

# Segurança da imunoterapia específica em pauta ultrarápida utilizando extractos alergénicos modificados em idade pediátrica

*Ultrarush specific's immunotherapy safety using modified extracts in pediatric age*

Data de receção / Received in: 31/07/2012

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/10/2012

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (2): 91-102

Cristina Arêde<sup>1</sup>, Graça Sampaio<sup>1</sup>, Luís Miguel Borrego<sup>1,2</sup>, Mário Morais-Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

<sup>2</sup> CEDOC, Departamento de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa

Nota: Prémio SPAIC – Bioportugal / ALK-Abelló 2012 (1.º Prémio)

## RESUMO

**Introdução:** A indução da imunoterapia específica (IE) subcutânea (SC) com extractos alergénicos convencionais, para além da sua morosidade, pode associar-se à ocorrência de reacções adversas. Recentemente foi documentada a eficácia e a segurança dos extractos modificados, como os alergóides, com a indução efectuada em pautas aceleradas. No entanto, são escassos os estudos que avaliem a sua segurança em crianças. **Objectivo:** Avaliar o perfil de segurança, em idade pediátrica, da IE com extractos modificados, despigmentados, polimerizados com gluteraldeído, usando uma pauta ultrarápida de 30 minutos para alcançar a manutenção. **Material e métodos:** Foram incluídas todas as crianças submetidas a tratamento com IE SC com extractos alergénicos modificados de ácaros ou de pólenes, com fase de indução em pauta ultrarápida, durante os últimos 5 anos. Foram registados o tipo de reacções adversas e a sua abordagem.

**Resultados:** Foram estudadas 100 crianças (57 do género masculino) com uma média etária de 11,6 anos (5 a 18 anos, desvio padrão de 3,3), todas com rinite alérgica persistente moderada a grave, com ou sem conjuntivite alérgica, asma e eczema atópico, sensibilizadas a ácaros e/ou a pólenes. À excepção de uma criança, todas alcançaram a dose de manutenção no dia da indução, sendo de 199 o número total de injeções SC durante a pauta ultrarápida. Ocorreram 21 reacções adversas locais em 11 doentes, 11 imediatas e 10 tardias; tiveram relevância clínica 1 imediata e 4 tardias. Foram registadas reacções sistémicas em 2 casos, ambas imediatas e ligeiras. Durante a fase de manutenção foi administrado um total de 1347 injeções, tendo ocorrido 4 reacções adversas em 4 doentes, 3 locais e 1 sistémica ligeira. **Conclusões:** A pauta ultrarápida, sem pré-medicação, prescrita e administrada por imunoalergologistas, é uma alternativa segura para ser usada em crianças alérgicas na fase de indução da IE usando alergóides polimerizados. Na fase de manutenção comprovou-se igualmente uma elevada segurança.

**Palavras-chave:** Aeroalergénios, alergóides, criança, imunoterapia específica, pauta ultrarápida, segurança.

## ABSTRACT

**Introduction:** Conventional subcutaneous immunotherapy with allergenic extracts, besides its slowness, has been shown to be potentially associated with adverse reactions. In recent studies, it has been demonstrated that using modified extracts, namely allergoids, is safe and effective, particularly on accelerated schedules, such as ultrarush. However, studies assessing its safety in children are scarce. **Objective:** To evaluate the safety profile in a pediatric population, using standardized modified allergen extracts, depigmented, polymerized with glutaraldehyde, in an ultrarush protocol to reach the maintenance dose. **Material and methods:** We included in the present study all children undergoing treatment with subcutaneous immunotherapy modified allergen extract of mites or pollens, that made a ultrarush induction phase during the last five years. We recorded the type of adverse reactions and the clinical approach. **Results:** We studied 100 children (57 male) with a mean age of 11.6 years (5 to 18 years, standard deviation 3.3), all with persistent moderate to severe rhinitis with or without allergic conjunctivitis, asthma and atopic eczema, sensitized to mites and/or pollens. All reached the maintenance dose in the first day, except one child, and 199 was the total number of injections during ultrarush protocol. There were 21 local adverse reactions in 11 patients, 11 immediate and 10 delayed; have clinical relevance 1 immediate and 4 delayed. Systemic reactions were recorded in two cases, both immediate and mild. A total of 1347 subcutaneous injections were administered during maintenance phase. There were 4 adverse reactions in 4 patients, 3 local and 1 mild systemic. **Conclusions:** The ultrarush protocol, without premedication, prescribed by allergists, is a safe alternative for use in children in the induction phase of subcutaneous immunotherapy using allergoid polymerized extracts. During the maintenance phase the extract was also highly safe.

**Keywords:** Aeroallergens, allergoids, paediatrics, safety, specific immunotherapy, ultrarush.

## INTRODUÇÃO

A vacinação anti-alérgica ou imunoterapia específica (IE), é o único método terapêutico que pode alterar a história natural da doença alérgica<sup>1</sup>. Está indicada para o tratamento de múltiplas doenças alérgicas mediadas por IgE, tais como a asma, a rinite, a conjuntivite alérgica e o eczema atópico, com sensibilização a aeroalergénios, na alergia ao veneno de himenópteros, em alguns casos de alergia ao látex e, ainda, na alergia alimentar, permitindo alcançar uma melhoria significativa, quer na sintomatologia e na qualidade de vida, quer na redução de outras medicações, permitindo simultaneamente obter uma redução global de custos<sup>1,2</sup>.

A administração de IE pode ser efectuada por via subcutânea, por via sublingual ou oral, com vários esquemas possíveis de administração tais como o clássico, o *cluster*, os esquemas acelerados, em *rush* ou mesmo ultrarápidos (*ultra-rush*). Estes últimos permitem uma administração mais célere, atingindo-se rapidamente a fase de manutenção, em até menos de uma hora, o que pode favorecer a adesão ao tratamento e acelerar o início do efeito benéfico destes tratamentos específicos<sup>1,2</sup>.

Uma preocupação na administração de IE subcutânea resulta de algumas considerações quanto à sua segurança, pelo risco de ocorrência de reacções adversas, nomeadamente em idade pediátrica. As reacções adversas podem ser locais ou sistémicas: a reacção local pode manifestar-se como eritema, prurido e/ou edema no local da injeção; a reacção sistémica manifesta-se por sintomas de órgãos distantes do local da injeção, podendo ter diferentes graus de gravidade, desde ligeiras, até reacções sistémicas graves, potencialmente fatais<sup>2-4</sup>. Têm sido reportadas em vários estudos de IE subcutânea em esquema convencional, a ocorrência de reacções sistémicas entre 0,8% a 46,7% dos doentes<sup>5</sup>. Frew *et al.*, num estudo multicêntrico de IE subcutânea em doentes com rinoconjuntivite sensibilizados a pólenes, documentaram uma taxa de 4,4% de reacções sistémicas de grau 3<sup>6</sup>.

A ocorrência de reacções adversas tem sido relatada em estudos que documentam a utilização de extractos

aqueos modificados por métodos físicos (*semidepot*) ou físicos e químicos (alergóides), sendo muitas vezes necessária a administração de pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteróides<sup>1,2</sup>.

Recentemente foram disponibilizados comercialmente extractos alergénicos submetidos a novos métodos de purificação que consistem na despigmentação combinada com a polimerização com gluteraldeído (alergóides polimerizados)<sup>7-10</sup>.

Estudos anteriores, randomizados, em dupla ocultação contra placebo, documentaram a eficácia clínica e segurança da administração de extractos de alergóides polimerizados de ácaros<sup>7,8</sup> e de pólenes<sup>9,10</sup> em esquema convencional de imunoterapia subcutânea, em doentes com asma<sup>7,8</sup> e rinite<sup>9,10</sup>.

Em 2012, Pfaar *et al.*, publicaram um estudo prospectivo randomizado em dupla ocultação controlado com placebo, com dois anos de duração, que comparou a eficácia clínica e imunológica em doentes com rinoconjuntivite alérgica, sensibilizados a gramíneas, pela administração de extracto de pólen de gramíneas, despigmentado e polimerizado, em esquema *rush* pré-sazonal. Os autores concluíram da eficácia clínica e imunológica da utilização destes extractos, bem como da sua segurança, quantificada pela ausência de reacções graves<sup>11</sup>.

Do mesmo modo, Brehler *et al.*, estudaram doentes com rinoconjuntivite alérgica sensibilizados a pólenes de gramíneas, a pólenes de árvores e a ácaros do pó, dos quais um subgrupo fez um esquema de imunoterapia subcutânea convencional e, o outro, um esquema *rush* sem pré-medicação, com a utilização de um alergóide polimerizado. Na sua avaliação não houve diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de reacções adversas entre o grupo *rush* e o grupo de administração clássica, independentemente do alergénio implicado<sup>12</sup>.

Os estudos que usam a pauta *rush* para administração de alergóides polimerizados são escassos em idade pediátrica, sendo desejável a existência de mais informação obtida na prática clínica que comprove, quer a sua eficácia, quer a sua segurança.

Em Portugal, na criança, não existem estudos alargados que documentem a segurança da utilização destes extractos em pauta ultrarápida na prática clínica diária, pelo que o presente estudo teve como objectivo primordial avaliar a segurança, em idade pediátrica, da fase de indução de IE com alergóides polimerizados, usando uma pauta ultrarápida; secundariamente pretendeu-se avaliar a segurança da administração na fase de manutenção.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas para o presente estudo todas as crianças, observadas pelos autores durante os últimos 5 anos (Maio de 2007 a Junho de 2012), no nosso Centro de Imunoalergologia, submetidas a tratamento com IE com extracto alergénico modificado de ácaros ou de pólenes (despigmentado, polimerizado com gluteraldeído e adsorvido em hidróxido de alumínio), em que a fase de indução foi efectuada em pauta ultrarápida. Foram registados os dados demográficos (idade e género), patologia alergológica de base, sensibilizações a aeroalergénios, registo do tipo de reacções adversas durante a indução em pauta ultrarápida e na fase de manutenção da IE subcutânea, bem como a respectiva abordagem.

O tratamento com imunoterapia subcutânea foi proposto pelos autores a crianças com rinite alérgica persistente moderada a grave, com ou sem conjuntivite, asma e/ou eczema atópico, sensibilizadas a ácaros e/ou pólenes, tendo sido obtido o consentimento informado dos seus pais / prestadores de cuidados para a inclusão no presente estudo. O tratamento (Laboratórios LETI, Tres Cantos, Madrid, Espanha) foi iniciado com o frasco contendo a concentração máxima recomendada do(s) alergénio(s) modificado(s) (denominado pelo fabricante como número 2), cujo processo de produção e potência foram descritos em publicações anteriores<sup>7-12</sup>. O protocolo da fase de indução consistiu na administração, no mesmo dia, de duas doses de 0,2 e 0,3 mL em braços alternados, com um intervalo de 30 minutos. A dose cumulativa de 0,5 mL, após

as duas primeiras injeções, foi a dose de manutenção recomendada pelo fabricante da vacina, sendo esta repetida num intervalo de cerca de 4 semanas. Todas as administrações do protocolo ultrarápido foram administradas por um médico imunoalergologista, nas instalações do hospital-de-dia, mantendo vigilância médica permanente e respeitando um período de monitorização mínimo de sessenta minutos após a última dose, com registo e tratamento de eventuais reacções adversas. Nenhum doente recebeu pré-medicação mas foi mantida a terapêutica anti-alérgica prescrita para controlo da patologia de base.

A fase de manutenção consistiu numa injeção mensal de 0,5 mL (Depigoid<sup>®</sup>), ou em cinco injeções semanais, nos doentes a fazer imunoterapia pré-sazonal com pólenes (Depifast<sup>®</sup>).

A todos os doentes foi facultado o contacto telefónico da equipa médica, acessível 24/24 horas, nomeadamente para relato da ocorrência de reacções tardias após a fase de indução ou para qualquer evento durante a fase de manutenção. Após a indução, perante uma reacção tardia, foi programado contacto e eventual observação médica e indicado o tratamento apropriado.

## Avaliação das reacções adversas

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

As reacções locais foram classificadas medindo o maior diâmetro da reacção. As reacções imediatas com um diâmetro inferior a 5 cm e as reacções tardias inferiores a 10 cm foram consideradas clinicamente não relevantes<sup>1,2,13</sup>.

As reacções sistémicas foram classificadas de acordo com *The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System*, que define 5 graus de gravidade<sup>3</sup>.

No tratamento das reacções locais foi recomendada a aplicação de gelo e, dependendo da gravidade, também corticóides tópicos e anti-histamínicos orais não sedativos. O tratamento das reacções sistémicas seguiu as recomendações da

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), tendo ao dispor todos os fármacos e os meios necessários para a eventualidade da ocorrência de uma reacção sistémica, independentemente da sua gravidade<sup>2,14</sup>.

## RESULTADOS

Foram incluídas 100 crianças (57 do género masculino) com uma média etária de 11,6 anos (5 a 18 anos, desvio padrão de 3,3).

Todas tinham rinite alérgica persistente moderada a grave, 60% tinham conjuntivite alérgica, 62% asma e 25% eczema atópico. No momento do início da IE, todos os doentes tinham a sua asma controlada, clínica e funcionalmente. Quan-

to ao perfil de sensibilização a aeroalergénios, 74% dos doentes estavam sensibilizados a ácaros, 77% a pólenes de ervas e 60% a pólenes de árvores; 21% estavam sensibilizados apenas a ácaros, 26% apenas a pólenes de ervas e/ou árvores e 53%, simultaneamente a ácaros e a pólenes.

Todos os doentes tinham o(s) teste(s) cutâneo(s) por picada e o(s) doseamento(s) da IgE específica sérica positivo(s) para o(s) alergénio(s) incluído(s) na sua vacina anti-alérgica, seleccionado(s) como alergénio(s) *major* por ser(em) aquele(s) clinicamente mais relevante(s). A IE com extractos de pólenes modificados foi iniciada fora do pico da estação polínica, mas foi mantida durante a mesma, prevenendo-se o ajuste de dose quando indicado. A composição dos extractos administrados encontra-se descrita no quadro I.

**Quadro I.** Distribuição das vacinas anti-alérgicas administradas por número de crianças, de acordo com a sua composição alérgica

Composição		
Aeroalergénios	n	%
<b>Ácaros</b>		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	25	25%
<i>Dermatophagoide pteronyssinus</i> + <i>Dermatophagoides farinae</i>	3	3%
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> + <i>Lepidoglyphus destructor</i>	13	13%
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	4	4%
Outros ácaros (misturas)	4	4%
<b>Total de IE com ácaros</b>	<b>49</b>	<b>49%</b>
<b>Pólenes</b>		
Gramíneas (mistura)	27	27%
Gramíneas (mistura) + <i>Olea europaea</i>	15	15%
Gramíneas (mistura) + <i>Platanus acerifolia</i>	1	1%
Gramíneas (mistura) + <i>Olea europaea</i> + <i>Platanus acerifolia</i>	1	1%
Gramíneas (mistura) + <i>Parietaria judaica</i>	1	1%
Gramíneas (mistura) + <i>Plantago lanceolata</i>	1	1%
<i>Parietaria judaica</i>	1	1%
<i>Olea europaea</i>	4	4%
<b>Total de IE com pólenes</b>	<b>51</b>	<b>51%</b>

Todos alcançaram a dose de manutenção de 0,5 mL no dia da indução, excepto uma criança, que fez apenas a dose de 0,2 mL, por ter ocorrido uma reacção local imediata que justificou a interrupção do protocolo (descrita posteriormente). O número total de administrações de vacinas subcutâneas durante a pauta ultrarápida foi assim de 199.

Durante a fase de indução ocorreram 21 reacções adversas locais em 11 doentes; 11 foram imediatas (9 com extracto *D. pteronyssinus*, 2 com gramíneas) e 10 foram tardias (4 com extracto *D. pteronyssinus*, 6 com gramíneas). O quadro 2 mostra o número e a gravidade destas reacções, o quadro 3 mostra a descrição dos casos. Todas as 11 reacções locais imediatas foram menores que 5 cm.

Num dos casos (doente n.º 1 do quadro 3) a reacção local imediata de 2,5 cm após a dose de 0,2 mL motivou desconforto local intenso com prurido, edema e dor, pelo que, de acordo com a vontade dos pais e da criança, se decidiu suspender o protocolo, tendo alta após 2 horas com indicação de vigilância; foi realizado contacto telefónico após 6 horas, dado ter ocorrido agravamento com reacção local tardia superior a 10 cm. Perante esta evolução, o tratamento foi suspenso, tendo sido reportado à

área de Farmacovigilância do Laboratório Leti. Após ter sido analisada, a vacina foi considerada com concentração dentro dos parâmetros normais. Por não haver disponibilidade do doente e dos seus pais para reiniciar a IE em pauta convencional, optou-se por propor a IE na forma sublingual. Os outros 5 doentes com reacções locais imediatas inferiores a 5 cm mantiveram a dose de manutenção de 0,5 mL com tolerância.

Quanto às reacções tardias, registou-se a ocorrência de duas reacções locais tardias superiores a 10 cm (doente n.º 2 do quadro 3) tendo sido decidido suspender transitoriamente a IE. O caso foi reportado à área de Farmacovigilância do Laboratório Leti, tendo a vacina sido considerada com concentração dentro dos parâmetros normais. Posteriormente, reiniciou a IE com pauta de indução convencional, sem reacção adversa e com boa tolerância na fase de manutenção. Noutro doente, registou-se a ocorrência de duas reacções tardias de 5 a 10 cm (doente n.º 3 do quadro 3), tendo-se optado por reduzir a dose de manutenção para 0,3 mL, que se manteve durante a época polínica, com posterior aumento progressivo até se atingir a dose de manutenção de 0,5 mL, com

**Quadro 2.** Pauta ultrarápida: Número e gravidade (mm de diâmetro) das reacções locais (100 doentes, correspondendo a 199 injecções)

Reacções locais									
Diâmetro (cm)	Dose 0,2 mL	% por doente	% por injecção	Dose 0,3 mL	% por doente	% por injecção	Total	% por doente	% por injecção
<b>Imediata</b>									
<5	6	6,00	3,01	5	5,00	2,51	11	11,00	5,52
5-10	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
>10	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>6,00</b>	<b>3,01</b>	<b>5</b>	<b>5,00</b>	<b>2,51</b>	<b>11</b>	<b>11,00</b>	<b>5,52</b>
<b>Tardia</b>									
<5	3	3,00	1,51	3	3,00	1,51	6	6,00	3,02
5-10	1	1,00	0,50	1	1,00	0,50	2	2,00	1,00
>10	1	1,00	0,50	1	1,00	0,50	2	2,00	1,00
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5,00</b>	<b>2,51</b>	<b>5</b>	<b>5,00</b>	<b>2,51</b>	<b>10</b>	<b>10,00</b>	<b>5,02</b>

**Quadro 3.** Pauta ultrarápida: Descrição das reacções locais

Doentes (n=11)	Idade	Sexo	Diagnóstico	Composição vacina	Reacção (n=21)	Descrição diâmetro médio edema	Dose
1	14	F	RC,A	Depigoid®, Dpt 100%	Imediata	<5 cm	0,2 mL
2	11	M	RC,A	Depigoid®, Dpt 100%	Tardia	> 10 cm	0,2 mL
					Tardia	> 10 cm	0,3 mL
3	14	M	RC,A	Depigoid®, Gram100%	Tardia	5-10 cm	0,2 mL
					Tardia	5-10 cm	0,3 mL
4	17	F	RC,A	Depigoid®, Gram100%	Tardia	< 5 cm	0,2 mL
					Tardia	< 5 cm	0,3 mL
5	11	F	RC,A	Depigoid®, Dpt 100%	Tardia	< 5 cm	0,2 mL
					Tardia	< 5 cm	0,3 mL
6	9	M	RC	Depigoid®, Gram100%	Imediata	< 5 cm	0,2 mL
					Imediata	< 5 cm	0,3 mL
7	6	M	RC	Depigoid®, Gram100%	Tardia	< 5 cm	0,2 mL
					Tardia	< 5 cm	0,3 mL
8	10	M	RC,A	Depigoid®, Dpt 100%	Imediata	< 5 cm	0,2 mL
					Imediata	< 5 cm	0,3 mL
9	11	F	R,A	Depigoid®, Dpt 100%	Imediata	< 5 cm	0,2 mL
					Imediata	< 5 cm	0,3 mL
10	16	F	RC	Depigoid®, Dpt 100%	Imediata	< 5 cm	0,2 mL
					Imediata	< 5 cm	0,3 mL
11	8	M	RC,A	Depigoid®, Dpt 100%	Imediata	< 5 cm	0,2 mL
					Imediata	< 5 cm	0,3 mL

Feminino (F), Masculino (M), Rinite (R), Rinoconjuntivite (RC), Asma (A), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), Gramíneas (Gram)

tolerância. Refira-se ainda a ocorrência de duas reacções tardias inferiores a 5 cm (doente n.º 4 do quadro 3) após a pauta ultrarápida, mas com agravamento nas doses de manutenção subsequentes, com registo de reacções locais tardias de 5 a 10 cm, coincidindo com o pico de polinização das gramíneas, pelo que se optou pela redução da dose para 0,3 mL, com aumento progressivo posterior, com boa tolerância da dose de 0,5 mL após a fase polínica. Os

outros dois doentes com reacções locais tardias inferiores a 5 cm mantiveram a dose de manutenção de 0,5 mL com boa tolerância.

As reacções locais foram tratadas com a aplicação de gelo e, dependendo da gravidade, também com corticóides tópicos na pele e anti-histamínicos orais não sedativos.

Quanto às reacções sistémicas (o quadro 4 mostra o número e a gravidade destas reacções; o quadro 5 mostra

**Quadro 4.** Pauta ultrarápida: Número e gravidade das reacções sistémicas (100 doentes, correspondendo a 199 injeções)

Reacções sistémicas						
Tipo de reacção	Imediata			Tardia		
	Total	% por doente	% por injeção	Total	% por doente	% por injeção
Ligeira (grau I)	2	2,00	1,00	0	0,00	0,00
Moderada – Grave (grau 2-5)	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>2,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>

a descrição dos casos), foram registadas em 2 casos, sendo ambas imediatas e ligeiras (grau I), após a dose cumulativa de 0,5 mL do extracto alergóide polimerizado para ácaros. Num caso (doente n.º 1 do quadro 5) ocorreu eritema da face com prurido e, no outro (doente n.º 2 do quadro 5), lipotímia / reacção vaso-vagal, não tendo sido necessário internamento hospitalar para nenhum deles. Nos dois casos decidiu-se efectuar a administração da dose seguinte após 30 dias, sob vigilância do imunoalergologista, ocasião em que seria iniciada a fase de manutenção. No primeiro caso repetiu-se a pauta ultrarápida (0,2 mL + 0,3 mL) e no segundo caso realizou-se a dose de manutenção de 0,5 mL, não tendo ocorrido em nenhum caso qualquer reacção adversa. Ambos os doentes mantêm-se em fase de manutenção com boa tolerância.

A fase de manutenção consistiu numa injeção mensal de 0,5 mL (Depigoid®), em 87 doentes, ou em cinco injeções

semanais, nos doentes a fazer imunoterapia pré-sazonal com pólenes (Depifast®) em 13 doentes, correspondendo a um número total de 1347 injeções.

Durante a fase de manutenção ocorreram reacções adversas em 4 doentes, 3 locais, correspondendo a 0,22% das administrações e apenas 1 sistémica (1/1347 injeções por via subcutânea ou 0,074%). Duas das reacções locais ocorreram em doentes sob Depigoid® gramíneas 100%, uma imediata inferior a 5 cm, em doente com rinoconjuntivite e asma, e outra tardia, também com menos de 5 cm, em doente com rinoconjuntivite. No primeiro caso a administração foi efectuada em ambiente hospitalar, tendo sido reduzida a dose para 0,3 mL na época polínica com aumento posterior para 0,5 mL. No segundo caso, a administração foi efectuada no Centro de Saúde, tendo-se mantido a dose de manutenção de 0,5 mL mensal. A terceira reacção local foi tardia, com mais de 10

**Quadro 5.** Pauta ultrarápida: Descrição das reacções sistémicas

N	Idade	Sexo	Diagnóstico	Composição vacina	Reacção	Grau	Descrição	Dose
1	13	F	RC	Depigoid® Dpt 50% Lep 50%	Imediata	I	Eritema face + prurido	0,5 mL
2	13	F	RC EA	Depigoid® Dpt 34% Lep 33% Blomia 33%	Imediata	I	Lipotímia	0,5 mL

Feminino (F), Rinoconjuntivite (RC), Eczema atópico (EA), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), *Lepidoglyphus destructor* (Lep)



cm, em doente com rinite, asma e eczema atópico a fazer Depigoid® *D. pteronyssinus* 100% no Centro de Saúde, tendo-se constatado posteriormente que a vacina estava a ser administrada por via intramuscular no 1/3 superior do braço, pelo que repetiu a dose de 0,5 mL no hospital. No entanto, manteve reacção local tardia de 6 cm, sendo reduzida a dose seguinte para 0,3 mL, em ambiente hospitalar, com aumento progressivo da dose segundo a tolerância. As reacções locais foram tratadas com a aplicação de gelo e, dependendo da gravidade, também corticóides tópicos na pele e anti-histamínicos orais não sedativos.

A reacção sistémica tardia ligeira (grau I: urticária da face) ocorreu num doente com rinite alérgica, asma e eczema atópico a fazer Depigoid® gramíneas 100% em ambiente hospitalar. Foi medicado com anti-histamínico oral, com regressão do quadro clínico, tendo-se reduzido a dose para 0,25 mL na época polínica com aumento posterior para 0,5 mL, com tolerância.

## DISCUSSÃO

A eficácia clínica da IE é dependente da dose de alérgeno administrada; no entanto, doses elevadas poderão colocar problemas de segurança, pelo risco de reacções adversas<sup>15</sup>.

Os extractos de alérgenos despigmentados e polimerizados com glutaldeído mostram uma importante redução na capacidade de ligação da IgE específica, sendo mais imunogénicos e menos alérgicos, permitindo iniciar o tratamento com doses mais elevadas do que os extractos não modificados, permitindo alcançar a dose de manutenção num curto período de tempo, o que pode potenciar o início mais precoce da sua eficácia<sup>16</sup>.

Vários estudos têm mostrado a segurança e a eficácia clínica precoce da IE usando vacinas contendo extractos de alérgenos modificados (despigmentados e polimerizados) em crianças e adultos com rinoconjuntivite alérgica e/ou asma com sensibilização a ácaros e/ou pólenes, a

maioria usando pautas de início convencionais ou pautas *cluster*<sup>9,17-23</sup>.

São escassos os estudos na literatura com a utilização de pautas de início rápido ou ultrarápido, em idade pediátrica. O nosso estudo mostra que a indução da IE com pauta ultrarápida é aplicável e segura em idade pediátrica, sendo esta uma prática corrente no nosso Centro. Este estudo documentou, nos últimos 5 anos, a ocorrência de reacções locais em 11% das crianças submetidas a uma pauta ultrarápida, com apenas uma reacção local imediata e quatro locais tardias com relevância clínica. Quanto às reacções sistémicas, foram registados apenas dois casos correspondendo a 1% de todas as doses administradas durante a fase de indução, ambos imediatos e ligeiros. Nenhum doente necessitou de internamento hospitalar. Refira-se que na nossa população, 62% dos doentes tinha asma, sendo fulcral manter o seu controlo, dado que é um dos principais factores de risco para reacções sistémicas graves<sup>24</sup>.

Perante os raros casos de reacção local clinicamente relevante ou de reacção sistémica ligeira houve necessidade de ajuste da(s) dose(s) seguinte(s) ou do intervalo entre as doses, tendo sido excepcional a necessidade de passar à pauta convencional ou de interromper a IE.

Durante a fase de manutenção também foram raras as reacções adversas, com apenas reacções locais em 3 crianças e uma reacção sistémica ligeira num doente. Nestes casos foi necessário um ajuste temporário da dose, tendo os doentes alcançado novamente a dose de manutenção com boa tolerância.

Deve salientar-se o facto de que nos doentes que optam por fazer a manutenção no Centro de Saúde é importante a informação sobre o registo e a comunicação de reacções adversas, assim como a atenção a possíveis erros de administração, tal como sucedeu num dos doentes neste estudo. Torna-se fundamental uma boa articulação e coordenação com os Cuidados de Saúde Primários, com uma aposta na formação quanto aos correctos procedimentos de imunoterapia específica, uma vez que erros, nomeadamente relacionados com a dose e/ou com a técnica de

administração, podem ser causa da ocorrência de reacções adversas. A formação nesta área torna-se também muito importante pela possível ocorrência de reacções adversas que deverão ser prontas e correctamente tratadas; tal como é a nossa prática, o contacto directo ao imunoalergologista deve ser assegurado.

Os nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores, que também concluíram da elevada segurança da pauta ultrarápida, com o registo de reacções sem gravidade<sup>11,12</sup>.

De facto, Pfaar *et al.*, num estudo prospectivo randomizado em dupla ocultação, em 195 doentes dos 11 aos 69 anos de idade (média etária de 33 anos) com rinoconjuntivite alérgica, sensibilizados a gramíneas, com administração de extracto de pólen de gramíneas, despigmentado e polimerizado, em esquema *rush* pré-sazonal (n=135) *versus* placebo (n=60), documentaram a ocorrência de reacções locais em 70% (n=95) *versus* 40% (n=24) dos doentes, respectivamente, mas sem necessidade de redução da dose administrada ou de suspensão do protocolo. Referiram ainda a ocorrência de reacções sistémicas ligeiras em 16 doentes no grupo activo *versus* 7 no grupo placebo, mas não documentaram reacções graves<sup>11</sup>.

Brehler *et al.*, estudaram 303 doentes adultos com rinoconjuntivite alérgica sensibilizados a pólenes de gramíneas, pólenes de árvores e ácaros do pó, em esquema de imunoterapia subcutânea convencional *versus* *rush* com a utilização de um alergóide polimerizado, documentando 6% de reacções sistémicas e 32% de reacções locais, no grupo *rush*, sem diferenças estatisticamente significativas em relação à administração clássica, independentemente do alergénio implicado<sup>12</sup>.

Casanovas *et al.*, realizaram um estudo prospectivo observacional, multicêntrico, incluindo 1068 doentes dos quais 33,2% tinham entre 3 e 18 anos de idade, com rinoconjuntivite e/ou asma sensibilizados a ácaros e/ou pólenes, para avaliar a segurança em usar uma vacina com extracto de alergénio despigmentado e polimerizado (ácaros ou pólenes) com início em pauta *rush*, descrevendo a ocor-

rência de apenas sete reacções locais relevantes e oito reacções sistémicas, nenhuma das quais grave<sup>13</sup>.

Este último estudo, reporta uma menor ocorrência de reacções adversas, em relação aos estudos de Pfaar<sup>11</sup> e Brehler<sup>12</sup>, estando em concordância com o nosso estudo, abrangendo igualmente um grande número de doentes em idade pediátrica.

Podemos enumerar muitas vantagens da utilização da pauta acelerada em idade pediátrica, nomeadamente a maior conveniência pelo menor número de administrações, o que se torna particularmente relevante neste grupo etário, a menor morosidade para atingir a dose de manutenção, reduzindo-se o número de deslocações à unidade de saúde o que pode aumentar a adesão ao tratamento e reduzir custos directos e indirectos, a redução da probabilidade de erro de dose nas administrações, a ausência da necessidade de utilização de pré-medicação e, ainda, uma redução global dos custos, já que numa pauta convencional o doente pode demorar várias semanas até atingir a dose de manutenção, justificando um recurso muito superior a serviços de saúde.

Salienta-se que, para além da prescrição, a indução de IE deverá ser realizada exclusivamente sob a supervisão de médicos especialistas em Imunoalergologia e sempre em locais onde existam os meios necessários para o tratamento de reacções adversas, nomeadamente de eventuais reacções sistémicas graves; no tratamento de manutenção, deverão ser tomadas todas as medidas relativas à segurança da utilização da IE subcutânea, respeitando as normas gerais e recomendações que expressam as melhores práticas clínicas<sup>1,2</sup>.

## CONCLUSÃO

Demonstrámos com este estudo que, efectuada por especialistas em Imunoalergologia, a administração subcutânea de IE com extractos alergóides polimerizados em pauta ultrarápida, em idade pediátrica, é segura, permitindo alcançar a dose de manutenção no primeiro dia de

tratamento, sem reacções adversas, locais ou sistémicas, significativas. Da mesma maneira, a ocorrência de reacções adversas foi excepcional durante a fase de manutenção.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

Contacto:

Cristina Arêde

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

1998-018 Lisboa

E-mail: cristina.ared@gmail.com

## REFERÊNCIAS

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008;63(Suppl.86):8-160.
- Nunes C, Pedro E (coordenadores) – Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2011;19:199-213.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
- Bukantz SC, Bagg AS, Lockey RF. Adverse effects and fatalities associated with subcutaneous allergen immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2008;21:455-68.
- Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567-78.
- Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
- Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernández S, Miranda A, Carmona MJ, Rondón MC, et al. Double blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 2005;60:1178-83.
- García-Robaina JC, Sánchez I, Torre F, Fernández-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1026-32.
- Pfaar O, Robinson DS, Sager A, Emuzyte R. Immunotherapy with depigmented-polymerized mixed tree pollen extract: a clinical trial and responder analysis. *Allergy* 2010;65:1614-21.
- Hoiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid® birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1062-70.
- Pfaar O, Urry Z, Robinson DS, Sager A, Richards D, Hawrylowicz CM, et al. A randomized placebo-controlled trial of rush presasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012;67:272-9.
- Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:31-8.
- Casanovas M, Martin R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:153-8.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(Suppl.82):1-20.
- Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl.14):9-35.
- Casanovas M, Fernández-Caldas E, Alamar R, Basomba A. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:211-8.
- M Ibero, MJ Castillo. Significant improvement of specific bronchial hyperreactivity in asthmatic children after 4 months of treatment with a modified extract of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:194-202.
- Hernández N, Ibero M, Ridao M, Artigas R, Viñas M, Castillo MJ. Safety of specific immunotherapy using a depigmented and polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in children under five years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:267-70.
- Ferrer A, Garcia-Sellés J. Significant improvement in symptoms, skin test, and specific bronchial reactivity after 6 months of treatment with a depigmented, polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:244-51.
- Guerra F, Daza JC, Almeda E. Immunotherapy with a depigmented, polymerized vaccine of *Olea europaea* pollen allergens significantly reduces specific bronchial and skin test reactivity in sensitized patients after one year of treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:108-17.
- García-Sellés J, Pascual A, Funes E, Pagán JA, López JD, Negro JM, Hernández J. Clinical efficacy and safety of a depigmented and glutaraldehyde polymerized therapeutic vaccine of *Parietaria judaica*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:63-9.

22. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:434-40.
23. Branco-Ferreira M, Spínola Santos A, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. *Allergol Immunopathol* 2005;33:80-5.
24. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen-immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.