
DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENOS NO TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: maio de 2023.

Autoria: Associação Médica Brasileira e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.

Participantes: Fernando Monteiro Aarestrup, Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira, Ernesto Akio Taketomi, Elaine Gagete, Nelson Augusto Rosário Filho, Maria Cândida Rizzo, Dirceu Solé, Norma de Paula Motta Rubini, Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho e Wanderley Marques Bernardo.

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos apontam que a rinite alérgica (RA) é observada em 10% a 40% da população mundial. Esta doença compromete significativamente a qualidade de vida, prejudicando o desenvolvimento em crianças e as atividades profissionais em adultos. A RA também é frequentemente associada à asma alérgica (AA)^{1,2}. Observa-se que 15% a 38% dos pacientes com RA desenvolvem, concomitantemente AA. Esta relação entre rinite e asma alérgicas fundamenta-se em bases fisiopatológicas robustas com alicerce na teoria das vias aéreas unidas que preconiza que a exposição ambiental às moléculas alergênicas, em indivíduos geneticamente predispostos, direcionam a produção de citocinas específicas responsáveis pelo desenvolvimento do processo alérgico inflamatório na mucosa nasal e pulmões^{1,2}.

A associação entre RA, AA e dermatite atópica (DA) é muito comum, geralmente desenvolvendo desde a infância, representando um fenômeno denominado de marcha atópica. Portanto, os pacientes com RA devem ser avaliados de maneira ampla e sistêmica devido as implicações e interações desta doença que faz parte de um amplo processo alérgico que pode comprometer vias aéreas superiores, vias aéreas inferiores, pele e mucosas. Estas doenças, classificadas como doenças atópicas, caracterizam-se pela presença de uma resposta imunológica específica, em indivíduos geneticamente predispostos, após exposição à alérgenos¹⁻⁴. No Brasil, os ácaros da poeira domiciliar *Dermatophagoides farinae* (Df), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e *Blomia tropicalis* (Bt) são os principais alérgenos associados à etiologia da RA perene. Particularmente, no Sul do Brasil e em áreas rurais, os pólenes também são alérgenos associados à etiologia da RA sazonal⁵.

O conhecimento da fisiopatologia da RA é importante para compreendermos as estratégias diagnósticas e possibilidades terapêuticas. A sensibilização na mucosa nasal se inicia com a apresentação dos alérgenos pelas células apresentadoras de antígenos (APC: *antigen presenting cells*), como células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans, células B para linfócitos T CD4+ virgens (*naive cells*), que em nível de imunidade inata podem apresentar-se como disfuncionais, e os indivíduos com predisposição genética na presença de alérgenos apresentam uma tendência à

diferenciação das células T CD4⁺ virgens em células Th2 que respondem produzindo interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. Outras citocinas importantes nesta resposta alérgeno-específica ou mesmo estímulos inespecíficos (irritantes, poluentes, infecção viral, etc) são IL-25, IL-33 e a linfopoetina estromal tímica (TSLP) produzidas pelas células epiteliais da mucosa respiratória. Estas citocinas (alarminas) podem contribuir para induzirem a produção de IgE e o recrutamento de eosinófilos para o local do processo alérgico inflamatório. Todo este processo é denominado atualmente como inflamação tipo 2, caracterizando toda a fisiopatologia da RA e AA^{4,5}.

O "*guideline*" Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) foi uma iniciativa que ocorreu durante um workshop da Organização Mundial de Saúde em 1999 que estabeleceu diretrizes para o tratamento da RA baseadas em testes alérgicos e abordagem terapêutica utilizando estratégias de medicina baseada em evidências (abordagem GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*). As recomendações do ARIA preconizam que a imunoterapia com alérgenos (ITA) representa um dos pilares no tratamento da RA com nível de evidência A. As Diretrizes da Academia Européia de Alergia, Asma e Imunologia (EAACI), Organização Mundial de Alergia (WAO), e Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI) até 2022 representavam os principais documentos oficiais que estabelecem condutas para a utilização da ITA. Recentemente, foi publicado o "*position paper*" da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁵ estabelecendo recomendações para boas práticas de ITA no Brasil. Todos os consensos da área consideram a ITA o único tratamento capaz de modificar a resposta imunológica alérgeno-específica promovendo dessensibilização e estado de tolerância. O controle dos sintomas da RA permanece satisfatório a longo prazo mesmo após o término da ITA, reduzindo ou até mesmo abolindo o emprego de fármacos. Portanto, podemos considerar esta terapêutica potencialmente capaz de promover a remissão total da doença^{1,4,5,7-9}.

O presente estudo visa contribuir para o *Projeto Diretrizes*, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira (AMB). Através de estratégias de medicina baseada em evidências, realizamos uma revisão sistemática com a finalidade de orientar e padronizar condutas sobre o emprego da ITA no tratamento da RA. Questões clínicas sobre seleção dos pacientes elegíveis ao tratamento com ITA através da realização da

história clínica, testes alérgicos e/ou IgE sérica específica, informações sobre segurança e eficácia, indicações e contraindicações, monitoramento do tratamento, vias de aplicação e considerações sobre preparo profissional adequado foram abordadas e discutidas.

MÉTODOS

Integrantes do Departamento Científico de Imunoterapia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para a construção de diretrizes médicas sobre o uso da imunoterapia sublingual e subcutânea com ácaros e pólenes na rinite alérgica. A figura 1 apresenta diagrama de fluxo do processo de seleção dos ensaios clínicos randomizados pelo PRISMA.

Os métodos e critérios de pesquisa estão disponíveis no protocolo *International Prospective Register of Systematic Reviews* (**PROSPERO**) com o registro **CRD42022383864**, os dados dos estudos foram avaliados qualitativamente seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (**PRISMA**).

- CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram definidos seguindo a estrutura **P.I.C.O.S.** (do inglês, Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design). Os estudos que atenderam a estes critérios foram elegíveis.

1. População: pacientes com diagnóstico de rinite alérgica persistente e/ou moderada a grave (critérios ARIA) com idade > 2 anos.
2. Intervenção: tratamento padrão (ARIA) com ITA com ácaros ou pólenes ou tratamento padrão sem ITA.
3. Comparador: tratamento padrão com ITA e sem ITA.
4. Resultados: para o desfecho primário avaliamos a redução de sintomas com melhora clínica da rinite.
5. Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 30 anos até novembro de 2022, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

- ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus e Cochrane Library para artigos publicados até 30 de novembro de 2022 usando os seguintes descritores, por meio da ferramenta *Medical Subject Headings*, no mesmo protocolo de busca: Para imunoterapia subcutânea com ácaros: "allergic rhinitis" AND "allergen immunotherapy" AND "house dust mite extracts" AND "subcutaneous"; Para imunoterapia sublingual com ácaros: "allergic rhinitis" AND "allergen immunotherapy" AND "house dust mite extracts" AND "sublingual"; para imunoterapia subcutânea com pólenes: "allergic rhinitis" AND "allergen immunotherapy" AND "pollens extracts" AND "subcutaneous"; para imunoterapia sublingual com pólenes: "allergic rhinitis" AND "allergen immunotherapy" AND "pollens extracts" AND "sublingual".

- EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE DADOS

Avaliação de qualidade foi obtida utilizando as recomendações do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* para atribuir níveis de evidência e classificar a força da recomendação dos resultados. A qualidade da evidência foi classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo. Os seguintes fatores foram considerados para determinar o nível da evidência: delineamento do estudo; limitações metodológicas (risco de viés); inconsistência; imprecisão; magnitude de efeito. Após esta análise a força da recomendação foi identificada como fraca ou forte, sendo realizada uma avaliação dos trabalhos clínicos em conjunto.

Para avaliação do risco de viés, a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* revisada (**RoB2**) foi utilizada para ensaios randomizados selecionados. O RoB2 foi julgado como baixo, moderado, alto ou pouco claro para cada domínio: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, falta de dados dos resultados, medição dos resultados, seleção dos resultados relatados e viés geral. Os domínios incluídos nesta ferramenta foram divididos de acordo com a fase da intervenção: pré-intervenção (viés devido a confusão, viés na seleção dos participantes para o estudo), na intervenção (viés na classificação das intervenções) e pós-intervenção (viés devido a desvios das

intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados, viés na medição dos resultados e viés na seleção dos resultados relatados).

QUESTÕES CLÍNICAS: ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

As tabelas 1, 2 e 3 apresentam a análise dos dados do risco de viés e classificação do valor da evidência pela abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Em cada questão clínica respondida a seguir, estas análises foram levadas em consideração para estabelecermos as conclusões e recomendações.

Questão 1: A imunoterapia com alérgenos por via subcutânea (ITSC) é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos?

A sintomatologia da rinite alérgica (RA) pode se apresentar na forma clínica sazonal ou perene, causado respectivamente por polens/fungos e poeira domiciliar contendo predominantemente componentes derivados de ácaros da poeira domiciliar, derivados de epitélios animais e fungos^{2,5,7,10-17}.

Em casos de rinite alérgica persistente moderada a grave, a imunoterapia com alérgenos, seja administrada por via sublingual (ITSL) ou subcutânea (ITSC), é uma modalidade terapêutica considerada um dos pilares da prática profissional do especialista em Alergia e Imunologia. A ITA tem mostrado ser eficaz, contribuindo significativamente na melhora clínica por meio da redução dos escores dos sintomas e de uso de medicações, cujos efeitos podem persistir por vários anos após a sua descontinuação (término). Assim, é crucial o diagnóstico etiológico da rinite alérgica responsável pela sensibilização mediada por anticorpos IgE, determinando a sua relevância clínica. O médico alergista portador de RQE em alergia e imunologia e/ou área de atuação em alergia pediátrica deve realizar a seleção (formulação) dos componentes dos extratos alergênicos e o seu uso em diferentes diluições de forma apropriada para a escolha adequada da via de administração, se subcutânea ou sublingual, e do seu esquema de aplicação que deve ser personalizado para cada paciente de acordo com os resultados dos testes alérgicos e avaliação clínica. Também, é de fundamental importância conhecer as propriedades dos alérgenos para

que o especialista possa optar pela mistura ou não de determinados alérgenos em casos de pacientes polissensibilizados^{5,18-26}.

Nesta revisão sistemática foram incluídos 25 estudos clínicos randomizados (ECRs), duplo cego controlado por placebo, com um total de 4.518 pacientes com rinite alérgica perene com ou sem asma que foram submetidos à imunoterapia com ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*, na proporção 1:1) e 3.887 pacientes controles tratados com placebo e quando analisados pela abordagem GRADE (Tabela 3) mostrou nível de CERTEZA considerado ALTO, não sendo detectada nenhuma gravidade nos parâmetros de risco de viés, inconsistência e evidência indireta, bem como de imprecisão, conforme mostrado na Tabela 3 (GRADE para ECRs envolvendo ITA com ácaros). Dentre o total destes 25 ECRs (**Ensaio Clínico Randomizado**), três estudos envolveram três grupos comparativos, a ITSC, a ITSL e o placebo/controle (somente farmacoterapia, no estudo realizado por Karakoc-Aydiner, 2015)¹⁵ e o restante empregou apenas uma modalidade de tratamento ativo. Assim, em todos os sete ensaios (quatro ensaios com grupo ativo ITSC e placebo; três ensaios com grupos ativos ITSC e ITSL versus controle) que empregaram a ITSC, demonstraram eficácia clínica no tratamento da rinite alérgica por meio da redução dos escores de sintomas e/ou medicações em relação ao grupo placebo, conforme mostrados na tabela 1 (Risco de viés pelo RoB2 para ITA com alérgenos de ácaros).

Para a ITA com alérgenos de pólenes derivados de gramíneas ou árvores, foram incluídos 22 ensaios clínicos randomizados, duplo cego controlados por placebo, tendo uma amostragem total de 2.945 pacientes com rinite alérgica sazonal submetidos à imunoterapia com polens de gramíneas ou de árvores e, 2.248 pacientes no grupo placebo. Analisando estes ensaios, por serem os ensaios mais heterogêneos, a análise conjunta destes ensaios pela abordagem GRADE mostrou um nível de CERTEZA considerado MODERADO, não sendo detectada nenhuma gravidade nos parâmetros de inconsistência, evidência indireta e imprecisão, porém mostrou grave risco de viés, como pode ser visto na tabela 4. Do total destes 22 ECRs, cinco empregaram a ITSC e 17 ITSL, conforme mostrado na tabela 2 (Risco de viés pelo RoB2 para ITA com alérgenos de polens).

Conclusões

1. A ITSC com ácaros da poeira domiciliar é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – alto, GRAU DE RECOMENDAÇÃO – forte).
2. A ITSC com pólen é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – moderado, GRAU DE RECOMENDAÇÃO - forte).

Questão 2: A ITSC é segura na rinite alérgica em crianças e adultos?

Apesar do evidente efeito clínico benéfico da ITSC, esta modalidade terapêutica apresenta riscos de desenvolver efeitos adversos seja em crianças ou em adultos, especialmente as reações locais como desconforto, eritema, edema, dor, prurido no local da aplicação, geralmente de leve intensidade. Tratamento local pode ser feito para estas reações locais como compressas frias/geladas e/ou corticosteróides tópicos ou ainda, anti-histamínicos orais. Contudo, pacientes que apresentam reações locais frequentes e extensas devem ser analisados(as) com cautela, uma vez que possam, eventualmente, apresentar maior risco de reações sistêmicas. Neste contexto, podem ocorrer efeitos adversos sistêmicos, na maioria das vezes de grau leve, incluindo espirros, prurido, congestão nasal e/ou urticária, de fácil controle, os quais não são impeditivos para a continuidade (prosseguimento) da imunoterapia. Em pacientes com rinite alérgica e asma concomitante, recomenda-se sempre a avaliação de exacerbação aguda de sintomas da asma bem como a medida do pico de fluxo antes da aplicação da ITSC e esta deve ser suspensa na vigência da exacerbação aguda de asma. Em adição, a maior preocupação deve ser direcionada para os efeitos adversos sistêmicos graves, apesar de raro, ocasionalmente pode apresentar anafilaxia e mesmo morte tem sido relatada na literatura. Assim, para as aplicações da ITSC requer um local com infraestrutura apropriada¹⁸, conforme o Anexo da Resolução CFM 2.215/2018 (Conselho Federal de Medicina) e cuidados médicos imediatos. Em casos de anafilaxia, o tratamento de escolha é a aplicação intramuscular de epinefrina/adrenalina milesimal. Anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos são consideradas medicações secundárias. É recomendável que o local da realização da ITSC seja na unidade do médico prescritor^{2,5,9,14}.

Em adição, Purkey e colaboradores (2013)²¹ em sua revisão baseada em evidências recomendaram o emprego da ITSC para pacientes com rinite alérgica, sazonal ou perene, especialmente para aqueles que não são responsivos à terapia farmacológica usual, cujos sintomas impactam significativamente a qualidade de vida. Estes autores afirmaram que a ITSC é segura quando administrado cuidadosamente em determinados pacientes e aplicados em locais capazes de realizar os devidos cuidados médicos em casos de ocorrência de reações adversas sistêmicas.

Conclusões

1. A ITSC com ácaros da poeira domiciliar é segura na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – alto, GRAU DE RECOMENDAÇÃO – forte).
2. A ITSC com pólen é segura na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – moderado, GRAU DE RECOMENDAÇÃO - forte).
3. É recomendado que o local da realização da ITSC seja na unidade do médico prescritor. A aplicação sempre deve ser realizada sob supervisão médica em local com infraestrutura adequada para atender eventuais reações sistêmicas adversas^{2,5}.

Questão 3: A ITSL é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos?

Pela eficácia clínica e de alta segurança, a ITSL, inicialmente aprovada por órgãos da vigilância sanitária da Europa, tem disseminado o seu emprego em todo o mundo, incluindo países do Oriente como Japão, China, Austrália; América do Norte como nos Estados Unidos e Canadá e, vários países da América do Sul, especialmente no Brasil.

Dentre os 25 ECRs empregando ITA com alérgenos de ácaros utilizados nesta revisão sistemática mostrados na tabela 1 (Risco de viés pelo RoB2 para ITA com alérgenos de ácaros), 21 ensaios clínicos utilizaram a ITSL contendo uma mistura proporcional dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, todos eles mostraram eficácia clínica reduzindo os escores de sintomas e/ou medicação em relação ao grupo placebo, exceto no estudo de Karokoc-Aydiner (2015)¹⁵ que foi verificado redução dos sintomas tanto no grupo de intervenção como

no grupo placebo. É interessante notar que 12 ensaios empregaram ITSL sob a forma de gotas sublinguais e 9 estudos utilizaram ITSL na forma de comprimidos (*tablets*). Os dados da maioria dos ensaios clínicos devidamente controlados têm demonstrado que a ITSL é realmente eficaz no tratamento da rinite alérgica, tanto em crianças como em adultos, não somente no seu emprego em curto prazo (12 meses), mas também no seu uso em longo prazo (até 3 anos no grupo ativo). Dessa forma, tem sido bem documentado por meio dos ensaios duplo-cegos controlados por placebo que a ITSL é capaz de induzir efeitos modificadores do curso natural da doença, particularmente quando se emprega ITSL com polens de gramíneas, uma vez que a duração dos seus efeitos perdura por pelo menos 2 anos após um período de tratamento de 3 anos²⁴. Também deve ser levado em consideração o seu efeito preventivo, uma vez que em crianças e adolescentes com rinite alérgica tratadas com ITSL tem diminuído o desenvolvimento posterior de asma, ou seja, esta intervenção tem prevenido o desenvolvimento da marcha atópica. Devido aos efeitos benéficos, a ITSL com ácaros da poeira domiciliar tem sido registrada e autorizada como droga/medicação pelos órgãos de vigilância sanitária²⁵.

Dentre os 22 ECRs submetidos à intervenção com polens de gramíneas ou de árvores apresentados na tabela 2, 17 ensaios utilizaram ITSL, sendo 10 na forma de gotas sublinguais, 6 em comprimidos (*tablets*) e 1 na forma de *spray*. Também, a ITSL com polens de gramíneas bem como de árvores tem demonstrado a sua eficácia, seja empregando um regime contínuo ou não contínuo. Este último tipo, o período de administração da ITSL pode ser no regime pré-sazonal, pré-cozasonal, ou ainda sazonal. Em estudos de meta-análises, onde se reúne um conjunto de pacientes analisados por diferentes investigadores, têm demonstrado que a ITSL com extrato de gramíneas, em regimes pré-cosazonais têm reduzido progressivamente os escores combinados de sintomas e de medicação ao longo do tratamento, redução de 29% no 1º ano a 45% no 3º ano de tratamento. Ainda, foi observado que a eficácia clínica do uso de ITSL com polens pode ser verificada desde o primeiro mês de tratamento²⁵.

Conclusões

1. A ITSL com ácaros da poeira domiciliar é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – alto, GRAU DE RECOMENDAÇÃO – forte).
2. A ITSL com pólen é eficaz na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – moderado, GRAU DE RECOMENDAÇÃO - forte).

Questão 4: A ITSL é segura na rinite alérgica em crianças e adultos?

A ITSL geralmente é bem tolerada, mesmo em altas doses, apresentando boa segurança clínica²⁷⁻⁴⁵. Na vasta maioria dos pacientes submetidos à ITSL, os efeitos adversos predominantes são as reações orais, leves ou moderadas, como prurido, irritação na boca e garganta. Muitos destes efeitos são observados no início do tratamento (na fase de indução). Também, têm sido relatada sensação de formigamento (parestesia oral), edema labial, edema de língua, glossodinia, disgeusia, dor abdominal, diarreia e cefaléia. Tosse e dispneia são passíveis de ocorrerem em pacientes que apresentam rinite alérgica concomitantemente com a asma^{26,36,40,42}. É importante conhecer que os efeitos adversos leves são relativamente frequentes, tendo trabalhos mostrando que 46 a 69% dos pacientes tratados com a ITSL com gramíneas têm relacionado que os efeitos adversos estavam ligados diretamente com o tratamento. Neste sentido, cerca de 5% dos pacientes têm interrompido o tratamento devido aos efeitos adversos secundários à ITSL.

Radulovic e colaboradores (2010)⁶ realizaram a meta-análise de 60 ensaios clínicos de ITSL em pacientes com rinite alérgica com ou sem asma e a interpretação geral foi de que a ITSL se mostrou bastante segura, apresentando predominantemente reações locais leves a moderadas sem necessidade de tratamento em inúmeros estudos, não havendo nenhuma reação adversa grave e nenhum paciente necessitou do uso de adrenalina. Assim, os autores consideraram que as análises dos eventos adversos são cruciais, conferindo vantagem da ITSL como sendo uma alternativa da ITSC por apresentar baixa incidência de efeitos adversos sistêmicos. As reações locais são comuns na ITSL com alérgenos sazonais ou perenes em relação ao grupo placebo e estes efeitos são inevitáveis, mas geralmente são vistos como uma inconveniência e causam pouca angústia e não tem efeito duradouro, embora alguns efeitos possam ser

angustiantes o suficiente para abandonar o tratamento. As reações sistêmicas são largamente confinadas ao trato respiratório superior e órgãos associados (rinite, conjuntivite ou rinoconjuntivite), sendo mais frequente a ocorrência destas reações no grupo ITSL do que no grupo placebo. Os efeitos gastrointestinais ocorrem predominantemente em pacientes pediátricos, porém nenhuma reação foi considerada séria. De forma importante, nesta meta-análise não foi observada a ocorrência de reação sistêmica grave, anafilaxia ou morte.

Di Bona e colaboradores (2015)²⁷ em sua revisão sistemática e meta-análise constataram a ocorrência de eventos adversos em 1.384 de 2.259 pacientes adultos e crianças (61,3%) que receberam ITSL com alérgenos de polens de gramíneas e em 477 de 2.279 pacientes (20,9%) do grupo placebo. Além disso, em sete pacientes no grupo ITSL foram relatadas a ocorrência de eventos adversos relacionados com a imunoterapia que requereram a aplicação de epinefrina. Os autores concluíram que os achados mostraram pouco benefício da ITSL com comprimidos (*tablets*) de pólen de gramíneas para reduzir os escores dos sintomas e de medicações (anti-histamínicos e corticosteróides) em pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal e assim, devido ao pequeno benefício, estes autores opinaram que a conveniência e a facilidade na sua administração não parecem ser razões suficientes para a escolha desta via.

Deve-se ter conhecimento que as diretrizes da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) recomendam ambas as vias de administração, seja subcutânea ou sublingual, para o tratamento de rinite alérgica ou rinoconjuntivite alérgica, perene ou sazonal, em crianças ou adultos. A doença alérgica deve necessariamente ser mediada por anticorpos IgE a alérgenos clinicamente relevantes, a um ou mais grupos alergênicos, especialmente em pacientes com quadro alérgico moderado ou grave, cujos sintomas afetam a qualidade de vida ou o sono noturno²⁷⁻²⁹. É de crucial importância conhecer as recomendações para as boas práticas clínicas em imunoterapia com alérgenos da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, as quais são concordantes com as diretrizes da EAACI^{5,9}. Contudo, os dados para determinar qual via de administração é mais efetiva, se subcutânea ou sublingual, são atualmente insuficientes²⁹. Portanto, cada médico especialista em Alergia e Imunologia deve analisar criteriosamente, mediante os seus conhecimentos técnicos e científicos, cada

caso individualmente para em conjunto com o paciente ou seu responsável, escolher e decidir a melhor via de administração da imunoterapia com alérgenos.

Conclusões

1. A ITSL com ácaros da poeira domiciliar é segura na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – alto, GRAU DE RECOMENDAÇÃO – forte).
2. A ITSL com pólen é segura na rinite alérgica em crianças e adultos (GRADE – moderado, GRAU DE RECOMENDAÇÃO - forte).

Questão 5: Quais são os critérios para indicação de ITA na rinite alérgica?

A RA pode ser classificada quanto a sua frequência em intermitente e persistente e em relação à intensidade em leve e moderada a grave de acordo com as diretrizes da ARIA¹. A forma chamada sazonal (estacional), cuja principal característica é a intermitência, é causada por mecanismo de hipersensibilidade imediata a alérgenos predominantemente externos à habitação (pólen e fungos, principalmente); já as rinites persistentes (perenes) se caracterizam pela sensibilização a alérgenos intradomiciliares, como ácaros, fungos, baratas e pêlos/epitélios de animais.

O principal critério para indicação de ITA é que a rinite seja moderada - grave causada por um alérgeno identificado responsável pela indução de anticorpos IgE específicos, tanto perene, quanto sazonal, que tenha relação com os sintomas do(a) paciente e cujo tratamento medicamentoso acompanhado de medidas específicas de controle ambiental, não tenham sido suficientes para o controle dos sintomas. Esse critério foi usado em todos os estudos duplo-cegos placebo controlados – DCPC (ou ECRs – ensaios clínicos randomizados) analisados nesta presente revisão sistemática. Faremos a seguir, alguns comentários.

Todos esses estudos se referem à *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, conforme mostrado na tabela 1 (*Risco de viés pelo RoB2 para ITA com ácaros*)^{15,19,30-52} ou pólen regionais, de acordo com a tabela 2 (*Risco de viés pelo RoB2 para ITA com pólen*)^{12,16,24,26,53-70}, necessitando estudos mais consistentes sobre outros ácaros comuns em nosso meio, como *Blomia tropicalis* e mesmo estudos controlados com outros aeroalérgenos como fungos e epitélio de

animais domésticos. Apesar disso, tanto o Aria¹ quanto o *guideline* da EAACI⁴, da ASBAI⁵ e o da Academia Americana² reconhecem como válida a ITA realizada com outros extratos, desde que de boa qualidade, de preferência padronizados, e resguardando-se os cuidados com relação à mistura antigênica, já que alguns alérgenos podem conter enzimas proteolíticas que inativam os demais componentes da mistura.

Além do diagnóstico da sensibilização alérgica, é fundamental para indicação de ITA a correlação entre esta e o desencadeamento dos sintomas. Neste contexto, diversos autores têm realizado testes de provocação nasal^{15,19,33,42,45,47,66} e ocular^{44,64,67} para melhor caracterização dessa associação.

Com relação à idade, são escassos os estudos DCPC em crianças pequenas. A idade mínima referida foi de 4 anos para ITSL^{34,67} e de 5 anos para a ITSC¹⁵. Considerando que a ITA sublingual é segura e de fácil aceitação por crianças, o consenso brasileiro sugere a idade de dois anos como limite inferior de indicação desse tratamento⁵. Não há uma idade máxima a partir da qual a ITA não possa ser utilizada, sendo que as contraindicações ficam muito mais pelas comorbidades dessa faixa etária do que pela idade propriamente dita. Gotoh e cols.⁵⁹ utilizaram ITSL em grande número de pacientes entre 5 a 64 anos. Bozeke e cols. (2013, 2020)^{33,55} estudaram pacientes idosos de até 75 anos atestando a eficácia e segurança da ITA, desde que respeitadas essas contraindicações.

A maioria dos estudos e consensos sugere a idade de 65 anos como limite para a indicação da ITA, já que a resposta imune diminui e os riscos aumentam na senescência^{2,4,5,24,49,65}.

Conclusões

As indicações de ITA em pacientes com RA ou Rinoconjuntivite alérgica são:

1. Doença moderada a grave não controlada apesar de medidas ambientais e medicamentosas ou quando o paciente deseja o controle sem uso de medicações.

2. Diagnóstico preciso da sensibilização alérgica IgE mediada através de testes alérgicos (teste de punção de leitura imediata- *prick test*) e/ou IgE sérica específica.
3. Correlação entre sensibilização alérgica e desencadeamento dos sintomas. Na prática, essa correlação é clínica e, se possível, pode ser acrescentado testes de provocação nasal e/ou ocular que, entretanto, estes procedimentos são mais frequentemente reservados a estudos.
4. Pacientes com idade mínima e máxima e condição clínica compatíveis com o tratamento escolhido (ITSL ou ITSC), quais sejam, a partir de 2-4 anos para tratamento sublingual e acima de 5 anos para subcutâneo, até aproximadamente 65 anos para ambas as terapias.

Questão 6: Quais são as contraindicações absolutas e relativas da ITA na rinite alérgica?

A ITSL tem um perfil de segurança maior do que a ITSC já que esta última pode evoluir com reações sistêmicas e até anafilaxia, o que é extremamente raro naquela⁴⁶⁻⁴⁸. Por isso, as contraindicações são menos restritivas na ITSL. Entretanto, de modo geral, as doenças abaixo relacionadas constituem-se impeditivas relativas ou absolutas para indicação de ambas:

6.1 Asma grave e mal controlada

É uma contraindicação absoluta em todos os estudos e consensos^{2-5,8,9,12,14-17,19,20,24,26,29-70}.

A RA frequentemente se associa a quadros de asma e é mandatório que esta esteja controlada para que a ITA possa ser indicada. Indivíduos com FEV1 cujo valor seja menor de 70-80% do basal não entram em protocolos de pesquisa^{15,30,32,33,38}. Entretanto, asma leve ou moderada, desde que controlada, não é contraindicação absoluta e sim relativa, pois há que se pesar os riscos *versus* benefício do procedimento, particularmente na ITSC^{15,16}, embora a via sublingual seja mais indicada para esses pacientes^{15,26,30,33,44,45,52,56,57,64-67}.

6.2 Doenças de base

Doenças citadas como contraindicações à ITA são as doenças graves do sistema imune, como autoimunidades, doenças infecciosas em atividade, como tuberculose, doenças cardíacas, especialmente as coronariopatias, e qualquer outra doença que contraindique o uso de adrenalina, hipertensão arterial grave, mesmo que controlada, doenças renais graves, uso sistêmico de corticosteróides, uso de betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ECA), uso de imunossupressores, dermatite atópica grave, neoplasias, doenças psiquiátricas que inviabilizem a perfeita consciência do indivíduo, falta de aderência ao tratamento e abuso de drogas^{26,37,44,47,49,51,54,64,67}.

Entretanto, de acordo com os principais consensos^{1,2,5,29}, há que se considerar o estágio da doença e sua gravidade, uma vez que doenças imunológicas controladas, uso de inibidores de ECA, betabloqueadores e doenças em geral controladas onde o risco da ITA é menor que seus benefícios, são contraindicações relativas.

Alguns trabalhos relatam alterações anatômicas de vias aéreas altas e/ou cirurgia otorrinolaringológica prévia como fatores de exclusão para ITA^{35,46}, mas essas também não são contraindicações absolutas devendo sempre se considerar a relação custo/benefício e o diagnóstico correto da rinite nesses casos.

Nolte e cols.⁶¹ excluem pacientes portadores de esofagite eosinofílica para uso de ITSL.

6.3 Gravidez e lactação

É consenso entre pesquisadores que para mulheres grávidas e nutrizes, a ITA não deve ser prescrita^{19,24,26,32,37-39,41,45,47-49,51,54,57,63-66}, sendo que Guo e cols. (2017)⁵¹ até exigem que as pacientes estejam em uso de contraceptivos para entrar em seu protocolo de pesquisa. Entretanto, se a paciente engravida durante o tratamento, os consensos preconizam que este não seja interrompido, mas que não se aumente a concentração do alérgeno caso a ITA ainda esteja na fase de indução^{1-5,29}. Isto está de acordo com Mosbech e cols. (2015)⁴¹ que relatam gravidez durante o desenrolar do estudo, sem mencionar que tais pacientes foram excluídas do mesmo.

Conclusões

1. Asma mal controlada e doenças graves em atividade (especialmente as imunológicas, infecciosas e neoplásicas) são contraindicações absolutas ao uso de ITA.
2. Esofagite eosinofílica é contraindicação absoluta para uso de ITSL.
3. Doenças cardiovasculares controladas, uso de inibidores de ECA, betabloqueadores, doenças crônicas sob controle, doenças psiquiátricas leves, são contraindicações relativas onde o risco *versus* benefício deve ser avaliado individualmente.
4. Gravidez e lactação são condições que contraindicam de forma absoluta o início do tratamento, mas não a sua continuidade, quando é contraindicado o aumento da concentração da ITA se esta estiver na fase de indução.
5. Falta de adesão ao tratamento deve ser considerado como fator para contraindicar o início ou a continuidade da ITA.

Questão 7: Quais os critérios para o monitoramento da eficácia da ITA na rinite alérgica?

Há questionários simples, onde se atribui uma nota de acordo com a intensidade dos sintomas e necessidade de uso de medicamentos, em diários solicitados ao (à) paciente ou seus (suas) responsáveis e a intervalos regulares esses escores são analisados^{15,19,24,26,30-32,35,39,40-46,48,49,51-54,56,57,63-67}. Diversos autores utilizam a escala visual analógica (VAS; *visual analogue scale*) padronizada pelo ARIA^{15,33,35,37,47}, na qual sintomas de rinite como obstrução, prurido, espirros, rinorréia e sintomas oculares, além da percepção geral sobre tais sintomas na qualidade de vida, são conjuntamente mensurados numa régua com figuras e o (a) paciente é convidado a marcar a sua situação ao longo dessa régua que varia de zero (totalmente assintomático) a 10 (sintomas péssimos, totalmente não controlados)^{71,72}. Alguns autores usam a VAS própria, com diferentes notas para os sintomas^{42,44,51,64}.

Além disso, alguns pesquisadores solicitam a cada ano de tratamento que se dê uma nota geral para a ITA, onde zero é a situação em que houve piora da rinite após um ano com a terapia e a nota máxima, onde houve melhora acentuada^{31,49,51}. Os

estudos também acentuam a necessidade de se ter questionários para pontuação específica relativamente a efeitos adversos^{32,35,37,38,40}. Questionários de qualidade de vida foram acrescentados em diversas pesquisas^{16,35,40,41}.

Atualmente, estudos com biomarcadores imunológicos como IgG4 e IgE específicas ainda apresentam resultados conflitantes e não são utilizados na prática clínica para monitoramento de eficácia e mesmo para suspensão de tratamento, ficando restritos ao campo da pesquisa.

Importante ressaltar também que a diminuição do tamanho da pápula em testes cutâneos é controversa, sendo que alguns autores referem diminuição^{19,30,53}, mas outros não^{39,47,53}. Portanto, esse não é um bom parâmetro de acompanhamento e nem de eficácia da ITA.

Conclusões

1. Os critérios de monitoramento da ITA atualmente são clínicos, avaliando-se os escores de sintomas e de medicação, preferencialmente através das diversas escalas trazidas nos consensos. Tal avaliação pode ser complementada com questionários de qualidade de vida.
2. Avaliação dos efeitos colaterais deve ser igualmente monitorada.
3. Não existem atualmente biomarcadores imunológicos clinicamente disponíveis para monitorar a ITA.
4. Testes cutâneos não devem ser realizados como forma de monitoramento de eficácia ou duração da ITA.

Questão 8: Quais as recomendações para a suspensão da ITA na rinite alérgica?

Todos os consensos^{1-5,29} sugerem duração da ITA no mínimo por três anos, pelo menos para alérgenos perenes, tempo esse necessário para se ter uma resposta continuada ao tratamento. De fato, Durham e cols. (2012)²⁴ continuaram avaliando pacientes tratados ou não (grupo controle) após o término de ITSL por três anos para pólenes e encontraram no grupo ativo significativa melhora em relação aos escores clínicos mesmo após dois anos do término do tratamento. Chen e cols. (2020)³⁴ observaram crianças por mais três anos, após três anos de tratamento com ITSL para

ácaros e igualmente obtiveram eficácia sustentada no grupo que recebeu o tratamento ativo. Gotoh e cols. (2019)⁵⁹ igualmente obtiveram resultados positivos mesmo após dois anos do término de ITSL para pólen, mantida por três anos nas estações polínicas.

Conclusões

1. A ITA deve ser mantida por no mínimo três anos para que seja obtida eficácia duradoura.
2. Em caso de polinose, a ITA pode ser realizada apenas por alguns meses antes e durante a estação polínica (regime pré-cosazonal), embora, na maior parte das regiões brasileiras os alérgenos são perenes e não sazonais, exceto nos Estados do Sul.
3. Como já citado anteriormente, o teste cutâneo não é bom parâmetro para interrupção da ITA e presentemente não há biomarcadores laboratoriais que possam indicar a duração do tratamento.
4. A avaliação clínica é sempre o melhor parâmetro para avaliar a eficácia da ITA. Em caso de falta de resultados clínicos após atingir a dose de manutenção a ITA deve ser descontinuada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática teve como objetivo principal estabelecer diretrizes para a realização de boas práticas para o emprego da ITA no tratamento da rinite alérgica. Estratégias de medicina baseada em evidências foram utilizadas para respondermos questões clínicas relevantes. Os desfechos principais investigados em cada estudo incluído nesta revisão sistemática evidenciaram um alto grau de evidência quanto a eficácia e segurança da ITA no tratamento da rinite alérgica em pacientes sensibilizados à ácaros da poeira domiciliar que correspondem aos principais alérgenos associados à etiopatogênese da rinite alérgica no Brasil. Ressaltamos que o reconhecimento da sensibilização alérgica através de testes alérgicos e/ou pesquisas de IgE séricas específicas adequadas e avaliação clínica criteriosa dos pacientes são fundamentais para reconhecermos os pacientes que possuem indicações para a ITA. Sendo a rinite alérgica uma das doenças que faz parte da marcha atópica, a avaliação sistemática

dos pacientes deve ser realizada levando-se em consideração o diagnóstico e tratamento de outras atopias como asma alérgica e dermatite atópica.

A escolha apropriada e manejo adequado dos extratos alergênicos a serem utilizados na vacina personalizada empregada na ITA é condição fundamental para alcançarmos os resultados esperados na prática clínica. No Brasil, a RESOLUÇÃO CFM Nº 2.215/2018, regulamenta o emprego de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas¹⁸. A responsabilidade técnica dos serviços de alergia e imunologia deve ser exercida por médico com registro de qualificação de especialista (RQE) em alergia e imunologia, junto ao CRM de sua jurisdição, conforme Capítulo III, artigo 9º, parágrafo 1º do Anexo da Resolução CFM nº 2.147/2016. Nos serviços com atendimento exclusivo de pacientes pediátricos, a responsabilidade técnica deve ser exercida por médico com RQE em alergia e imunologia ou RQE de habilitação em alergia e imunologia pediátrica.

Os dados em conjunto aqui apresentados permitem estabelecermos uma forte recomendação para a utilização da ITA, seja por via subcutânea (ITSC) ou sublingual (ITSL) no tratamento da rinite alérgica. A ITA induz modificações na resposta imunológica, promovendo o controle dos sintomas na rinite alérgica através da imunomodulação da resposta alérgeno-específica. Desse modo, a ITA permite a remissão clínica da rinite alérgica por períodos prolongados, sem o uso de drogas, mesmo após o término de sua administração. Esta estratégia terapêutica é atualmente a única forma conhecida capaz de modificar a história natural das doenças alérgicas. Devido à imunomodulação promovida pela ITA, pacientes com rinite alérgica além de se beneficiarem com o controle dos sintomas através deste tratamento alérgeno-específico, também podem ser preventivamente protegidos quanto ao desenvolvimento de outras atopias como asma alérgica e dermatite atópica.

REFERÊNCIAS

1. Brozek JL, Bousquet J, Agache J, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950-8.
2. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721-767.
3. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Sergio Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.
4. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Cherry Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol. Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 2):1–101.
5. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, Gagete E, Nóbrega Machado Arruda AC, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. *World Allergy Organ J* 2022 Sep 24;15(10):100697.doi: 10.1016/j.WAO jou.2022.100697.
6. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.
7. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4–12.
8. Bozek A, Cudak A, Canonica GW. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with

- allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Jul 1;41(4):271-277. doi: 10.2500/aap.2020.41.200035.
9. Aarestrup FM, Taketomi EA, Gagete E, Galvão CE, Sarinho ESC. (Editores). *Imunoterapia com Alérgenos*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2022.p.1-104.
 10. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* [Internet]. 1911 Jun 10;177(4580):1572–3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)78276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6). Acesso em 29 nov. 2022.
 11. Taketomi EA, Miranda JS, Cunha-Júnior JP, Silva DAO. Allergen-Specific Immunotherapy Follow-Up by Measuring Allergen-Specific IgG as an Objective Parameter. In: Metodiev K, editor. *Immunotherapy - Myths, Reality, Ideas, Future*. Rijeka, Croatia: InTech; 2017. Ch. 17, p.381-401.
 12. Sharif H, Singh I, Kouser L, Mosges R, Bonny, MA, Karamani A, et al. Immunologic mechanisms of a short-course of *Lolium perenne* peptide immunotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:738-49.
 13. Celebi Sözüner Z, Mungan D, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis C. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;20(6):591-601. doi: 10.1097/ACI.0000000000000693.
 14. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica GW, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525–1530.
 15. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk H, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite–allergic children with asthma/rhinitis: A 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):334-342.

16. Ünal D. Effects of Perennial Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis in Patients with/without Asthma: A-Randomized Controlled Real-Life Study. *IntArchAllergyImmunol.* 2020;181(2):141-148.
17. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53(5):493-498. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb04086.x2.
18. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM n. 2.215, 27 de setembro de 2018. Estabelece as normas mínimas para a utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 231, 3 de dezembro de 2018.
19. Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one-year follow-up. *Prilozi* 2005 Dec;26(2):113-29.
20. Bozek A, Cudak A, Canonica GW. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. *AllergyAsthma Proc.* 41:271–277, 2020; doi: 10.2500/aap.2020.41.200035.
21. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, Luong A, Reisacher WR, Pillsbury HC, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidencebased review of the recent literature with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3:519–531.
22. Larenas-Linnemann D; Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 110 (2013) 402e415.

23. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64:1570–1579.
24. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, 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(3):717-725.e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.9735.
25. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *DrugsContext* 2018 Nov 5;7:212552. doi: 10.7573/dic.212552.
26. De Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara JM, et al. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: A double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(5):453-461. doi:10.1016/S1081-1206(10)60571-6.
27. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, LaPiana S, Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2840 Published online June 29, 2015.
28. Birk AO, Andersen JS, Villesen HH, Steffensen MA, Calderon MA. Tolerability of the SQ Tree SLIT tablet in adults. *Clin Ther*. 2017;39:1858–1867. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.08.003>.
29. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, van Wijk RG, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13262>.
30. Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: A double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):49-55. doi:10.1002/ppul.1088.

31. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, 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(6). doi:10.1016/j.jaci.2013.11.012.
32. Bernstein DI, Kleine-Tebbe J, Nelson HS, Bardelas Jr JA, Sussman GL, Lu S, et al. SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet subgroup efficacy and local application site reaction duration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(1):105-110. doi:10.1016/j.anai.2018.04.007.
33. Bozek A, Ignasiak B, Filipowska B, Jarzab J. House dust mite sublingual immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *ClinExpAllergy* 2013;43(2):242-248. doi:10.1111/cea.12039.
34. Chen WB, Shen XF, Li Q, Zhou WC, Cheng L. Efficacy of a 3-year course of sublingual immunotherapy for mite-induced allergic rhinitis with a 3-year follow-up. *Immunotherapy* 2020;12(12): 891–901.
35. De Bot CMA, Moed H, Berger MY, Röder E, de Groot H, de Jongste JC, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: Study design and recruitment. *BMC Fam Pract.* 2008;9:1-9. doi:10.1186/1471-2296-9-59.
36. Demoly P, Corren J, Creticos P, De Blay F, Gevaert P, Hellings P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;147(3):1020-1030.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.036.

37. Di Gioacchino M, Cavallucci E, Ballone E, Cervone BM, Di Rocco P, Piunti E, et al. Dose-dependent clinical and immunological efficacy of sublingual immunotherapy with mite monomeric allergoid. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):671-679. doi:10.1177/039463201202500313.
38. Didier A, Campo P, Moreno F, Durand-Perdriel F, Marin A, Chartier A. Dose-Dependent Immunological Responses after a 6-Month Course of Sublingual House Dust Mite Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(3):182-192. doi:10.1159/000442467.
39. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;(14):369-375.
40. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(12):2352-2363. doi:10.1111/all.13544.
41. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek LB, Ljørring C. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(2):134-140.e1. doi:10.1016/j.anai.2014.11.015.
42. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2017;72(3):435-443. doi:10.1111/all.12996.
43. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Feb;30(1):66-73. doi: 10.1111/pai.12984.

44. Riechelmann H, Schmutzhard J, Van Der Werf JF, Distler A, Kleinjans HAJ. Efficacy and safety of a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am J RhinolAllergy* 2010;24(5):104-109. doi:10.2500/ajra.2010.24.3508.
45. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: Evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004;59(5):491-497. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00456.x.
46. Tseng SH, Fu LS, Nong BR, Weng JD, Shyur SD. Changes in serum specific IgG4 and IgG4/IgE ratio in mite-sensitized Taiwanese children with allergic rhinitis receiving short-term sublingual-swallow immunotherapy: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2008;26(2-3):105-112.
47. Valero A, Ibáñez-Echevarría E, Vidal C, Raducan I, Castelló Carrascosa JV, Sánchez-López J. Efficacy of subcutaneous house dust mite immunotherapy in patients with moderate to severe allergic rhinitis. *Immunotherapy* 2022 Jun;14(9):683-694.
48. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *ClinExpAllergy* 2003;33(8):1076-1082. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01735.x.
49. Vesna TS, Denisa D, Slavenka J, Lidija B, Aleksandra B, Jasna B, et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus*: A Real-life Study. *Iran J Allergy, Asthma Immunol.* 2016;15(2):112-121.

50. Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. *IntArchAllergyImmunol*. 2019;181(1):71-80.
51. Guo Y, Li Y, Wang D, Liu Q, Liu Z, Hu L. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with house-dust mite extract for allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):42-47. doi:10.2500/ajra.2017.31.4447.
52. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2013;31(3):233-241. doi:10.12932/AP0276.31.3.2013.
53. AhmadiAfshar A, Maarefvand M, Taymourzade B, Mazloomzadeh S, Torabi Z. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with rye grass pollen allergic rhinitis: A double-blind placebo-controlled study. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(2):175-181.
54. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5):425-430. doi:10.1016/S1081-1206(10)61408-1.
55. Bozek A, Cudak A, Canonica GW. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. *AllergyAsthma Proc*. 2020 Jul 1;41(4):271-277.
56. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: A double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59(5):498-504. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00457.x

57. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53(5):493-498. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb04086.x2.
58. Couroux P, Ipsen H, Stage BS, Damkjaer JT, Steffensen MA, Salapatek AM, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy* 2019 Feb;74(2):361-369.
59. Gotoh M, Yonekura S, Imai T, Kaneko S, Horikawa E, Konno A, et al. Long-Term Efficacy and Dose-Finding Trial of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy Tablet. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr;7(4):1287-1297.e8.
60. Lou H, Huang Y, Ouyang Y, Zhang Y, Xi L, Chu X, et al. *Artemisia annua*-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Allergy* 2020 Aug;75(8):2026-2036.
61. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Ellis AK, Kleine-Tebbe J, Lu S. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jul-Aug;8(7):2322-2331.e5.
62. Nolte H, Wasserman S, Ellis AK, Biedermann T, Würtzen PA. Treatment Effect of the Tree Pollen SLIT-Tablet on Allergic Rhinoconjunctivitis During Oak Pollen Season. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May;9(5):1871-1878.
63. Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(3):177-188. doi:10.1159/000381059.

64. Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3):256-263. doi:10.1016/S1081-1206(10)60451-6.
65. Pfaar O, Robinson DS, Sager A, Emuzyte R. Immunotherapy with depigmented-polymerized mixed tree pollen extract: A clinical trial and responder analysis. *Allergy* 2010;65:1614-1621.
66. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, Panzner P, Dzupinova M, Klimek L, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):970-977. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.018.
67. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):886-893.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.0471.
68. Worm M, Rak S, Samoliński B, Antila J, Höiby AS, Kruse B, et al. Efficacy and safety of birch pollen allergoid subcutaneous immunotherapy: A 2-year double-blind, placebo-controlled, randomized trial plus 1-year open-label extension. *Clin Exp Allergy.* 2019 Apr;49(4):516-525. doi: 10.1111/cea.13331.
69. Yang J, Shen Z, Liu L, Kang W, Shao Y, Zhang P, et al. Clinical Efficacy and Safety of *Artesimia annua* Sublingual Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183:852–859. DOI: 10.1159/000524108.
70. Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, Maekawa Y, Okubo K, Okamoto Y. Disease-Modifying Effect of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy Tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):4103-4116.e14. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.060.

71. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures J-P, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007, 62:367-72.
72. Ciprandi G, Mora F, Cassano M, Gallina AM, Mora R. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009, 141(4):527-529.

ANEXOS

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção dos ensaios clínicos randomizados pelo PRISMA

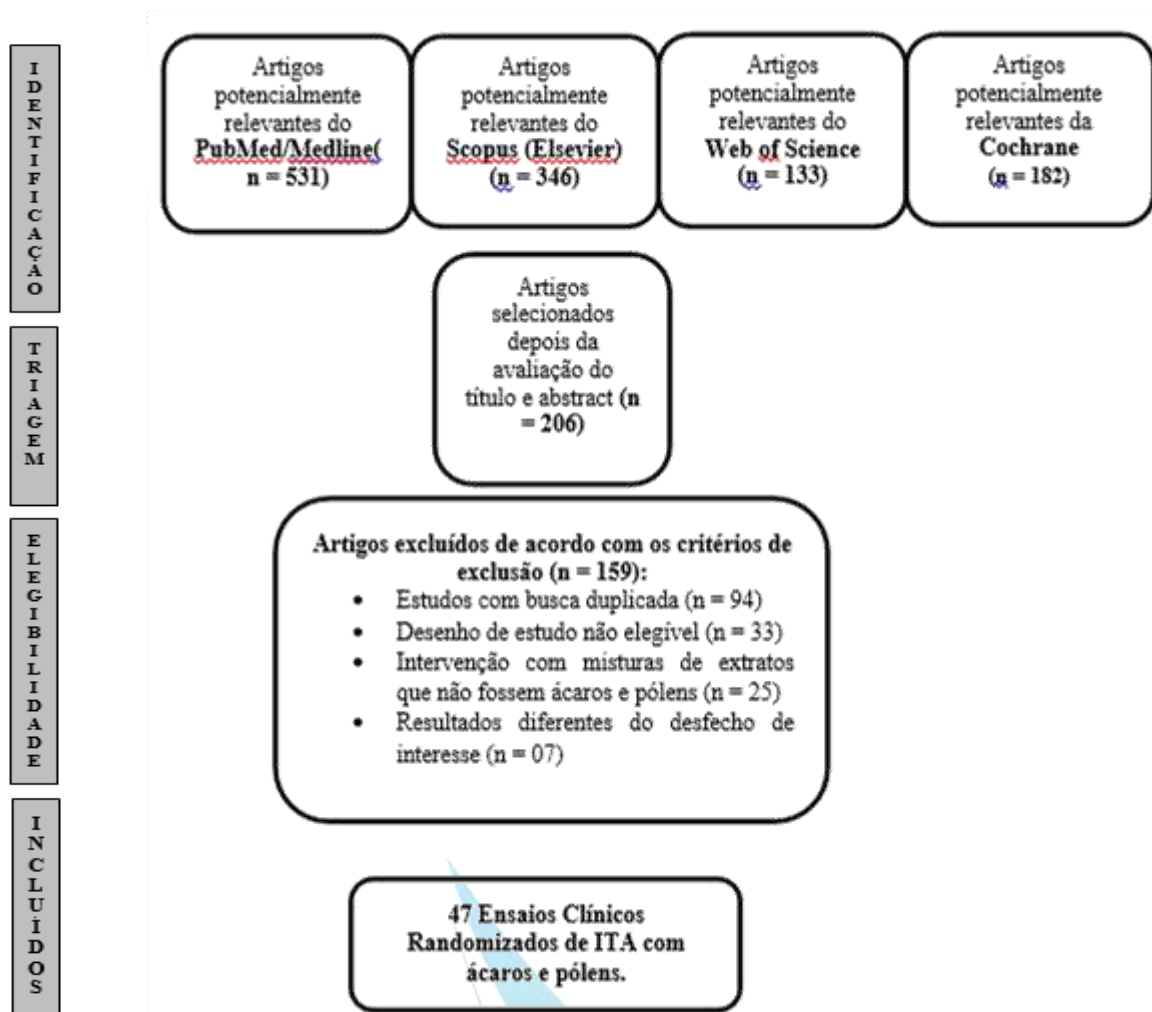


Tabela 1. Risco de viés pelo RoB2 para ITA com ácaros

ID	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Bahçeciler - 2001	+	+	+	-	!	
2	Bergmann - 2014	+	+	+	+	-	
3	Bernstein - 2018	+	+	+	+	+	
4	Bozek - 2013	+	+	+	+	+	
5	Chen - 2020	+	!	+	+	+	
6	De Bot - 2012	+	!	+	+	!	
7	Demoly - 2021	+	+	+	+	+	
8	Di Gioacchino - 2012	+	+	+	+	!	
9	Didier - 2015	!	+	+	+	!	
10	Dokic - 2005	+	+	!	+	!	
11	Guez - 2000	+	!	+	-	+	
12	Karakoc-Aydiner - 2015	+	!	+	+	+	
13	Masuyama - 2019	+	!	+	+	!	
14	Mosbech - 2015	+	+	+	+	+	
15	Okamoto - 2017	+	+	+	+	!	
16	Okamoto - 2019	+	+	+	!	!	
17	Riechelmann - 2010	+	!	+	+	+	
18	Tonnel - 2004	+	!	+	+	!	
19	Tseng - 2008	+	!	+	!	+	
20	Valero - 2022	!	+	+	+	!	
21	Varney - 2003	+	+	+	+	!	
22	Vesna - 2016	+	+	+	+	+	
23	Xian - 2019	+	+	+	+	+	
24	YuGuo - 2017	+	+	+	+	+	
25	Yukselen - 2013	+	+	+	+	!	

Baixo risco
 Algumas considerações
 Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Falta de dados dos resultados
 D4 Medição dos resultados
 D5 Seleção dos resultados relatados

Tabela 2. Risco de viés pelo RoB2 para ITA com polens

ID	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Ahmadiashar - 2012	+	!	+	+	!	+
2	Bowen - 2004	+	!	+	+	!	!
3	Bozek - 2020	+	+	+	+	!	!
4	Bufe - 2004	+	+	+	+	!	!
5	Clavel - 1998	+	!	+	-	+	D1
6	Couroux - 2019	+	+	+	+	+	D2
7	De Blay - 2007	+	!	+	+	!	D3
8	Durham - 2012	+	+	+	+	+	D4
9	Gotoh - 2019	+	+	+	+	+	D5
10	Lou - 2020	+	+	+	+	+	
11	Nolte - 2020	+	+	+	+	+	
12	Nolte - 2021	+	+	+	+	!	
13	Okamoto - 2015	+	!	+	+	!	
14	Pfaar - 2008	+	!	+	+	-	
15	Pfaar - 2010	+	+	+	+	!	
16	Pfaar - 2019	+	+	+	+	+	
17	Sharif - 2019	+	+	+	+	!	
18	Ünal - 2020	-	+	+	+	+	
19	Wahn - 2012	+	+	+	!	+	
20	Worm - 2019	+	+	+	+	!	
21	Yang - 2022	+	+	+	+	+	
22	Yonekura - 2021	+	+	+	+	+	

+ Baixo risco |

! Algumas considerações |

- Alto risco |

D1 Processo de randomização |

D2 Desvios das intervenções pretendidas |

D3 Falta de dados dos resultados |

D4 Medição dos resultados |

D5 Seleção dos resultados relatados |

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

Tabela 3 A: Abordagem GRADE para ITA com ÁCAROS

Autor(es): Departamento de Imunoterpia da ASBAI

Pergunta: Extratos de ácaros Der p e Der f comparado a Placebo com mesmas características organolépticas para Rinite alérgica persistente e/ou moderada-grave (critérios ARIA)

Contexto: Avaliar redução dos sintomas com melhora clínica da rinite alérgica.

Medida de Certeza							Nº de pacientes		Nível de Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Extratos de ácaros Der p e Der f	Placebo com mesmas características organolépticas	
25	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4.518	3.887	⊕⊕⊕⊕ Alto

Tabela 3 B: Abordagem GRADE para ITA com polens

Medida de certeza							Nº de pacientes		Nível de Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Extrato de pólen de gramíneas	Placebo	
22	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2.945	2.248	⊕⊕⊕○ Moderado