergens.

Food allergy

Immunotherapy changes the immune response to food allergens as a way of desensitising the patient. It can be carried out by using small quantities of the food allergen (allergen-specific immunotherapy) or allergens with cross-reactivity with the food allergens (specific immunotherapy with the cross-reactivity allergens). The efficacy and the secondary effects of this immunotherapy depend on several factors, particularly the dose and the progression of the allergen, the length of treatment and the route of administration (sublingual or subcutaneous).

In several clinical trials, specific sublingual immunotherapy to the food allergy with total food allergen extracts or those containing purified allergenic proteins has been generally efficacious and well tolerated during the treatment period. It is not known, however, if clinical tolerance persists after treatment stops. Thus this immunotherapy is still in an experimental phase and as such should only be used by specialists and at centres with a high degree of specialisation.

Several authors refer to a possible improvement of symptoms of oral allergy related to fruit/vegetables after immunotherapy with pollen with cross-reactivity with these foodstuffs.

MEASURING EFFICACY

Measuring the efficacy of specific immunotherapy should be performed based on clinical parameters, namely reduced symptoms, decreased need for medication and improved quality of life.

The serial repetition of skin tests and/or serum-specific IgE measurements aiming to evaluate the efficacy of specific immunotherapy are not necessary, but allow any new sensitisations to be shown or treatment adjustments to be made.

IMMUNOTHERAPY SAFETY

Guidelines for prescription

1. Specific immunotherapy is an exclusively physician-prescribed treatment.
2. Specific immunotherapy should only be prescribed when there is indisputable evidence of the involvement of IgE-mediated immunological mechanisms to the allergen(s) in question and when, from a clinical point of view, there is a logical basis for establishing probable cause between exposure to the allergen(s) and the symptoms seen.
3. Extracts for specific immunotherapy containing allergen mixes of different allergenic groups (house dust mites, pollens, fungi, epithelium, latex and venom) should not be prescribed. When there is more than one clinically and immunologically relevant sensitisation, the prescription of different extracts, simultaneously or sequentially, should be carefully considered.
4. The prescribing physician should have sufficient clinical experience in diagnosing allergological and clinical immunological pathologies, to better evaluate

any sign of sensitisations with no relevant clinico-pathological correlation. He should also be experienced enough to evaluate the cost-benefit and risk-benefit binomials of this treatment.

5. Equally so, the prescribing physician should have enough prior clinical experience in clinical follow-up of patients under specific immunotherapy to clearly identify any risk of adverse reactions (intercurrent pathological situations, prior reactions, change in base pathology) and change the previously defined dosage scheme to efficaciously minimise this risk.
6. Vaccines should not be initiated during pregnancy. They can, however, be maintained if given at a well-tolerated maintenance dose. Depending on the patient's clinical situation, the specialist should decide if it is necessary to alter the maintenance dose or not.
7. Any possible benefits, expected costs, treatment risks and possible duration should be explained to the patient. All patients prescribed immunotherapy should be allowed to choose between injectable or non-injectable immunotherapy after receiving clarification, adapted to each patient, of the characteristics associated with each route of administration.

Administration guidelines

Before administering allergenic extract vaccine, the health professional in charge of the administration (physician or nurse under physician supervision, should the route of administration be via injection) must ensure the following is known:

- The name of the prescribing physician (written on the vaccine packaging) and telephone number for removal of any doubt;
- Patient and vaccine identification;
- The validity of the allergenic extract;

- The dose and bottle;
 - The date of the last administration and tolerance to this;
 - The patient's clinical situation, confirming there is no contraindication for vaccine administration. In asthmatics, attention must be paid to presence of bronchospasm or to reduction in lung function tests output. The existence of which the physician must take carefully into account when making the decision to administer or not the specific immunotherapy under these conditions at these doses;
 - Immunotherapy with allergens must be performed at sites possessing facilities and equipment ensuring it is possible to carry out procedures which minimise the risk of anaphylaxis as well as allowing its early identification and treatment if necessary.
- b. The patient has any contraindication for the administration of adrenalin: cardiopathy, non-managed high blood pressure, hyperthyroidism or glaucoma.
2. The physician prescribing the specific immunotherapy should be contacted to make any adjustment necessary to the dosage scheme:
 - a. If there is a local reaction larger than 5-10 cm in diameter and lasting longer than 48 hours.
 - b. If there is a delay over 2 weeks in dose administration.
 - c. If there is a systemic reaction.
 - d. If there are any doubts.

Administration of the allergen extract must be postponed if the patient has:

Infection of the airway, fever, severe cutaneous involvement, asthma crisis or if there are very significant symptoms of the base allergic disease, hepatitis, active tuberculosis or another similar process, if another vaccine from the national health vaccination plan or another injectable vaccine has been administered in the last 10 days.

1. In principle, administration of the allergen extract is contraindicated if:
 - a. The patient is taking beta-blockers (atenolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, metoprolol, propranolol, among others) or collyriums in glaucoma cases. The patient must always be questioned as to if he has started taking any new medication since the last administration of the vaccine.

CONTRAINDICATIONS

1. Medical situations which reduce a patient's capacity to survive systemic allergic reactions or the treatment for these are relative contraindications for immunotherapy with allergens. Examples are severe asthma not managed with pharmacotherapy ($FEV_1 < 70\%$) and cardiovascular diseases (unstable angina, recent myocardial infarction, severe arrhythmia, non-managed high blood pressure).
2. Beta-blockers are a risk factor in which systemic reactions related to immunotherapy with allergens are more frequent, more severe and refractory to treatment. Thus, the concomitant use of beta-blockers and immunotherapy with allergens should be considered extremely carefully. In cases of allergy to hymenoptera venom with a history of severe and potentially fatal systemic reactions, the risk-benefit of stopping beta-blockers should be considered. In these cases, when no replacement is possible, im-

munotherapy should be performed simultaneously with administration of beta-blockers,

3. Patients who are mentally or psychologically unable to communicate clearly with the physician are not suitable candidates for immunotherapy with allergens.

SELECTION AND HANDLING OF ALLERGENS

1. The selection of components of an allergenic extract for immunotherapy with the greatest chances of being efficacious should be based on a careful appreciation of the relevant symptoms, possible environmental exposure and correlation with the positive results of the tests for specific IgE antibodies.
2. The extract for immunotherapy should contain only allergens which are clinically relevant.
3. Skin tests have been the main diagnostic tool in clinical studies of immunotherapy with allergens and should therefore be used in the majority of cases to identify if the patient has specific IgE antibodies. If adequately interpreted, *in vitro* tests for specific IgE antibodies can also be used.
4. Immunotherapy is efficacious for hypersensitisation to house dust mites, pollens, fungi, animal epithelia, cockroaches, hymenoptera and latex. This being the case, immunotherapy should be considered as part of the treatment programme for patients with symptoms arising from exposure to these allergens, supported by the presence of specific IgE antibodies. In food allergies, the available spectrum is currently limited and restricted.
5. The following principles should be considered when mixing allergen extracts: (1) allergen cross-reactivity,

(2) optimising each ingredient's dose, and (3) allergens' enzymatic breakdown.

6. The selection of allergens for immunotherapy should be based on the cross-reactivity of the clinically relevant allergens. Many botanically related types of pollen contain allergens with cross-reactivity. When the pollens have substantial cross-reactivity, the selection of a pollen with cross-reactivity with the same genus or subfamily can be sufficient. When the pollen allergens have no cross-reactivity treatment with several pollens which are prevalent locally may be necessary,
7. Immunotherapy's efficacy depends on achieving the optimal therapeutic dose of each allergen which constitutes the allergen extract used.

STORAGE

1. Extracts for immunotherapy with allergens should be stored at 4°C to reduce any loss of potency.
2. The manufacturers of extracts carry out stability studies with standardised extracts, exposing them to various conditions. It is the responsibility of each supplier or manufacturer to ship extracts under valid conditions which are proven not to adversely affect the product's potency or safety.
3. More diluted extract concentrations are more sensitive to the effects of temperature and lose potency more rapidly than more concentrated extracts. The expiry date should reflect this situation.
4. In determining the expiry date of extracts for immunotherapy with allergens, it must be taken into account that loss of potency over time is influenced by several factors, separately and collectively. These include (a) temperature during storage, (b) stabilising agents and

bactericides, (c) concentration, (d) any proteolytic enzymes and (e) the size of the storage bottle.

Classic scheme and immunotherapy doses

1. A tailored extract for immunotherapy with allergens should be prepared in line with the patient's clinical history and results of his allergy tests.
2. The bottle of concentrate for immunotherapy with allergens used for the dose considered efficacious is known as the maintenance bottle. The maintenance dose is that which gives efficacious treatment with no significant local or systemic reactions, although sometimes this efficacy is not reached initially. This underlines the need for a tailored individualisation in immunotherapy with allergens.
3. The maintenance dose is that which is considered therapeutically efficacious. Some patients who cannot tolerate the dose considered efficacious obtain clinical benefits from a lower dose.
4. The dilution limits the number of antigens which may be added to the maintenance concentrate if a therapeutic dose is sought.
5. The serial dilutions of maintenance concentrate should be made as preparation for the initiation phase for immunotherapy.

Labelling of the bottles

1. A numerical bottle-labelling system can reduce possible administration errors and is thus recommended.
2. Personalised labelling of the maintenance bottles and the serial dilution bottles with the patient's name and the allergen extract.
3. The extracts' expiry date should appear on the label.

Initial doses

The initial dose in the initiation phase is usually a dilution of 1,000 or 10,000 times of the maintenance concentrate, although a lower initial dose could be recommended for hypersensitised patients.

The frequency of administration of immunotherapy with allergens during the initiation phase is usually 1-2 injections per week.

Dose adjustment due to systemic reaction

Following a systemic reaction, the allergenic extract dose must be suitably reduced if immunotherapy continues.

Reactions during periods of exacerbation of symptoms

Immunotherapy administered during periods when the patient is exposed to increased levels of the allergens to which he is sensitised may be associated with an increased risk of a systemic reaction. In hypersensitised patients, not increasing or even decreasing the immunotherapy dose during periods in which they are exposed to increased levels of allergens should be considered, particularly if symptoms are exacerbated.

Dose adjustments in injections outside the programme

It is usual to decrease the dose of immunotherapy extract when the interval between injections is prolonged.

Cluster scheme

in cluster immunotherapy, two or more injections are administered at each appointment to reach the maintenance dose more rapidly than in conventional schemes.

Rush scheme

Rush schemes can reach the maintenance dose more rapidly than weekly schedules.

Rush schemes are associated with an increased risk of systemic reactions. However, in rush protocols for administration of immunotherapy for hymenoptera venom there hasn't been described such a rate of systemic reactions.

Pre-medication

Pre-medication can reduce the rate of systemic reactions caused by conventional immunotherapy.

Pre-medication should be considered before cluster or rush immunotherapy schemes to reduce the rate of reactions.

Maintenance schemes

When the maintenance dose is reached, the interval between injections can frequently be progressively increased, according to patient tolerance, up to 4 weeks for inhaled allergens and up to 8 weeks for hymenoptera venom. Some people can tolerate longer intervals between injections.

Evaluation and management appointments

1. Clinical improvements are perceptible a short time after the maintenance dose is reached.
2. Patients should be evaluated at intervals of at least 6-12 months while they are undergoing immunotherapy.
3. There are currently no specific clinical tests or markers which differentiate patients who will relapse and patients who will obtain long-term clinical remission after terminating immunotherapy with inhaled allergens. The length of treatment should be decided by the physician and the patient after consideration of the benefits and risks associated with suspension or continuation of treatment.

4. While there are no specific tests to indicate which patients will relapse after suspension of immunotherapy to hymenoptera venom, there are clinical characteristics which are associated with a greater probability of relapse. These are a history of very severe reactions to insect sting, systemic reaction during immunotherapy to hymenoptera venom (to a sting or an injection of venom), allergy to bee sting, and length of treatment under five years.
5. Patient response to immunotherapy should be regularly evaluated. The decision whether to continue immunotherapy should be taken after the initial period and up to five years of treatment.
6. The severity of disease, the benefits obtained and the convenience of treatment are factors which should be taken into account by the patient when deciding to stop or continue immunotherapy.
7. The majority of patients maintain sustained clinical remission from the allergic disease after suspension of immunotherapy.

TECHNIQUES AND PRECAUTIONS**Administration technique for the allergenic extract**

1. Material: disposable 1mL syringes in centesimal scale. The needle must be for subcutaneous use.
2. Site of administration: outer arm, halfway between the shoulder and the elbow. Switch arms.
3. Route of administration: subcutaneous (making a fold of skin and with the needle in the direction of the shoulder, making an angle of 30-40° in relation to the arm). Always pull back on the plunger before injecting to check if you have not hit a vein. Use slow

administration. Do not press or rub after administration. If there is blood when you pull back the plunger, remove the needle and change the site of administration, obeying the same guidelines.

4. Conservation: the allergenic extracts must be kept refrigerated (4°C), away from the freezer.

After administration

1. Monitor the patient for at least 30 minutes and re-evaluate the patient after this period.
2. Always note any abnormal observation which occurs, detailing it. In cases of a severe reaction, the physician who prescribed the specific immunotherapy should be contacted.
3. Sign the registration sheet for the therapy given.
4. Advise the patient not to undertake intense physical exercise or expose himself to heat (beach, turkish baths, immersion baths, among others), after receiving immunotherapy.

SPECIAL CONSIDERATIONS

1. Immunotherapy in children

Immunotherapy in children has the same general indications and contraindications as mentioned above. Administration by injection may be poorly tolerated in children, with the sublingual route usually better accepted. Immunotherapy in children aged under 5 should only be prescribed in selected cases.

2. Pregnancy

Immunotherapy with allergens can be continued but should not be initiated during pregnancy. Increasing doses during pregnancy is as a general rule not recommended.

3. Immunotherapy in the elderly

The efficacy of this type of treatment can be lower in the elderly, particularly if associated with a long-instituted allergic disease. Co-morbidities and the use of certain medication can increase the risks in immunotherapy, which happens more often in elderly patients. As such, the analysis of possible benefits and risks of immunotherapy must be given special attention in this age group.

4. Immunotherapy to food stuffs

The use of food extracts or proteins is currently very limited by the availability of allergens. It must be performed in very particular situations in specialist centres.

ADVERSE REACTIONS AND THEIR TREATMENT

Local reaction

1. Hardening, puritis or oedema at the administration site of an injectable vaccine. Manage by applying ice to the spot or a topical corticosteroid if the reaction is greater than 5-10 cm in diameter, and oral antihistamine. Consider altering the dosage scheme in cases of more exuberant reactions.
2. Labial, lingual or oropharyngeal puritis or oedema in sublingual route administrations. Manage with oral antihistamine and/or systemic corticotherapy, depending on the severity of the situation. Consider altering the dosage scheme in cases of more exuberant reactions.

Systemic reaction

Signs and/or symptoms distant from the site of vaccine administration. These usually onset within minutes of vaccine administration and rarely after 30 minutes. They are classified into:

1. Mild systemic reactions: localised urticaria, mild rhinitis or asthma, mild nausea or abdominal pain;
2. Moderate systemic reactions: slow onset (>15 minutes), generalised urticaria and/or moderate asthma, vomiting, diarrhoea or intense abdominal pain;
3. Severe systemic reactions: rapid onset (<15 minutes), generalised urticaria, angioedema or severe asthma;
4. Anaphylactic shock: rapid-evolution reaction with cutaneous puritis, erythema, generalised urticaria, stridor (laryngeal angioedema), asthma and hypotension until loss of consciousness.
5. Intravenous corticosteroid (e.g. methylprednisolone 125mg in adults or 1-2mg/Kg/ in children, or hydrocortisone 200mg in adults or 4mg/Kg/dose in children), to treat late-onset symptoms which may occur. If it is not possible to establish venous access, administer oral or intramuscular corticosteroids.
6. Intravenous serum or plasma expanders if necessary.
7. If there is bronchospasm, in addition to the measures described above, give inhaled salbutamol (nebulised or pressurised aerosols).

After a systemic reaction, the specialist should consider carefully the benefit/risk of continuing or suspending the specific immunotherapy treatment.

Treatment

This must be immediate, aiming to stop the reaction evolving.

1. Tie tourniquet above the site where the vaccine was injected.
2. Administer intramuscular adrenalin at 1/1000:
 - a. Adults: 0.3-0.5 cc;
 - b. Children: 0.01mg/Kg/dose up to a maximum of 0.3 cc (if pre-pubescent and under 40Kg);
 - c. This dose can be repeated at intervals of 5-15 minutes if necessary, up to a total of 3 times.
3. Intramuscular antihistamine (e.g. clemastine 2mg in adults or 0.025mg/Kg/dose in children (may be administered intravenously), or hydroxyzine 100mg in adults or 1mg/Kg/dose in children).
4. Oxygen at 6-8L/minute with nasal catheter or mask.
5. Establish venous access.

Required equipment

Equipment which should be kept at the sites where injectable specific immunotherapy extracts are administered:

1. Injectable adrenalin in 1/1000 solution;
2. Oral administration antihistamine (pills, solution for oral administration) and intramuscular or intravenous administration antihistamine (clemastine);
3. Oral administration corticosteroids (pills, drops) and intramuscular or intravenous administration corticosteroids;
4. Pressurised salbutamol inhaler;
5. 1mL syringes (for administration of allergenic extracts and adrenalin) 5mL syringes (for administration of antihistamines and/or corticosteroids); cotton wool or compresses; disinfectant (alcohol, others);
6. Needles for subcutaneous, intramuscular and intravenous administration;
7. Aerochamber;
8. Tourniquet;
9. Tank or reserve / oxygen cylinder.

It is recommended that these sites also have the minimum supplies necessary for advanced life support measures. The expiration date of drugs must be checked.

POTENTIAL RISKS

The principle risk in immunotherapy with allergens is anaphylaxis, which, in extremely rare cases, can be fatal despite optimum management.

Patients with mental or physical inability to communicate clearly with their physician and patients with a history of non-compliance with treatment can be poor candidates for immunotherapy. If a patient is unable to communicate clearly with his physician, it will be difficult for him to report his symptoms, especially those early symptoms which are suggestive of systemic reactions.

Co-morbidities and use of certain medicines can increase the risks in immunotherapy in elderly patients, meaning in these patients the benefits and risks of treatment should be carefully considered.

Beta-blockers can make systemic reactions related to immunotherapy harder to treat, delaying recovery. Accordingly, the concomitant use of beta-blockers and immunotherapy with inhaled allergens should be carefully considered.

ECONOMIC BENEFITS TO THE IMPLEMENTATION OF GUIDELINES

The treatment costs of allergic diseases, particularly atopic rhinitis and asthma which can benefit from specific immunotherapy are globally speaking high, if we consider direct and indirect costs.

These diseases, many of them chronic, while not bearing a high mortality, do profoundly alter patients' quality of life, resulting in a continuous and prolonged consumption of human resources in healthcare, costs incurred in diagnosis, treatment and actions carried out to avoid aller-

gens. The indirect costs of these pathologies are high as they are very frequent, leading to loss of days of work and absenteeism from school. This is a very high social cost.

In overall terms, it is considered that a reduction in symptoms and medication, the effects of which could be positive long-term, determine the cost-benefit ratio. This is clearly more favourable in patients treated with specific immunotherapy than those who need drugs frequently throughout their lives due to a chronic pathology. The economic benefit is also evident in the reduction of the number of acute episodes, visits to emergency room, hospital admissions and out-patient appointments, in tandem with the clear increase in these patients' quality of life.

In addition to this, in patients with a history of anaphylaxis to hymenoptera venom, the almost total efficacy in these patients has obvious ethical implications.

The cost of immunotherapy via the subcutaneous route is overall lower than the cost of immunotherapy via the sublingual route, if used in continuous treatment and at the recommended doses, making a more favourable cost-benefit ratio for injectable immunotherapy. However, this supposition must always be considered in terms of the individual patient. What must be taken into account is age, the individual choices of the patient and the prescribing physician, the type of work the patient performs, patient's habits, time available to travel to the locations where the immunotherapy is performed, the physician's prior perception of patient compliance to the treatment prescribed, and further, if the patient refuses injections.

Considering the prevalence, the number of out-patient appointments and the practically null number of hospital admissions for rhinitis, the annual mean cost of allergic rhinitis per individual is put at approx. EUR 340, while the annual cost of preventing, treating and rehabilitating an asth-

matic is a mean EUR 915 Euros, meaning 3 times higher than in a non-asthmatic patient with no chronic pathology.

The number of allergic patients undergoing specific immunotherapy in Portugal is estimated at around 5% of the total number of patients with allergic rhinitis and asthma.

The cost of subcutaneous immunotherapy is around EUR 200 a year, while the cost of sublingual immunotherapy is around EUR 400 a year, if used in continuous treatment and following current guidelines.

Considering that at least 35% of patients benefit significantly from immunotherapy, with reduction of symptoms and medication, the effects of which can be positive long-term, we can consider the cost-benefit will be positive for the administration of specific immunotherapy with allergens, particular via injection.

REFERENCES

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (Suppl 82):1-20.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones AV, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-S58.
- Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
- Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64 (Suppl 91):1-59.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl):S1-S55.
- Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4.e1-23.
- Gaspar A, Faria E. Alergia ao látex. In: Solé D, Bernd Luiz, Rosário-Filho N (Eds.). *Tratado de Alergia e Imunologia Clínica*. São Paulo: Editora Atheneu; 2011:367-81.
- Gaspar A, Branco-Ferreira M. Anafilaxia. In: Taborda-Barata L (Ed.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel; 2011:195-214.
- Hankin CS, Cox L, Bronstone A. The health economics of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:325-41.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(Suppl):S25-S85.
- Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725-32.
- Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1247-55.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
- Pereira C, Pedro E, Tavares B, Ferreira MB, Carrapatoso I, Rico P, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:217-25.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-22.
- Spínola Santos A, Lopes da Silva S, Alves R, Pedro E, Pereira Santos C, Pereira Barbosa M. Imunoterapia sublingual ao látex: Avaliação da segurança e de novas sensibilizações. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:149-62.
- Spínola A, Nunes C. Imunoterapia específica. In: Taborda-Barata L (Ed.). *Fundamentos de Imunoalergologia*. Lisboa: Lidel; 2011:299-310.
- Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.