

Índice

Resumo/ <i>Abstract</i>	3
Introdução.....	6
Materiais e Métodos	8
A Rinite Alérgica.....	9
• Definição, Etiologia e Comorbilidades	9
• Clínica, Diagnóstico e Classificação	11
• Fisiopatologia	14
• Tratamento.....	15
Definição e Breve História da Imunoterapia Específica	18
Vias e Esquemas de Administração da Imunoterapia Específica.....	19
• A Imunoterapia Específica Subcutânea.....	19
• A Procura de Alternativas à Via Clássica.....	20
• Esquemas de Administração.....	22
Mecanismos Imunológicos da Imunoterapia Específica	23
• As Células Treg	23
• Equilíbrios T_H2/T_H1	24
• As Imunoglobulinas.....	25
• Diferentes Mecanismos em Função das Vias de Administração.....	26
A Eficácia da Imunoterapia Específica	29
• Como Avaliar a Eficácia da Imunoterapia Específica?	29

• A Eficácia das Diversas Vias de Imunoterapia Específica.....	32
• Multissensibilização e a Eficácia da Imunoterapia Específica.....	36
A Segurança da Imunoterapia Específica.....	38
• Os Riscos da Imunoterapia Subcutânea	38
• Vias Alternativas...Mais Seguras?.....	41
Imunoterapia Específica: Que Custos?.....	45
O Papel Atual da Imunoterapia Específica na Rinite Alérgica	48
Incertezas e Perspetivas Futuras	51
Conclusão	60
Lista de Acrónimos.....	65
Agradecimentos	66
Referências Bibliográficas.....	67

Resumo

A rinite alérgica (RA) é uma patologia que afeta milhões de pessoas no Mundo, de todas as etnias, classes económicas e idades. É uma doença atualmente subdiagnosticada e subtratada, banalizada por doentes e clínicos por não haver casos de mortalidade diretamente causados pela mesma; no entanto, acomete consideravelmente a vida dos doentes. A imunoterapia específica (IT) é um tratamento eficaz e seguro, com benefícios a longo prazo, enquanto a terapêutica farmacológica proporciona alívio sintomático durante o período em que é utilizada e a evicção alérgica é pouco exequível. Contudo, poucos pacientes são propostos para IT. Este trabalho foi efetuado com o objetivo de fazer a revisão da literatura existente sobre esta matéria, versando sobre as diversas opções de tratamento com IT na RA, os mecanismos imunológicos envolvidos, a sua eficácia, segurança, custos, indicações e contraindicações, bem como a adesão à terapêutica. Através da pesquisa na *Pubmed*, *The Cochrane Library* e *Index – Revistas Médicas Portuguesas*, foi selecionado um conjunto de artigos recentes que permitiu identificar diversos fatores que, de acordo com a literatura, se colocam como entraves a uma utilização mais disseminada da IT, com o propósito de que os mesmos possam ser ultrapassados e os doentes beneficiem da plenitude das capacidades da IT. É necessária a realização de mais ensaios clínicos para que se possam obter dados mais sólidos sobre diversos itens: a eficácia das diversas vias de IT em vários escalões etários, perfis de sensibilização e resposta a diferentes alérgenos, comparadas entre si e com a terapêutica médica; a procura de uma melhor seleção de doentes *ab initio* e métodos de identificar precocemente os doentes que estão a responder e/ou que não obter benefícios a longo prazo; o conhecimento mais pormenorizado dos mecanismos imunológicos que conferem eficácia a curto e longo termo; e a busca de um regime seguro, conveniente e barato, mais apelativo para o doente e para o médico prescritor. O conhecimento mais detalhado destas áreas servirá para impulsionar o papel que a IT detém no tratamento da RA, contribuindo para aliviar o sofrimento de milhões de pessoas.

Palavras-chave: Rinite; Alérgica, Rinite; Perene, Alérgica, Rinite; Sazonal, Alérgica, Rinite; Imunoterapia; Imunoterapia Sublingual; Imunológica, Dessensibilização.

Abstract

Allergic rhinitis (RA) is a condition that affects millions of people in the world, of all ethnic groups, economic classes and ages. It is a currently underdiagnosed and undertreated disease, trivialized by patients and clinicians because of no fatalities directly caused by it; however, it considerably affects the lives of the patients. Specific immunotherapy (IT) is an effective and safe treatment with long-term benefits, while the pharmacological treatment provides symptomatic relief only when it is administered, and allergen evicition is hardly feasible. However, few patients are undergoing IT. The purpose of the current article was to make a review of existing literature on the subject, dealing with the various treatment options of IT in RA, the immune mechanisms involved, its effectiveness, safety, costs, indications and contraindications, and adherence to therapy. Through research in Pubmed, The Cochrane Library and Index – Revistas Médicas Portuguesas, it was selected a set of recently published articles that allowed to identify several factors that, according to the literature, stand as obstacles to a more widespread use of immunotherapy, so that they can be overcome and allow patients to benefit from the fullest of its capabilities. It is necessary to carry out more clinical trials so that we can collect more solid data on various items: the effectiveness of the various IT pathways in different age groups, profiles of sensitization and allergens, compared with each other and with medical therapy; the search for a better selection of patients *ab initio* and methods for early identification of patients who are responding well and/or will get long-term benefits; detailed knowledge of the immunological mechanisms responsible for the short- and long-term effects; and the search for a safe, convenient and cheap regimen, more appealing to

the patient and the prescriber. The more detailed knowledge of these areas will serve to boost the role that IT has in the treatment of RA, helping to alleviate the suffering of millions of people.

Keywords: Rhinitis; Rhinitis, Allergic; Rhinitis, Allergic, Perennial; Rhinitis, Allergic, Seasonal; Immunotherapy; Sublingual Immunotherapy; Desensitization, Immunologic.

Introdução

A RA é uma patologia bastante frequente na população mundial, contando com uma prevalência de 10-30% nos países desenvolvidos.¹⁻⁴ Pode afetar até 30% da população adulta e 40% da pediátrica,⁴⁻⁶ com um pico entre a segunda e quarta décadas de vida, diminuindo progressivamente a partir daí.⁷ Abrange todas as etnias, classes económicas e idades,⁸ mas é especialmente prevalente em crianças, nas quais, e de acordo com o conceito da “marcha alérgica”, a doença atópica se vai manifestando de diversas formas consoante a idade, iniciando-se com a dermatite atópica e alergias alimentares e evoluindo depois para RA e asma.⁹⁻¹¹ Existe uma variação geográfica na prevalência, na medida em que é uma doença mais comum em países desenvolvidos.¹² Em Portugal, segundo um estudo realizado por A. Todo-Bom *et al.* em 2007, verificou-se que a prevalência era de 26,1%, sendo ainda de destacar a maior prevalência no sexo feminino (*ratio* M/F 1:1,8) e uma prevalência muito semelhante em idosos (25,9%) e em adultos não-idosos.⁶ A RA tende a ser desvalorizada por médicos e doentes em virtude de ser uma doença entendida como trivial, já que não provoca mortes *per se*.^{12,13} Por isso, é frequentemente subdiagnosticada e subtratada.¹⁴ Todavia, não se pode ignorar o fato de ser uma patologia muito prevalente e que se crê que venha a aumentar,^{12,15-17} e de afetar negativamente, com maior ou menor intensidade, a vida dos doentes. De fato, a RA tem repercussões diretas (redução da qualidade de vida por quebra na produtividade, absentismo laboral e escolar, distúrbios do sono, custos com a medicação, consultas com médicos de família, otorrinolaringologistas ou imunoalergologistas),^{1,8,18-21} e indiretas, nomeadamente pela associação frequente com outras patologias, das quais se destaca a asma.^{3,7,22} Nas crianças, é sabido que os distúrbios do sono e astenia, que frequentemente surgem associados à RA, podem conduzir a problemas mentais, cognitivos ou emocionais.²³

O tratamento da RA assenta na evicção alérgica (na prática, muito difícil de concretizar), terapêutica farmacológica e IT.^{1-3,16,23-25} Destas, a IT é a única capaz de modificar

a história natural da doença.^{1,2,9,11,14,15,26-31} Os fármacos mais relevantes na rinite alérgica são os antihistamínicos orais e os corticosteroides tópicos nasais, proporcionando alívio sintomático e controlo da inflamação.^{8,11,30} Os benefícios da IT vão além da RA em si; na verdade, a IT permite ainda reduzir a taxa de sensibilização a novos alérgenos e a incidência de asma nos doentes com RA.^{1,19,26,29,32} À primeira vista, parece impensável que a IT esteja relegada para segundo plano no tratamento da RA, e ainda mais se considerarmos que apenas 5% dos doentes receberam IT.^{1,16}

Com este trabalho propomos representar o estado atual do conhecimento da IT na RA, promovendo uma revisão sobre aspetos positivos e limitações desta terapêutica, com o objetivo de fazer o levantamento de alguns pontos que, de acordo com a literatura, possam ser melhorados no futuro, com vista a uma melhor implementação desta prática. Para tal, o trabalho irá ser estruturado de forma a cobrir os mais recentes dados sobre a rinite alérgica, designadamente no que toca à etiologia, comorbilidades, características clínicas e a sua classificação, bases fisiopatológicas e as diversas opções terapêuticas existentes na atualidade. Será dada uma particular relevância, dentro dessas opções, à IT, nomeadamente no que toca a esquemas e vias de administração, efeitos no sistema imune, indicações e contra-indicações, bem como eficácia, segurança e custos relativamente a outras modalidades terapêuticas.

Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica usada no corrente trabalho foi efetuada a 8 de julho de 2015. A pesquisa na base de dados *Pubmed* foi feita da seguinte forma: "*Desensitization, Immunologic*"[*Majr*]) AND "*Rhinitis, Allergic/therapy*"[*Majr*], sendo que foi obtido um conjunto de 1136 artigos, ao qual foram aplicados os seguintes filtros: data de publicação entre 01/01/2010 e 08/07/2015, estudos em humanos, língua inglesa e língua portuguesa, o que restringiu o número para 326 artigos, pelo que foram excluídos 810 artigos. Continuando o processo de seleção, com base na leitura do título e *abstract*, foram incluídos então 78 artigos, tendo sido excluídos 248. A pesquisa na base de dados *The Cochrane Library* com os termos "*allergic rhinitis immunotherapy*" contidos no título, *abstract* e *keywords* evidenciou 6 revisões sistemáticas, 23 outras revisões e 15 avaliações económicas publicadas durante aquele período. No entanto, atendendo à sobreposição com os artigos retirados da base de dados *Pubmed*, não foram seleccionados artigos da *The Cochrane Library*. A pesquisa realizada na base de dados Index – Revistas Médicas Portuguesas, com os termos "Imunoterapia AND Rinite" contidos no texto, revelou 18 artigos publicados entre 01/01/2010 e 08/07/15, sendo que foram posteriormente seleccionados com base no título e *abstract* 4 artigos, excluindo-se 14. Para além destes, foram recolhidos 17 artigos considerados relevantes a partir das referências bibliográficas de alguns dos artigos retirados da pesquisa original.

A Rinite Alérgica

- **Definição, Etiologia e Comorbilidades**

A rinite é uma doença inflamatória das vias aéreas superiores em que ocorre inflamação do revestimento da mucosa nasal, o que se traduz pela presença de sintomas como a congestão nasal, rinorreia anterior e/ou posterior, esternutos e prurido nasal.^{3,6,23,33}

A rinite divide-se em rinite alérgica e não-alérgica, dependendo do que está na sua génese.³ De fato, para além da etiologia alérgica, outras causas de rinite são: rinite não-alérgica, que engloba a vasomotora, gustativa e infecciosa; rinite ocupacional, mediada por IgE ou de mecanismo imune indeterminado; e as síndromes de rinite, que abarcam a rinite secundária a alterações hormonais ou a fármacos, rinite medicamentosa, rinite atrófica, rinite associada a patologias inflamatórias/imunológicas e a amiloidose.³ 30-50% dos doentes têm formas não-alérgicas,^{3,7} mas podem exibir um padrão multifatorial (rinite mista)⁷ em 44-87% casos.^{3,34}

Os sintomas da RA surgem após exposição natural ou provocada a alergénios, habitualmente proteínas que fazem parte da constituição dos ácaros do pó doméstico, fungos, pólenes de ervas, gramíneas e árvores.^{35,36} Os alergénios mais importantes na RA, como patologia das vias aéreas superiores, são aeroalergénios; de acordo com a classificação tradicional em sazonal e perene, os pólenes, fungos e outros alergénios do exterior pertencem à forma sazonal, enquanto ácaros do pó doméstico, alguns tipos de fungos, baratas, pelo de animais e outros alergénios interiores se identificam mais com a forma perene.^{7,13,23} Os alergénios têm diversos constituintes mas apenas alguns podem originar uma resposta mediada por IgE.³⁷ Na verdade, se mais de 50% dos doentes sensibilizados a um extrato reage contra uma determinada proteína nele contida, estamos na presença de um alergénio major.¹¹ Proteínas constituintes do organismo ou fezes de ácaros do pó doméstico são dos alergénios interiores mais frequentes, e as duas espécies mais importantes são a *Dermatophagoides pteronyssinus* e

a *Dermatophagoides farinae*.^{5,38} Já a alergia a pólen de gramíneas é muito frequente em diversos pontos do globo, e é a alergia mais prevalente na Europa.³⁹ Os agentes tradicionalmente entendidos como sazonais são pólenes de plantas que são polinizadas pelo vento, uma vez que os pólenes de flora polinizada por insetos são demasiado pesados para ser disseminados pelo ar.¹² O pólen libertado pelas árvores tende a causar sintomas no início da primavera, o das gramíneas no fim da primavera e início do verão, e de ervas no final do verão e outono.¹² Dentro das sensibilizações mais importantes a pólen de gramíneas, temos a *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Zea mays* e *Cynodon dactylon*; dentro das árvores, temos a família das *betulaceae*, *fagaceae*, *oleaceae* e *cupressaceae*, e nas ervas a *Parietaria*, *Artemisia*, *Chenopodium*, *Ambrosia* e *Plantago*, para referir alguns exemplos.³⁶ Um número importante de pacientes com RA acaba por estar sensibilizado a mais do que um alérgeno, produzindo IgE específica para vários alérgenos, dizendo-se assim multissensibilizados (esta denominação pressupõe alérgenos que não exibam reatividade cruzada entre si).^{35,40,41} Estão identificados alguns fatores de risco para a RA, nomeadamente alergias alimentares e dermatite atópica em crianças, mães fumadoras, ausência de amamentação, introdução precoce de alimentos sólidos, história familiar ou pessoal de atopia, estrato socioeconómico mais elevado, IgE sérica total superior a 100 UI/ml antes dos seis anos, e teste cutâneo de sensibilização positivo.¹²

É reconhecida a estreita relação da RA com a asma.^{3,7,22} Na verdade, 33-40% dos doentes com RA têm ou irão ter asma,^{1,7,14} e 3 em cada 4 doentes com asma têm RA moderada-grave.^{1,14} A asma é de fato uma comorbilidade comum, sendo que a RA e a asma fazem parte da mesma doença (doença única das vias aéreas),^{3,8,39} uma vez que têm em comum a afeção da mucosa das vias aéreas e a fisiopatologia,⁸ embora a magnitude da inflamação seja distinta, levando a respostas diferentes.³ A RA é efetivamente considerada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de asma.^{22,31} É também um importante fator de risco

para o surgimento de otite média, sinusite crónica, distúrbios do sono (incluindo o síndrome da apneia obstrutiva do sono), problemas de aprendizagem, baixa autoestima, ansiedade e depressão, particularmente na infância.^{12,23} Outras associações menos frequentes são os pólipos nasais e anósmia.¹² A RA apresenta-se muito frequentemente com sintomas oculares, como lacrimejo e prurido ocular, designando a rinoconjuntivite alérgica,^{7,12,13} bem como com alergias alimentares e dermatite atópica, segundo o conceito da marcha alérgica.¹² É de realçar que em Portugal 70,4% dos doentes com RA referem coexistência de sintomas oculares.⁶

- **Clínica, Diagnóstico e Classificação**

A rinite tipicamente manifesta-se pela presença dos sintomas seguintes – estertutos, prurido nasal, rinorreia e congestão nasal.^{3,7,12,23,28,42} Nem sempre os quatro sintomas estão presentes em todos os casos, podendo haver doentes em que há um predomínio da congestão e noutros da rinorreia, por exemplo. Já o prurido é um sintoma especialmente sugestivo da etiologia alérgica, pela sua relação com a histamina, que irá ser abordada mais adiante. A severidade dos sintomas varia muito, desde pacientes com sintomas ligeiros e perfeitamente controláveis com tratamento médico até casos refratários ao mesmo.³⁰ Importa ainda referir que cerca de 2/3 dos doentes com RA referem que pelo menos um dos sintomas supramencionados interfere de forma significativa com a sua qualidade de vida, e 12% sofrem de depressão.¹⁴

O diagnóstico da RA assenta na obtenção de uma história clínica e exame físico cuidados e na evidência de sensibilização ao alérgeno.^{3,34,43} A história clínica deve procurar estabelecer uma relação de causalidade-efeito entre a exposição alérgica e o aparecimento de sintomas,^{3,7} atendendo ao padrão da sintomatologia, cronicidade, sazonalidade, fatores precipitantes, resposta à terapêutica medicamentosa e impacto na qualidade de vida.³ A rinorreia tende a ser clara e de consistência aquosa, podendo provocar tosse crónica se for posterior; a

congestão nasal pode levar a respiração oral, discurso nasalado, roncos durante o sono e cefaleias; os estertoros podem tipicamente surgir na forma de paroxismos de 10 a 15.¹² Devem também ser averiguados sintomas que possam enquadrar-se no diagnóstico de asma.³ Se a estes sintomas característicos se juntar uma variação sazonal coincidente, o diagnóstico de RA sazonal é muito sugestivo.^{7,12} O exame objetivo pode não revelar nenhuma alteração, mas devem excluir-se complicações infecciosas, sinusite ou otite.³ Pode notar-se uma palidez ou tom mais azulado da mucosa nasal, edema da mucosa, bem como rinorreia anterior ou posterior,^{3,12} prega nasal horizontal (ou mesmo observação da típica saudação alérgica), dupla prega palpebral inferior (de Dennie-Morgan), ou ainda fácies adenoide.¹² Para evidenciar sensibilização, as opções atualmente disponíveis são os testes cutâneos e os sanguíneos.^{3,7,34,44} No caso dos testes cutâneos, que são usados como primeira linha e têm a grande vantagem de proporcionarem resultados no momento da consulta,^{7,12} considera-se um resultado positivo quando, 15 minutos depois da picada, se vê uma pápula com um diâmetro pelo menos 3 mm superior à do controlo negativo (solução salina).^{22,39,40,45} Em determinadas situações, de que são exemplo doentes com dermatofimose, dermatite atópica severa, em risco de anafilaxia ou sob medicação anti-histamínica (tem de ser suspensa uma semana antes dos testes cutâneos), é mais vantajoso estudar os valores séricos de IgE específica e IgE total,^{3,7,12} sendo de ressaltar que o valor da última não tem qualquer utilidade quando avaliado isoladamente.³ Uma vez que se torna mais complicado fazer corresponder uma história de exposição a alérgenos perenes (por exemplo, aos ácaros do pó doméstico) e a clínica, há quem defenda que deve procurar estabelecer-se o diagnóstico nestes doentes com recurso a testes de provocação.¹¹ Muitos doentes mostram-se sensibilizados a múltiplos alérgenos ou a componentes de alguns extratos usados nos testes de diagnóstico, como a profilina, polcalcina ou outras moléculas com capacidade elevada de promover reações cruzadas.^{36,40,43} Nestes pacientes a utilização de extratos alérgenos pode resultar em falsos positivos.^{40,43} O diagnóstico resolvido por componentes, ou *component-*

resolved diagnosis (CRD), é um diagnóstico molecular que foi um marco importante no diagnóstico das doenças alérgicas, porque permite, através da medição da IgE específica para dada molécula dentro de um alérgeno, distinguir entre as que têm importância clínica e aquelas em que apenas ocorrem fenómenos de reação cruzada ou que estão presentes de forma disseminada em diversos alérgenos.^{35,40,43} Fá-lo através do recurso a alérgenos recombinantes ou purificados.⁴³ Num estudo que fez a comparação entre o diagnóstico e indicação para IT em 141 pacientes, antes (apenas com a clínica e testes cutâneos de sensibilização) e depois do CRD, verificou-se que em 54% dos casos a indicação foi alterada por via do recurso ao diagnóstico molecular.⁴³ Assim, o CRD contribui para uma prescrição mais adequada.^{35,43} Apesar disso, ainda não se encontra recomendado pelas *guidelines* atuais,⁴⁰ à semelhança dos testes de provocação. Na prática, contudo, importa realçar que o diagnóstico se faz muitas vezes com base na história clínica e numa prova terapêutica empírica com antihistamínico ou corticosteroide.⁷

Classicamente, a RA era classificada com base no tempo e no tipo de exposição aos alérgenos, sendo dividida em sazonal e perene.^{6,13} No caso da sazonal, os sintomas ocorrem devido a exposição durante um determinado período de tempo, enquanto na perene os sintomas estão presentes durante todo o ano.¹³ De forma a facilitar o diagnóstico da RA, a ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) lançou em 2001 uma nova classificação, que toma em consideração a frequência da sintomatologia (intermitente ou persistente) e o impacto na qualidade de vida dos doentes (ligeira ou moderada-grave).³ Assim, RA persistente designa a situação em que há sintomas presentes por mais de 4 dias por semana e por mais de 4 semanas consecutivas; se pelo menos uma das condições não se verificar, o paciente tem RA intermitente.^{6,11} Em Portugal, a prevalência de ambas é quase idêntica, com 48% dos doentes com a forma intermitente e 52% com a persistente.⁶ A divisão entre ligeira e moderada-grave é feita pela presença ou ausência dos itens seguintes – distúrbios do sono, repercussões nas

atividades de vida diária, lazer e/ou desporto, repercussões na vida académica ou profissional, e sintomas perturbadores.^{3,11} Se o doente tiver pelo menos um destes, tem RA moderada-grave; isto significa que para se ter RA ligeira não se poderá identificar nenhum daqueles aspetos.¹¹

- **Fisiopatologia**

A RA, como qualquer outra patologia de foro alérgico, é uma doença inflamatória mediada por IgE,^{3,6,41,42} dita de hipersensibilidade tipo I,^{41,45} e tem subjacente respostas imunes inatas e adaptativas a substâncias ambientais inócuas (alergénios) que levam a uma desmesurada reação inflamatória.^{42,46} Em alguns casos ainda não é conhecido o modo exato como os alergénios promovem uma resposta alérgica, mas é consensual que há uma resposta de predomínio celular T_H2 ,^{41,44,46} com produção de citocinas responsáveis pela inflamação eosinofílica (IL-4) e pela secreção de IgE pelos plasmócitos (IL-9 e IL-13).⁴⁶ É importante neste processo a interação entre as células B e as células T_H , que envolve a expressão à superfície de CD40 nas primeiras e CD40L nas segundas,^{46,47} bem como o *B-cell-activating factor* (BAFF), um cofator estimulante da ativação e proliferação dos linfócitos T.⁴⁷ Fundamental também é a disfunção das células Treg, que torna o organismo intolerante ao alergénio causal,⁴⁴ como será explicado mais adiante. É curioso verificar que os níveis de células Treg são mais baixos nos indivíduos com RA do que nos sãos, antes do início da IT.⁴² Após a sua deposição na mucosa nasal, o alergénio irá ser apreendido pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), levando a ativação de linfócitos T específicos para aquele alergénio, nos gânglios linfáticos regionais.^{7,12} Se o doente tiver atopia, uma predisposição hereditária para montar uma resposta T_H2 , vão ser libertadas diversas citocinas (como a IL-4, IL-6, IL-9 e IL-13),^{7,12} que irão polarizar os linfócitos para uma resposta do tipo T_H2 .⁷ Esses linfócitos diferenciados vão interagir com os linfócitos B e levar à produção de IgE específica, que se irá ligar aos recetores de alta afinidade

existentes à superfície dos mastócitos nasais e basófilos circulantes.^{7,12} O indivíduo diz-se sensibilizado.¹² Aquando de uma próxima exposição, o alergénio ligar-se-á à IgE que por sua vez se encontra ligada aos mastócitos da mucosa nasal e aos basófilos circulantes, promovendo a sua desgranulação, com a libertação de substâncias neuroativas e vasoativas como a histamina, prostaglandina D₂ e cisteinil-leucotrienos, de que resulta a produção dos sintomas nasais em minutos.^{7,12} A histamina correlaciona-se mais com a rinorreia e o prurido, uma vez que exerce ação direta sobre os vasos sanguíneos (com exsudação de plasma) e as terminações nervosas sensoriais; já os leucotrienos promoverão sobretudo o surgimento de congestão nasal, uma vez que conduzem a vasodilatação.⁷ Esta é a designada fase imediata, que geralmente dura até aos 30 a 60 minutos.¹² Na fase tardia, que ocorre entre os 30 minutos a 24 horas seguintes,¹² desenrola-se uma resposta inflamatória T_H2, em que intervêm citocinas que levam à chamada de células inflamatórias à mucosa nasal, nomeadamente eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos B e T.^{7,12} Esta inflamação faz com que não só os sintomas perdurem por horas após a exposição ao alergénio, mas também que a mucosa se torne mais reativa perante aquele alergénio (conceito de *priming*)^{7,12} ou a outros estímulos, sejam outros alergénios ou substâncias não alergénicas, como odores ou irritantes (conceito de hiperresponsividade inespecífica).⁷ De fato, nesta fase, os sintomas são semelhantes aos da imediata, mas tende a haver um predomínio da rinorreia e da congestão nasal.¹²

- **Tratamento**

O tratamento da RA deve possuir como objetivos aliviar os sintomas, parar a progressão da doença e ter um impacto positivo na qualidade de vida,^{11,48} e tem três componentes – a evicção alergénica, terapêutica farmacológica (de onde se destacam os antihistamínicos orais H1 de segunda geração e os corticosteroides nasais tópicos), e a imunoterapia específica (IT).^{1-3,16,23-}

²⁵ A evicção alérgica seria na teoria a abordagem mais eficaz, mas embora deva sempre ser encorajada, é dificilmente exequível na prática.^{2,9,16} As medidas são, naturalmente, dependentes do alérgico em questão e devem ser adaptadas de doente para doente. A título de exemplo, é de realçar que os pacientes alérgicos a ácaros do pó doméstico devem proceder a uma limpeza cuidada e regular do quarto e outros espaços da casa, remover tapetes e alcatifas, e arejar tanto quanto possível os lençóis e o quarto;³ se o doente for alérgico a pólen de gramíneas, algumas destas medidas podem até ser prejudiciais, pelo que é fundamental aqui, particularmente quando as contagens de pólenes são mais elevadas, manter as janelas fechadas em casa e ao andar de automóvel, utilizar ar condicionado ou filtros que permitam filtrar os alérgicos, reduzir a estadia ao ar livre, evitar secar roupa ao ar livre, abster-se de cortar a relva ou varrer folhas (ou utilizar máscara de proteção), para citar alguns exemplos.¹² Todavia, devido à impossibilidade de levar a cabo estas medidas com eficácia, o tratamento da RA assenta sobretudo na terapêutica medicamentosa e em alguns casos na IT.^{13,16,49} A terapêutica farmacológica possibilita um eficaz alívio sintomático e de controlo de inflamação para a maioria dos pacientes e tem poucos efeitos secundários.^{8,11,30} Os casos mais ligeiros podem ser tratados com antihistamínico ou corticosteroide isolados, enquanto sintomas mais graves responderão melhor a associações de fármacos.¹² Os antihistamínicos têm um início de ação rápido e agem através do bloqueio dos recetores H1, reduzindo o prurido, rinorreia, estertores e sintomas oculares (são menos eficazes na redução da congestão),^{7,12} e por forma a evitar os efeitos anticolinérgicos e a penetração no sistema nervoso central (com sedação e perturbação da função cognitiva daí decorrentes), são atualmente recomendados os de segunda geração,^{3,12} que são tão eficazes quanto os mais antigos.⁷ Os corticosteroides nasais tópicos são os fármacos mais eficazes na redução dos sintomas nasais (sobretudo a congestão) e oculares,^{3,12} e são recomendados como primeira linha na RA moderada-grave pela ARIA e pela *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI);¹² porém, não são inócuos, a sua

eficácia em termos globais é moderada, e o paciente deve estar ciente de que, apesar de poder haver alguma melhoria após a primeira aplicação, o efeito máximo só será alcançado dentro de algumas semanas após o início do tratamento.^{7,12} Outros fármacos usados na RA, embora menos frequentemente que os descritos acima, são os descongestionantes nasais (fenilefrina ou efedrina), cromoglicato de sódio, nedocromil, antagonistas dos recetores dos leucotrienos e anticolinérgicos (brometo de ipratrópio intranasal).^{3,12,24} A IT, cujas vias de administração mais difundidas são a subcutânea (ITSC) e a sublingual (ITSL), é a única capaz de tratar a causa subjacente e assim modificar o curso natural da RA.^{1,2,9,11,14,15,26-31} Na verdade, os sintomas podem recorrer após a descontinuação da terapêutica farmacológica, o que significa que pode ter de ser administrada para toda a vida,^{18,31} para além de que muitos pacientes podem não conseguir ter os sintomas controlados sob farmacoterapia,^{8,13} e outros não a toleram.⁸ O leque de opções faz com que seja importante envolver o doente na decisão terapêutica, tendo em conta fatores como a preferência no que toca à via de administração, a resposta prévia à medicação e os custos.

Definição e Breve História da Imunoterapia Específica

A IT designa a administração repetida de um extrato alergénico em doentes com patologias mediadas por IgE com o intuito de reduzir os sintomas numa próxima exposição ao alergénio, melhorar a qualidade de vida e induzir tolerância a longo prazo.⁵⁰⁻⁵² Esta terapêutica foi introduzida em 1911 por Noon e Freeman, que nos seus trabalhos demonstraram a eficácia da administração de extrato de gramíneas no tratamento de doentes com febre dos fenos, hoje denominada de rinoconjuntivite sazonal.^{9,14,22,26} A via usada nos trabalhos de Noon e Freeman foi a subcutânea, que ainda hoje é a via clássica de administração, embora esteja associada, como se irá ver adiante de forma mais pormenorizada, a maiores riscos.¹⁴ Hoje também já se encontra amplamente disponível a ITSL, introduzida em 1986 na Europa, movida pela procura de uma via mais segura que a clássica.^{51,53} Estas são as duas vias que já viram produtos registados ou aprovados e por isso são as mais usadas na prática clínica.^{16,38} De 1911 até hoje, foram estudadas outras vias, como a oral, intradérmica, epicutânea, intralinfática ou intranasal.^{12,16,54}

Vias e Esquemas de Administração da Imunoterapia Específica

- **A Imunoterapia Específica Subcutânea**

A IT clássica, subcutânea, é administrada segundo diversos esquemas, fazendo-se a divisão entre uma primeira fase, de indução, seguida da de manutenção.^{7,30} Devido às preocupações com a segurança, como será abordado mais adiante, as doses são administradas sob vigilância médica,^{8,51,55} o que por um lado permite um melhor seguimento por parte do médico e contribui para uma maior adesão ao tratamento, mas por outro pode aumentar os custos e a inconveniência do mesmo.^{8,56}

A fase de indução tem como objetivo primordial fornecer doses gradualmente maiores de alérgeno até que se atinja uma dose capaz de originar uma resposta imunológica, denominada de manutenção,^{7,30} devendo esta ser alcançada de forma progressiva por forma a reduzir o risco de reações adversas.⁵⁷ Isto pode ser feito de acordo com um esquema clássico, esquemas rápido ou ultrarrápido, ou um meio-termo, o *cluster*. O esquema clássico visa a administração de uma ou duas injeções semanais até que a dose de manutenção seja atingida, geralmente por volta dos 3 ou 6 meses.⁴ Um regime de indução mais rápido favorece a adesão à terapêutica por parte do doente, desde que bem tolerado e eficaz.^{58,59} Os outros esquemas, ditos acelerados, permitem que essa dose seja atingida mais precocemente, sendo que o rápido e o ultrarrápido fazem com que se alcance a dose de manutenção, respetivamente, em 3 a 5 dias e em menos de uma hora, o que tem a grande vantagem de obviar o problema da adesão ao tratamento; o esquema *cluster* pressupõe a administração no mesmo dia de duas a quatro injeções com 30 minutos de intervalo, com periodicidade semanal, o que leva a que se alcance de forma mais célere a dose de manutenção face ao esquema convencional (4 a 8 semanas), e a uma maior segurança relativamente aos esquemas rápidos.⁶⁰

A dose de manutenção tem ao mesmo tempo a capacidade de ser eficaz e de não eliciar reações locais ou sistêmicas significativas.⁵⁵ Na fase de manutenção, é fornecida a mesma dose em cada administração, que será administrada uma vez a cada mês e durará entre 3 a 5 anos,⁴ duração prolongada que se explica com a maior probabilidade de se obter conservação da eficácia após a descontinuação da terapêutica.³⁸

- **A Procura de Alternativas à Via Clássica**

A preocupação com os custos, a via injetável, a inconveniência associada à necessidade de deslocação a uma unidade de saúde para a administração, e a não desprezável taxa de efeitos adversos, sobretudo sistêmicos, condicionada pela ITSC impulsionou a pesquisa de vias alternativas de administração da IT.^{19,25,58} O objetivo passaria por tornar o tratamento mais seguro e apelativo, permitindo aumentar a adesão ao mesmo.^{19,53,58}

É neste âmbito que surge a ITSL, a mais difundida e validada via alternativa à subcutânea.^{16,38} Na ITSL, os alérgenos são administrados de forma não-invasiva debaixo da língua, através de uma solução (gotas) e, mais recentemente, também comprimidos.^{49,51,61,62} Esta via aproveita o fato de a mucosa oral ser muito bem vascularizada e permeável, em associação a uma série de mecanismos que a torna pró-tolerante e anti-inflamatória, limitando a ocorrência de anafilaxia.^{41,63,64} Tradicionalmente o tratamento pela via sublingual integra uma fase de indução inferior a quatro semanas.^{58,59} Não obstante, nem todas as preparações aprovadas para administração sublingual requerem essa fase, pelo que há casos em que não se realiza esquema de indução.^{9,51,58,59} Um regime de indução mais rápido favorece, como sucede com a ITSC, a adesão à terapêutica por parte do doente, desde que bem tolerado e eficaz.^{58,59} O esquema de manutenção é semelhante ao descrito para a ITSC em termos de duração global do tratamento.⁵⁵ Uma grande vantagem da ITSL é o fato de poder ser administrada pelo próprio

paciente, em sua casa, o que torna o tratamento muito mais conveniente.^{9,13,30,51,53,55,61,65} A dose terapêutica recomendada para ITSL é bem menos clara do que na ITSC,⁵⁵ sabendo-se no entanto que são necessárias doses muito superiores para se atingir uma resposta eficaz,^{41,51,55} em até 375 a 400 vezes.²⁴ Isto decorre de o epitélio da mucosa oral ser pouco permeável para proteínas.^{16,66} Verifica-se que a ITSL detém grande aceitação na Europa e América Latina, onde em alguns países é mais usada que a ITSC.^{9,23,57,63,67} Em 2014, 45% da IT na Europa era realizada na forma sublingual,⁶⁸ e há países onde as novas prescrições de IT se fazem em 80% dos casos na forma de ITSL.¹⁶ Nos Estados Unidos ainda não é tão relevante, já que apenas em abril de 2014 foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) na forma de comprimido.^{13,51,57}

Apesar de a ITSL ter um perfil de reações adversas melhor do que a ITSC, a duração total do tratamento não foi alterada, já que se demonstrou que os efeitos a longo prazo necessitam de uma administração não inferior a 3 anos.^{16,41} Isto é um entrave a uma maior adesão por parte dos doentes,¹⁶ e foi um dos aspetos que motivou a contínua procura de novas vias de administração da IT. Outro argumento considera as próprias características imunológicas – após a deposição na mucosa nasal, os alérgenos vão ser processados e apresentados por APCs a células T CD4⁺ *naïve* presentes nos gânglios linfáticos regionais;¹⁹ assim, é lógico que este seja entendido como um órgão fundamental para o desencadear de uma resposta imune adequada.^{19,45} De fato, sabe-se que a IT determina uma intervenção precoce dos gânglios linfáticos regionais, independentemente da via de administração.⁴⁵ Porém, frações muito diminutas dos epítopos antigénicos chegam aos gânglios linfáticos, menos do que 1% na ITSC.¹⁹ Este ponto levou ao desenvolvimento da imunoterapia intralinfática (ITIL), na qual o alérgeno é administrado diretamente nos órgãos linfáticos secundários, onde decorre a apresentação de antigénios a linfócitos B e T,¹⁶ com o intuito de aumentar a imunogenicidade e de reduzir a dose administrada.¹⁹ Com esta via, a quantidade de alérgeno que chega aos

gânglios linfáticos é pelo menos 100 vezes superior do que em qualquer outra via.¹⁶ Também foi concluído que a administração pela via intralinfática estimula a produção de IgG2a, que tem um importante papel ao prevenir a anafilaxia.¹⁹ Requer, contudo, o recurso a ecografia para uma localização precisa dos gânglios linfáticos,¹⁹ geralmente os inguinais pela sua acessibilidade, o que pode aumentar os custos associados. No entanto, como grandes vantagens desta via, destaca-se o fato de a ITIL requerer menores doses, menos injeções e menos consultas,^{16,19} o que pode equilibrar a balança em termos de custos despendidos.

- **Esquemas de Administração**

O conhecimento das épocas polínicas tornou possível desenhar esquemas mais apelativos para o tratamento de sensibilização a alérgenos sazonais, nomeadamente do ponto de vista económico e de adesão.^{20,69} De fato, nesse tipo de sensibilização, o tratamento pode ser feito de forma contínua (sem interrupções, independentemente da época polínica) ou descontínua (pré-sazonal, cosazonal ou pré-cosazonal, que têm em comum períodos livres de tratamento).^{29,51} No método pré-sazonal, o tratamento ocorre antes da época polínica; no cosazonal, ocorre durante a época; no pré-cosazonal, começa antes e prolonga-se até ao fim da mesma.²⁹ Quer na forma pré-sazonal quer na pré-cosazonal, está provado que o tratamento deve iniciar-se pelo menos oito semanas antes da época polínica correspondente,²⁹ devido à constatação de que esse era o grupo de pacientes onde era notada uma melhoria clínica de maior magnitude.²⁹ Esse período de tratamento prévio à época polínica é feito para que haja uma indução de células Treg, de tal modo que torne possível a diminuição dos sintomas aquando da exposição natural ao alérgeno causal.⁴¹

Mecanismos Imunológicos da Imunoterapia Específica

A IT modula a reatividade do sistema imunitário perante os alérgenos, interferindo com os mecanismos fisiopatológicos da RA, prevenindo ainda novas sensibilizações e o desenvolvimento de asma.^{22,32} Os mecanismos imunológicos que conferem a eficácia à IT ainda são objeto de controvérsia, estando propostos diversos mecanismos cuja correspondência com a melhoria clínica a curto e longo prazo não foi ainda bem estabelecida;^{14,15,19,20,42,65,70-72} a isto acresce o fato de não se conhecer o modo como muitos dos mecanismos interagem.⁷³ A IT é capaz de produzir uma modulação das respostas dos linfócitos T e B de um padrão tipicamente T_H2 para T_H1, aumentar os níveis de IgG específica e reduzir os de IgE específica, gerar linfócitos T supressores da inflamação e limitar a capacidade de resposta de células pró-inflamatórias.¹² No entanto, não há à data nenhum biomarcador da eficácia da IT no tratamento das doenças alérgicas,⁴⁶ embora já vários tenham sido propostos, como a subida dos níveis de IgG4 específica, a atividade/função da IgG sérica, ou a redução dos níveis de IgE específica.^{20,70,73} Estão também postulados alguns fatores imunológicos preditores de uma eficácia precoce, como o aumento dos níveis de IL-10 e IgG4 e um declínio nos de IgE específica, mas ainda não foi definitivamente encontrado nenhum método.⁷⁴

- **As Células Treg**

Um dos efeitos mais relevantes promovidos pela IT é a indução de células Treg.^{32,41,44,45,72} O surgimento de células Treg específicas para dado alérgeno dá-se em dias ou algumas semanas após a exposição ao mesmo, sendo estas capazes de produzir fatores supressores da resposta inflamatória, como a IL-10 e o TGF- β ;^{41,46,50,51,70,75} esses fatores são capazes de inibir a libertação de citocinas pró-inflamatórias, a função de células apresentadoras de antígenos, a resposta celular e secreção de IgE, bem como aumentar a síntese de IgG4.⁷⁵ Há

uma correlação entre a presença de sintomas nasais e baixos níveis de expressão de IL-10 e TGF- β .⁷⁵ A IL-10 eleva-se precocemente durante o tratamento, enquanto a subida do TGF- β ocorre numa fase mais avançada.⁴⁷ Ambas exercem função sobre linfócitos B, levando à produção de IgG4 e IgA, respetivamente.³⁸ As células Treg têm também a capacidade de estimular células dendríticas que, por sua vez, vão ajudar a induzir o aparecimento de outras células Treg e inibir a diferenciação de linfócitos T efetores.⁷³

Existem dois grandes tipos de Treg, as CD4⁺CD25⁺ naturais e as induzidas na periferia após exposição antigénica (Tr1, Th3 e CD8⁺),^{30,45} em que as últimas são as mais importantes no contexto da IT.³⁰ As induzidas distinguem-se por possuírem o fator de transcrição *Forkhead box p3* (Foxp3),³⁰ e são altamente sensíveis a IL-4, que bloqueia a sua diferenciação a partir de células *naïve*.⁷³ Portanto, não surpreende que a subida dos valores de células Treg se dê a seguir à descida dos níveis de IL-4 existentes no soro dos doentes.⁷³

- **Equilíbrios TH2/TH1**

A IT promove uma alteração no predomínio de resposta dos linfócitos T a um alérgeno, passando a haver um equilíbrio entre TH2 e um muito mais tolerante perfil TH1.^{14,32,46,50,51,72,73} Todavia, é de realçar que não há, ao contrário do que se pensava, apenas um *switch* na resposta, já que a IT inibe precocemente as reações desencadeadas por ambos os perfis em termos absolutos, processo que depende da secreção da IL-10 pelas células Treg.^{30,32,46,47} O equilíbrio do padrão de resposta é um mecanismo que surge mais tarde em relação a essa redução absoluta de ambas as respostas,^{32,73} por volta do quarto mês de tratamento.⁷³ Tal como ocorre com os níveis de IgE específica, nota-se que há por volta do primeiro mês de tratamento uma elevação transitória das células que secretam IL-4, a que se segue uma redução absoluta dos seus níveis mais adiante, sugestão de que há uma correlação entre a secreção de IL-4 e IgE.⁷³ Também foi

apontada uma correlação entre o decréscimo dos níveis de expressão de BAFF e a redução de citocinas T_H2 /aumento T_H1 .⁴⁷

- **As Imunoglobulinas**

A IT também conduz à indução da produção de anticorpos IgG específicos com propriedades bloqueadoras da função da IgE,^{15,16,41,47,72,73} que atingem níveis 10 a 100 vezes superiores aos iniciais por altura dos 3 anos de tratamento,¹⁵ especialmente com as frações IgG1 e IgG4.⁷³ Esse efeito da IT começa a ser evidente precocemente, por volta das duas a quatro semanas de tratamento.^{41,64,73} Esses anticorpos são ditos bloqueadores porque vão inibir diretamente as interações mediadas por IgE, nomeadamente a libertação de histamina pelos basófilos e a apresentação de antígenos às células T,^{35,41,64,70} ao competir com a ligação da IgE aos recetores daquelas células.^{64,73} Dentro da IgG, é a IgG4 a fração que mais sobe em resposta à IT,^{15,50,61,73} e é a que mais se aparenta correlacionar com a melhoria clínica, tendo sido referida a sua utilidade como biomarcador da indução de uma resposta imune por parte da IT.^{15,61,73,76} As propriedades bloqueadoras da IgG4 permanecem após o fim da IT apesar de uma redução progressiva dos seus níveis absolutos a partir do primeiro ano após o tratamento,^{15,41} o que pode ser explicado por uma maior afinidade de ligação entre a IgG4 remanescente e o alérgeno.⁷⁰ Isto indica que é a função e não o nível absoluto de IgG4 o determinante do surgimento e manutenção da melhoria clínica.^{41,64,70,73} Crê-se que este mecanismo está associado com a IL-10 produzida pelas células Treg, uma vez que a subida do nível de IL-10 se dá em paralelo com a elevação de IgG4.^{14,15,70} Porém, ainda é desconhecido o modo como estes dois mecanismos se interligam.⁴² A sua aplicabilidade como biomarcador é também contestada, por exemplo por Baron-Bodo *et al.*, que constatou que diversos doentes com melhoria clínica não tinham níveis de IgG4 aumentados.⁶⁴

Outra Ig implicada é a IgE. A redução dos níveis séricos de IgE específica,^{71,73} que se dá mais tardiamente do que os outros mecanismos referidos, por volta dos 6 a 12 meses de tratamento,^{38,41,64} tem menor correlação com a melhoria clínica, não servindo como marcador de uma resposta imunitária à IT.⁷¹ Este decréscimo deve-se à produção de IL-10 e TGF- β pelas células Treg.⁴⁶ A IT reduz a interação entre os linfócitos B e T, um passo fundamental na produção de IgE, através da redução da expressão de CD40L na superfície dos linfócitos T.^{46,47} Antes de haver o decréscimo, todavia, há uma transitória elevação dos níveis de IgE no início da IT,^{41,50,71,73} que ocorre precocemente (primeiro mês)^{71,73} e se correlaciona com o aparecimento subsequente da elevação de IgG4 específica.⁷⁴

- **Diferentes Mecanismos em Função das Vias de Administração**

A grande maioria dos estudos relativos a esta matéria extrapolou para a IT mecanismos estudados no decurso de esquemas de ITSC, com poucos estudos a fazerem-no para a ITSL.⁷² Crê-se que os mecanismos são essencialmente os mesmos para a ITSC e a ITSL.^{38,51,63} O alérgeno colocado debaixo da língua é captado por células dendríticas locais, apresentado aos linfócitos T no tecido linfático regional e gânglios linfáticos cervicais, sendo o processo daí decorrente semelhante.⁵¹ Contudo, existem algumas diferenças. O sistema imune oral é composto por APCs, células linfóides (muitas CD4⁺ e algumas CD8⁺, dispostas na lâmina própria) e raras células pró-inflamatórias (como mastócitos e eosinófilos, localizadas nos tecidos subepiteliais), a que crescem estruturas linfáticas que coletivamente constituem o anel de Waldeyer e estruturas ganglionares para onde se faz a drenagem linfática da mucosa oral e nasal, como os gânglios cervicais superficiais, submandibulares e jugulares internos.⁴¹ As APCs presentes na mucosa oral incluem as células de Langerhans (no epitélio), células dendríticas mielóides (lâmina própria) e plasmacitoides (tecidos subepiteliais), mas é de realçar que nesta

localização o número de células dendríticas plasmacitoides é muito inferior ao dos outros dois tipos.⁴¹ Uma comparação entre biópsias da pele e mucosa oral em doentes tratados com ITSC e ITSL, respetivamente, permitiu ver que o número de células inflamatórias na última amostra é negligenciável.²⁴ Assim, com a ITSC há uma maior probabilidade de haver uma comunicação entre o alergénio injetado e células pró-inflamatórias, como os basófilos ou os linfócitos T_H2; para além disso, as APCs vão processar o alergénio e originar respostas pró-inflamatórias.⁶³ Na ITSL, há uma rápida (30 a 60 minutos) captação do antigénio pelas APCs (células de Langerhans e células dendríticas mieloides, pró-tolerantes) e uma pobre presença de células inflamatórias, como os mastócitos e eosinófilos, na mucosa sublingual.⁶³ Por isso, a reatividade a alergénios é 100 a 1000 vezes menor quando comparada com a ITSC, o que ajuda a explicar o porquê de a via sublingual ter um perfil de segurança mais favorável que a subcutânea.⁴¹ Outra diferença pode estar relacionada com a rapidez e intensidade da resposta, algo que está relacionado com a dose, uma vez que com a ITSC todo o alergénio que é administrado entra no organismo, ao passo que com a ITSL parte da dose é diluída e perde-se na saliva; assim, a ITSC leva a respostas mais intensas e precoces que a ITSL.^{38,72} A ITSC leva a um aumento de TGF- β , IL-10 e IgG4 que pode ser até 4 meses mais precoce do que com a ITSL.³⁸ O aumento da IgG4 específica^{12,32} e a redução da positividade nos testes cutâneos e nos testes de provocação nasal é mais marcado com a ITSC.³² Um estudo apurou que a ITSL gerou maior elevação transitória de IgE no início do tratamento do que a ITSC, o que sugere que poderá haver de fato outros mecanismos envolvidos na ITSL que não existirão com a ITSC.⁷² Outra diferença é a de a ITSL ser capaz de originar a produção de IgA, algo que não se observa com a mesma magnitude com a ITSC,^{41,50} havendo até estudos que afirmam que a ITSC não leva à sua produção, uma vez que esta é produzida nas mucosas.^{51,63} A IgA é uma Ig que compete com a IgE na ligação ao alergénio, assumindo um papel anti-inflamatório, e postula-se que pode estar relacionada com a manutenção dos efeitos a longo prazo com a ITSL.⁴¹

No que toca à ITIL, onde os estudos são em menor número do que na ITSL, existem alguns aspetos a realçar no que toca aos mecanismos imunológicos. Os níveis de IgE específica começam a reduzir por volta dos 3 meses, sendo este um achado muito mais tardio na ITSC (6 a 12 meses, por vezes até 3 anos).^{16,19} Por outro lado, um estudo de Hylander *et al.* demonstrou também uma redução significativa do nível de células inflamatórias e IL-8 na mucosa nasal, a citocina pró-inflamatória mais abundante naquela localização.¹⁹ Não foram observados quaisquer efeitos na produção de IgG4 nem de IL-10.¹⁹ Os autores concluíram que os resultados da ITIL têm a mesma magnitude do que na ITSC, com a vantagem de serem obtidos num período de tempo muito mais curto.^{16,19,45}

A Eficácia da Imunoterapia Específica

A eficácia da IT está bem demonstrada para diversas patologias numa variedade de estudos.^{11,50,55} A RA é o paradigma da eficácia da IT,⁵⁰ estando descrita a sua utilidade também noutras doenças mediadas por IgE, como a asma e a hipersensibilidade ao veneno de himenópteros.^{55,63} Dois artigos de revisão de 2014 revelam dados que atestam a eficácia da IT e das suas duas formas mais usadas, ITSL e ITSC, na redução de sintomas e recurso à medicação de alívio quando comparadas com terapêutica médica ou placebo.^{32,68} Está atualmente preconizada uma duração de tratamento de 3 a 5 anos, tempo necessário para conferir à IT uma alta eficácia no controlo dos sintomas e a manutenção dos efeitos clínicos a longo prazo após a cessação do tratamento,^{4,11,14,20,26,43} havendo evidência de que as taxas de remissão após o tratamento são mais elevadas em pacientes tratados por 5 anos do que por 3.⁷⁷

- **Como Avaliar a Eficácia da Imunoterapia Específica?**

Uma IT bem-sucedida é avaliada por diferentes parâmetros, que se podem agrupar em clínico-funcionais, como os sintomas, questionários de qualidade de vida, o recurso a medicação de alívio e os testes de provocação, e parâmetros imunoinflamatórios, como o estudo de marcadores como a IgG4 ou alterações de níveis de citocinas;²⁸ contudo, a maioria dos médicos na prática acaba por se basear na redução dos sintomas e do recurso a medicação relatados pelos doentes,^{21,39,44} o que pode limitar a objetividade da avaliação. Estão disponíveis diversos *scores* de sintomas e de medicação que ajudam a ultrapassar essa subjetividade, os quais não só se encontram bem validados em ensaios clínicos, como também são recomendados pelas *guidelines* internacionais.²⁸

Também a nível dos estudos sobre a IT existe uma grande heterogeneidade nos *endpoints* clínicos.²⁸ Como forma de se proceder a uma uniformização dos diversos ensaios que

são realizados sobre a IT, importa que sejam usadas ferramentas objetivas e reprodutíveis, que permitam avaliar adequadamente a eficácia da IT e a comparação de resultados entre os diferentes estudos.²⁸ Esta tarefa é dificultada em parte porque a eficácia da IT está muito dependente do grau de exposição ao agente causal, da presença ou ausência de asma, severidade dos sintomas e propriedades bioquímicas do alérgeno.⁷⁸

Um artigo efetuado pela EAACI em 2014, com recurso à opinião de um painel de *experts* na matéria, fez o levantamento dos métodos utilizados na atualidade para medir a eficácia da IT, apontando-lhes vantagens e desvantagens e deixando recomendações para o futuro.²⁸ O painel avaliou 9 domínios: *scores* sintomáticos, *scores* de medicação, *scores* combinados (com sintomas e medicação), *Health-Related Quality of Life (HRQL)*, escalas visuais analógicas, dias bons *versus* dias maus/severos, avaliação global da satisfação do doente, controlo da RA e testes de provocação alérgica.²⁸

Os *scores* sintomáticos fornecem uma medida quantitativa da severidade dos sintomas nasais e oculares exibidos pelo doente, de uma forma simples e com base num sistema de pontuação de 0-3 (em que 0 designa a ausência de sintomas/sinais e 3 a presença de sintomas/sinais severos, isto é, difíceis de tolerar ou com interferência nas atividades de vida diária e/ou sono).²⁸ A coexistência de sintomas oculares e de asma deve ser tida em conta, e o *Rhino-conjunctivitis and asthma symptom score* é uma das ferramentas que se pode usar com essa finalidade.⁷⁹

Os *scores* farmacológicos referem-se ao recurso a medicação de alívio sintomático, um importante indicador da eficácia da IT, sendo que os fármacos devem ser fornecidos em todos os ensaios clínicos prospetivos e registada a sua utilização.²⁸

Os *scores* combinados, apesar de não se encontrarem ainda validados, são entendidos como o futuro método de escolha de avaliação da eficácia da IT, porque proporcionam uma melhor compreensão do fardo que representa a RA para os doentes.²⁸

Sendo uma doença que afeta diversas dimensões da vida de quem dela padece, os sintomas nasais e oculares não são a forma mais completa de avaliar o seu impacto, pelo que se torna útil recorrer a questionários que afirmam a qualidade de vida de forma mais abrangente e a melhoria condicionada pela terapêutica.^{21,79} Os questionários usados para avaliar a qualidade de vida (HRQL) estão validados para a RA em diferentes grupos etários,^{21,79} e podem ser genéricos (usados em diferentes patologias) ou específicos, de que é exemplo o *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ), o mais usado no âmbito da rinoconjuntivite.^{21,28} Uma vez que são diversas as dimensões avaliadas, estes questionários têm a desvantagem de ser muito extensos, podendo constituir um fator de desinteresse para o doente, que terá de os preencher por diversas ocasiões ao longo do ensaio clínico/tratamento; como forma de combater isto, foi desenvolvido um mini-RQLQ, uma versão encurtada mas não menos eficiente.²⁸

A escala visual analógica é uma ferramenta eminentemente subjetiva que não é exclusiva da IT, em que talvez o seu uso mais famoso seja na avaliação do grau da dor de um doente.²⁸ Por exemplo, ao longo de uma linha reta cujos pontos mais afastados distem de 10 centímetros, pede-se ao doente que assinale com uma cruz o que ele entende ser o grau apropriado para descrever o desconforto condicionado pela RA de uma forma global ou sintoma a sintoma. Não é o instrumento mais adequado para avaliar a eficácia em crianças, mas encontra-se plenamente validado na população adulta, pela qual é muito bem aceite.²⁸

Outro método visa explorar a dicotomia dias bons *versus* dias maus, na qual os dias bons são os dias em que os sintomas se encontram controlados, o que se refere, de acordo com a

European Medicines Agency, àqueles em que simultaneamente não há necessidade de recurso a medicação de alívio e os *scores* de sintomas se encontram abaixo de um nível clinicamente significativo (embora a definição deste nível seja muito imprecisa).²⁸

A avaliação global da satisfação do doente com o tratamento que se encontra a receber é uma ferramenta retrospectiva que pode ser feita com o recurso a questionários como o ESPIA (*Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy*) ou o PBI (*Patient Benefit Index*), mas uma forma mais simples e rápida passa por simplesmente avaliar a satisfação do doente por comparação com a época polínica anterior, por exemplo.²⁸

A avaliação do controlo da rinite é um parâmetro importante, encontrando-se disponíveis e validados alguns questionários, como o *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (CARAT) – que se encontra validado em Portugal –,³ o *Rhinitis Control Assessment Test* (RCAT), *Allergic Rhinitis Control Test* (ARCT) e o *RhinAsthma Patient Perspective* (RAPP), com alguns inclusivamente já em formato digital e disponíveis em várias línguas.²⁸

Os testes de provocação com alérgénio designam a prática de administrar concentrações únicas ou sequencialmente crescentes no órgão-alvo como forma de reproduzir sintomas ou sinais provocados pela doença.²⁸ No caso da RA, são mais relevantes os testes de provocação nasal e a câmara de exposição ambiental, já que permitem a medição de alterações na sensibilidade a um alérgénio ao longo do tempo.²⁸

- **A Eficácia das Diversas Vias de Imunoterapia Específica**

O aperfeiçoamento da ITSC durante um século faz com que hoje a eficácia da IT na RA administrada por via subcutânea seja evidente,^{8,20,56,67,74,80} em adultos e em crianças,^{20,80} havendo conhecimento de doses eficazes para diversos alérgénios.³² Por exemplo, um valor global de eficácia para a alergia a pólen situa-se entre os 70 e os 80%.¹⁹ É também reconhecida

uma correlação direta entre a dose e a eficácia,^{9,32,81} bem como entre a severidade sintomática e a eficácia.⁹ Encontra-se bem demonstrado de que a IT previne, nos pacientes com RA, novas sensibilizações a alérgenos, bem como o desenvolvimento de asma, parando a progressão natural da marcha alérgica.^{1,19,26,29,32}

Ao compararmos a eficácia da ITSC no controlo dos sintomas face à da medicação sintomática, verifica-se em diversos estudos que há evidência de que a ITSC é pelo menos tão eficaz como a farmacoterapia, mesmo a curto prazo.¹² Uma meta-análise da autoria de Feng *et al.* promoveu uma comparação direta entre dois calendários possíveis de administração da ITSC – o convencional e o *cluster* – na RA.¹ Apesar de terem sido poucos os estudos avaliados devido aos apertados critérios de inclusão, o esquema *cluster* foi comparado com a ITSC convencional e com a administração de placebo segundo diversos parâmetros, nomeadamente a melhoria sintomática, recurso a medicação antialérgica, qualidade de vida e surgimento de efeitos adversos. Foi concluído que o esquema *cluster* é tão eficaz ao limitar os sintomas e o recurso a medicação de alívio quanto o convencional.¹

Na literatura encontram-se descritos diversos estudos que demonstram a eficácia da ITSL no tratamento da RA, em adultos e crianças,^{31,41,50,51,53} principalmente em doentes alérgicos a pólen de gramíneas.^{8,9,13,14,20,65,82} De fato, esta é a única indicação validada que encontra atualmente,³⁰ uma vez que para outros alérgenos, contrariamente ao que sucede com a ITSC, não existem tantos estudos e não estão bem definidas as doses ótimas a administrar.^{11,32,55,61,76} A eficácia da ITSL para ácaros do pó doméstico e ambrósia-comum em adultos também já se encontra bem demonstrada em ensaios clínicos,^{5,23,49,53} podendo vir a constituir uma alternativa ao tratamento desta sensibilização por ITSC. Na verdade, está a ser desenvolvido um comprimido para administração de ITSL a ácaros do pó doméstico em adultos.⁷⁶ No que concerne ao tratamento da sensibilização a ácaros do pó doméstico em

crianças, os estudos mais recentes demonstram que a ITSL não é a melhor opção, por conta da sua ineficácia.³⁸

Uma meta-análise de Devillier *et al.* concluiu que a eficácia da ITSL no tratamento da RA por sensibilização a pólen de gramíneas é superior à dos antihistamínicos de segunda geração e o montelucaste, não havendo grande diferença no que toca aos corticosteroides nasais.⁴⁸ Tão ou mais importante do que demonstrar que a ITSL é eficaz, contudo, é provar que é pelo menos tão eficaz quanto a clássica ITSC. Não obstante, os dados de que dispomos não são consensuais, pois algumas revisões apontam para que a eficácia seja similar,^{12,50} embora a maioria sugira que a eficácia da ITSC seja superior.^{7,8,12,32,38,67,68} A realização destes estudos com base em comparações indiretas muito provavelmente prejudica esta análise.^{7,32,68} Nos poucos estudos que fizeram de fato comparação direta entre ITSL e ITSC, a vantagem parece realmente recair sobre a última.³² Ainda assim, está bem documentado que a melhoria clínica com a ITSL, tal como sucede na ITSC, começa a dar-se no decurso do primeiro ano de terapêutica, ou seja já na época polínica seguinte à instituição da mesma.^{13,14,31,33} No entanto, um estudo de Aasbjerg *et al.* relatou melhoria clínica significativa com ITSC após 3 meses, o mesmo só se confirmando aos 15 meses para a ITSL, o que segundo os autores atesta a capacidade da ITSC em produzir respostas mais precoces e intensas do que a ITSL,⁷² como já se tinha averiguado anteriormente. Também de acordo com o verificado na ITSC, a eficácia do tratamento da ITSL na RA tem relação com dois fatores: a dose empregue, com melhores resultados em pacientes que recebem doses mais elevadas,^{9,81} e a severidade dos sintomas, tendo sido obtidos melhores resultados em doentes que tinham os sintomas mais graves,⁹ o que vai ao encontro das recomendações internacionais, que referem a maior utilidade clínica da IT em doentes com RA moderada-grave. No que concerne à prevenção de novas sensibilizações e da progressão para asma, os resultados assemelham-se aos da ITSC,⁵¹ embora com alguma vantagem para a via clássica.¹¹ Da mesma forma, os efeitos a longo prazo após a descontinuação

são também observados com a ITSL, o que sugere um papel de fundo na modificação da doença.^{14,41,50,51,55,83,84} Contudo, parece haver novamente uma maior vantagem da ITSC em relação à ITSL, já que os benefícios tendem a estender-se até aos 6 anos – ou até 12 anos, dependendo dos estudos –^{11,80} com a via subcutânea, enquanto os efeitos da ITSL só perduram até 2 anos, de acordo com a maioria da evidência atualmente disponível.^{13,52} No entanto, um estudo verificou que a ITSL a ácaros do pó doméstico foi eficaz por 7 anos quando o tratamento foi de 3 anos, e quando o tratamento durou 4-5 anos o efeito prolongou-se até aos 8.⁵¹ Por isso, já foi inclusivamente levantada a hipótese de o período mínimo de tratamento com ITSL passar a 4 anos.³⁸ Ainda assim, tendo em vista o significativamente melhor perfil de conveniência e de segurança da ITSL, aceita-se uma pequena redução na eficácia face à ITSC.^{7,32,55}

Uma revisão sistemática de Radulovic *et al.* avaliou a eficácia comparada entre a ITSL feita por administração de gotas ou com comprimidos, e concluiu que os últimos levaram vantagem em termos de redução da medicação de alívio, sem diferenças no que toca aos *scores* de sintomas; de qualquer modo, as diferenças não foram interpretadas como significativas, levando os autores a assumir uma igual eficácia.⁶⁵

Um estudo promovido por Stelmach *et al.*, pioneiro no entender dos seus autores, efetuou a comparação direta entre a eficácia da ITSL em regime pré-cosazonal e em regime contínuo em 60 crianças (idades compreendidas entre 6-18 anos) com RA de sensibilização apenas ao pólen.²⁹ Constatou-se que o regime pré-cosazonal é tão eficaz quanto o contínuo, o que levou os autores a concluir que será a dose de alergénio sazonal e não a cumulativa a responsável pela eficácia,²⁹ abrindo novas portas ao conceito da dose-eficácia no que respeita à imunoterapia. Noutro estudo realizado em pacientes de 18-60 anos tratados com comprimidos, pioneiro no entender dos autores no que respeita à comparação entre a eficácia dos regimes contínuo e pré-cosazonal em adultos com rinoconjuntivite severa a pólen de gramíneas, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos no que concerne

aos resultados do RQLQ e da escala visual analógica.⁸⁵ Não parece assim haver diferença na eficácia em doentes tratados com diferentes esquemas de indução, ou até mesmo com a ausência de esquema de indução.^{51,59}

- **Multissensibilização e a Eficácia da Imunoterapia Específica**

Idealmente, o tratamento da RA por IT seria mais eficaz se o doente fosse monossensibilizado, já que se tratava apenas essa sensibilização.³⁵ Todavia, os pacientes multissensibilizados merecem uma especial atenção, já que 51-81% dos doentes alérgicos encontram-se sensibilizados a mais do que um alérgeno.^{35,40,86} Existem dois aspetos a considerar neste tema – o tratamento de uma sensibilização em doentes multissensibilizados e o tratamento das múltiplas sensibilizações nesses doentes.^{35,66} Por um lado, quando se pretende comparar a eficácia do tratamento de uma sensibilização em pacientes mono ou multissensibilizados (neste caso, a sensibilização mais relevante em termos clínicos), observa-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos.^{20,31,66,86} Existem dados mais robustos para a ITSC do que para a ITSL, no entanto.^{16,32,41,86} Atualmente existe uma divergência de opinião sobre o fato de se dever tratar ou não as diversas sensibilidades, sendo que, curiosamente, se verifica que tende a ser prática nos Estados Unidos a de tratar todas as sensibilizações detetadas nos testes cutâneos (em média, são tratadas de uma só vez 8 sensibilizações),^{7,41,51,86} enquanto na Europa se preconiza apenas o tratamento daquelas (frequentemente apenas uma) que sejam clinicamente relevantes, segundo a visão de que um doente multissensibilizado não implica necessariamente que seja multialérgico.^{35,41,55,86} Ou seja, o fato de haver múltiplas sensibilizações não implica que o doente exiba sintomas importantes quando expostos a cada um desses alérgenos individualmente.^{80,86} Para além disso, se houver uma reação adversa ao tratamento, não é possível definir o alérgeno responsável pela

mesma, e as misturas apresentam problemas no que toca à diluição, compatibilidade dos produtos e uma maior degradação dos mesmos.³⁵ Dados obtidos de estudos que abordaram esta questão não permitem tirar uma conclusão evidente sobre se o tratamento das diversas sensibilizações em doentes multissensibilizados é tão eficaz quanto o tratamento de apenas uma;^{7,35} todavia, parece de fato haver benefício no tratamento das múltiplas sensibilizações, quer para ITSL quer para ITSC.^{11,20,35,55,61} Nesse sentido, é possível afirmar que a eficácia da IT não está dependente do perfil de sensibilização.^{35,41,64} Ainda assim, nestes doentes, torna-se importante definir claramente a multissensibilidade e a importância de cada um dos alérgenos para a clínica do doente. O CRD pode ajudar nestes casos, pois define com maior precisão o perfil de sensibilização, permitindo avaliar quais os agentes que são verdadeiramente responsáveis pela clínica³⁵ e que, por conseguinte, deverão ser tratados.

A Segurança da Imunoterapia Específica

A preocupação relativa aos efeitos secundários da IT é outra razão para muitos médicos e pacientes não considerarem iniciar um esquema de IT, especialmente no que concerne à ITSC,⁸ onde em muitos países, sobretudo europeus, é preterida em relação à ITSL por conta de uma menor tolerabilidade.⁶⁷ A maioria das reações são imediatas, ocorrendo nos primeiros 30 minutos após a administração,¹¹ sendo mediadas por IgE.⁴¹ Convencionou-se dividir os efeitos secundários em dois grandes grupos no que toca à extensão – locais e sistémicos. Os efeitos adversos estão relacionados com a ativação de mastócitos locais ou uma distribuição involuntária pela árvore vascular, com ativação de basófilos.¹⁶ É de salientar que se crê que a maioria dos efeitos adversos, tanto para a ITSC como para a ITSL, se deva a erros técnicos, seja por regimes inapropriados, administração de doses erradas de alergénio ou extratos de má qualidade.⁴¹

- **Os Riscos da Imunoterapia Subcutânea**

No caso da via subcutânea, as reações locais referem-se ao surgimento de eritema, prurido e/ou edema no local da injeção, e são causadas por mastócitos e respostas de fase tardia locais.⁸⁷ São bastante comuns, ocorrendo em 26-82% dos pacientes, o que corresponde a uma frequência entre 7 e 40 por cada 1000 injeções.⁸⁸ As sistémicas ocorrem fora do local da injeção e manifestam-se sob a forma de anafilaxia, adotando diversos graus de acordo com a sua severidade, podendo ser potencialmente mortais.^{24,32} As reações sistémicas, segundo a *World Allergy Organization* (WAO), correspondem a asma, urticária, angioedema, rinite e sintomas oculares.⁵⁴ Devem-se à entrada indevida de alergénio na circulação sanguínea aquando da injeção, desencadeando reações mediadas por mastócitos e basófilos na dependência de IgE.⁴¹ Importa realçar que a maioria das reações adversas com a ITSC são locais, ligeiras e

rapidamente reversíveis, mas reações sistêmicas, em regra mais severas e responsáveis por mortes de alguns pacientes, também ocorrem.^{32,50,67} Dentro das reações sistêmicas, temos então as reações de grau 1 (sintomas/sinais de um sistema orgânico, sendo este a pele, trato respiratório superior, conjuntiva ou outros – náusea, gosto metálico ou cefaleias); grau 2 (presença de sintomas/sinais de mais do que um sistema orgânico, asma com resposta a broncodilatador inalado, sintomas do trato gastrointestinal, ou dores uterinas); grau 3 (asma sem resposta a broncodilatador inalado ou edema da laringe, úvula ou língua acompanhado ou não de estridor); grau 4 (insuficiência respiratória ou hipotensão, com ou sem perda da consciência); e grau 5 (morte).⁶⁰ A classificação dá-se de acordo com a presença do sintoma pertencente à categoria de maior gravidade.⁶⁰ Estes efeitos secundários sistêmicos são observados em 0,05-3,7% dos doentes, perfazendo 3 em cada 1000 injeções.⁵⁵ Está reportada cerca de uma morte por cada 2,5 milhões de injeções administradas,^{12,51,55,63} um número que não pode ser menosprezado. Recentemente tem sido referida uma queda no número de mortes e de reações adversas sistêmicas, ocorrendo estas em uma a cada 25000 visitas médicas.³² Existem, contudo, importantes diferenças condicionadas pelos próprios esquemas de administração: os esquemas acelerados cursam com maior risco de induzir efeitos adversos sistêmicos, razão pela qual são pouco usados quer na Europa quer nos Estados Unidos, e apenas em contexto de doentes que se encontram admitidos em ambiente hospitalar.²⁰ Também o esquema *cluster* está associado a um aumento da frequência de reações sistêmicas face aos esquemas convencionais.⁶⁰ Este aumento do risco explica-se pela maior rapidez de incremento de dose no decurso dos esquemas acelerados.⁵⁸

Mas haverá alguma forma de conseguirmos prever o risco associado à ITSC? De fato, diversos estudos apontaram para que haja um efeito preditor do aparecimento de efeitos secundários sistêmicos a partir da ocorrência dos locais,⁷⁷ principalmente com a chamada grande reação local (pápula superior a 25 mm).⁸⁸ Todavia, outros estudos afirmam que o

aparecimento de reações locais não está diretamente associado ao risco de ter reações adversas sistêmicas, não havendo benefício no ajuste de dose como forma de prevenir efeitos adversos sistêmicos.⁸⁹ Da mesma forma, a ocorrência de uma reação adversa local não parece aumentar a probabilidade de ocorrer outra.⁸⁹ Não obstante, contrariamente às reações adversas prévias experienciadas pelo paciente, estão bem estabelecidos alguns fatores que condicionam um risco acrescido de indução de eventos adversos secundários sistêmicos. Exemplos são a asma (especialmente se severa ou mal controlada), doenças cardiovasculares, patologias que afetem os mastócitos, infecções agudas, febre, tensão pré-menstrual, idades mais precoces, *stress* emocional, exercício físico, tratamento concomitante com beta-bloqueantes ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, doentes com intensa reatividade ao alergénio nos testes cutâneos, exposição natural elevada durante a época polínica, administração de uma concentração superior de alergénio, uso de esquemas de indução (especialmente se iniciados no decurso de uma época polínica), e a má seleção de doentes.^{20,63} O mais estudado é a presença de asma, devendo a mesma encontrar-se estabilizada antes do início do tratamento.²⁰ Este é um fator de risco importante, pois diversos estudos sobre ITSC reportam que as mortes ocorreram quase exclusivamente em doentes que tinham asma.^{12,20} Como não existem dados sólidos que permitam prever que doentes irão ter reações adversas antes ainda de se iniciar a IT, a observação cuidada do doente durante e pelo menos 30 minutos após o procedimento é fundamental.²⁰ Os 30 minutos preconizados devem-se ao fato de a maioria das reações adversas serem imediatas e ocorrerem nesse período.^{11,12} Por exemplo, acredita-se que o aparecimento de sintomas oculares, estertutos, prurido, irrequietude, sensação de aumento da temperatura, eritema ou urticária possam ser indicadores precoces do surgimento de reações adversas após uma administração,²⁰ devendo o profissional de saúde estar atento a estes fatores.

Assim, as recomendações reforçam que a ITSC é segura desde que seja assegurada uma boa vigilância, indicando a necessidade de ser administrada por pessoal competente e treinado

no reconhecimento e tratamento de reações anafiláticas,^{11,12,20,38,58,65} num local que permita um célere acesso a adrenalina, antihistamínico e corticosteroide, β -agonista, soluções salinas/coloides, oxigénio, equipamento de monitorização da pressão arterial, saturação de O₂ e fluxo expiratório máximo, nebulizador, seringas com agulhas e cânulas intravenosas.²⁰ É de realçar que os doentes devem estar perfeitamente elucidados sobre as possíveis reações adversas sob ITSC antes de iniciar o tratamento.¹¹ Se estas recomendações forem seguidas, os benefícios potenciais da ITSC são muito superiores aos riscos.¹²

- **Vias Alternativas... Mais Seguras?**

Está muito bem demonstrada a segurança da ITSL, genericamente vista como tendo um perfil de reações adversas mais favorável que a ITSC.^{20,24,49,50,62,63} Está aprovada para o tratamento de RA em pacientes dos 5-65 anos^{20,41,63} e também já foi reportada como segura em crianças com menos de 5 anos de idade,⁵⁵ um aspeto considerável devido ao receio de se utilizar ITSC neste grupo, por conta dos seus efeitos adversos.^{8,58} As razões para a sua maior segurança foram anteriormente explicadas e prendem-se com as características imunológicas locais. Segundo a WAO, as reações adversas locais dizem respeito a sintomas e sinais da orofaringe, ouvidos e trato gastrointestinal.⁵⁴ Com o início do tratamento há uma elevada incidência destes eventos, principalmente na boca e faringe, mas geralmente tratam-se de reações de ligeira a moderada intensidade,^{5,13,20,31,49,58,61} habitualmente de duração não superior a duas semanas e que não impedem o doente de prosseguir o tratamento no domicílio.^{32,57} As reações adversas tendem a ser mais comuns no decorrer do primeiro ano em que se inicia a IT, declinando em severidade e frequência nos anos subsequentes.^{2,11,31,83} O efeito adverso local mais reportado é a presença de prurido oral, destacando-se também a presença de edema da mucosa oral, da língua ou lábios, irritação faríngea e de reações gastrointestinais (incluindo vómitos e diarreia, sobretudo em crianças).^{9,38,41,57} Estas reações locais foram classificadas de acordo com a

severidade em ligeiras (não preocupantes, sem necessidade de tratamento sintomático e sem descontinuação), moderadas (preocupantes ou com necessidade de terapêutica sintomática, mas sem descontinuação) e severas (como as moderadas, mas com descontinuação).⁹⁰ Estas reações locais estão relacionadas com a ativação IgE-dependente de mastócitos locais.⁴¹ Ainda assim, o perfil de segurança da ITSL é muito favorável em relação a ITSC,³² sobretudo porque é muito rara a ocorrência de reações sistémicas como a asma, rinite, urticária, angioedema ou hipotensão;^{9,65} na verdade, as reações sistémicas ocorrem em 0,056% das administrações,⁵¹ e são necessárias cerca de 100 milhões de administrações para ter um caso de anafilaxia induzida por ITSL.^{13,63} De fato, até ao final de 2012 só haviam ocorrido 11 casos de anafilaxia.⁴¹ Não admira, portanto, que diversos estudos, mesmo realizados com amostras significativas, neguem a ocorrência de reações adversas sistémicas com ITSL,^{5,38,61,65,82} não sendo conhecida nenhuma fatalidade nem situações em que tenha havido perigo iminente de vida.^{11,13,32} De acordo com a WAO, os efeitos adversos sistémicos são os mesmos que são observados para a ITSC, e o mesmo serve para outras vias de administração.⁵⁴ Como forma de reduzir a ocorrência de efeitos adversos, os doentes não devem começar o tratamento se tiverem soluções de continuidade na mucosa oral ou hemorragias, após extrações dentárias ou procedimentos gengivais,^{11,20} pelo maior risco de exposição do alergénio às células do sistema imunitário oral.⁴¹ Assim, estes aspetos devem ser aferidos nos doentes propostos para a ITSL. Como a maioria das reações ocorre no início do tratamento, incluindo em alguns casos anafilaxia com a primeira dose,⁵¹ é recomendado que esta seja administrada sob vigilância médica.^{11,13,41,55,57,63,65} Os doentes devem ser educados sobre as reações adversas e sobre a melhor forma de abordá-las, devendo ter na sua posse um dispositivo de administração de adrenalina.^{51,57} Uma revisão sistemática aponta que, do universo de reações adversas sistémicas na IT, 19% das ocorridas com a ITSC foram severas, contra apenas 2% na ITSL.⁸ Esta é a grande vantagem da ITSL em relação à forma convencional, sobretudo se tivermos em conta que a mortalidade diretamente imputada

à RA é virtualmente nula, e na medicina há o princípio do *primum non nocere*. Dentro dos diversos alergénios e regimes usados no tratamento da RA, importa destacar que não há grandes diferenças no que toca à segurança.^{54,62} Não parece haver uma relação dose-segurança na ITSL, pois a taxa de eventos adversos ocorre de forma semelhante independentemente da dose usada,^{9,54,65} contrariamente ao que se verifica na ITSC.^{9,65} Todavia, ao invés do que sucede com a ITSC, não foi possível determinar ainda de forma evidente qualquer fator de risco para o surgimento ulterior de efeitos adversos sistémicos;⁶⁵ não obstante, alguns dados indicam que um doente com reações sistémicas sob ITSC pode aparentar maior risco de desenvolver reações adversas sob ITSL.^{9,54,63} Outros fatores de risco já apontados são o recurso a esquemas de indução acelerados (embora, como vimos anteriormente, não pareçam aumentar o risco), a utilização de extratos não padronizados e a sobredosagem,^{54,63} bem como história de reações locais adversas a ITSL e ITSC, presença de lesões ou infeções orais, doenças cardiovasculares e tratamento com beta-bloqueantes.⁵⁴ Outro aspeto a tomar em consideração é o de existirem relatos de que, de entre os pacientes sob ITSL que tiveram uma reação anafilática, pode ter havido um efeito preponderante do tratamento com múltiplos alergénios,^{55,63} embora outros estudos tenham negado essa correlação.⁵⁴

No que concerne à ITIL, e tendo em conta que esta é uma via injetável, torna-se importante verificar o perfil de segurança sobretudo por comparação com a também injetável via convencional, ainda que as doses mais reduzidas que são administradas diretamente nos gânglios linfáticos possam contribuir para uma maior segurança da ITIL face à ITSC.¹⁹ No estudo de Hylander *et al.*, ainda que a amostra tenha sido reduzida, notou-se que os efeitos secundários locais foram reportados em 5 dos 7 pacientes que receberam ITSC, o mesmo ocorrendo em 2 dos 6 da ITIL.¹⁹ Também foi concluído que o desconforto associado à injeção não aumentou nos doentes tratados por ITIL em relação aos que receberam ITSC, o que se deve à ausência de inervação sensitiva dos gânglios linfáticos.¹⁹

Imunoterapia Específica: Que Custos?

Para se avaliar com propriedade o custo da IT, temos que atender a diversos fatores, como o custo da formulação a administrar, consultas hospitalares, urgências e internamentos, e a custos indiretos, como o absentismo profissional e a perda de produtividade laboral.^{20,52}

Diversos estudos concluem que a IT, desde que eficaz, pode ser uma solução barata quando comparada com o recurso durante décadas à terapêutica farmacológica preconizada na RA, e isso verifica-se tanto para a ITSC ou ITSL,^{9,16,20,91} em adultos e em crianças.⁹² Isto deve-se em grande parte aos efeitos benéficos após a descontinuação do tratamento, que não se veem com a farmacoterapia.¹⁶ Uma revisão de 5 artigos norte-americanos e 10 europeus verificou que a IT representava uma poupança de custos entre 88 a 5025 euros por paciente por ano.⁴ Os benefícios económicos de se optar pela IT começam a fazer-se sentir precocemente, aos 3 meses após o início do tratamento.⁹² Esta relação favorável de custo-efetividade é um aspeto que, *per se*, torna relevante o início da IT o mais precocemente possível, por assim se evitar o recurso sistemático à terapêutica farmacológica.⁹ Interessante é verificar que aparenta haver redução de custos quando os doentes são abordados por um imunoalergologista, o que poderá estar relacionado com maior precisão diagnóstica e tratamento mais adequado.³⁴ Um estudo da autoria de Kennedy *et al.* avaliou a relação custo-eficácia apresentada pela ITSC e pelos corticosteroides tópicos nasais (o fármaco atualmente mais usado na RA); para tal, desenvolveram um modelo económico que comparou as diferenças em termos de custos entre o recurso aos corticosteroides *ad eternum* e a ITSC administrada de acordo com as recomendações, por 3 a 5 anos.¹⁸ Tomaram em linha de conta variáveis como a idade, expectativa de vida, número de administrações e duração do tratamento com corticosteroides, custo dos corticosteroides (assumiram o preço mais baixo do mercado norte-americano, o da fluticasona em genérico), quantidade e custo do extrato alergénico usado na IT e duração total do tratamento, bem como as comparticipações de ambos os tratamentos nos Estados Unidos.¹⁸ Os

resultados permitiram formular um modelo de decisão clínica em que a conclusão mais importante a ser tirada é a de que, de um ponto de vista puramente farmacoeconómico, a ITSC terá uma relação custo-eficácia superior para a maioria dos doentes.¹⁸

Vários estudos que compararam as vias subcutânea e sublingual mostraram uma maior contenção de custos com a ITSL, sendo a principal razão apontada a redução dos gastos com a intervenção médica requerida com a ITSC,^{9,61,91} uma vez que a ITSL não necessita de visitas a unidades de saúde para as administrações.⁵⁰ Este aspeto da ITSL é verdade apesar de a mesma necessitar de doses superiores para ser eficaz, o que potencialmente faria com que seu custo fosse aumentado.¹⁶ O tratamento da RA com alergénios sazonais de forma descontínua representa um ganho em relação ao tratamento perene/contínuo, porque o último coloca maior entrave à adesão e aumenta os custos diretos e indiretos.⁶⁹ No Reino Unido, o tratamento por 3 anos com Grazax[®], uma formulação alergénica contendo extrato de *Phleum pratense*,^{13,85,89} custa cerca de 960 libras (cerca de 1.300€) por ano se for feita de forma continuada, enquanto o esquema pré-cosazonal (início do tratamento 3-4 meses antes da época polínica e por mais 3-4 meses durante a mesma) representa custos na ordem das 480-640 libras (aproximadamente entre 700 e 900€).⁸⁵ Um estudo alemão também apresenta contenção de custos com tratamento com Oralair[®], que contém extrato de 5 pólenes de gramíneas (*Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne* e *Anthoxanthum odoratum*),^{13,85,89} relativamente a Grazax[®] e à ITSC.³³ Um estudo de Ruggeri *et al.* promoveu uma avaliação farmacoeconómica entre a administração de comprimidos com um *cocktail* de 5 alergénios de gramíneas ou placebo, produzindo diversos cenários hipotéticos que reforçam a relação custo-eficácia nos pacientes submetidos a ITSL.⁹¹ Isso deveu-se sobretudo à diminuição do recurso a medicação sintomática, embora seja condição indispensável a adesão de pelo menos 75%.^{9,91} Foi também verificado que essa relação benéfica é tão mais evidente quão mais severos forem os sintomas

da RA,^{14,27,91} e que uma preparação contendo 5 alérgenos é mais benéfica do ponto de vista farmacoeconómico do que uma contendo 1 alérgeno.^{33,91}

O Papel Atual da Imunoterapia Específica na Rinite Alérgica

Apesar de tudo o que foi dito sobre o fato de a IT ser a única terapêutica modificadora da história natural da RA, a verdade é que se encontra relegada para segundo plano no tratamento.⁵⁷ Isto sucede devido ao seu custo, a duração prolongada do tratamento, má adesão e preocupação quanto à eficácia e segurança.⁸⁰ A eficácia da IT é maior em doentes que estão numa fase inicial da sua doença, pelo que seria importante que esta fosse a primeira terapêutica a ser prescrita,¹¹ o que teria ainda o benefício de se aproveitar as consequências extra-RA, principalmente nas crianças com a prevenção da progressão da asma, bem como em ganhos económicos, por assim se evitar os gastos com a terapêutica farmacológica prolongada. A IT está recomendada atualmente como uma segunda linha, apenas para pacientes que têm evidência, através de testes cutâneos e IgE específica, de sensibilização a um ou mais alérgenos, e que permanecem sintomáticos (particularmente com doença moderada-grave) apesar de estarem sob terapêutica farmacológica e de levarem a cabo medidas de evicção alérgica; também está recomendada quando os doentes recusam farmacoterapia de longo termo ou esta seja mal tolerada.^{2-4,14,18,50,51} Outras indicações possíveis são as situações em que se queira prevenir ou tratar a asma, uma vez que também está demonstrado que o tratamento da RA pode, em doentes que já têm asma, reduzir a ocorrência de idas às urgências e de internamentos.¹² A seleção dos doentes é um passo essencial para se conseguir um tratamento eficaz.^{20,34,50,80} Portanto, antes de começar a IT, o médico deve sempre obter uma história clínica cuidada, na procura de possíveis exposições alérgicas relevantes;²⁰ depois, é necessário haver evidência de que se está na presença de alérgeno clinicamente relevante, pelo que se deve proceder a uma confirmação da sensibilização, através de testes cutâneos ou da medição da IgE específica.^{13,20,40} Este é um passo muito importante, pois a imunoterapia é dita específica porque implica o tratamento do alérgeno para o qual o doente se encontra sensibilizado, e a falta de correspondência entre a etiologia e o tratamento prejudica naturalmente a sua eficácia.⁴³ O

tratamento tem a duração de pelo menos 3 anos,^{18,20} devendo ponderar-se a sua paragem em doentes que não obtenham qualquer melhoria num período de 2 anos.^{7,20} Apesar de a IT oferecer o que mais nenhuma outra terapêutica consegue na atualidade, a verdade é que, devido às suas indicações, ao fato de requerer visitas frequentes a serviços médicos (ITSC), tempos longos de tratamento e de se associar a efeitos adversos não negligenciáveis, apenas 5% dos pacientes alérgicos escolhem ser submetidos a IT.^{1,16} Na prática atual, a escolha do tratamento faz-se com base nas preferências do médico e do doente, adesão, necessidade de medicação sintomática, resposta a medidas de evicção e efeitos adversos da medicação.^{8,11,20,50} O doente necessita de estar bem informado sobre a eficácia e segurança do tratamento e aceitar levá-lo a cabo até à sua conclusão.^{8,11,20} Deve ser obtido o consentimento informado por parte do doente ou de um dos pais ou tutores, no caso de ser uma criança.²⁰ Um estudo de Anolik *et al.* concluiu que 78% dos pacientes, quando dada a hipótese de escolha, prefere ITSC em relação à ITSL, com exceção das crianças, onde a ITSL foi preferida em 58,5% doentes, sendo que foram identificados alguns fatores associados a uma maior preferência para ITSL, como idades mais jovens, sexo masculino e a presença de comorbidades.⁴

A IT possui algumas contraindicações. Não deve ser iniciada em doentes com asma mal controlada (VEMS inferior a 70% do normal), que estejam a receber beta-bloqueantes e na gravidez,²⁰ nem em pacientes incapazes de comunicar, com historial de má adesão à terapêutica, autoimunidade ou imunodeficiência severas, doença maligna ativa, doença cardiovascular severa, ou mau estado geral.^{11,20} A asma já foi anteriormente referida como importante fator de risco para o surgimento de reações adversas sistémicas, e é obrigatório que o tratamento não seja iniciado antes de se descartar a sua presença, e a existir, a asma deve estar bem controlada à data do começo da IT,^{12,20} com recurso a corticosteroides.²⁰

Para além de a IT ser prescrita a um número reduzido dos pacientes, outro problema atual passa pela taxa de descontinuação precoce por parte dos doentes, que provoca um

incremento nos custos e uma diminuição global da eficácia da IT.^{25,56} Na verdade, é exigido da parte do doente um compromisso com o tratamento que perdure por um mínimo de 3 anos, e não raras vezes por 4 ou 5.^{4,25} Pensa-se que as principais razões para a descontinuação do tratamento se prendam com as reações adversas, ineficácia e duração prolongada.^{11,54} Apesar das diferenças existentes entre a ITSL e a ITSC, ambas têm taxas de adesão baixas.¹⁶ Diversos estudos apontam no sentido de que as taxas de persistência são de 40-70% para a ITSC e 74-88% para a ITSL.⁴ Todavia, um estudo de Kiel *et al.* avaliou a adesão dos pacientes sob ITSC e ITSL, e concluiu que apenas 13,8% dos doentes cumpriram um mínimo de tratamento de 3 anos, correspondente a 23% dos doentes sob ITSC e 7% dos que faziam ITSL.^{56,57} Este estudo acaba por contrariar a ideia de que seria benéfico em termos de adesão o doente não ter de se deslocar a uma unidade de saúde para realizar o tratamento.^{7,93} De fato, Kiel *et al.* postularam que a taxa de abandono com ITSL se deve a efeitos secundários adversos orais, menor noção de eficácia ou o fato de ser o próprio doente a administrar o tratamento.⁵⁶ Ainda assim, estes valores são melhores dos que observados com a terapêutica médica, que se situam nos 5-10% ao fim de 1 ano.²⁵ Uma outra questão que importa colocar é: “O que motiva então os doentes a fazer IT?”. Um estudo de Baiardini *et al.* recolheu opiniões de diversos pacientes e chegou à conclusão de que 45,7% iniciam pelo potencial de alterar o rumo natural da doença, 28,2% por não terem de recorrer tanto à terapêutica farmacológica, e 19,3% por não estarem satisfeitos com a mesma.⁹⁴ É interessante ainda verificar que são os pacientes mais jovens e com manifestações mais graves que têm maiores taxas de adesão.²⁵

Incertezas e Perspetivas Futuras

Decorrido um século desde os trabalhos que nos trouxeram a IT, permanecem muitas incertezas relativas ao regime ideal de administração de um extrato alergénico,¹⁴ especificamente no que concerne à dose e frequência ótimas a usar, o *timing* mais apropriado para o seu início e a duração global do tratamento.⁷ Estes são alguns fatores que impedem que a IT seja hoje realizada como método de primeira linha nos doentes com RA.¹¹ O regime ideal será aquele que privilegie acima de tudo a segurança, seguido da eficácia, conveniência, custo e benefícios a longo termo.⁹⁵ Assim, é importante tornar este tratamento mais apelativo, repensando os esquemas atualmente empregues e redesenhando-os de forma a nos aproximarmos cada vez mais do regime ideal,^{16,20} ainda que este possa nunca ser alcançado.

No que toca à ITSC, a questão da sua eficácia não deve ser entendida como fechada, uma vez que não existem muitas comparações diretas entre a ITSC e o recurso a terapêutica médica.²⁰ Quanto ao tipo de alergénio, é de referir que são necessárias meta-análises e revisões sistemáticas que afirmam a eficácia da ITSC para alergénios perenes, pois para os sazonais a evidência já é bastante robusta.²⁰ Um dos esquemas mais promissores para a prática clínica futura por essa via, por permitir atingir mais precocemente a dose de manutenção sem aumentar significativamente a taxa de efeitos adversos, é o *cluster*; para que seja mais empregue na prática, um estudo apontou como importante uniformizar os protocolos *cluster*, com vista a permitir melhores comparações entre os diferentes esquemas e uma uniformização de *scores* sintomáticos.¹ Também é de salientar que o número de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do esquema *cluster* em crianças é pobre.¹

Em relação à ITSL, ainda está por apurar a sua real eficácia quando comparada com a ITSC, algo que não se encontra ainda plenamente estabelecido, pela relativa falta de estudos randomizados e controlados que comparem de forma direta e com doses bem definidas a IT

administrada por aquelas vias.^{8,20,23,32,51,55,67,68} Esse aspeto é ainda mais evidente na idade pediátrica.⁶⁸ Na verdade, os dados de que dispomos são obtidos a partir de comparações indiretas ou de comparações diretas de estudos mal desenhados.³⁸ Outro dos aspetos mais debatidos continua também a ser o da procura do regime de manutenção de ITSL mais apropriado para a sua administração, sendo apontada uma maior necessidade de estudar os regimes descontínuos e contínuo, para aferir os reais ganhos em termos de eficácia, segurança, custos e adesão dos primeiros face ao contínuo.²⁹ No que toca aos esquemas de indução, têm sido propostos também diversos esquemas acelerados, cuja aplicabilidade requer a realização de mais estudos.⁵⁸ Outra das questões que hoje se coloca prende-se com o fato de a eficácia da ITSL, tão bem demonstrada no tratamento de doentes com RA sensibilizados a gramíneas, poder ser estendida a outros alérgénios.¹⁴ Por exemplo, na ITSL contra ácaros do pó doméstico, é evidente essa paucidade de estudos,³⁸ estudos esses que deviam ser mais rigorosos, ter amostras de maiores dimensões, recorrer a testes de provocação para avaliar a severidade da doença antes do tratamento, usar doses padronizadas, ter durações de tratamento semelhantes, utilizar métodos mais objetivos de avaliar a eficácia e avaliar mais a fundo o modo como a exposição natural ao alérgénio afeta o tratamento.⁷⁶ Perante evidência de que o regime pré-cosazonal da ITSL para o tratamento da RA a pólen é tão eficaz quanto o contínuo, os autores postulam que é a dose de alérgénio sazonal e não a cumulativa a responsável pela eficácia,²⁹ pelo que o entendimento da eficácia como dose-dependente pode ainda não se encontrar encerrado.

A procura do regime ideal não implica forçosamente que o mesmo seja mais facilmente alcançável através das duas vias mais estudadas, a subcutânea e a sublingual. Com efeito, torna-se importante avaliar outras vias de administração, que possam, com resultados consolidados, assumir um papel preponderante no futuro. As vias de administração devem corresponder a locais onde haja uma grande concentração de células dendríticas e uma baixa concentração de

mastócitos e vasos sanguíneos,¹⁶ por forma a aumentar a eficácia sem comprometer a segurança. Para já, as vias recentemente mais estudadas, mas ainda sem resultados inequívocos, são a intralinfática, a epicutânea e a intradérmica;¹⁶ contudo, tendo em conta que a investigação de vias alternativas já fez surgir e cair algumas hipóteses, é de esperar que novos desenvolvimentos surjam nesta área.

Outras abordagens que visam aumentar a eficácia e a segurança da IT passam pela quantificação mais precisa e padronizada do alergénio contido numa preparação,⁶⁸ bem como de novas formulações alergénicas, designadamente e para citar alguns exemplos, os alergóides altamente purificados, a imunoterapia com péptidos tendo como alvo linfócitos T específicos para dado alergénio, alergénios recombinantes, derivados recombinantes hipoalergénicos, alergénios com adjuvantes (substâncias inativas *per se*, mas capazes de aumentar a imunogenicidade de alergénios, como o CpG), vacinação com ADN e a imunização genética, entre outros.^{16,96} O tratamento com omalizumab é outra das abordagens. Este é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que se liga a essa Ig e diminui os seus níveis circulantes, reduzindo ainda a expressão do seu recetor FcεRI; dessa forma, impede que a IgE se ligue a mastócitos, macrófagos, basófilos, linfócitos B, entre outros, diminuindo deste modo a libertação de substâncias que medeiam as reações alérgicas.^{12,96} Apesar de ser visto com bons olhos o tratamento com uma preparação contendo alergénio e omalizumab, não é ainda conhecido se isso se refletirá em ganhos reais em termos de eficácia e segurança.^{12,96} É uma terapêutica cara, pelo que pode ser benéfico reservá-lo para doentes que tenham asma concomitante ou no tratamento de casos resistentes de RA.¹²

Outro ponto que ainda não se encontra plenamente assente é o da eficácia e indicação do tratamento em pacientes multissensibilizados, que representam um número importante dos doentes alérgicos.^{20,35,61,86} A grande maioria dos estudos que incidiram neste tópico são baseados em comparações indiretas de ensaios clínicos heterogéneos, que não permitem

extrapolar dados muito significativos.³⁵ O tratamento de apenas uma sensibilização demonstrou ser igualmente eficaz em mono e em multissensibilizados,^{20,31,35,86} mas mais estudos são necessários sobre este tema,^{23,35,86} principalmente para a ITSL.^{23,51,86} Parecendo haver benefício de tratar múltiplas sensibilidades em doentes multissensibilizados,^{11,20,35,55,61} esse aspeto ainda não se encontra muito bem elucidado à data, pelo que importa realizar mais estudos com base em comparações diretas sobre o tema,^{7,20,35,38,61} de preferência que incidam sobre diferentes alérgenos, de modo a que se determinem as doses mais eficazes a administrar em diferentes perfis de sensibilização.²⁰

O objetivo de se conseguir uma IT mais eficaz pode não passar necessariamente por uma reformulação nos esquemas atuais, mas sim por procurar os doentes que vão responder melhor ao tratamento.⁴⁴ A resposta depende de uma boa seleção dos doentes, escolha de um extrato alérgico adequado, do tipo de alérgico causal, da duração e severidade dos sintomas e da adesão.⁴⁴ Diversos estudos apontam para que haja uma necessidade de se identificar fatores que se relacionem com uma resposta melhor à IT.^{44,80} Não é ainda do nosso conhecimento nenhum método pelo qual se possa descortinar de forma precoce no decorrer do tratamento, ou até antes do seu início, quais os doentes que vão obter sucesso ou não com a IT.^{11,20,44,74,97} Isto assume especial importância se se considerar que a IT é um tratamento dispendioso e duradouro, a que alguns doentes não irão responder.⁴⁴ Uma possibilidade para se alcançar este objetivo passa por analisar os níveis de IgE específica,^{11,44} tratando-se apenas os alérgenos major que sensibilizam o doente.¹¹ Na verdade, tem sido proposto em alguns estudos um valor de *cut-off* de IgE específica de 10 kU/L; isto é, aqueles que apresentam valores de IgE específica superiores terão uma probabilidade significativamente maior de responder à IT⁴⁴, e deverão ser tratados. São precisos mais estudos que aperfeiçoem este método, tornando-o aplicável na prática.⁴⁴ No futuro, métodos não-invasivos de seguimento das respostas dos linfócitos T no sangue e de deteção de alterações nos órgãos-alvo, o recurso a marcadores genéticos, ou até

monitorização sanguínea dos anticorpos ou citocinas envolvidos nas respostas à terapêutica, podem começar a ganhar o seu lugar na prática.²⁰

Os efeitos a longo prazo após a descontinuação da IT podem não ocorrer em todos os doentes, mesmo naqueles que obtiveram melhoria significativa durante o tratamento.¹⁶ Até à data, não foi possível separar, dentro dos doentes que toleraram o tratamento e nos quais a IT demonstrou ser eficaz, quais irão recidivar e quais vão permanecer em remissão, seja através de exames complementares específicos ou de marcadores clínicos.⁷⁷ O seu desenvolvimento permitiria que o clínico tivesse uma melhor ideia de quando descontinuar a terapêutica, tendo em conta não só esses resultados, mas também outras ferramentas usadas atualmente nessa decisão, como a severidade da doença e a conveniência e eficácia do tratamento;⁷⁷ ou seja, permitiria uma melhor avaliação do risco-benefício entre continuar ou não o tratamento após o período mínimo de 3 anos que se encontra nas recomendações internacionais. Também não é ainda evidente que a eficácia a longo prazo dependa da duração do tratamento, não existindo *guidelines* que recomendem uma duração ótima do mesmo.¹⁶ No que toca às duas vias de administração atualmente mais usadas, também está por apurar se a eficácia da ITSL a longo termo é ou não comparável à da ITSC.¹⁶ Conclui-se que são necessários mais estudos que possam atestar a ocorrência de efeitos a longo prazo com a IT, para qualquer das modalidades de administração, diferentes alergénios e calendários, especialmente os descontínuos.²⁰

A avaliação da eficácia clínica da IT deve ser feita de uma forma padronizada e homogénea entre os diversos estudos que pretendem avaliá-la, mas não existe de momento nenhum instrumento universalmente aceite para cumprir esta finalidade.^{21,28,68} Existem, assim, diversos aspetos a melhorar nas ferramentas atualmente usadas nessa avaliação. Os *scores* sintomáticos deverão utilizar uma terminologia mais homogénea e ser usados em conjunto com os *scores* de medicação antialérgica.²⁸ Os últimos, por seu turno, também apresentam falhas, já que não existe à data um *score* homogéneo no que respeita ao fármaco a usar, indicações e

pontuação para cada tipo de fármaco, nem tem em conta que os pacientes podem responder de forma diferente aos agentes.²⁸ Desde 2014 que está recomendado como *endpoint* primário a ser utilizado nos ensaios clínicos futuros da RA um *score* combinado que atribua igual importância quer aos sintomas quer à necessidade de medicação antialérgica,^{28,39} deixando-nos na expectativa sobre os resultados que vierem a ser obtidos por este meio, que poderão elevar o conhecimento atual sobre a IT a outro nível. Os HRQL são também considerados integrantes fundamentais de qualquer ensaio clínico que seja realizado sobre a IT; no entanto, é necessário que se proceda a uma avaliação exaustiva dos questionários que estão ao nosso dispor na atualidade e à validação de novos questionários,^{21,28} para que os mesmos possam ser aplicados de uma forma generalizada nos ensaios.²¹ Quanto à escala visual analógica e aos questionários da avaliação global da satisfação do doente, o artigo da EAACI menciona a vantagem de estes passarem a ser usados como *endpoints* secundários e com o recurso a novas tecnologias e dispositivos portáteis.²⁸ Também a dicotomia dias bons/dias maus pode ser utilizada como *endpoint* secundário; porém, é necessário que se estabeleçam definitivamente aqueles conceitos para que haja maior exatidão no seu uso.²⁸ No que toca aos testes de provocação, podendo de fato reproduzir a clínica de que os doentes padecem, a verdade é que não são, à data, tidos como bons substitutos da exposição natural a um alérgeno, daí a necessidade de outros estudos que afirmem melhor o papel deste tipo de ferramenta na avaliação da eficácia clínica da IT.²⁸ Assim, a literatura atual aponta no sentido de que uma avaliação melhorada da eficácia clínica da IT necessitará da definição de um *endpoint* primário que se constitua como um método validado e universalmente aceite que combine os *scores* sintomático e farmacológico,^{21,28,52} bem como uma melhor noção e padronização dos *endpoints* secundários a utilizar.^{21,28}

Os mecanismos imunológicos responsáveis por conferir eficácia à IT encontram-se apenas parcialmente conhecidos. Existem outros mecanismos e novas citocinas sob investigação como podendo contribuir para a eficácia, como sejam as células B reguladoras ou

citocinas como IL-35,⁹⁸ ou o BAFF.⁴⁷ Uma vez que ainda não foi encontrada uma correlação óbvia com a melhoria clínica (não existe ainda nenhum biomarcador), essa é uma área que deve ser objeto de intenso estudo no futuro.^{41,73,75} Também se desconhece o modo como os diversos mecanismos postulados se relacionam entre si; por exemplo, é apontada por alguns autores a necessidade de se avaliar o modo como se dá a conexão entre a subida de IL-10 e a produção de IgG4.⁴² O mesmo pode ser dito no que toca à paucidade de estudos que promovem uma comparação direta entre as respostas imunes à IT realizada em pacientes mono ou multissensibilizados.⁶⁶ É tido como muito importante que haja estudos que avaliem não só os mecanismos mas sobretudo o *timing* em que ocorrem, para que seja possível correlacioná-los temporalmente com o aparecimento de boas respostas clínicas.⁴² Também é referida a necessidade de se estudar de forma mais aprofundada as diferenças em termos de resposta imunológica condicionada pela existência de diferentes vias de administração.^{38,72} O conhecimento dos mecanismos imunológicos em detalhe permitiria, através da definição de um biomarcador e da duração ótima de administração, talhar o tratamento individualmente, de acordo com as necessidades do doente.⁷³

Os dados relativos ao aparecimento de reações adversas e a um possível papel preditor de reações sistémicas a partir do surgimento de efeitos adversos locais são importantes de um ponto de vista preventivo. Todavia, existem dados contraditórios sobre essa relação, pelo que não é possível prever com exatidão quais os doentes que irão desenvolver eventos adversos. É de extrema importância que se procure caracterizar melhor alguns fatores de risco para reações anafiláticas,^{59,63} o que ajudaria o médico a ser mais exaustivo na pesquisa dos fatores de risco antes do início do tratamento.⁶³ Neste momento, isto é prejudicado pelo fato de se usarem extratos não padronizados (o que impossibilita melhores comparações entre os produtos disponíveis),^{54,63} ou métodos não padronizados de reportar reações adversas.^{38,54,63} O desenvolvimento de *scores* de risco ou outros testes, tendo por base alguns fatores de risco

identificados, traria uma maior segurança à IT.⁸⁹ Uma forma de aumentar a segurança da ITSC pode ser por tratar antecipadamente os doentes com antihistamínicos, montelucaste ou até imunomoduladores, como anticorpos anti-IgE (omalizumab), mas a sua aplicabilidade também ainda não se encontra totalmente estabelecida.²⁰ No que toca à ITSL, a literatura aponta a necessidade de se avaliar de forma mais extensa o papel da presença de lesões da mucosa oral, como úlceras, gengivites ou periodontites, na ocorrência de reações adversas locais.⁶³ De um modo geral, é necessário avaliar a segurança das várias modalidades da IT em estudos multicêntricos e aplicando a classificação padronizada das reações adversas.⁹⁹

Quanto aos custos comparados entre as diversas modalidades de IT e destas com outras formas de tratamento, como a terapêutica médica, é de realçar a importância de se efetuarem estudos de maior dimensão sobre o assunto.²⁰ O objetivo é que se possa conhecer, para cada paciente e *a priori*, quais os gastos que se preveem com cada tipo de tratamento, de modo a que o paciente esteja na posse de informação o mais completa possível antes de iniciar o tratamento.

Um dos grandes problemas das doenças crónicas na atualidade é o fato de haver uma significativa taxa de não adesão ao tratamento,^{11,56,93,94} seja por razões relacionadas com o paciente, a doença, o tratamento ou mesmo com a política económica do local onde o doente está inserido.^{93,99} A IT não escapa a este paradigma, o que limita os seus ganhos. Não existem ainda dados sólidos sobre a adesão dos pacientes à IT.²⁵ Seria muito importante que houvesse mais estudos, englobando diferentes países e realidades económicas, que aferissem as opiniões dos pacientes sobre a IT e sobre as razões que os levam a descontinuar o tratamento.^{56,94} Foi proposta a adoção de uma lista de verificação que contenha tudo o que os doentes necessitam de saber sobre a IT, para que seja minimizado o desconhecimento relativamente à mesma,⁹⁴ causador de convicções erróneas e expetativas desfasadas da realidade.

A IT parece ser de fato um campo muito promissor, e novas indicações para o tratamento com alergénios encontram-se atualmente a ser investigadas, nomeadamente a hipersensibilidade a alergénios alimentares, látex e dermatite atópica.^{16,17} Mesmo dentro da própria RA, poderá haver interesse na alteração das indicações de tratamento, uma vez que a IT tem mais eficácia quando iniciada pouco tempo após o início dos sintomas, e o que se verifica atualmente é que a IT é uma alternativa à farmacoterapia.

Conclusão

A RA é uma doença inflamatória mediada por IgE bastante prevalente, caracterizada pelo surgimento de sintomas nasais após exposição a aeroalergénios, sintomas que detêm um impacto significativo na vida dos doentes, *per se* e por frequentemente se associarem a outras comorbilidades, das quais se destaca a asma. O diagnóstico é sugerido por dados clínicos e confirmado pela evidência de sensibilização, através de testes cutâneos e sanguíneos. O tratamento tem três componentes, a evicção alérgica (de difícil execução), a terapêutica farmacológica (assente no recurso a antihistamínicos orais de segunda geração e a corticosteroides tópicos nasais), e a IT (única terapêutica capaz de modificar a história natural da RA, com efeitos a longo prazo se administrada por um período entre 3 a 5 anos), em que a grande maioria dos doentes realiza medidas de evicção alérgica e terapêutica farmacológica, com uma pequena fração a ser submetida a IT.

A IT foi introduzida em 1911 sob a forma de ITSC, e assim permaneceu durante décadas como a única forma de administração. Tendo em conta a inconveniência e noção de risco acrescido com a ITSC, foi em 1986 iniciada a ITSL, que hoje conhece grande aceitação em diversos países, onde já é prescrita em maior percentagem que a ITSC. Para além destas duas vias, que contam com produtos aprovados para o tratamento da RA e com diversos esquemas de administração possíveis, outras vias já foram ou estão a ser estudadas, como a oral, intradérmica, epicutânea, intralinfática ou intranasal.

A IT interfere com os mecanismos fisiopatológicos da RA, ao mesmo tempo que previne o aparecimento de outras sensibilizações e o desenvolvimento de asma nos doentes com RA. Os efeitos imunológicos não são ainda conhecidos em pormenor, mas sabe-se que há indução de células Treg, equilíbrio dos padrões de resposta a alérgenos T_H2/T_H1 , produção de anticorpos IgG específicos que interferem com a função da IgE, e ainda redução dos níveis da

última a longo prazo. Destes mecanismos, não se conhece se algum terá uma correlação com a resposta ao tratamento.

A eficácia da IT está hoje muito bem demonstrada. Existem diversas ferramentas que permitem avaliar a eficácia do tratamento, que estão não só ao dispor do clínico mas permitem também a realização de estudos mais homogêneos e a partir dos quais se podem obter dados mais sólidos sobre a eficácia comparativa entre diferentes formas de tratamento. Na verdade, verifica-se que a IT é pelo menos tão eficaz no controlo dos sintomas a curto prazo quanto a farmacoterapia, com a vantagem de possuir benefícios a longo termo. Isto é verdade principalmente para a ITSC, já que para esta há um conhecimento mais preciso das doses e esquemas mais apropriados para o tratamento de diversos alérgenos, ao passo que com a ITSL esses dados só se encontram atualmente estabelecidos para a alergia a pólen de gramíneas; assim, no que toca a essa sensibilização, a eficácia da ITSL em alguns estudos é descrita como comparável à da ITSC, embora a maioria dos resultados avaliados neste trabalho favoreça a ITSC. A ITSC também parece elicitar respostas mais precoces e intensas, e os benefícios a longo prazo estão igualmente melhor descritos para a ITSC. O tratamento de indivíduos multissensibilizados, que correspondem à maioria dos doentes com RA, coloca diversas questões na abordagem, mas há evidência de que estes beneficiam não só do tratamento da sensibilização mais relevante do ponto de vista clínico, mas também do tratamento das suas diversas sensibilizações – mais uma vez, aqui a evidência é mais sólida para ITSC.

A perceção do risco associado à ITSC foi sem dúvida um dos fatores impulsionadores da pesquisa de novas formas de administração da IT. Os efeitos secundários são de fato frequentes tanto na ITSL como na ITSC, mas são sobretudo locais e não impedem que os doentes prossigam com o tratamento; já os sistémicos podem constituir uma ameaça à vida, e são muito mais frequentes com a ITSC, estando reportadas diversas mortes com esta. Isto não acontece com a ITSL, o que sem dúvida constitui uma vantagem da última e serve para

compensar a sua inferior eficácia face à ITSC. No entanto, é de realçar que as recomendações internacionais referem que a ITSC é segura, desde que seguidas as devidas precauções, já aprofundadas anteriormente. Com a ITSL também há certas regras a cumprir, mas esta é de fato uma via mais segura, que se explica pelas características imunológicas locais, o que permite que o tratamento possa ser feito no domicílio após uma primeira toma supervisionada pelo médico. O conhecimento de alguns fatores que podem aumentar o risco do aparecimento dos efeitos adversos, sobretudo sistémicos, é de uma importância marcada para a adoção de uma prática clínica mais segura da IT, mas com a exceção da asma mal controlada, não se encontra bem estabelecido de forma inequívoca nenhum fator preditor do surgimento deste tipo de reação adversa.

Questões financeiras são muitas vezes invocadas como razão para os pacientes preferirem não receber IT. Os custos da IT englobam o custo da formulação *per se*, consultas hospitalares, urgências e internamentos decorrentes da sua administração, absentismo e perda de produtividade laboral. A evidência levantada neste trabalho indica que a IT, se eficaz, leva a uma maior contenção de custos para a maioria dos pacientes, principalmente em jovens e naqueles que necessitem de recorrer a terapêutica farmacológica com maior regularidade por forma a manter os sintomas controlados. Entre as duas formas de IT mais usadas, verifica-se que a ITSL permite um menor gasto de recursos, já que apesar de necessitar de doses superiores, os pacientes realizam o tratamento no domicílio.

A IT está recomendada como uma segunda linha no tratamento da RA, para doentes que têm evidência de sensibilização a pelo menos um alérgico e que se mantêm com sintomas apesar de aderirem à terapêutica farmacológica e medidas de evicção alérgica, ou ainda quando recusem a medicação a longo termo ou esta seja mal tolerada. Os custos associados, duração do tratamento, má adesão e percepções erróneas no que toca à eficácia e segurança, fazem com que a IT assumam um lugar de menor destaque em relação às outras formas de

tratamento da RA, com apenas 5% dos doentes a preferir ser submetidos a IT. Dentro dos que a escolhem, a maioria prefere ITSC, ao passo que as crianças tendem a escolher a ITSL. Outro problema é o da taxa de descontinuação elevada dos doentes que efetuam IT, seja pelas reações adversas, ineficácia ou duração do tratamento, sendo que esta má adesão é mais acentuada com os doentes a receber ITSL.

Esta revisão permitiu encontrar diversos fatores que de acordo com a literatura mais atual podem ser responsáveis por fazer com que a IT não seja de uso mais disseminado e de primeira linha na RA. A eficácia da IT não se encontra ainda bem determinada para alguns alérgicos, evidenciando a necessidade de mais estudos que demonstrem eficácia superior em relação à medicação e que comparem de forma direta a ITSL e a ITSC; da mesma forma, não se conhece qual o esquema de indução mais eficaz e/ou seguro e, no caso da ITSL, os benefícios a longo termo poderão requerer esquemas de manutenção mais longos. É salientada a pertinência de se continuar a estudar outras vias ou formulações de administração da IT, cuja eficácia, segurança, custos e conveniência sejam pelo menos equiparados aos das que hoje são mais utilizadas. Merecedora de destaque é a eficácia do tratamento de doentes multissensibilizados, cuja evidência é inferior ao tratamento de doentes que só manifestam uma sensibilização relevante, principalmente para a ITSL, recomendando-se que este ponto seja mais estudado no futuro. Outra estratégia para aumentar a eficácia poderá passar por selecionar melhor os doentes a ser submetidos a IT e identificar de forma mais precoce os que irão ter benefícios com o tratamento, quer a curto quer a longo prazo, para que não se gastem importantes recursos com doentes que não irão ter benefício com um tratamento que é longo e dispendioso. Os estudos realizados sobre a eficácia devem utilizar ferramentas padronizadas e homogêneas, apontando a literatura no sentido da importância de se encontrar um método universal e que permita comparações entre dados obtidos de diferentes estudos. É exaltada ainda a importância de se conhecer mais em detalhe os mecanismos imunológicos que conferem à IT

a sua eficácia, procurando correlacioná-los entre si e, sobretudo, com a melhoria clínica. No que toca à segurança, importa notar que apesar de esta ser uma terapêutica segura se forem seguidas as recomendações internacionais, diversas fontes referem como ponto fulcral neste âmbito o de se estudar fatores que possam predizer o aparecimento de efeitos adversos sistémicos, uma vez que estes podem efetivamente colocar uma ameaça à vida, inaceitável no tratamento de uma doença que não é responsável direta por mortes. À semelhança do que acontece com a eficácia, também para a segurança deve procurar realizar-se estudos com métodos padronizados e que permitam avaliar e comparar reações adversas ocorridas entre diferentes modalidades da IT. A procura de uma IT mais apelativa em termos científicos não se pode dissociar daquilo que são as preocupações do doente; na verdade, diversas fontes revelam a necessidade de se perceber melhor o que leva os doentes a aderirem à terapêutica e, não menos importante, o que os leva a abandoná-la, para que se possa alcançar um tratamento feito à medida do doente.

Em conclusão, importa referir que a IT é uma ferramenta terapêutica com mais de um século de investigação e com aplicações variadas, sendo a RA o paradigma da sua eficácia. Contudo, muito mais há a descobrir sobre a IT, o que explica o porquê de ainda ser pouco utilizada na prática clínica. O fato de modificar a história natural da RA, oferecendo o que nenhuma terapêutica consegue atualmente, confere-lhe um potencial ilimitado, a pedir para ser explorado.

Lista de Acrónimos

APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
ARCT	<i>Allergic Rhinitis Control Test</i>
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
BAFF	<i>B-cell-activating factor</i>
CARAT	<i>Control of Allergic Rhinitis and Asthma</i>
CRD	<i>Component-resolved diagnosis</i>
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
ESPIA	<i>Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IT	Imunoterapia Específica
ITIL	Imunoterapia Específica Intralinfática
ITSC	Imunoterapia Específica Subcutânea
ITSL	Imunoterapia Específica Sublingual
PBI	<i>Patient Benefit Index</i>
RA	Rinite Alérgica
RAPP	<i>RhinAsthma Patient Perspective</i>
RCAT	<i>Rhinitis Control Assessment Test</i>
RQLQ	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>
VEMS	Volume Expiratório Máximo no primeiro Segundo
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Todo-Bom e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, na qualidade de orientadora e coorientadora, respetivamente, agradeço a oportunidade de me permitirem desenvolver um tema que muito aprecio, procurando sempre articular os meus objetivos e visões com o conhecimento científico que ambas detêm. Pela incansável ajuda, correções pertinentes e por me orientarem no caminho mais correto, a ambas deixo o meu profundo agradecimento.

Aos meus pais e irmã, namorada e amigos mais próximos, agradeço as horas de paciência, capacidade de compreensão, carinho e o apoio constante que recebi, e todas as palavras de incentivo que de vós ouvi, não só na realização deste trabalho mas também durante todo o curso que me encontro a concluir.

Referências Bibliográficas

1. Feng S, Xu Y, Ma R, Sun Y, Luo X, Li H. Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. United States 2014:e86529.
2. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. United States: Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc; 2011:559-66.
3. Silva D, Delgado L, Moreira A. Rinite do atleta: do diagnóstico ao tratamento em 6 questões! *Revista de Medicina Desportiva informa* 2012:5.
4. Anolik R, Schwartz AM, Sajjan S, Allen-Ramey F. Patient initiation and persistence with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:101-7.
5. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608-14.e6.
6. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy*. Denmark 2007:1038-43.
7. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
8. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.
9. Incorvaia C, Di Rienzo A, Celani C, Makri E, Frati F. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:172-6.

10. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
11. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy- indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:148-58.
12. Leung AK, Hon KL. Seasonal allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2013;7:187-201.
13. Didier A, Wahn U, Horak F, Cox LS. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1309-24.
14. Calderon MA, Frankland AW, Demoly P. Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: false beliefs. *BMC Med. England*2013:255.
15. Lai X, Li J, Xiao X, et al. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations. *Int Arch Allergy Immunol. Switzerland: Basel.;* 2013:37-46.
16. Cox L, Compalati E, Kundig T, Larche M. New directions in immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:178-95.
17. Milani M. Allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis in the elderly: is it never too late? *Immunotherapy* 2013;5:699-702.
18. Kennedy JL, Robinson D, Christophel J, Borish L, Payne S. Decision-making analysis for allergen immunotherapy versus nasal steroids in the treatment of nasal steroid-responsive allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:59-64.
19. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:412-20.

20. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1177-200.
21. Roder E, Berger MY, Hop WC, de Groot H, van Wijk RG. The relevance of patient-reported outcomes in a grass pollen immunotherapy trial in children and adolescents with rhinoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:39-48.
22. Dias A, Soares J, Fraga J, Carvalho M, Quaresma M. Imunoterapia específica: estudo de melhoria clínica. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2013.
23. Pleskovic N, Bartholow A, Skoner DP. Sublingual immunotherapy in children: the recent experiences. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:582-90.
24. Ye YL, Chuang YH, Chiang BL. Strategies of mucosal immunotherapy for allergic diseases. *Cell Mol Immunol. China*2011:453-61.
25. Ferreira MB, Viegas LP, Resende A, Machado C, Barbosa MP. Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão dos doentes na vida real? *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2013;21:177-86.
26. Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kuprys-Lipinska I, Kupczyk M, Kuna P. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy. United States*2013:304-8.
27. Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy* 2012;67:321-7.
28. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854-67.

29. Stelmach I, Kaluzinska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012;67:312-20.
30. Aasbjerg K, Backer V. Steroids vs immunotherapy for allergic rhinitis - out with the old, in with the new. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:171-3.
31. De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2225-31.
32. Nelson HS. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:144-9; quiz 50-1.
33. Westerhout KY, Verheggen BG, Schreder CH, Augustin M. Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *J Med Econ* 2012;15:906-17.
34. Smith AM, Rezvani M, Bernstein JA. Is response to allergen immunotherapy a good phenotypic marker for differentiating between allergic rhinitis and mixed rhinitis? *Allergy Asthma Proc* 2011;32:49-54.
35. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:20-4.
36. Douladiris N, Savvatanos S, Roumpedaki I, Skevaki C, Mitsias D, Papadopoulos NG. A molecular diagnostic algorithm to guide pollen immunotherapy in southern Europe: towards component-resolved management of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:163-72.

37. Frati F, Cecchi L, Scala E, et al. New product development with the innovative biomolecular sublingual immunotherapy formulations for the management of allergic rhinitis. *Biologics* 2014;8:221-6.
38. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1543-56.
39. Kralimarkova TZ, Popov TA, Staevska M, et al. Objective approach for fending off the sublingual immunotherapy placebo effect in subjects with pollenosis: double-blinded, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:108-13.
40. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:75-81.
41. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:228-41.
42. Lou W, Wang C, Wang Y, Han D, Zhang L. Enhancement of the frequency and function of IL-10-secreting type 1 T regulatory cells after 1 year of cluster allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:391-8.
43. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709-11.
44. Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M. The practical role of serum allergen-specific IgE as potential biomarker for predicting responder to allergen immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:321-4.

45. Pereira C, Loureiro G, Martinho A, et al. Envolvimento tímico na imunoterapia específica e na alergia respiratória a *Dermatophagoides teronyssinus*. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 2012;20:33-46.
46. Urra JM, Carrasco P, Feo-Brito F, De La Roca F, Guerra F, Cabrera CM. Immunotherapy reduces CD40L expression and modifies cytokine production in the CD4 cells of pollen allergy patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:98-105.
47. Luo R, Liu W, Wang J, et al. Role of BAFF in pediatric patients with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *Eur J Pediatr* 2014;173:1033-40.
48. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014;12:71.
49. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1342-9.e6.
50. Cingi C, Muluk NB, Hanci D, Ulusoy S, Sahin F. Updating the role played by immunotherapy for allergic rhinitis: meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:132-42.
51. Lin SY. Sublingual immunotherapy: current concepts for the U.S. practitioner. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4 Suppl 2:S55-9.
52. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25.e5.
53. Linkov G, Toskala E. Sublingual immunotherapy: what we can learn from the European experience. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:208-10.

54. Senna G, Caminati M, Canonica GW. Safety and tolerability of sublingual immunotherapy in clinical trials and real life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:656-62.
55. Wise SK, Schlosser RJ. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: what is the evidence? *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:18-22.
56. Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:353-60.e2.
57. Nelson HS. Oral/sublingual Phleum pratense grass tablet (Grazax/Grastek) to treat allergic rhinitis in the USA. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1437-51.
58. Roger A, Justicia JL, Navarro LA, et al. Observational study of the safety of an ultra-rush sublingual immunotherapy regimen to treat rhinitis due to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol*. Switzerland: Basel.; 2011:69-75.
59. Mun SJ, Shin JM, Han DH, et al. Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:177-83.
60. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. United States 2011:S1-55.
61. Creticos PS, Esch RE, Couroux P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:751-8.
62. Schwab JA, Wolf H, Schnitker J, Wustenberg E. Safety and tolerability of an intra-seasonal initiation of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet: a non-interventional observational study investigating the feasibility during routine administration. *Clin Drug Investig* 2013;33:719-26.

63. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-11.
64. Baron-Bodo V, Horiot S, Lautrette A, et al. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1362-73.
65. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
66. Bahceciler NN, Galip N, Cobanoglu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy* 2013;5:183-90.
67. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1097-107.e2.
68. Chelladurai Y, Lin SY. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: current update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:211-5.
69. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:803-7.
70. James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;127:509-16.e5.
71. Zheng R, Wu X, Huang X, et al. Gene expression pattern of Treg and TCR Vgamma subfamily T cells before and after specific immunotherapy in allergic rhinitis. *J Transl Med* 2014;12:24.

72. Bohle B. Immune mechanisms of SCIT and SLIT: facing possible differences? *Clin Exp Allergy* 2014;44:304-6.
73. Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:130-8.e1-2.
74. Martin-Munoz MF, Pineda F, Muinos T, et al. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful *Dermatophagoides pteronyssinus* immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:4-10.
75. Qiu Q, Lu H, Lu C, Chen S, Han H. Variations in TGF-beta, IL-10, and IL-17 after specific immunotherapy and correlations with symptoms in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:311-2.
76. Nelson HS. Update on house dust mite immunotherapy: are more studies needed? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:542-8.
77. Rottem M, Egbarya A. Subcutaneous immunotherapy in Northern Israel: efficacy and safety. *Isr Med Assoc J* 2014;16:539-43.
78. Durham SR, Nelson HS, Nolte H, et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy* 2014;69:617-23.
79. Braidó F, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy. Denmark* 2010:959-68.
80. Li Q, Li M, Yue W, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:210-7.

81. Frati F, Incorvaia C, Scurati S, Sensi L, Marcucci F. Dose-dependence of sublingual immunotherapy shown by meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol. United States* 2011;1076-7; author reply 7-8.
82. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002893.
83. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol. United States: 2010 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc; 2010:131-8 e1-7.*
84. Durham SR. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy* 2011;66 Suppl 95:50-2.
85. Nakonechna A, Hills J, Moor J, Dore P, Abuzakouk M. Grazax sublingual immunotherapy in pre-co-seasonal and continuous treatment regimens: is there a difference in clinical efficacy? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:73-4.
86. Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:796-801.
87. Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol. United States: Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc; 2012:1290-6.*
88. Senna GE, Makatsori M, Schiappoli M, Dama AR. Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:135-40.
89. Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:73-84.

90. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:93-8.
91. Ruggeri M, Oradei M, Frati F, et al. Economic evaluation of 5-grass pollen tablets versus placebo in the treatment of allergic rhinitis in adults. *Clin Drug Investig* 2013;33:343-9.
92. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1084-91.
93. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855-61.
94. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med* 2013;107:361-7.
95. Calderon M, Cardona V, Demoly P. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy* 2012;67:462-76.
96. Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:792-7.
97. Katotomichelakis M, Riga M, Tripsianis G, et al. Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124:430-6.
98. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. England2012:2.

99. Aboshady OA, Elghanam KM. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014;7:241-9.