

Imunoterapia sublingual: Problemas de adesão e segurança

Oral immunotherapy: problems in compliance and safety

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (3): 251-257

Helena Falcão¹, Leonor Cunha²

¹ Assistente Graduada de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia

² Assistente de Imunoalergologia da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Crianças Maria Pia

RESUMO

Introdução: A imunoterapia sublingual (ITSL) é uma alternativa à via de administração subcutânea. O tratamento com doses elevadas de alérgénio é geralmente bem tolerado, no entanto, pode induzir reacções sistémicas e levar ao seu abandono. **Objectivo:** Avaliar num grupo de doentes submetidos a ITSL a adesão ao tratamento, motivos da sua suspensão, duração e ocorrência de reacções adversas. **Métodos:** Efectuámos um estudo observacional retrospectivo de 314 crianças/adolescentes submetidas a ITSL por asma e/ou rinite alérgica, seguidos na Consulta de Imunoalergologia do Hospital Maria Pia, de 1998 a 2004 inclusive. **Resultados:** A maioria tinha asma e rinite associadas (193 – 61,5%), 110 (35,0%) tinham rinite e 11 (3,5%) asma isoladas; 275 (87,6%) efectuaram ITSL para ácaros e 39 (12,4%) para pólenes. Duzentos e dezoito (69,4%) mantinham a ITSL, duração média \pm desvio padrão: $28,2 \pm 13,6$ meses. Noventa e seis (30,6%) suspenderam a imunoterapia por diferentes motivos: 57 por abandono e não cumprimento do esquema terapêutico (a maioria no primeiro ano de tratamento), 25 por melhoria e mesmo resolução de sintomas, 11 por outros motivos e 3 por reacções adversas. Cinco tiveram reacções sistémicas ligeiras - Grau 2 (rinoconjuntivite e asma), e três sintomas inespecíficos - Grau 1 (tonturas e cefaleias). **Conclusões:** A falta de adesão à ITSL neste grupo de doentes é mais evidente no primeiro ano de tratamento, o que poderá ser devido ao facto de não induzir um benefício imediato, o que sugere a necessidade de aumentar os cuidados de saúde neste período. Por outro lado, a frequência e características das

reações permite concluir que a ITSL é um tratamento seguro, desde que sejam cumpridas as normas recomendadas, e poderá ser uma boa alternativa à via subcutânea, particularmente em crianças.

Palavras-chave: Imunoterapia oral, adesão, segurança, crianças.

ABSTRACT

Background: Sublingual immunotherapy (SLIT) appears to be an important alternative to subcutaneous administration. Treatment with high doses of allergens is usually well tolerated, although it can induce systemic reactions and consequent immunotherapy withdrawal. **Aim:** To evaluate adherence, withdrawal motive, duration and adverse reactions, in a group of patients submitted to SLIT. **Methods:** We evaluated retrospectively 314 children/young adults submitted to SLIT, with allergic asthma and/or rhinitis diagnosis, followed in our outpatient clinic from 1998 to 2004. **Results:** Most of the patients had asthma and rhinitis (193 – 61,5%), 110 (35,0%) had only rhinitis and 11 (3,5%) asthma; 275 (87,6%) received SLIT with house dust mites and 39 (12,4%) with pollens. Two hundred and eighteen (69,4%) maintained SLIT, mean duration \pm sd: $28,2 \pm 13,6$ months. Ninety seven patients (30,6%) suspended SLIT, for different motives: 57 for discontinuance and non compliance (most of them during the first year), 25 for symptom resolution, 11 for other reasons, and 3 for adverse reactions. Five had mild systemic reactions – degree 2 (rhinoconjunctivitis and asthma), and 3 with non-specific symptoms – degree 1 (seizures and headache). **Conclusions:** The main cause of SLIT cessation was discontinuance, particularly in the first year of treatment, suggesting a lack of immediate benefit, and the need of a closer clinical follow-up in this period. The low frequency and mild type of adverse reactions indicate that SLIT is a safe treatment, providing recommended rules are followed and it can be a good alternative to the subcutaneous route, especially in childhood.

Key-Words: Oral immunotherapy, compliance, safety, children.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia específica com alergénios é usada no tratamento da rinite e da asma desde o início do século XX. Recentemente têm sido desenvolvidos novos esquemas terapêuticos e a imunoterapia sublingual (ITSL) parece ser uma importante alternativa à subcutânea¹⁻⁴. A ITSL tem sido reconhecida como a forma de administração mais cómoda, sendo segura e eficaz no tratamento de adultos e crianças^{1,4}. Vários estudos têm comprovado a sua eficácia clínica no tratamento da rinite induzida por alergénios inalantes comuns, como as gramineas, ácaros e parietária^{1,5}; Alguns trabalhos têm também demonstrado a sua eficácia na asma, podendo mesmo considerar-se a hipótese de que tal como a via subcutânea (ITSC), possa prevenir a ocorrência de novas sensibilizações, modificar o prognóstico da asma, diminuir o seu desenvolvimento em doentes com rinite, e vir a ser recomendada como elemento na estratégia de tratamento da alergia^{2,6-8}.

Os mecanismos da imunoterapia são provavelmente heterogéneos, dependendo da natureza do alergénio, do tipo de manifestação da doença alérgica, da via, dose e duração da imunoterapia, do uso de diferentes adjuvantes e finalmente das características genéticas de cada doente. Os estudos efectuados continuam a suportar a hipótese de que a imunoterapia aumenta a resposta específica imunológica T_H1 e a supressão dos linfócitos T_H2 , a regulação das respostas inflamatórias dos eosinófilos, dos basófilos e mastócitos à exposição aos alergénios². Se a imunoterapia local, nomeadamente a sublingual, induz as mesmas alterações imunológicas que a subcutânea ainda não está claro. Trabalhos de investigação efectuados recentemente sugerem que o contacto do alergénio com a mucosa oral é fundamental, e que o alergénio não é absorvido na orofaringe^{1,8}. A eficácia da ITSL tem variado entre 20% e 50% na redução dos sintomas ou uso da medicação, superior ao efeito placebo e semelhante à imunoterapia subcutânea, com uma duração que se prolonga pelo menos até 4 a 5 anos após a sua suspensão¹.

No entanto, o sucesso da imunoterapia está dependente do uso de vacinas com alergénios de elevada qualidade e devidamente padronizadas. O efeito lateral mais importante tem sido o prurido local ligeiro, seguido de queixas gastrointestinais. Cefaleias, rinorreia e urticária são referidos esporadicamente, e a sua incidência não difere dos grupos placebo e não há descrição de reacções sistémicas graves, quando usadas doses recomendadas. A ocorrência de efeitos laterais e abandono da ITSL tem sido semelhante em crianças e adultos. Mais recentemente, foram relatados efeitos laterais em 7,5% dos doentes, em 0,52/1000 doses administradas, sendo estes ligeiros e raramente de gravidade moderada e controlados por uma redução temporária da dose^{1,2,9}. A adesão à ITSL, ou seja, se o doente efectua o tratamento de acordo com a prescrição médica, é um aspecto importante a considerar, e admite-se que possa estar prejudicada por a terapêutica ser auto-administrada. Torna-se muito difícil de objectivar, e poderá ser uma causa de suspensão da imunoterapia. Considerando, ainda, que as doses cumulativas de alergénio dadas por via sublingual podem ser muito superiores às da via subcutânea, o custo esperado da ITSL seria também muito superior, mas o facto de exigir muito menos idas ao médico, diminui o seu custo global, sendo menor do que o da ITSC^{1,10}. O objectivo deste estudo foi o de avaliar num grupo de doentes submetidos a ITSL a adesão ao tratamento, motivos da sua suspensão, sua duração e ocorrência e gravidade das reacções adversas.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos um estudo observacional retrospectivo de doentes submetidos a ITSL pelo menos durante 3 meses, por terem alergia respiratória, seguidos na Consulta de Imunoalergologia do Hospital Maria Pia, de 1998 a 2004, inclusive. Todos tinham idades compreendidas entre os 5 e os 16 anos à data do início da ITSL, diagnóstico de rinite alérgica e/ou asma, com sintomas durante pelo menos nos últimos dois anos, positividade aos testes cutâneos *prick*

para os alergénios usados nas vacinas e espirometria com prova broncodilatadora e/ou teste de metacolina, quando indicado. A ITSL era administrada sob a forma de gotas ou comprimidos, após um jejum, debaixo da língua, e só deglutida 3 minutos depois. Os tratamentos administrados foram: Alergo-Merck®-Sublingual MERCK, Allergovac®-BIAL-ARISTEGUI, Lais®-LOFARMA LUSITANA, Slit®-ALK-ABELLÓ, Staloral®-STALLERGENES, Tol®-LETI. Todos faziam vacina perannual, na primeira fase num esquema de progressão de doses até ser atingida a dose de manutenção, sendo ajustada a dose no período co-estacional nos que faziam imunoterapia com pólenes, aumentando o número de aplicações e reduzindo para metade a dose de manutenção atingida no período pré-estacional. Era dada informação escrita detalhada sobre as características do tratamento, as instruções para a sua utilização, cuidados a ter e razões para a suspender pontualmente, de acordo com as normas recomendadas¹¹. Os doentes eram seguidos na Consulta de Imunoalergologia, com periodicidade bimensal, onde respondiam inicialmente a um questionário estruturado (Quadro I) efectuado por uma enfermeira treinada, realizavam a determinação do débito expiratório instantâneo e eram observados pelo médico.

RESULTADOS

Avaliámos 314 crianças/adolescentes (idade média \pm desvio padrão: $9,09 \pm 2,99$ anos; 192 (61,1%) do sexo masculino) (Quadro I): 275 (87,6%) efectuaram ITSL para ácaros e 39 (12,4%) para pólenes. A maioria tinham asma e rinite associadas (193 - 61,5%), 110 (35,0%) tinham rinite e 11 (3,5%) asma isoladas. Duzentos e dezoito (69,4%) mantinham a ITSL, duração máxima de 71 meses (média \pm desvio-padrão: $28,2 \pm 13,6$ meses) (Figura 1); Noventa e seis (30,6%) suspenderam a imunoterapia, por diferentes motivos: 43 (44,9%) por abandono e 14 (14,6%) por não

Quadro I. Características dos doentes a fazerem ITSL.

	Total	ITSL Ácaros	ITSL Pólenes	Não adesão
N	314	275 (87,6%)	39 (12,4%)	57 (18,2%)
Masculino	192 (61,1%)	164 (59,6%)	28 (71,8%)	41 (71,9%)
Feminino	122 (38,9%)	111 (40,4%)	11 (28,2%)	16 (28,1%)
Rinite	110 (35,0%)	95 (34,6%)	16 (41,0%)	21 (36,8%)
Asma	11 (3,5%)	10 (3,6%)	1 (2,6%)	1 (1,8%)
Rinite e Asma	193 (61,5%)	170 (61,8%)	22 (56,4%)	35 (61,4%)

cumprimento do esquema terapêutico proposto, 25 (26%) por indicação médica devido a melhoria e mesmo resolução de sintomas, 5 (5,2%) por dificuldades económicas, 3 (3,1%) por infecções respiratórias recorrentes, 3 (3,1%) por reacções adversas e 3 (3,1%) por motivos não relacionados com a doença ou com a ITSL (Figura 2). A análise do grupo de crianças/adolescentes que suspenderam o tratamento por má adesão, quando comparado com o outro grupo, permite concluir que não havia diferenças estatisticamente significativas no que refere quer ao sexo (OR: 1,70; IC95%: 0,73-3,96; $P < 0,32$), quer à ocorrência de asma isolada ou em associação com a rinite (OR: 0,43; IC95%: 0,17-1,10; $P < 0,12$), e foi no primeiro ano de tratamento que houve um maior número de suspensões do tratamento (catorze - 38,9% nos primeiros 6 meses). No grupo dos que suspenderam a ITSL por melhoria ou resolução de sintomas (idade média \pm desvio padrão: $9,92 \pm 3,37$ anos), 13 (52%) eram do sexo masculino, a maioria (vinte - 80%) tinha asma e rinite, 17 (68%) fizeram imunoterapia para ácaros, e a duração média foi de 3 anos. Também não se verificaram diferenças relativas quer ao sexo (OR: 0,49; IC95%: 0,19-1,24; $P < 0,20$) quer às patologias (OR: 2,18; IC95%: 0,73-6,55; $P < 0,21$), *versus* o grupo dos que suspenderam a ITSL por outras razões.

Oito crianças/adolescentes referiram a ocorrência de reacções que associaram à administração da ITSL; três eram do sexo masculino, cinco tinham só rinite, todos efectuaram imunoterapia para ácaros e apenas 3 durante pelo menos um ano; cinco tiveram reacções sistémicas ligeiras

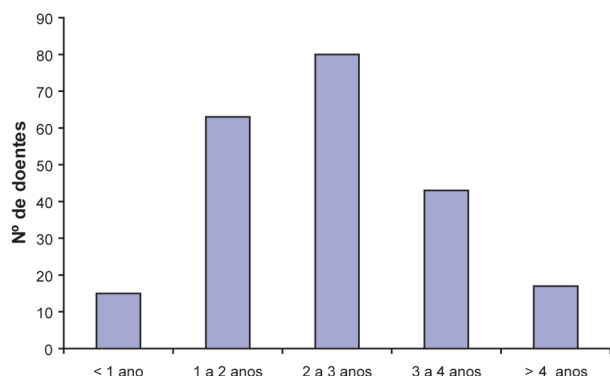


Figura 1. Duração da Imunoterapia ainda em curso.

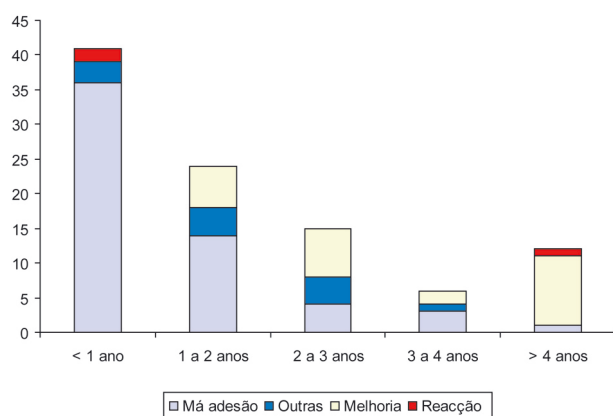


Figura 2. Duração da Imunoterapia nos doentes que já a suspenderam.

- Grau 2 (rinoconjuntivite e asma) e três sintomas inespecíficos - Grau I (tonturas e cefaleias)¹¹. A três foi suspensa a ITSL, em consequência das reacções do foro respiratório.

DISCUSSÃO

Neste grupo de crianças e adolescentes submetidas a ITSL, a maioria com extractos alergénicos de ácaros, com rinite e asma associadas, 158 (ou seja 50,3%) ainda efectuam ou efectuaram este tratamento pelo menos durante 3 anos, e 57 (18,2%) suspenderam-no por não cumprimento ou

Quadro 2. Avaliação das condições do doente para fazer ITSL

Sintomas de alergia último mês?

Rinite
Asma
Urticária
Dermatite atópica
Agravamento recente

Exposição recente a alergénios?

O tratamento habitual foi alterado recentemente?

Outros sintomas?

Outros tratamentos último mês?

Imunoterapia em curso:

Frasco / dose
Validade
Reacções
DEMI

abandono. A ocorrência de reacções foi reduzida e de gravidade ligeira.

O problema da falta de adesão à ITSL neste grupo de doentes é particularmente importante no primeiro ano de tratamento, o que poderá ser devido ao facto de não induzir um benefício imediato; o não cumprimento da terapêutica tem sido referido nos doentes crónicos, nomeadamente nos asmáticos, tendo como consequência a sua ineficácia¹². No caso da imunoterapia, poderia ser esperado que a adesão à ITSL fosse inferior relativamente à ITSC, embora os trabalhos de investigação efectuados tenham demonstrado que a via subcutânea está longe de ser satisfatória, por trazer incómodo e desencadear efeitos laterais¹³, sendo uma desvantagem importante desta via, dado que a segurança e tolerância ao tratamento tem um papel relevante. Neste estudo, não foi verificado se as tomas eram efectuadas no cumprimento estrito do esquema terapêutico, nomeadamente no que se refere ao horário de administração; seria necessário medir a adesão com dispositivos electrónicos, no caso dos comprimidos. Por outro lado, o número de comprimidos poderia não

dar por si só informação acerca das doses tomadas^{14,15}. Quando se utilizam soluções orais, uma das possibilidades seria medir o volume do extracto dos frascos que são trazidos de volta, o que não excluiria também que os doentes tivessem deitado o líquido fora.

Da análise das reacções adversas neste grupo de doentes, pode concluir-se que a sua gravidade é ligeira e pouco frequente, pelo que a possibilidade da sua ocorrência não deve ser considerada um impedimento para a prescrição, o que é também referido por outros autores, sendo seguro mesmo em crianças com menos de 5 anos^{4,6,16}. Já as reacções sistémicas como consequência da ITSC, numa revisão efectuada por Stewart e Lockey¹⁷, variaram entre 0,8% e 46,7%, dependendo do esquema posológico utilizado, o que é, em média, muito superior às reacções desencadeadas pela via sublingual. Estudos de farmacovigilância têm permitido constatar que a segurança da ITSL está bem documentada, e o ARIA sugere que pode ser administrada com segurança em crianças¹⁸.

Actualmente, a ITSL é aceite como uma alternativa possível à via subcutânea, mesmo em documentos que definem normas consensuais de orientação clínica¹⁸, sendo um tratamento seguro que reduz significativamente os sintomas e a medicação necessária na rinite alérgica¹⁹, representando um avanço significativo quer pela segurança, quer pela comodidade e consequente adesão. Os estudos mais recentes têm revelado que esta forma de administração tem potencial para induzir resposta imunológica aos alérgenos, comprovado pelo facto de poder prevenir o aparecimento de novas sensibilizações e manter o seu efeito benéfico anos após a sua interrupção^{16,20}; a ITSL poderá ser uma óptima opção para o tratamento da doença alérgica em idade pediátrica, em que a história natural da ocorrência de alergias pode ser modificada¹⁶. No entanto, são necessários mais estudos para definir indicações exactas e respectivas doses, particularmente nestes grupos etários¹⁶. Há ainda controvérsia quanto à dose óptima de manutenção, que tem variado de 3 a 375 vezes mais que a da subcutânea, não havendo ainda evidência de uma dose-resposta definida^{2,21,22}. Será também necessário testar a

hipótese de que a ITSL possa ser usada como tratamento de rápido alívio para os sintomas de alergia em associação com a terapêutica farmacológica²³. A possibilidade de desencadarem reacções sistémicas não é desprezível, pelo que este tratamento deve decorrer sob a orientação de um Imunoalergologista, após ser estabelecido o diagnóstico e avaliados os benefícios esperados versus custos. Ainda subsistem dúvidas e preocupações, nomeadamente no que se refere ao facto de a auto-administração trazer problemas de adesão ao tratamento, o que requer ensino cuidadoso e seguimento dos doentes, e que poderá ser evitado em parte pelo maior número de consultas médicas, pelo menos durante o primeiro ano de administração de vacina.

BIBLIOGRAFIA

1. Canonica W, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-49.
2. Norman P. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013-23.
3. Passalacqua G, Canonica G. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004; 59: 37-8.
4. Khinchi M, Poulsen L, Carat, F André C, Ansen A, Malling H. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
5. Wilson R, Torres L, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002893.
6. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain M et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60.
7. Moller C, Dreborg S, Ferdousi H et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
8. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14: 216-21.
9. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-92.
10. Passalacqua G, Canonica GW. Alternative routes of immuno-

- therapy: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 36: 81-7.
11. Malling H-J, Weeke B (editors). EAACI position paper: immunotherapy. *Allergy* 1993;48 (Suppl. 14): 7-35.
 12. Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
 13. Lower T, Hensy J, Mandik L, Janosky J, Friday G Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 70: 480-2.
 14. Cohn J, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 734-7.
 15. Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1219-20.
 16. Baena-Cagnani C, Passalacqua G, Baena-Cagnani R, Croce V, Canonica W. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 173-7.
 17. Stewart G, Lockey R. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.
 18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, editors. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl 5): S240-S245.
 19. Wilson D, Torres L, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60: 4-12.
 20. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33: 206-10.
 21. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica G. Double blind placebo controlled evaluation of sublingual swallow immunotherapy with standardized parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 425-32.
 22. Caarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni C. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55: 1142-47.
 23. Bousquet J. Editorial sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms. *Allergy* 2005; 60: 1-3.