

# Imunoterapia específica subcutânea: A percepção dos doentes

## *Subcutaneous specific immunotherapy: The patients' perspective*

Data de receção / Received in: 30/06/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 15/09/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (6): 539-560

Maria Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Leonor Viegas<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1,2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia – Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa

**Nota/Note:** Prémio SPAIC/Bioportugal – ALK Abelló 2010 – SPAIC/Bioportugal – ALK Abelló 2010 award.

### RESUMO

**Fundamentos:** Na rinite e/ou asma de etiologia alérgica, a imunoterapia específica (ITE) pode alterar favoravelmente a evolução natural da doença. **Objectivos:** Avaliar, numa população de doentes com doença alérgica respiratória, a percepção dos doentes quanto à eficácia e segurança da imunoterapia específica subcutânea (ITSC). **Material e métodos:** Inquérito de autopreenchimento aplicado no mês de Maio/2010 aos adultos com alergia respiratória, sob ITSC há >1 ano, que fossem efectuar injeção de ITSC à consulta de Imunoalergologia do nosso hospital. Questionou-se a presença de reacções adversas e o seu *timing* de aparecimento, bem como a dor e o receio associados à injeção da vacina (em escala visual analógica). Questionou-se a percepção da eficácia da vacina quer em termos sintomáticos quer em termos de necessidade de consumo de fármacos e, por último, questionou-se as preferências quanto à via de ITE. **Resultados:** Os níveis de dor e de receio associados à injeção são relativamente baixos, assim como a frequência de reacções adversas reportadas pelos doentes. As reacções sistémicas associam-se mais à ITSC a pólenes, mas as reacções recorrentes são mais frequentes na ITSC a ácaros. Segundo os doentes, a maior parte das reacções adversas ocorre nas primeiras 2 horas (54%). A ITSC associa-se a um reconhecimento de melhoria clínica e de redução da terapêutica, particularmente nos doentes sob ITSC há ≥3anos, nos quais a percentagem de doentes sem terapêutica nas 24 horas precedentes é significativamente maior. Só nos doentes com reacções adversas frequentes é que há uma maior percentagem (42%) que preferia a via sublingual. **Conclusão:** De uma forma geral, a ITSC é percebida como eficaz, associando-

-se a melhoria clínica e diminuição do consumo de fármacos, segura e pouco incómoda. A maioria dos doentes sob ITSC acha que esta forma é mais fácil de não esquecer e não prefere a ITE sublingual.

**Palavras-chave:** Alergia, asma, imunoterapia específica subcutânea, questionário, rinite.

## ABSTRACT

**Background:** In allergic asthma and/or rhinitis, specific immunotherapy (SIT) may favourably change the course of the disease. **Objectives:** To assess, in a population of patients with respiratory allergy receiving subcutaneous SIT (SCIT), their perception regarding efficacy and safety of SCIT. **Material and methods:** Self-administered questionnaire applied in May/2010 to all adult patients with respiratory allergy, SCIT-treated for >1 year, that came to our hospital's Allergy Clinic to receive their monthly SCIT injection. Patients were asked about any adverse reactions and their timing of appearance, as well as any pain or apprehension associated with the allergen injection (visual analog pain scale). Patients were also asked about their perception of the efficacy of SCIT regarding symptoms and medication use and about their preference regarding SIT route (subcutaneous or sublingual). **Results:** The levels of pain and fear associated with SCIT injections are relatively low, as is the frequency of adverse reactions reported by patients. Systemic reactions are more frequently associated to pollen SCIT but recurrent reactions are more frequently seen in mite SCIT. Sublingual route is preferred by 42% of patients with frequent or very frequent adverse reactions. According to patients, most adverse reactions (54%) occur within the first 2 hours after SCIT injection. SCIT is associated with patients' perception of clinical improvement, as well as with reduction of need for pharmacological therapy, particularly in SCIT-treated patients for  $\geq 3$  years, in whom, the proportion of patients without any treatment in the previous 24 hours is significantly higher. **Conclusion:** In general, SCIT is seen as safe, effective and associated with clinical improvement, reduction of medication need and only a little discomfort. Most SCIT-treated patients find it easier to remember and prefer this to sublingual daily administrations.

**Key-words:** Allergy, asthma, questionnaire, rhinitis, allergen immunotherapy.

## INTRODUÇÃO

Nos doentes com alergia respiratória, a associação entre asma e rinite é muito frequente, existindo diversos mecanismos fisiopatológicos pelos quais a inflamação de um andar pode influenciar negativamente o outro<sup>1</sup>. Aliás, a alergia deve ser considerada uma doença sistémica, havendo envolvimento da medula óssea na geração de precursores das

## INTRODUCTION

In patients with respiratory allergy, asthma and rhinitis are frequently associated. There are several pathophysiological mechanisms via which inflammation of one level negatively impacts on the other<sup>1</sup>. Allergy should be considered a systemic disease, with the bone marrow being involved in the production of precursors of inflam-

células responsáveis pela inflamação local. Assim, há necessidade de uma abordagem terapêutica global ou holística dos doentes com alergia respiratória (asma e/ou rinite), a qual é também mencionada no projecto ARIA<sup>2</sup>, que refere o papel da imunoterapia específica (ITE) nos casos com etiologia alérgica demonstrada. Em Portugal, os ácaros do pó doméstico são os alergénios mais significativos, seguindo-se-lhes os pólenes de gramíneas, parietária e oliveira<sup>3</sup>.

Por outro lado, a doença alérgica é uma doença evolutiva, estando bem documentado que uma importante percentagem de doentes com rinite alérgica vem a desenvolver asma, bem como novas sensibilizações alérgicas. A este respeito, a ITE tem uma acção preventiva bem comprovada em qualquer um destes dois aspectos<sup>4-7</sup>. Inclusivamente, em crianças com rinite alérgica e já com evidência de hiperreactividade brônquica, a ITE associada à terapêutica farmacológica conseguiu, num período de três anos, induzir o desaparecimento dessa hiperreactividade brônquica em quase 80% dos doentes alérgicos a ácaros<sup>8</sup>, o que aponta uma vez mais para o papel da ITE como agente modulador da gravidade da doença alérgica, contribuindo para a redução da mesma e dos custos associados<sup>9,10</sup>. Por outro lado, na decisão da utilização e manutenção da ITE intervêm inúmeros factores, dependentes não só da necessidade objectiva dessa terapêutica e da diferenciação do médico prescritor, mas também, de forma igualmente importante, da percepção dos doentes alérgicos dos eventuais benefícios da ITE na sua qualidade de vida<sup>11</sup>.

Foi objectivo deste trabalho efectuar uma avaliação na “vida real” da percepção pelos doentes dos eventuais impactos da ITE subcutânea (ITSC), quer positivos, na melhoria da sintomatologia e/ou na diminuição da medicação utilizada, quer os eventuais impactos negativos da ITSC, nomeadamente a dor ou o receio associados à injeção subcutânea e às eventuais reacções adversas autorreferidas pelos doentes. Neste sentido, o presente trabalho é inovador na medida em que se debruça exclusivamente sobre o ponto de vista dos doentes e sobre a sua opinião quanto à ITSC que estão a efectuar. Embora esta percepção seja obviamente subjectiva, importa conhecê-la com maior profundidade para

matory cells. There is, thus, the need for a global or holistic therapeutic approach to patients with respiratory allergy (asthma and/or rhinitis), also mentioned in the ARIA<sup>2</sup> project, which discusses the role of specific immunotherapy (SIT) in cases with a proven allergic aetiology. In Portugal, house-dust-mites are the most common allergens, followed by grass, wall pellitory and olive tree pollens<sup>3</sup>.

In addition, allergic disease is an evolving condition. It has been shown that a significant proportion of allergic rhinitis patients go on to develop asthma, in addition to new allergenic sensitisations. Here SIT has a preventive action, which has been widely documented for both aspects<sup>4-7</sup>. In children with allergic rhinitis who already showed evidence of bronchial hyperreactivity, SIT in association with pharmacological treatment induced the disappearance of bronchial hyperreactivity in almost 80% of house-dust-mite allergic patients<sup>8</sup> within three years. This increasingly indicates that SIT is a modulator of the severity of allergic disease, contributing to its reduction as well as that of its associated costs<sup>9,10</sup>. Several factors play a part in the decision to prescribe and continue SIT. These depend not only on the objective need for this treatment and the differentiation of the prescribing physician but also, and equally importantly, on the allergic patient's perception of the benefits SIT confers on his/her quality of life<sup>11</sup>.

Our study aimed to assess patients' 'real life' perception of the impact of their subcutaneous SIT (SCIT). This included its eventual positive impact on their symptoms and any reduction in their medication, plus any negative effects of SCIT, namely the pain or apprehension associated with the subcutaneous injection and any adverse reactions self-reported by patients. In this respect, our study is innovative as it deals only with patients' perception and their opinion of the SCIT they are receiving. While this opinion is obviously subjective, it is important to understand it in depth in order to appreciate how far the efficacy, safety and discomfort

perceber até que ponto a eficácia, a segurança e o desconforto desta modalidade terapêutica é vista como positiva ou negativa numa autoavaliação anónima e independente do alergologista assistente que prescreveu a vacina.

## MATERIAL E MÉTODOS

Inquérito efectuado durante Maio/2010 aos doentes com idade superior a 18 anos que recorreram à consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, EPE para aplicação de injeção de ITSC com extracto alergénico nesse mês. Todos os doentes tinham alergia respiratória previamente diagnosticada por imunoalergologista (asma e/ou rinite alérgicas) e efectuavam, há pelo menos um ano, tratamento com ITSC.

O inquérito de autopreenchimento (Anexo I) avaliou aspectos relacionados com:

- a) A medicação utilizada normalmente e nas 24 horas precedentes à aplicação da vacina, avaliando de igual forma a percepção dos doentes quanto à maior ou menor necessidade de utilização de fármacos entre o período antes do início da ITSC e o momento do inquérito;
- b) A percepção dos doentes quanto à melhoria ou deterioração da sua sintomatologia alérgica entre o período antes do início da ITSC e o momento do inquérito, bem como a eventual relação de melhoria ou deterioração clínica com a proximidade da data da injeção de ITSC;
- c) As eventuais reacções adversas que pudessem ter ocorrido em qualquer momento com a aplicação de ITSC e o seu *timing* de aparecimento relativamente à injeção de ITSC;
- d) A quantificação, por escala visual analógica, da dor normalmente associada à injeção de ITSC;
- e) A quantificação, por escala visual analógica, do eventual receio que pudesse estar associado à injeção de ITSC e, no caso de este valor ser superior a zero, a percepção dos factores que os doentes mais receavam;

associated with this treatment option are seen as positive or negative in an anonymous self-evaluation that is independent of the allergologist who prescribed the vaccine.

## MATERIAL AND METHODS

The survey was conducted in May 2010 among patients aged 18 years old or older who came to our Immunology and Allergy Clinic for SCIT injection during that month. All patients had physician-diagnosed respiratory allergy (allergic asthma and/or rhinitis) and had been treated with SCIT for at least a year.

Patients filled in a self-administered questionnaire (Appendix I), which assessed:

- a) the medication usually taken, and in the 24 hours prior to receiving the vaccine; questions were also asked on patients' perception as to whether a greater or lesser use of medication was needed between the period before starting SCIT and when the survey was performed;
- b) patients' perception as to any improvement or worsening in their allergic symptoms between the period before starting SCIT and when the survey was performed, as well as any correlation between clinical improvement or worsening nearing the date of the SCIT injection;
- c) any adverse reactions, experienced at any time, to the SCIT and any correlation between the onset of the reaction and the SCIT injection;
- d) quantification of the pain usually associated with the SCIT injection using a visual analog pain scale;
- e) quantification of possible apprehension that might be associated with the SCIT injection using a visual analog scale and, if there was any, patients' perceptions of which factors lead to the most apprehension;

f) A escolha dos doentes quanto à via de administração que preferiam e a que achavam mais fácil de não esquecer.

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se o software *SPSS 18.0 for Windows*® (SPSS Inc., Chicago, USA). Efectuou-se a análise descritiva dos dados através de frequências absolutas e relativas e análise bivariada. Dado as variáveis apresentarem distribuição não normal, utilizaram-se os testes não paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para a comparação, respectivamente, de dois ou mais grupos de dados, e o teste de Spearman para as correlações de dados. Foram considerados como significativos valores de  $p < 0,05$ .

O presente estudo foi submetido e aprovado pela comissão de ética do nosso hospital.

## RESULTADOS

Durante o mês de Maio, 292 doentes vieram efectuar injeção subcutânea de ITE à consulta de Alergologia do nosso hospital. Catorze doentes recusaram preencher o questionário, 68 foram excluídos por estarem sob ITE há menos de um ano e 22 por terem preenchido incorrectamente os questionários. Assim, recolhemos um total de 188 questionários validamente preenchidos.

No Quadro I apresentam-se os dados referentes à composição das vacinas administradas, patologia alérgica e tempo de duração da ITE. Verifica-se que 93% das vacinas são monoalérgicas (contendo apenas um grupo de alérgenos), existindo uma predominância global da ITSC para ácaros, particularmente nos quadros de asma, com ou sem rinite (>70%). Nos doentes que apenas referem rinite, apesar de a maioria estar sob ITSC para ácaros (52%), a ITSC a pólenes está mais representada.

Em média, esta população global de 188 doentes estava a fazer ITE há  $2,4 \pm 1,4$  anos.

À data do inquérito, 117 doentes (62%) referem estar sob medicação farmacológica regular, no entanto 15 destes

f) patients' choice as to the preferred route of administration and which they thought they would be less likely to forget.

Statistical analysis was carried out using *SPSS 18.0 for Windows*® (SPSS Inc., Chicago, USA). We performed a descriptive analysis of the data using absolute and relative frequencies and bivariate analysis. Since the variables did not follow a normal distribution, we used the non-parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests to compare two or more groups of data, respectively, and the Spearman test to correlate data. We set a  $p < 0.05$  level of significance.

The study was approved by the Hospital's Ethics Committee.

## RESULTS

In May, 292 patients came to our Immunoallergy Clinic for their SIT subcutaneous injection. Fourteen patients refused to complete the questionnaire, 68 were not eligible as they had been undergoing SCIT for less than a year and 22 were excluded for completing the questionnaires incorrectly. This left a total of 188 valid questionnaires.

Table I presents the data on the vaccines administered, allergic disease and duration of SIT. Ninety three percent of vaccines were monoallergenic (containing only one allergen group) with an overall predominance of SCIT to house-dust-mites, particularly for asthmatic patients with or without rhinitis (> 70%). While the majority of rhinitis-only patients were undergoing SCIT to house-dust-mites (52%), SCIT to pollen was more frequently seen.

This global patient population had been undergoing SIT for an average of  $2.4 \pm 1.4$  years.

At the time of the survey, 117 patients (62%) were taking regular medication, although 15 of these (13%) had

**Quadro 1.** Dados dos doentes e das vacinas (n=188)

**Table 1.** Patient and SCIT data (n = 188)

	<b>Ácaros / House-dust-mites</b>	<b>Gramíneas / Grass pollen</b>	<b>Parietária / Wall pellitory pollen</b>	<b>Outros / Others</b>	
Composição da ITSC (%) / SCIT composition (%)	65%	26%	12%	4%	
ITSC monoalérgica (%) / Monoallergic SCIT (%)	63%	20%	8%	2%	
Quadro clínico / Clinical picture	<b>Asma / Asthma</b>		<b>Rinite / Rhinitis</b>		<b>Asma + rinite / Asthma + rhinitis</b>
	22%		53%		25%
Duração da ITSC / SCIT duration	<b>≥1 e &lt;2 anos / ≥1 and &lt;2 years</b>	<b>≥2 e &lt;3 anos / ≥2 and &lt;3 years</b>	<b>≥3 e &lt;4 anos / ≥3 and &lt;4 years</b>	<b>≥4 e &lt;5 anos / ≥4 and &lt;5 years</b>	<b>≥ 5 anos / ≥ 5 years</b>
	34%	30%	15%	14%	7%

**Quadro 2.** Terapêutica de base efectuada pelos doentes (n=102) nas 24 horas anteriores

**Table 2.** Maintenance treatment received by patients (n = 102) in the previous 24 hours

<b>Grupo farmacológico / Pharmacological group</b>	<b>n* (%)</b>	<b>Distribuição por patologia (%) / Distribution by disease (%)</b>		
		<b>Rinite / Rhinitis</b>	<b>Asma / Asthma</b>	<b>Rinite+asma / Rhinitis+asthma</b>
Corticóides tópicos nasais / Topical nasal steroids	41 (40%)	44	20	36
Anti-histamínicos orais / Oral antihistamines	36 (35%)	51	19	30
Anti-histamínicos tópicos nasais / Topical nasal antihistamines	3 (3%)	67	–	33
Descongestionantes nasais / Nasal decongestants	2 (2%)	50	–	50
Antagonistas receptores leucotrienos / Leukotriene receptor antagonists	26 (25%)	18	43	39
Corticóides inalados / Inhaled steroids	16 (16%)	–	44	56
Corticóides inalados + beta-2 inalados / Inhaled steroids + Inhaled β2-agonists	15 (15%)	–	53	47

\* O total é superior a 102 por haver doentes a fazer mais do que um fármaco / The total is higher than 102 as some patients were taking more than one drug

(13%) assinalaram não ter tomado nenhum fármaco nas 24 horas precedentes. Dos restantes, a utilização de medicação foi a que consta no Quadro 2.

Quanto ao número de fármacos utilizado, 52% dos doentes que tomaram fármacos só tinha utilizado um tipo de fármaco, 30% tinham tomado 2 fármacos, 13% utilizaram 3 e 5% tinham tomado 4 fármacos diferentes nas 24 horas precedentes. Embora haja uma maior proporção de doentes com asma e rinite que tomaram dois ou mais fármacos, as diferenças no número ou no tipo de fármacos entre o grupo de doentes só com asma ou só com rinite e o grupo de doentes com asma e rinite não são estatisticamente significativas.

Verifica-se que os doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos referem menos frequentemente utilizar medicação regular (44% nos doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos versus 74% nos doentes sob ITSC há  $< 3$  anos;  $p < 0,01$ ) e referem menor número de fármacos tomados nas 24 horas precedentes (média de  $0,90 \pm 0,61$  fármacos nos doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos versus  $1,06 \pm 0,50$  nos doentes sob ITSC há  $< 3$  anos;  $p = 0,01$ ).

Relativamente à autoavaliação da evolução da doença alérgica, 84% dos doentes consideram-se melhorados enquanto apenas 15,5% se consideram no mesmo estado e apenas um doente (0,5%) referiu achar-se pior da sua doença alérgica desde o início da imunoterapia específica. Este doente tem asma e rinite e está sob imunoterapia há pouco mais de um ano. Relativamente à autoavaliação da eficácia da ITSC na redução da terapêutica, 86% dos doentes referem estar actualmente a tomar menos medicamentos do que antes de iniciarem a ITSC, com uma correlação significativa (Spearman's  $\rho = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) com os que também se consideram melhorados.

A percentagem de doentes que se acha melhorado é ligeiramente superior nos doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos do que nos doentes sob ITSC há  $< 3$  anos (91% versus 80%;  $p = 0,05$ ). A proporção de doentes que se acham melhorados é ligeiramente superior na ITSC a gramíneas (87%), seguindo-se a ITSC a ácaros (84%) e a ITSC a parietária (75%), contudo sem diferenças estatisticamente significativas. Esta mesma proporção de doentes que se acham

not taken any in the 24 hours prior to SCIT. The remaining patients' medication use is shown in Table 2.

In terms of the number of drugs used, 52% of patients who were prescribed drugs had used only one type, 30% two, 13% three and 5% had taken four different drugs in the 24 hours prior to the vaccine. While there was a greater proportion of patients with asthma and rhinitis who took two or more drugs, differences in the number and type of drugs in the asthma-only, rhinitis-only and asthma and rhinitis patients did not reach statistical significance.

Patients undergoing SCIT for  $\geq 3$  years had less frequent use of regular medication (44% of patients on SCIT for  $\geq 3$  years vs. 74% of patients on SCIT for  $< 3$  years;  $p < 0.01$ ). They had also taken less drugs in the 24 hours prior to the vaccine (mean of  $0.90 \pm 0.61$  drugs in patients on SCIT for  $\geq 3$  years vs.  $1.06 \pm 0.50$  in patients on SCIT for  $< 3$  years;  $p = 0.01$ ).

Turning to self-assessment of allergic disease, 84% of patients considered it improved, whereas only 15.5% felt no change and one (0.5%) felt his allergic disease had worsened since starting SIT. This patient had asthma and rhinitis and had been receiving immunotherapy for little more than a year. In terms of self-assessment of SCIT's efficacy in reducing medication, 86% of patients stated they took less medication now than before starting SCIT. This correlated significantly (Spearman's  $\rho = 0.51$ ;  $p < 0.001$ ) with patients who also felt their condition had improved.

The proportion of patients who believed they had improved was slightly higher among patients who had been receiving SCIT for  $\geq 3$  years than among those receiving SCIT for  $< 3$  years (91% vs. 80%;  $p = 0.05$ ). The proportion of patients who felt they had improved was slightly higher in those undergoing SCIT to grass pollen (87%), followed by those undergoing SCIT to house-dust-mites (84%) and SCIT to wall pellitory (75%); these differences did not attain statistical significance, however. This same proportion of patients who believed they felt an improvement was slightly lower in those with concomitant asthma and rhini-

melhorados é ligeiramente inferior nos doentes com asma e rinite concomitantes (74%) do que nos doentes só com asma (90%) ou só com rinite (86%), novamente sem atingir significado estatístico.

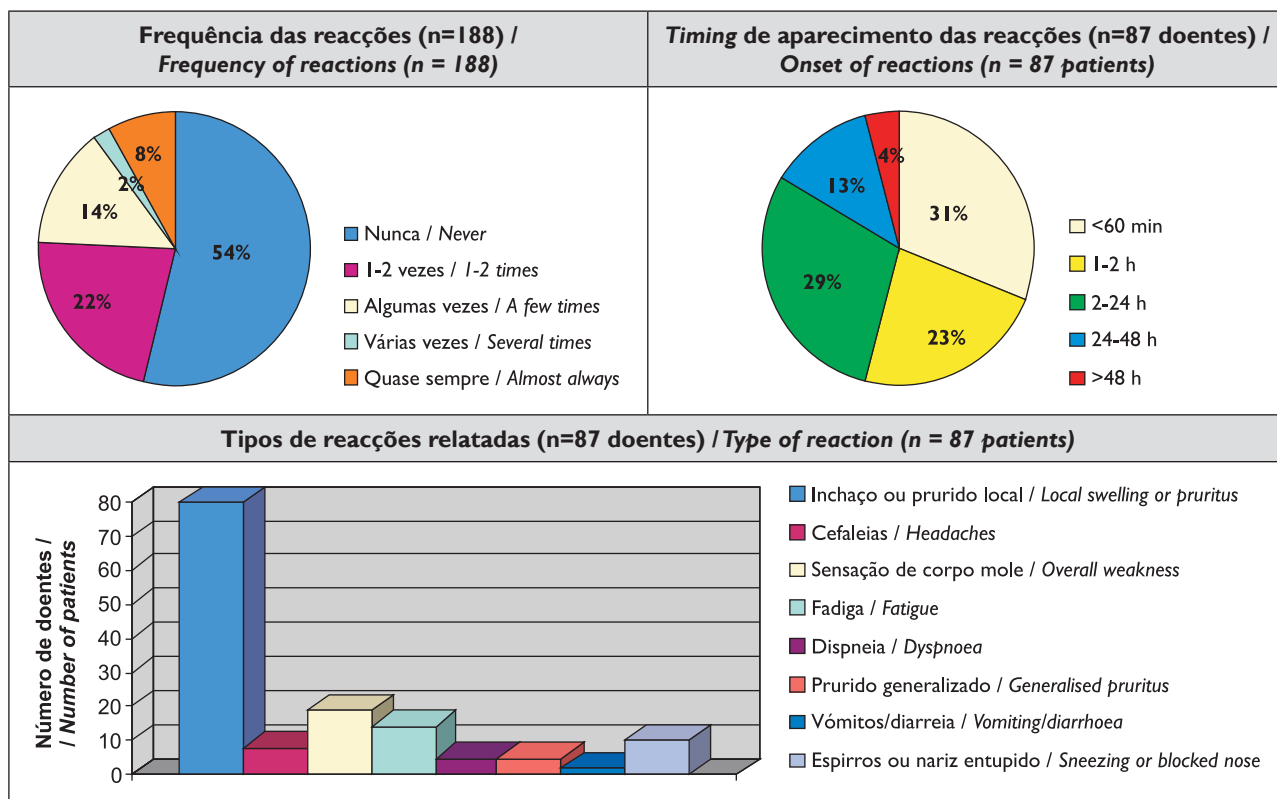
É interessante sublinhar que 55% dos doentes referiram melhorar nos dias que se seguem à vacina e 23% referiram piorar nos dias que antecedem a vacina, sendo que 85% destes últimos também referem melhorar nos dias que se seguem à vacina. A percentagem de doentes que se considera melhorado é significativamente superior nos que referem melhorar nos dias que se seguem à vacina do que nos doentes que não referem esta ocorrência (91% versus 75%;  $p < 0,01$ ). Não se encontrou relação significativa com qualquer outra das variáveis avaliadas neste questionário.

Na Figura 1 apresentam-se os dados das reacções adversas. É de realçar o facto de mais de metade dos doentes

(74%) than in those with asthma only (90%) or rhinitis only (86%). Again, these differences did not attain statistical significance.

It is of note that 55% of patients stated they felt improvement on the days following the vaccine and 23% felt worse on the days leading up the vaccine, with 85% of the latter stating they also felt better on the days following the vaccine. The proportion of patients who felt an improvement was significantly higher in those who stated they experienced improvement on the days following the vaccine than in those patients who did not experience this occurrence (91% vs. 75%;  $p < 0.01$ ). No significant relationship with any other variable assessed in this questionnaire was found.

Figure 1 shows the data on adverse reactions. We highlight that over half the patients stated they had never ex-



**Figura 1.** Reacções adversas à ITSC  
**Figure 1.** Adverse reactions to SCIT



tes referirem nunca ter tido qualquer reacção adversa e 22% referirem apenas ter tido uma ou duas reacções no decurso de toda a duração da ITSC. No que diz respeito a reacções recorrentes, 4 doentes (2%) referiram ter frequentes reacções adversas e 15 (8%) tê-las em todas ou em quase todas as injeções, sendo que 17 destes 19 doentes se encontravam a fazer ITSC para ácaros e apenas 2 para pólenes. A doença alérgica de base, a sua terapêutica e a duração da imunoterapia, não foram significativamente diferentes nestes doentes.

É ainda de assinalar que 92% dos 87 doentes que referem reacções indicam a presença de reacções no local de administração da vacina, existindo também com alguma frequência cefaleias, astenia ou adinamia, normalmente de início algumas horas após a injeção. Das reacções alérgicas sistémicas mais características, predominam os sintomas nasais (10 doentes), seguidas do prurido generalizado (5), dispneia (5) e queixas gastrintestinais (2). Nenhuma reacção motivou hospitalização ou recurso a urgência, mas 44% referiu ter efectuado medicação para as mesmas: 28% dos doentes com reacções locais ou com reacções inespecíficas (cefaleias, astenia, adinamia) e 100% dos que referiram dispneia, prurido generalizado ou vômitos, fizeram medicação para essas reacções; dois doentes com queixas nasais após a vacina não fizeram qualquer medicação.

É de salientar que as reacções não exclusivamente locais e as reacções que receberam tratamento foram um pouco mais frequentes nos asmáticos e na ITSC a pólenes do que na ITSC a ácaros, embora sem diferenças estatisticamente significativas. Segundo os doentes, a maior parte das reacções ocorre nas duas horas após as injeções, embora ainda haja uma percentagem significativa que refere reacções mais tardias.

No que diz respeito à dor e ao receio relacionados com as injeções da ITSC, os resultados são apresentados no Quadro 3, bem como algumas das expressões usadas pelos doentes na especificação desses mesmos receios. É de referir que nenhum doente expressou o receio de reacções ameaçadoras de vida. Dos 16% de doentes que expressam algum receio, 4/5 estão sob ITSC há <3 anos.

periençaram qualquer reacção adversa e 22% mencionaram ter tido apenas uma ou duas reacções ao longo do curso da SCIT. Em termos de reacções recorrentes, quatro doentes (2%) referiram frequentes reacções adversas e 15 (8%) mencionaram tê-las com todas, ou quase todas, as injeções. Sete destes 19 doentes estavam a receber SCIT para ácaros e apenas dois para pólenes. Não houve diferença significativa em doença alérgica, tratamento, e duração da imunoterapia nestes doentes.

Descrevemos ainda que 92% dos 87 doentes que referiram reacções tiveram reacções locais no local de injeção, juntamente com frequentes dores de cabeça, astenia e adinamia, geralmente começando algumas horas após a injeção. Sintomas nasais foram os mais comuns das reacções sistémicas (10 doentes), seguidos pelo prurido generalizado (5), dispneia (5) e queixas gastrintestinais (2). Nenhuma reacção levou à hospitalização ou recurso ao Serviço de Urgências, embora 44% tomaram medicação para as reacções: 28% dos doentes com reacções locais ou não específicas (dor de cabeça, astenia, adinamia) e 100% dos que tiveram dispneia, prurido generalizado ou vômitos tomaram medicação para essas reacções; dois doentes com queixas nasais após a vacina não tomaram qualquer medicação.

Destacamos que as reacções sistémicas e as reacções que foram tratadas foram mais comuns em doentes com asma e em aqueles que recebem SCIT para pólenes do que em aqueles que recebem SCIT para ácaros. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas, embora os doentes afirmaram que a maior parte das reacções ocorre dentro de duas horas das injeções, embora uma percentagem significativa tenha referido reacções mais tardias.

O Quadro 3 apresenta os resultados sobre a dor e o receio associados às injeções de SCIT. Aqui também mostramos algumas das expressões usadas pelos doentes para descrever o receio. Nenhum doente temeu que as injeções pudessem ser fatais. Dos 16% dos doentes que expressaram receio, 4/5 estavam a receber SCIT há <3 anos.

**Quadro 3.** Dor e receios associados à imunoterapia específica subcutânea (ITSC)

**Table 3.** Pain and apprehension associated with subcutaneous specific immunotherapy (SCIT)

Item avaliado (escala visual analógica 0-10) / Item evaluated (visual analog scale 0-10)	Pontuações observadas / Scores						
	% classif "0"	Média ± DP / Mean ± SD	Min	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	Max
Dor da injeção / Pain of injection	52	0.97 ± 1.11	0	0	0	2	4
Receio / Apprehension	84	0.16 ± 0.51	0	0	0	0	3
Expressões de receio referidas: "alergia grande"; "reação negativa"; "reação à vacina fora do hospital"; "medo de me sentir mal"; "não saber por quanto tempo irá continuar a fazer a vacina"; "dependência da vacina para melhorar da alergia"; "não saber se vai sentir dor ou não"; "ficar com dor no braço"; "medo de agulhas"; "dor mais psicológica que física"; Apprehension expressions given: "huge allergy"; "negative reaction"; "reaction to the vaccine away from the hospital"; "fear of feeling ill"; "not knowing how long I'll have to continue the vaccine for"; "dependence on the vaccine to improve the allergy"; "not knowing if it will be painful or not"; "having pain in the arm"; "fear of needles"; "pain more psychological than physical";							

Legenda: % classif "0" – percentagem de doentes que assinalaram 0 na escala respectiva; DP – desvio-padrão; Min – valor mínimo; Max – valor máximo; P – percentil

Key: % classif "0" – percentage of patients who gave a score of 0 in the respective scale; SD – standard deviation; Min – minimum value; Max – maximum value; P – percentile

Constata-se uma correlação significativa, embora com um valor de *rho* relativamente baixo, entre as pontuações nas duas escalas visuais analógicas ( $rho=0,19;p<0,01$ ), que se traduz no facto de os doentes que assinalam uma dor um pouco mais intensa serem também os que referem maior receio relativamente às injeções de ITSC: 21% dos que referem intensidade de dor  $\geq 2$  afirmam algum receio (pontuação  $\geq 1$ ), versus apenas 5% dos que referem intensidade de dor  $< 2$ .

Finalmente, verifica-se que 22% dos 188 doentes preferiam a imunoterapia por comprimidos (42% no subgrupo com reacções adversas frequentes), mas só 14% acham mais fácil não esquecer tomar um comprimido diário do que uma injeção mensal. Os doentes que expressam maior intensidade de dor, mas não os que expressam mais receio, e aqueles com reacções adversas frequentes preferem significativamente mais a imunoterapia sublingual ( $p<0,05$ ), sendo esses os únicos factores com relevância estatística na preferência pela via sublingual.

There is a significant correlation, albeit with a relatively low Spearman's *rho* value, between the scores of the two visual analogue scales (Spearman's  $rho = 0.19; p < 0.01$ ), meaning that those patients who experienced slightly more intense pain were also those who expressed greater apprehension over the SCIT injections: 21% of those who mentioned intensity of pain,  $\geq 2$  expressed some apprehension (score  $\geq 1$ ), versus only 5% of those who mentioned intensity of pain  $< 2$ .

Finally, we found that 22% of the 188 patients preferred immunotherapy with tablets (42% in the subgroup of patients with frequent adverse reactions) but only 14% found it easier to remember to take a daily tablet than a monthly injection. Patients who mentioned greater intensity of pain, but not those who expressed a higher level of apprehension, and those with frequent adverse reactions, had a significantly greater preference for sublingual immunotherapy ( $p < 0.05$ ). These were the only factors with statistical relevance in the preference for sublingual immunotherapy.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, verificámos que a ITSC, nos doentes que a estão a efectuar há mais de um ano, é globalmente vista como um tratamento seguro, sendo as injeções consideradas não dolorosas ou apenas ligeiramente dolorosas e não implicando qualquer tipo de receio na maior parte dos doentes. Também a eficácia da ITSC é reconhecida: 76% dos doentes acham-se melhorados e referem concomitantemente utilizar menos fármacos do que antes do início da ITSC. Esta eficácia é ainda mais evidente nos doentes sob ITSC há 3 ou mais anos: 86% dos doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos acham-se melhorados e dizem utilizar menos fármacos.

No entanto, este estudo tem as limitações decorrentes de se tratar de um inquérito aos doentes e, portanto, debruçar-se sobre aspectos relativamente subjectivos e autoavaliados pelos próprios doentes. Por outro lado, como algumas das perguntas se reportam a eventos passados, não é possível excluir a existência de viés de memória. No entanto, este estudo pretendeu ser um estudo da “vida real hospitalar”, onde muitas das decisões terapêuticas são tomadas com base em elementos subjectivos, fornecidos retrospectivamente pelo doente na consulta. Adicionalmente, este estudo tem ainda a limitação decorrente de só abranger os doentes que se mantêm a efectuar a ITSC, excluindo assim todos aqueles que, por motivos de segurança, desconforto ou falta de eficácia, suspenderam esse tratamento. No entanto, dada a ampla evidência científica da segurança e eficácia da ITSC em ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados e controlados com placebo e, inclusivamente em estudos de meta-análise<sup>12,13</sup>, não se achou necessário acautelar este aspecto, antes se pretendendo recolher e analisar as opiniões dos doentes que, de facto, estavam activamente a efectuar este tipo de tratamento.

De forma semelhante, um estudo recente dinamarquês que incidiu sobre a avaliação da ITSC, fundamentalmente a pólenes de gramíneas, também questionou retrospectivamente um número semelhante de doentes ( $n=253$ ), tendo encontrado redução de sintomatologia e melhorias significativas no bem-estar físico e psicológico<sup>14</sup>. Outros estudos também se

## DISCUSSION

Our study found that patients who have been receiving SCIT for over a year see it overall as a safe treatment. The injections are not considered painful or only slightly painful, and do not inspire any apprehension in the majority of patients. The efficacy of SCIT is also recognised: 76% of patients felt improvement and made concomitant mention of less recourse to medication than before starting SCIT. This efficacy was even more apparent in patients who had been undergoing SCIT for three or more years; 86% of patients undergoing SCIT for  $\geq 3$  years reported improvement and less recourse to medication.

This study, however, is limited in being a patient-enquiry study and, thus, dealing with relatively subjective aspects, self-reported by the patients. Equally so, as some questions focus on past events, recall bias cannot be ruled out. This study aims at being a snapshot of ‘real hospital life’, where many treatment decisions are taken based on subjective elements, usually given retrospectively by the patient during his/her specialist clinic appointment. Furthermore, this study is also limited in that it only deals with those patients who undergo SCIT and excludes those who discontinued the treatment due to safety, discomfort or lack of efficacy. That said, there is substantial scientific evidence of SCIT’s safety and efficacy in double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trials, and also in meta-analyses<sup>12,13</sup>. Accordingly, special precautions over this aspect were not deemed necessary and we preferred to gather and analyse the opinions of patients who were actually undergoing this type of treatment.

A recent Danish study evaluating SCIT mainly to grass pollen also performed a retrospective enquiry in a similar number of patients ( $n = 253$ ), and found reduced symptoms and significant improvements in physical and psychological well-being<sup>14</sup>. There have been other studies into patient satisfaction and their percep-

têm debruçado sobre a satisfação de doentes e sobre a eficácia e a tolerabilidade percebidas pelos doentes relativamente a terapêuticas farmacológicas bem estabelecidas para a doença alérgica, utilizando questionários e avaliações retrospectivas a doentes sob essas terapêuticas<sup>15,16</sup>. Inclusivamente, um estudo finlandês recente abordando apenas a rinite alérgica, baseado em questionários a doentes, mostrou que as medidas de evicção são percebidas por estes como dispendiosas e pouco eficazes<sup>17</sup> e que, pelo menos 20-25% dos doentes com rinite alérgica, não está satisfeito com a terapêutica farmacológica, defendendo-se ser cada vez mais necessário que os médicos tenham uma melhor compreensão das expectativas dos doentes e da sua satisfação, uma vez que a insatisfação induz consumo de múltiplos fármacos e produtos de venda livre, habitualmente com maus resultados clínicos<sup>17,18</sup>.

Na presente população de doentes, os ácaros são o alérgeno mais frequente nos tratamentos de hipossensibilização (>60%), sendo predominantes as ITE monoalérgicas (93%), o que está de acordo com as recomendações europeias<sup>4</sup>, existindo apenas 7% de vacinas com misturas de alérgenos, a maior parte incluindo diferentes tipos de pólenes, mas 2,1% ainda incluindo ácaros e pólenes na mesma vacina.

Como seria de esperar, existe uma maior proporção de doentes nos três primeiros anos de ITSC, o que tem a ver não só com os tempos de duração deste tratamento mas também com a maior possibilidade de os doentes há mais tempo sob ITSC efectuarem as injeções de manutenção fora do hospital, por questões de comodidade.

Relativamente à doença de base, a maioria dos doentes sob ITSC só refere a presença de rinite, havendo uma proporção semelhante que só refere queixas de asma e de doentes com asma e rinite. Constatam-se diferenças significativas entre os doentes só com rinite que referem a presença de asma, no sentido de uma maior representação da ITSC a ácaros nos doentes com asma (76% nos com asma e 71% nos doentes com asma e rinite, *versus* 52% nos com rinite sem asma;  $p < 0,01$ ).

No presente estudo, os aspectos relativos à segurança têm uma avaliação que julgamos francamente positiva, uma

tion of the efficacy and tolerability of well-established pharmacological treatment for allergic disease, using retrospective patient questionnaires and evaluations of these treatments<sup>15,16</sup>. A recent Finnish patient questionnaire-based study in allergic rhinitis showed that avoidance measures were seen by patients as costly and not very efficacious<sup>17</sup> and that at least 20-25% of allergic rhinitis patients were not satisfied with their pharmacological treatment. There is an increasing need for physicians to understand patients' expectations and satisfaction, as a lack of satisfaction leads to consumption of multiple drugs and over-the-counter remedies, usually with poor clinical results<sup>17,18</sup>.

In our patient population, house-dust-mites were the most frequent allergen in hyposensitisation treatment (> 60%), with monoallergenic SIT predominant (93%), which is in line with European recommendations<sup>4</sup>. Only 7% of the vaccines were allergen mixes, the greater part of which were different types of pollen, but with 2.1% including house-dust-mites and pollens in the same vaccine.

As expected, there was a greater proportion of patients in the first three years of SCIT, a fact connected to the duration of the treatment and the increased likelihood of long-term SCIT patients having their maintenance injections off-site of the hospital, to make their lives easier.

In terms of allergic disease, the majority of patients undergoing SCIT had rhinitis only, with a similar proportion of patients complaining of asthma only and of both asthma and rhinitis. There were significant differences between rhinitis-only and asthma-only patients in that there was a greater representation of SCIT to house-dust-mites in the asthma patients (76% in the asthma-only patients and 71% in the asthma and rhinitis patients *versus* 52% in the rhinitis-only;  $p < 0.01$ ).

In our study, safety aspects received a frankly positive evaluation, with around 54% of patients stating they had never experienced a reaction to the vaccine and 22%

vez que cerca de 54% dos doentes afirmam nunca ter tido nenhuma reacção à vacina e 22% afirmam só ter tido uma ou duas reacções ao longo de todo o percurso terapêutico, ou seja, em mais de  $\frac{3}{4}$  dos doentes a administração de ITSC é extraordinariamente bem tolerada. Aliás, a segurança da ITSC tem sido objecto de investigação em estudos prospectivos da “vida real”, com uma documentação de baixíssima incidência de reacções adversas e, nomeadamente, de reacções sistémicas<sup>19</sup>, dados semelhante aos do presente estudo, no qual apenas 19 doentes (10%) é que afirmam ter reacções frequentemente, maioritariamente reacções locais.

Relativamente ao tipo de reacções, na maior parte dos casos são referidas reacções locais. Reacções não exclusivamente locais observaram-se em 38 doentes (20%), mas apenas em 19 (10%) é que se registaram reacções bem definidas de órgãos ou sistemas, todas de grau 1 ou 2, segundo a classificação da WAO<sup>20</sup>, sem serem referidas reacções graves ou que tivessem motivado qualquer hospitalização ou recurso a serviço de urgência. Em cerca de 25 doentes (13%) houve ainda referência a reacções de carácter inespecífico, como cefaleias ou astenia/adinamia (Figura 1), por vezes recorrentes, mas cuja explicação fisiopatológica não é evidente.

De igual forma, a dor da injeção e o receio de efeitos adversos são insignificantes para a maioria dos doentes, ao contrário da opinião de vários médicos. De facto, apesar de alguns doentes referirem dor ligeira / moderada, mais de 50% referem que a injeção não lhes causa nenhuma dor (pontuação 0 na escala visual analógica) e mais de 75% referem que a perspectiva dessa injeção não lhes causa qualquer receio. O máximo valor da pontuação de dor na escala visual analógica que registámos neste estudo foi 4, o que, no tipo de escalas visuais analógicas utilizadas, representa uma dor moderada. Não encontramos na literatura nenhum outro estudo que avalie de alguma forma a dor ou eventuais receios induzidos pela ITSC, pelo que os dados do presente estudo são especialmente importantes.

No que diz respeito à percepção da eficácia da ITSC, o presente trabalho mostra que 158 (84%) doentes se acham melhorados da sua doença, sendo que os 16% que não se

stating they had only had one or two reactions over the course of the treatment, meaning that SCIT was extraordinarily well tolerated in over three-quarters of the patients. In fact, SCIT's safety has been assessed in prospective 'real life' studies, with a very low rate of adverse reactions, and, specifically, very few systemic reactions documented<sup>19</sup>. These data are similar to those of our study, in which only 19 patients (10%) had frequent reactions, mainly local.

In terms of type of reaction, the great majority of cases experienced local reactions. Reactions that were not exclusively local were seen in 38 patients (20%) with only 19 (10%) registering well-defined organ or systemic reactions, all World Allergy Organization (WAO) degree 1 or 2<sup>20</sup>. There were no severe reactions or any requiring hospitalisation or Emergency Room visits. Around 25 patients (13%) had non-specific reactions, such as headaches or asthenia/adynamia (Figure 1), which were sometimes recurrent, but that had no evident pathophysiological explanation.

Equally so, the pain of the injection and apprehension of adverse effects were insignificant in the majority of patients, contrary to the opinion of several physicians. Although some patients complained of mild-moderate pain, over 50% of patients said the injection did not give rise to pain (score 0 on the visual analog pain scale) and over 75% of patients said the thought of the injection did not give rise to any apprehension. The highest score given for pain on the visual analog pain scale was 4, which on the type of scale we used represents moderate pain. We found no other study in the literature evaluating any pain or apprehension induced by SCIT, making our data especially important.

Turning to SCIT's perceived efficacy, we found that 158 patients (84%) felt their disease had improved. The 16% who felt they had not improved were, in three-quarters of cases, patients who had been undergoing SCIT for less than two years. In addition, 161 patients

acham melhorados são, em  $\frac{3}{4}$  dos casos, doentes sob ITSC há menos de 2 anos. Adicionalmente, 161 doentes (86%) referem necessitar de menos terapêutica farmacológica do que antes de estarem sob ITSC, dados que comparam favoravelmente com a avaliação da eficácia de várias outras estratégias terapêuticas. Uma vez mais, os 14% que referem necessitar de mais terapêutica farmacológica estão, na sua maioria, sob ITSC há menos de 2 anos.

Por outro lado, a análise da terapêutica efectuada nas 24 horas precedentes permite também chegar a conclusões semelhantes: os doentes que afirmaram não ter tomado nenhum fármaco para a sua doença alérgica estão há mais tempo sob ITSC do que os que afirmaram tomar habitualmente medicação de base (2,6 versus 2,1 anos;  $p=0,014$ ). No entanto, não existiram diferenças significativas entre os diferentes tipos de extractos ou entre as diferentes apresentações clínicas relativamente à toma de terapêutica nas 24 horas precedentes.

Embora não fosse objectivo do presente estudo efectuar uma comparação de eficácia da ITSC com a terapêutica farmacológica, podemos considerar que estes dados comparam favoravelmente com os de um estudo de autoavaliação de impacto da terapêutica farmacológica (anti-histamínicos) em doentes com patologia alérgica<sup>15</sup>, no qual uma maior percentagem de doentes considerou não ter havido impacto favorável do tratamento com alguns anti-histamínicos de segunda geração utilizados e com os de um outro estudo, em mais de 2000 doentes com rinite, que demonstrou que apenas 30-40% de doentes com rinite é que referiu estar satisfeito com o seu tratamento médico<sup>21</sup>.

Diversos estudos prévios têm analisado a eficácia da ITE na redução da necessidade de terapêutica farmacológica para a doença alérgica. Maestrelli *et al* verificaram uma redução estatisticamente significativa no uso de broncodilatadores de SOS e uma melhoria nos valores de *peak-flow* nos doentes submetidos a 3 anos de ITSC<sup>22</sup>; Ozdemir *et al* observaram reduções significativas na dose e duração da corticoterapia inalada, conseguindo-se mesmo obter a descontinuação da corticoterapia inalada, durante pelo menos 6 meses, em 52% dos doentes tratados com fármacos + ITE sublingual *versus*

(86%) said they needed less medication than before starting SCIT. These data compare favourably with assessments of the efficacy of several other treatment strategies. Once again, the majority of the 14% who felt the need for more medication had been undergoing SCIT for less than two years.

An analysis of the treatment undergone in the 24 hours prior to SCIT also allowed us to draw similar conclusions: patients who had not taken any medication for their allergic disease had been undergoing SCIT for longer than those who usually took medication (2.6 versus 2.1 years;  $p = 0.014$ ). There were, however, no significant differences between the different types of extracts or the different clinical presentations in terms of medication use in the 24 hours preceding SCIT.

While this study did not seek to compare the efficacy of SCIT and pharmacological treatment, we can consider that these data compared favourably with those of a self-assessment study into the impact of drug treatment (antihistamines) in patients with allergic disease<sup>15</sup>, where a greater proportion of patients felt there had been no favourable impact on treatment with some second-generation antihistamines used. Our study also compared favourably with another study in over 2000 patients with rhinitis, which showed that only 30-40% of these were satisfied with their medical treatment<sup>21</sup>.

A raft of earlier studies has analysed SIT's efficacy in reducing the need for pharmacological treatment for allergic disease. Maestrelli *et al.* found a statistically significant reduction in the use of bronchodilators *prn* and an improvement in the peak-flow in patients who had been undergoing SCIT for three years<sup>22</sup>. Ozdemir *et al.* found significant reductions in the dose and duration of inhaled corticotherapy and managed to obtain suspension of the inhaled steroids, for at least six months, in 52% of patients treated with drugs and sublingual SIT vs. 9% in the drug-only group<sup>23</sup>. Similarly, Blumberg *et al.* in a three-year randomised, double-

9% do grupo tratado apenas com fármacos<sup>23</sup>. De forma semelhante, Blumberg *et al*, num estudo em asmáticos durante três anos, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, encontraram diminuições estatisticamente significativas da utilização de corticosteróides inalados no segundo ano de ITSC a ácaros, reforçadas adicionalmente no terceiro ano, na comparação entre o grupo tratado com fármacos + placebo (redução média de 42%) e o grupo tratado com fármacos + ITSC (redução média de 90% na dose de corticosteróides inalados, com alguns doentes a conseguirem a descontinuação da corticoterapia inalada)<sup>24</sup>. É ainda de referir que resultados equivalentes foram obtidos por outros autores em estudos retrospectivos da “vida real” comparando a farmacoterapia isolada com a associação ITE + fármacos<sup>8,25</sup>. Também no presente estudo se verifica que, nos doentes sob ITSC há  $\geq 3$  anos, há um menor consumo autorreportado de fármacos, em comparação com o dos doentes há menos tempo sob esta terapêutica, traduzindo o facto de ser a ITE uma intervenção etiológica eficaz e a única com eventual potencial curativo, mas que exige um tempo prolongado de tratamento para maximizar esses efeitos benéficos. À semelhança dos presentes resultados, também num estudo espanhol publicado em 1999, embora com apenas 31 doentes, se verificou uma elevada satisfação pós-ITSC, particularmente nos doentes em ITSC há mais tempo e, nesse estudo, sem qualquer relação com o tipo de alérgenos ou com a doença de base<sup>26</sup>.

Em 2008, Demoly *et al* procuraram, através de um inquérito genérico, avaliar a opinião sobre a ITE de doentes com rinite e de médicos especialistas e não especialistas em Alergologia<sup>27</sup>. Nesse trabalho documentou-se uma opinião favorável relativamente à ITE, tanto por doentes a quem esta tinha sido receitada como por doentes que não estavam sob esta terapêutica. De forma interessante, apenas cerca de 30% dos doentes achava que a via sublingual aumentaria a conveniência deste tipo de tratamento específico, dados relativamente semelhantes aos 42 doentes (22%) que, no presente estudo, afirmaram preferir a imunoterapia por comprimidos: destes 42, cerca de 20% têm reacções adversas frequentes, 47% reacções adversas não exclusivamente locais e 64% referem

blind, placebo-controlled study in asthma patients found a statistically significant reduction in the use of inhaled corticosteroids in the second year of SCIT to house-dust-mites. This was additionally reinforced in the third year when the drug + placebo treated group (mean reduction of 42%) was compared with the drug + SCIT group (mean reduction of 90% in inhaled steroid dose, with some patients able to discontinue inhaled steroids)<sup>24</sup>.

We further mention that equivalent results were gleaned by other authors in retrospective ‘real life’ studies comparing isolated drug therapy with the SIT + drug association<sup>8,25</sup>. Our study also found that patients who had been undergoing SCIT for  $\geq 3$  years had a self-reported lower consumption of medication than patients receiving this treatment for less time. This shows that SIT is an efficacious aetiological intervention and the only one possibly able to cure, but which demands an extended treatment time to maximise these beneficial effects. Similarly to our results, a 1999 Spanish study, albeit with only 31 patients, found a high level of satisfaction post-SCIT, particularly in patients who had been undergoing SCIT for a longer period, and in that study, with no relationship to the type of allergen or the underlying allergic disease<sup>26</sup>.

In 2008, Demoly *et al* used a non-specific enquiry to evaluate rhinitis patients’ and Allergology specialists’ and non-specialists’ opinion of SIT<sup>27</sup>. This study showed that a favourable opinion of SIT was held both by patients who had been prescribed this treatment and patients who were not undergoing this treatment. Interestingly, only around 30% of patients found the sublingual route of administration increased the convenience of this type of specific treatment. These data were relatively similar to those of the 42 patients (22%) who, in our study, preferred immunotherapy via tablets. Of these 42, around 20% had frequent adverse reactions, 47% had non-local reactions and 64% mentioned some degree of pain related to the injection.

alguma dor relacionada com a injeção, factores que podem ajudar a explicar essa preferência e que deverão ser tidos em linha de conta pelo alergologista assistente na decisão de continuação da ITSC. Contudo, 86% dos doentes acham que uma injeção mensal é mais fácil de não esquecer.

Finalmente, é interessante verificar que há um grupo numeroso de doentes (55%) que associa melhorias clínicas aos dias que se seguem à injeção, sem qualquer relação aparente com o tipo de doença de base ou tipo de extracto alergénico. No nosso entender, este achado deverá motivar estudos ulteriores, no sentido de se tentar verificar, em primeiro lugar, se é possível demonstrar e confirmar objectivamente esta relação e, em segundo lugar, se esse eventual efeito benéfico é apenas um efeito placebo relativamente a uma administração terapêutica por via injectável ou se existe algum mecanismo terapêutico que lhe possa estar subjacente e que, inclusivamente, possa explicar a associação estatisticamente significativa observada entre a melhoria nos dias após a administração da vacina e a melhoria clínica pós-ITSC.

## CONCLUSÃO

Nesta população de doentes adequadamente seleccionados e acompanhados por especialistas com experiência nesta área terapêutica, a imunoterapia específica subcutânea (ITSC) tem uma apreciação claramente favorável por parte dos doentes que a estão a efectuar, sendo percebida como um tratamento não doloroso ou pouco doloroso e bastante seguro, pelo que não induz nenhum grau de receio significativo. Na maioria dos doentes, a ITSC não se associa a nenhuma reacção adversas ou só a infrequentes reacções locais. Em termos de eficácia, a ITSC foi também associada à melhoria clínica e à diminuição da necessidade de terapêutica farmacológica de manutenção, especialmente nos doentes que se encontram a receber ITSC há 3 ou mais anos.

Conclui-se assim que, para além da ampla evidência científica favorável à ITSC, o presente estudo demonstra que estes benefícios clínicos são percebidos como rele-

These factors could go towards explaining preference and should be taken into account by the allergologist when making the decision to continue SCIT. Overall, in our study 86% of patients found that a monthly injection was easier to remember.

Finally, it is interesting to note that a large group of patients (55%) found clinical improvement in the days following the injection, with no apparent relationship with the type of allergic disease or type of allergen involved. We feel this finding should give rise to follow-up studies. These could firstly try to assess if it is possible to objectively demonstrate and confirm this relationship and, secondly, if this possible beneficial effect is only a placebo effect related to an administration of treatment via injection or if there is a possibly underlying therapeutic mechanism which could inclusively explain the statistically significant association seen between improvement on the days following the vaccine and the clinical improvement post-SCIT.

## CONCLUSION

In this patient population, suitably selected and monitored by specialists in this treatment area, specific immunotherapy via the subcutaneous route (SCIT) was clearly favoured by patients who receive it. It is seen as a pain-free or only slightly painful and very safe treatment which, as such, does not induce any degree of significant apprehension. In the majority of patients, SCIT is not associated with any adverse reactions or only infrequent local reactions. In terms of efficacy, SCIT is also associated with clinical improvement and reduced need for maintenance pharmacological treatment, especially in patients receiving SCIT for three or more years.

We, thus, conclude that further to the large scientific evidence favourable to SCIT, our study demonstrates that these clinical benefits were seen as relevant in an



vantes, numa avaliação anónima que, julgamos, reflecte a opinião dos doentes sob ITSC e que deve fazer reflectir, uma vez mais, sobre o posicionamento da imunoterapia específica no tratamento da doença alérgica.

**Declaração de conflitos de interesse:** Manuel Branco Ferreira tem recebido honorários como palestrante das empresas farmacêuticas Almirall, AstraZeneca, Bial, GSK, Medifar, MSD e Stallpharma. Os restantes autores não têm quaisquer conflitos de interesse a declarar.

**Financiamento:** Nenhum.

anonymous evaluation we believe reflects patients' perception of SCIT. It should make us increasingly consider the role of specific immunotherapy in the treatment of allergic disease.

**Conflict of interest disclosure:** Manuel Branco Ferreira has received speaker's fees from the following pharmaceutical companies: Almirall, AstraZeneca, Bial, GSK, Medifar, MSD and Stallpharma. The other authors have no conflict of interests.

**Funding:** None.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:176-82.
- 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.
- Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Martínez-Cócerca C, Murio C *et al.* Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:186-94.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, *et al.* Standards for practical allergen immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (Suppl 82):1-20.
- Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
- Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:556-60.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
- Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW, *et al.* The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006;61:1209-15.
- Valovirta E. Preventive capacity of subcutaneous immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:553-6.
- Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U *et al.* Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:316-24
- Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Linneberg A. Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role? *Eur J Public Health* 2010 (<http://creativecommons.org>).
- Calderon M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (CD001936).
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (CD001186).
- Dam Petersen K, Gyrd-Hansen D, Kjaergaard S, Dahl R. Clinical and patient based evaluation of immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:264-9
- Ferrer M, Morais-Almeida M, Guizova M, Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international-non interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig* 2010;30:15-34.
- De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, Derde MP, Boev R. Non interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clin Drug Investig* 2008;28:221-30.
- Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:1-9

18. Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, Fineman SS, Fromer L, Krouse JH *et al.* Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance and satisfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136 (Suppl 6):S107-24.
19. Moreno C, Cuesta Herranz J, Fenandez-Távora L, Alvarez-Cuesta E, Immunotherapy Committee, Sociedad Española de Alergología y Inmunología Clínica. Immunotherapy safety: a prospective multicentric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
20. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reactions grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
21. Scadding GK. Hay fever and asthma: are we failing our patients? *Drugs Today (Barc)* 2008;44 (Suppl B):19-24.
22. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM, Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma". Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 643-9.
23. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Avdogan M, Semic-Jusufagic A, *et al.* Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508-15.
24. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
25. Branco Ferreira M, Rodrigues Alves R, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica: uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:13-35.
26. Gozalo-Reques F, Estrada-Rodriguez JL, Martin-Hurtado S, Alvarez-Cuesta E. Patient satisfaction and allergen immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:101-5.
27. Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G, *et al.* Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy* 2008;63: 1008-14.

## ANEXO I – QUESTIONÁRIO

### Preenchimento pela enfermeira:

Data 1.ª vacina \_\_\_\_\_

Vacina para: Ácaros  Gramíneas  Parietária

Outros alérgenos? Quais? \_\_\_\_\_

### Questionário (a preencher pelo doente)

1) Tem: **Asma**  **Rinite**

2) Toma TODOS OS DIAS ou QUASE TODOS OS DIAS medicamentos para a alergia?

Sim  Não

Se respondeu sim diga quais fez ontem à noite ou hoje de manhã \_\_\_\_\_

3) Desde que começou a vacina para a sua doença alérgica acha que está:

Melhorado  Igual  Piorado

4) Acha que melhora da sua alergia nos dias que se seguem à injeção da vacina?

Sim  Não

5) Acha que a sua alergia piora nos dias antes de vir fazer a injeção da vacina?

Sim  Não

6) Já teve algumas reacções às vacinas?

Não, nunca .....

Sim, 1 ou 2 vezes .....

Sim, algumas vezes .....

Sim, várias vezes .....

Sim, em todas ou quase todas as injeções.....

(Se respondeu NÃO passe à pergunta 7)

6.1) Se respondeu SIM, assinale quais as reacções:

Inchaço ou comichão no braço da vacina .....

Dores de cabeça .....

Sensação de corpo mole.....

Fadiga .....

Crise de falta de ar .....

Comichão generalizada no corpo .....

Vómitos ou diarreia.....

Crises de espirros ou de nariz entupido .....

Crises de tonturas, hipotensão ou desmaio .....

6.2) Se respondeu SIM, diga mais ou menos quando é que essas reacções apareceram:

- Ainda no hospital .....
- 1-2 horas após a injeção.....
- Mais do que duas horas mas ainda no dia da injeção .....
- No dia a seguir à injeção.....
- Mais do que 2 dias depois da injeção .....

6.3) Se respondeu SIM, diga se precisou de tomar algum medicamento para essa reacção

- Sim  Não

6.4) Se respondeu sim, diga se precisou de ir ao hospital ou ficar internado por causa dessa reacção

- Sim  Não

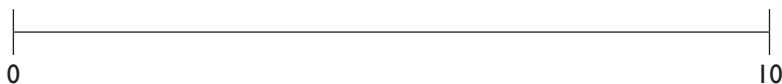
7) A injeção da vacina é de alguma forma dolorosa?

Assinale a quantidade da dor na linha abaixo (0 corresponde a não doer e 10 a uma dor muitíssimo intensa)



8) O facto de vir fazer a vacina implica algum receio?

Assinale o grau de receio na linha abaixo (0 corresponde a nenhum receio e 10 a um receio muito grande)



Se respondeu mais que 0 indique-nos o que mais receia?

---

---

---

9) Desde que começou a vacina está a usar mais ou menos medicamentos para a sua doença alérgica

- Preciso de usar mais medicamentos.....
- Preciso de menos medicamentos.....
- Preciso dos mesmos medicamentos.....

10) Se pudesse escolher o que preferia fazer:

- 1 injeção por mês .....
- 1 comprimido debaixo da língua todos os dias.....

11) E o que é que acha mais fácil de **NÃO** esquecer?

- 1 injeção por mês .....
- 1 comprimido debaixo da língua todos os dias.....

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO NESTE INQUÉRITO

**APPENDIX I – QUESTIONNAIRE**

**Filled in by nurse:**

Date 1st vaccine \_\_\_\_\_

Vaccine for: Mites  Grass pollens  Wall pellitory

Other allergens? Which? \_\_\_\_\_

**Questionnaire (to be filled in by patient)**

1) Do you have: **Asthma**  **Rhinitis**

2) Do you take medication for allergy EVERY DAY or ALMOST EVERY DAY?

Yes  No

If yes, state which were taken last night or this morning \_\_\_\_\_

3) Since you started the vaccine for your allergic disease do you think it has:

Improved  No change  Got worse

4) Do you think your allergy improves on the days following the vaccine?

Yes  No

5) Do you think your allergy worsens on the days before the vaccine?

Yes  No

6) Have you ever had a reaction to the vaccines?

No, never.....

Yes, 1 or 2 times.....

Yes, a few times.....

Yes, several times.....

Yes, with all or almost all injections.....

(If NO go to question 7)

6.1) If YES, which reactions have you had:

Swelling or itching on the vaccinated arm.....

Headaches.....

Listlessness.....

Fatigue.....

Breathlessness episodes.....

Generalised all over body itching.....

Vomiting or diarrhoea.....

Sneezing fits or blocked nose.....

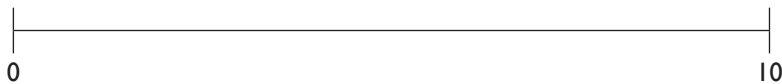
Dizzy spell, hypotension or fainting.....

- 6.2) If YES, when did the reactions appear, more or less:**
- Still in the hospital.....
  - 1-2 hours following the injection.....
  - Over two hours but still on the day of the injection.....
  - On the day following the injection.....
  - Over 2 days after the injection.....

- 6.3) If YES, was it necessary to take any medication for that reaction**  
Yes  No

- 6.4) If YES, was it necessary to go to hospital or be admitted to hospital because of this reaction**  
Yes  No

- 7) Is the vaccine injection in any way painful?**  
Mark the level of pain on the line below (0 = no pain and 10 = very intense pain)



- 8) Were you scared in any way of coming to get the injection?**  
Mark the level of apprehension on the line below (0 = none and 10 = great apprehension)



If your answer was over 0 what did you fear most?

---

---

---

- 9) Since you started taking the vaccine are you using more or less medication for your allergic disease**
- I need more medication.....
  - I need less medication.....
  - I need the same amount of medication.....

- 10) If you could choose, would you prefer:**
- I injection a month.....
  - I tablet under the tongue every day.....

- 11) What is easier NOT to forget?**
- I injection a month.....
  - I tablet under the tongue every day.....

THANK YOU FOR PARTICIPATING IN THIS SURVEY