
***DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENOS NO
TRATAMENTO DA ASMA ALÉRGICA***

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para 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 2024.

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

Participantes: Fernando Monteiro Aarestrup, Ernesto Akio Taketomi, Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira, Gustavo F Wandalsen, Clóvis Eduardo Santos Galvão, Gil Bardini Alves, Marcos Reis Gonçalves, Mariana Graça Couto Miziara, Sidney S Maranhão Casado, Veridiana Aun Rufino Pereira, Dirceu Solé, Ekaterini Simões Goudouris, Fábio Chigres Kuschnir, Wanderley Marques Bernardo.

INTRODUÇÃO

A asma é um problema de saúde pública mundial, afetando mais de 250 milhões de pessoas em todo o mundo¹⁻³. Fatores ambientais e características genéticas individuais interagem para determinar o risco das pessoas de desenvolverem asma. A forma alérgica da asma corresponde a mais de 90% dos casos, caracterizando-se pelo início dos sintomas na infância e adolescência, além de uma forte associação com outras doenças atópicas, como rinite e dermatite atópica. A interação entre o estilo de vida contemporâneo, alterações no microbioma humano, poluição ambiental e maior exposição a alérgenos, principalmente ácaros da poeira domiciliar e pólenes, tem contribuído para o aumento da incidência de asma²⁻⁵. No Brasil, os principais alérgenos associados à etiologia da asma alérgica são os ácaros da poeira domiciliar, incluindo *Dermatophagoides farinae* (Df), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e *Blomia tropicalis* (Bt). Particularmente, no Sul do Brasil e em áreas rurais, os alérgenos derivados de pólenes também desempenham um papel significativo no desenvolvimento da asma⁴.

A Iniciativa Global para a Asma (GINA) foi estabelecida pela Organização Mundial de Saúde e pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos (EUA) em 1993, com a finalidade de orientar a prevenção e o manejo clínico da asma em escala global. Em 2017, pela primeira vez, as diretrizes da GINA destacaram a necessidade de tratar o componente alérgico da asma. A imunoterapia com alérgenos (ITA) foi recomendada para os portadores de asma alérgica sensibilizados à ácaros da poeira domiciliar, à partir da etapa 2 até a etapa 4 de tratamento²⁻³. O propósito da ITA é atuar no controle da doença modificando a história natural da asma, induzindo uma tolerância imunológica específica capaz de gerar a remissão dos sintomas por longo período de tempo²⁻⁴. A redução do uso de corticoides e a prevenção do desenvolvimento de asma grave são dois fatores destacados pela GINA, justificando a recomendação desta estratégia de dessensibilização a alérgenos no tratamento da asma²⁻³.

A teoria das vias aéreas unidas⁵ elucidou a fisiopatologia da rinite e asma alérgicas, caracterizando o protagonismo das células e citocinas que tipicamente participam do desenvolvimento do processo inflamatório denominado inflamação tipo 2

(T2). Neste contexto, a asma alérgica é caracterizada por um processo inflamatório do tipo 2, no qual diversas células, como mastócitos, eosinófilos, linfócitos Th2 e células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), desempenham papéis importantes. Este processo é marcado pela elevada síntese de várias citocinas, incluindo as interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Durante a fase de sensibilização alérgica, ocorre a ativação de células B produtoras de anticorpos IgE específicos para os alérgenos envolvidos, com destaque para ácaros e alérgenos de animais domésticos^{6,7}.

Na ITA são administradas doses repetidas e crescentes de alérgenos com o propósito de induzir a tolerância imunológica. Esse procedimento desencadeia a modificação do fenótipo das células dendríticas, as quais passam a produzir citocinas imunomodulatórias como IL-10 e IL-27. Essas citocinas, por sua vez, estimulam o desenvolvimento de diversas células reguladoras, incluindo ILC2 produtoras de IL-10 (IL10⁺ ILC2), nTreg, T_R1, IL-35⁺ Treg, TGF-β⁺Treg, células Breg, ou ainda, direcionam a resposta para o desenvolvimento de células Th1 produtoras de interferon-γ⁸. Essas células imunorreguladoras desempenham um papel crucial na inibição da inflamação T2 resultando em uma subsequente redução na produção de IgE específica^{9,10}. Além disso, estimulam as células B a produzirem anticorpos bloqueadores das classes IgG (IgG1 e IgG4) e IgA (IgA1 e IgA2)^{7,8}. Essas ações multifacetadas também contribuem para a redução da hiperresponsividade das vias aéreas, inibem a sensibilização a novos alérgenos e promovem a melhoria da função pulmonar, refletindo na diminuição dos sintomas da asma e de suas exacerbações, bem como na redução do uso de medicamentos¹⁰.

A imunoterapia com alérgenos (ITA) é uma estratégia de Medicina de Precisão que tem sido empregada há mais de um século no tratamento da asma e rinite alérgicas^{4,6-8}. Atualmente robustas evidências científicas, tanto da imunologia básica quanto da medicina baseada em evidências, demonstram a relevância da ITA como um fator modificador da progressão da asma. A ITA atua como terapêutica de medicina de precisão, intervindo nos mecanismos moleculares específicos que compõem a complexa rede de células e citocinas envolvidas no mecanismo fisiopatológico da asma^{4,6-17}. Diretrizes da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), da

Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) e da Organização Mundial de Alergia (WAO)^{5,11-13} são documentos clássicos que estabelecem as bases científicas para o uso da ITA. Recentemente, foi publicado o “*position paper*” da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), estabelecendo recomendações para as boas práticas de ITA no Brasil⁴.

O presente estudo visa contribuir para o *Projeto Diretrizes*, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira (AMB). Por meio 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 asma. Questões clínicas incluindo a seleção dos pacientes elegíveis ao tratamento com ITA, informações sobre eficácia, segurança, indicações e contra indicações, bem como as vias de aplicação, foram abordadas e discutidas.

MÉTODOS

Os membros do Departamento Científico de Imunoterapia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) conduziram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para elaborar diretrizes médicas sobre o uso da imunoterapia sublingual e subcutânea com ácaros e pólenes no tratamento da asma 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 CRD42024507850. Os dados dos estudos foram avaliados qualitativamente seguindo as diretrizes do *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 asma alérgica persistente (critérios GINA) com idade superior a 2 anos.
2. Intervenção: tratamento padrão (GINA) associado à ITA específica para ácaros ou pólenes ou tratamento padrão sem ITA.
3. Comparador: tratamento padrão com ITA e sem ITA.
4. Resultados: para o desfecho primário, foi avaliada a redução de sintomas com melhora clínica da asma.
5. Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 30 anos até 30 de dezembro de 2023, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

- ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados MEDLINE/Pub Med, Web of Science, Scopus e Cochrane Library para artigos publicados até 30 de dezembro de 2023 (Fig. 1 e Fig. 2) usando os seguintes descritores, por meio da ferramenta *Medical Subject Headings*, no mesmo protocolo de busca: Para imunoterapia subcutânea com ácaros: "asthma" AND "allergen immunotherapy" AND "house dust mite extracts" AND "subcutaneous"; Para imunoterapia sublingual com ácaros: "asthma" AND "allergen immunotherapy" AND "house dust mite extracts" AND "sublingual"; para imunoterapia subcutânea com pólenes: "asthma" AND "allergen immunotherapy" AND "pollen extracts" AND "subcutaneous"; para imunoterapia sublingual com pólenes: "asthma" AND "allergen immunotherapy" AND "pollen 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 (Fig. 3 e Fig. 4). A qualidade da evidência foi categorizada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo. Os seguintes fatores foram considerados para determinar o nível da evidência: o desenho do estudo; as limitações metodológicas (risco de viés); a inconsistência; a imprecisão e a magnitude de efeito. Após essa análise a força da recomendação foi identificada como fraca ou forte, sendo realizada uma avaliação conjunta dos ensaios clínicos.

Para avaliar o risco de viés, a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* revisada (**RoB2**) foi utilizada para ensaios randomizados selecionados (Fig. 5 e Fig. 6). O RoB2 foi avaliado como baixo, moderado, alto ou pouco claro para cada domínio, incluindo: processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas, falta de dados nos resultados, medição dos resultados, seleção dos resultados relatados e viés geral. Esses domínios foram divididos de acordo com as fases da intervenção: pré-intervenção (viés devido à 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 Figuras 3 e 4 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, essas análises foram levadas em consideração para estabelecer as conclusões e recomendações.

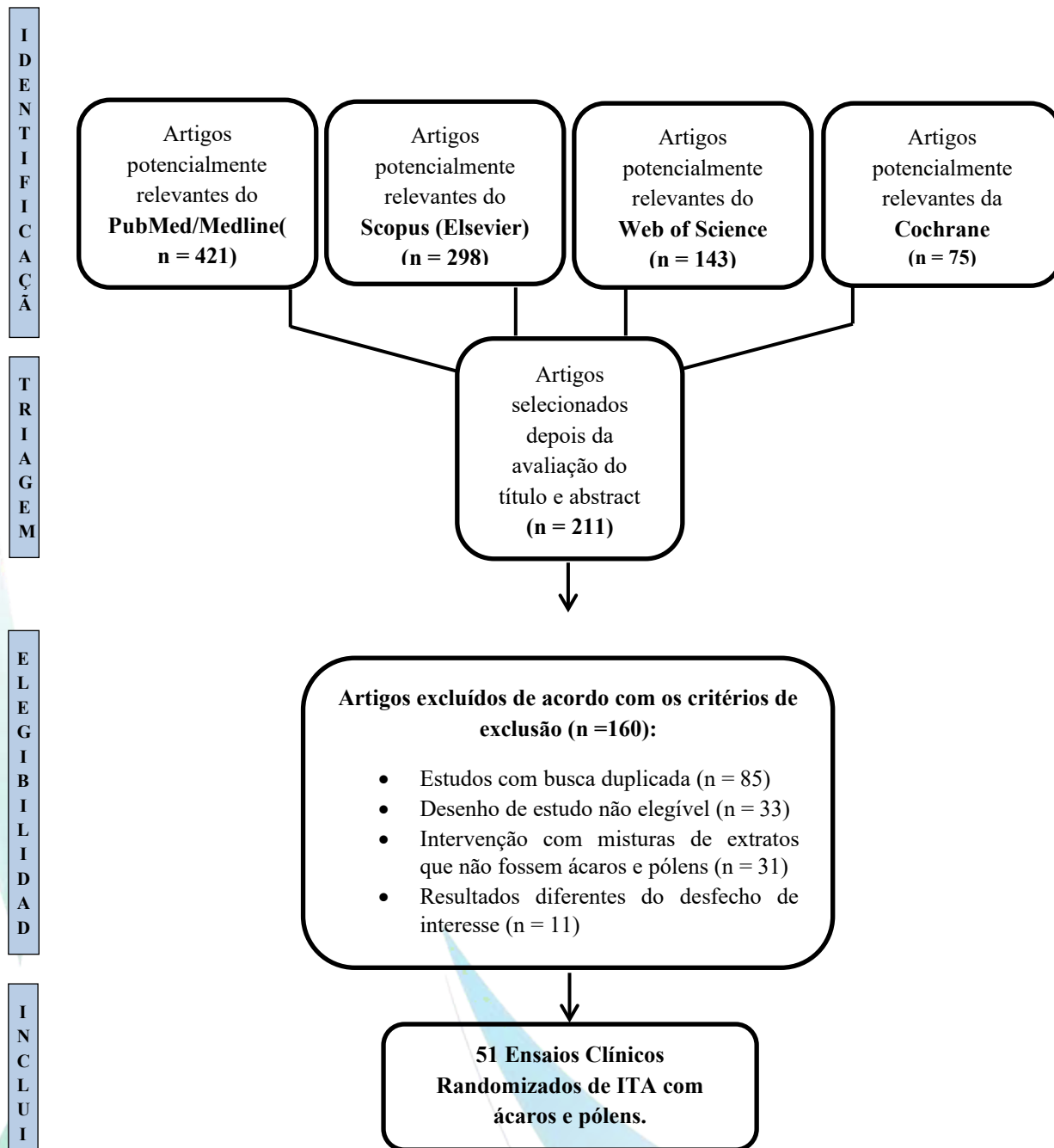


Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção dos ensaios clínicos randomizados conforme o *PRISMA*.

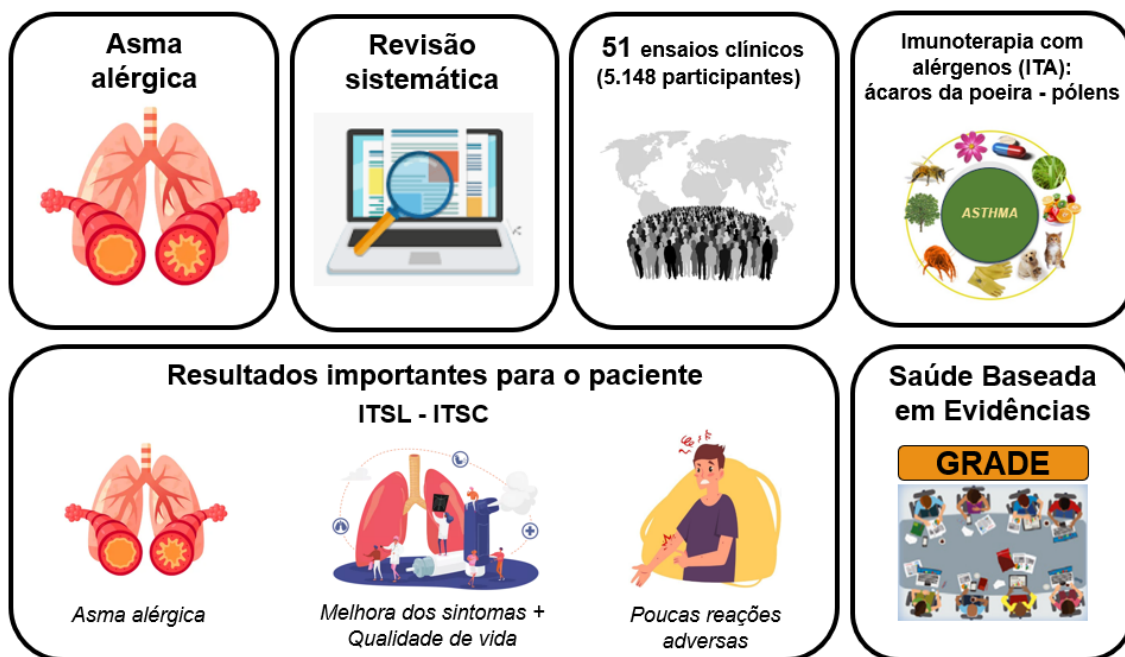


Figura 2. Descrição dos métodos de coleta e avaliação da evidência

Questão 1: A imunoterapia com alérgenos por via subcutânea (ITSC) é eficaz no tratamento da asma em crianças e adultos?

Nesta revisão, foram incluídos 12 ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da ITSC específica para ácaros da poeira domiciliar¹⁸⁻²⁹. Estes ensaios clínicos randomizados englobaram crianças e adultos com asma e sensibilização à aeroalérgenos, com ou sem rinite, totalizando 673 pacientes. A análise dos ensaios clínicos comprovou que a ITSC foi eficaz na promoção do controle de sintomas, redução do uso de corticóides por via oral e inalatória, diminuição do uso de medicações de alívio e melhora da função respiratória.

A observação de eficácia foi observada tanto em crianças quanto em adultos. Tsai e colaboradores avaliaram 40 crianças com asma em uso de medicação diária e teste alérgico positivo para *Dermatophagoides farinae* (Df) e *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). O grupo que recebeu ITSC apresentou controle dos sintomas, redução do uso de medicações e menor necessidade de visitas à emergência e hospitalizações¹⁹. Estudo prospectivo randomizado realizado por Karakoc-Aydiner e colaboradores¹⁸, também evidenciou eficácia da ITSC alérgeno-específica em crianças com asma. Além disso, a prevenção de novas sensibilizações em pacientes com asma monossensibilizados que receberam ITSC²⁰ foi outro achado importante evidenciado pelos ensaios clínicos. A Figura 5 apresenta uma avaliação do risco de viés pelo RoB2 para ITSC específica para ácaros da poeira domiciliar em crianças e adultos. A análise conjunta desses ensaios clínicos utilizando a abordagem GRADE revelou um nível de evidência alto e uma forte recomendação.

Na presente revisão sistemática, foram incluídos 16 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo¹⁸⁻³³, totalizando 627 pacientes com asma submetidos à ITSC com polens de gramíneas ou de árvores, e 655 pacientes no grupo placebo. Arvidsson e colaboradores realizaram estudo randomizado duplo-cego e constaram redução dos sintomas e do uso de medicações nos pacientes submetidos à ITSC específica para pólenes de gramíneas³¹. Além disso estudos de seguimento de longo prazo (10 anos), como o realizado por Jacobsen e colaboradores, demonstraram

que a eficácia da ITSC é duradoura mesmo após a finalização do tratamento³². Estes pesquisadores conduziram um estudo com ITSC com extratos padronizados de alérgenos de gramíneas e/ou bétula, demonstrando efeitos clínicos a longo prazo até 7 anos após o término do tratamento. O mesmo estudo também revelou o potencial da ITSC em prevenir o desenvolvimento de asma em crianças com rinoconjuntivite alérgica. A análise conjunta pela abordagem GRADE destes ensaios clínicos com ITSC específica para pólenes revelou um nível de evidência moderado e uma forte recomendação. O risco de viés avaliado pelo RoB2 não evidenciou gravidade nos parâmetros de inconsistência e evidência indireta (Figura 2).

Finalmente, a análise em conjunto dos diversos estudos publicados sobre eficácia da ITSC no tratamento da asma permite indicar esta modalidade terapêutica com base em conceitos atuais de medicina baseada em evidências e medicina de precisão. Por mais de um século, a ITSC alérgeno-específica tem sido uma estratégia fundamental no tratamento de doenças alérgicas mediadas por anticorpos IgE, incluindo a asma alérgica^{4,5,11,12,17,34}. Além disso, há um entendimento contemporâneo de que essa terapêutica desempenha um papel preventivo em pacientes com rinite alérgica, contribuindo para a prevenção da asma¹²⁻¹⁸. Classicamente, é utilizada para tratar pacientes com asma sensibilizados a ácaros da poeira domiciliar, pêlos de animais e pólenes^{4,5,11-13}. Um princípio fundamental deste tratamento é que a ITSC oferece a oportunidade de alcançar remissão clínica de longo prazo por meio de suas propriedades imunorreguladoras modificadoras da história natural da asma alérgica³³⁻³⁴.

Conclusões:

1. A ITSC com ácaros da poeira domiciliar é eficaz no tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA ALTA; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
2. A ITSC com pólenes é eficaz no tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA MODERADA; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).

3. A ITSC pode promover o controle da asma alérgica por longo período de tempo e, em alguns casos remissão da doença, reduzindo ou até mesmo abolindo o uso de corticoterapia oral e inalatória em crianças e adultos.

Questão 2: A ITSC é segura no tratamento da asma em crianças e adultos?

A ITSC é amplamente reconhecida como uma abordagem terapêutica eficaz e segura para o tratamento da asma em crianças e adultos, proporcionando benefícios que superam os riscos reconhecidos. Apesar dos benefícios comprovados, é crucial avaliar os riscos associados a esta modalidade de tratamento. As diretrizes atuais publicadas sobre imunoterapia com alérgenos recomendam que os pacientes ou seus responsáveis sejam informados sobre os riscos e benefícios da ITSC e que obtenham sua assinatura em um termo de consentimento livre e esclarecido^{4,11-14}.

As reações adversas à ITSC podem ser classificadas como locais ou sistêmicas. Reações locais, como edema, eritema, dor ou prurido no local da aplicação, são relativamente comuns, podendo afetar uma significativa proporção de pacientes, variando de 26% a 86%^{4,5,11-13,35-41}. A prevenção desses sintomas é possível por meio da administração de anti-histamínicos 1 a 3 horas antes da aplicação. Em casos de ocorrência de reações no local da aplicação, essas reações podem ser controladas com o uso de anti-histamínicos por via oral, compressas frias ou corticoides tópicos. Além disso, é imperativo monitorar os pacientes por 30 minutos após a aplicação, especialmente para detectar possíveis reações sistêmicas mais graves, que, embora raras, podem ocorrer nesse período inicial^{4,5,11-13,35}.

A segurança da ITSC em crianças e adultos tem sido amplamente documentada na literatura. Dhami e colaboradores¹⁷ destacaram que em pacientes com asma controlada, embora eventos adversos possam ocorrer, são geralmente raros, e nenhuma fatalidade foi relatada. Em estudo com 54 adultos asmáticos submetidos à ITSC específica para ácaros da poeira domiciliar, foi relatada. Em estudo com 54

adultos asmáticos submetidos à ITSC específica para ácaros da poeira domiciliar, foi demonstrada segurança associada à baixa incidência de efeitos adversos devido à prescrição individualizada e à atenção rigorosa do estado de saúde de todos os pacientes³⁷. A segurança da ITSC também foi demonstrada em estudo realizado em crianças com asma moderada a grave, em uso de medicação diária e com teste alérgico positivo para COF. Nenhuma das crianças asmáticas apresentou reação sistêmica, sendo o efeito adverso mais comum a reação local¹⁹.

Em ITSC específica para pólenes, uma baixa incidência de efeitos adversos foi observada em estudo retrospectivo controlado conduzido por Florido-López e colaboradores em 131 pacientes asmáticos³⁸. Apenas duas reações adversas sistêmicas leves foram relatadas, correspondendo a uma taxa de 2,2%. Essas reações consistiram em uma crise hipertensiva e febre de baixa intensidade, destacando a segurança da ITSC. Adicionalmente, o estudo clínico³⁹ realizado por Mirone e colaboradores também constatou um bom perfil de segurança da ITSC específica para pólenes. A incidência de eventos adversos não graves foi notavelmente baixa.

Resultados satisfatórios sobre a segurança da ITSC no tratamento da asma foram reportados em uma revisão extensa⁴⁰, onde a importância da baixa incidência de eventos adversos graves, como anafilaxia, foi ressaltada. Os eventos adversos sistêmicos são mais raros, afetando menos de 1% dos pacientes na forma convencional da terapia³⁵. A gravidade dessas reações pode variar, sendo possível minimizar os riscos por meio de uma avaliação detalhada de cada paciente. No caso de pacientes asmáticos, a medida do pico de fluxo antes da aplicação é recomendada, e a ITSC não deve ser administrada durante crises ou iniciada em pacientes com asma grave não controlada^{4,5,11,35}. Apesar do bom perfil de segurança, devido à possibilidade de eventos graves, inclusive anafilaxia, é recomendável que a aplicação seja realizada em locais com infraestrutura adequada, conforme disposto no Anexo da Resolução CFM 2.215/2018, com acesso a cuidados médicos imediatos, se necessário³⁶.

Conclusões:

1. A ITSC com ácaros da poeira domiciliar é segura para o tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA ALTA; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
2. A ITSC específica para pólen é segura para o tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA ALTA; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
3. A aplicação deve sempre ser realizada sob supervisão médica em um local com infraestrutura adequada para atender a eventuais reações adversas sistêmicas atendendo a Resolução CFM 2.215/2018.

Questão 3: A imunoterapia sublingual com alérgenos (ITSL) é eficaz no tratamento da asma em crianças e adultos?

Apesar da reconhecida eficácia da ITSC no tratamento da asma em crianças e adultos, surgiram novas modalidades terapêuticas devido ao desconforto associado às injeções repetidas e ao risco de efeitos adversos sistêmicos. A ITSL emergiu como uma alternativa segura e eficaz. De fato, estudos têm demonstrado que o perfil de segurança da ITSL é superior ao da injeção subcutânea convencional^{4,5,11-13,42} e isto tem estimulado um número cada vez maior de estudos avaliando a eficácia da ITSL no tratamento da asma com extratos de ácaros da poeira domiciliar e pólen⁴²⁻⁶⁴.

Na presente revisão sistemática, foram analisados 25 artigos publicados entre 2000 e 2021, investigando a eficácia da ITSL com ácaros da poeira domiciliar como terapia adicional no tratamento da asma em crianças e adultos^{18,21,42-64}. Estes estudos envolveram casuísticas que variaram de 20 a 834 participantes, utilizando gotas ou comprimidos (*tablets*) para administração sublingual, com períodos de avaliação variando de 6 a 36 meses. Embora houvesse variações metodológicas entre os estudos, a maioria demonstrou eficácia da ITSL quando comparada com

placebo ou mesmo, em alguns casos, com a ITSC. Mesmo nos estudos que não evidenciaram claramente um efeito terapêutico superior da ITSL, os autores observaram benefícios significativos em sua utilização⁴²⁻⁶⁴.

Nesse sentido, em 2003, Di Rienzo e colaboradores⁴⁷ acompanharam 60 crianças com idade média de 8,5 anos, recebendo ITSL com ácaros, para avaliar se o tratamento tinha eficácia duradoura após sua descontinuação, e seus resultados demonstraram que a ITSL foi eficaz em crianças e manteve eficácia clínica por 4 a 5 anos após a interrupção do tratamento. Em 2016, um estudo multicêntrico⁵⁸, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado entre agosto de 2011 e abril de 2013, em 109 serviços de alergia e imunoterapia na Europa, a adição da ITSL aos medicamentos de manutenção contribuiu significativamente para a redução dos sintomas e crises agudas de asma em 834 adultos asmáticos sensibilizados aos ácaros.

Revisão sistemática extensa publicada em 2020⁵¹, concluiu que a ITSL pode ser uma opção segura para pessoas com asma e rinite leve a moderada bem controladas e que provavelmente apresentam baixo risco de complicações graves, mas destacou a necessidade de uma avaliação mais aprofundada de seu papel em pacientes com asma não controlada. Por outro lado, os achados de um ensaio clínico randomizado⁵³ sugeriram que pacientes com asma relacionada à sensibilização aos ácaros, inadequadamente controlados com doses diárias médias e altas de corticóides inalatórios, podem se beneficiar significativamente do tratamento com ITSL, tanto em termos de controle da asma quanto de melhoria da qualidade de vida. A Avaliação do risco de viés pelo RoB2 não identificou gravidade nos parâmetros de inconsistência e evidência indireta (Figuras 5 e 6) nos estudos analisados.

Conclusões:

1. A ITSL é eficaz no tratamento da asma em crianças e adultos sensibilizados a ácaros da poeira domiciliar (GRADE: EVIDÊNCIA FORTE; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
2. A ITSL pode promover o controle da asma alérgica e, em alguns casos, remissão da doença, reduzindo ou até mesmo abolindo o uso de corticoterapia oral e inalatória em crianças e adultos por períodos prolongados, mesmo após o término do tratamento.

Questão 4: A imunoterapia sublingual com alérgenos (ITSL) é segura no tratamento da asma alérgica em crianças e adultos?

A literatura existente destaca o excelente perfil de segurança da ITSL no tratamento da asma alérgica. A ITSL é geralmente muito bem tolerada, mesmo em doses elevadas⁵⁰⁻⁶⁵, e não há relatos de reações fatais, ao contrário da ITSC. Entretanto, é importante observar que reações na mucosa bucal e reações sistêmicas leves podem ocorrer, embora as reações sistêmicas graves sejam raras. No entanto, apesar do excelente perfil de segurança, é crucial que a ITSL seja utilizada somente por profissionais com qualificação adequada, capazes de realizar uma correta indicação e acompanhamento do tratamento.

Os efeitos adversos mais comuns da ITSL são predominantemente locais e geralmente leves, com melhora espontânea ou após o uso de anti-histamínicos. Estes incluem prurido oral, nasofaringe, ocular e ouvido, edema em orofaringe e língua, parestesia em orofaringe e sintomas gastrointestinais, principalmente durante a fase de indução do tratamento. Em alguns casos, podem ocorrer crises leves de asma durante a fase de manutenção, requerendo ajustes na dose da imunoterapia e tratamento adicional com corticoides inalatórios e beta2-agonistas de longa duração⁶⁴. Foi observado por Pham-Thi e colaboradores⁴⁶ que ocorreram reações em 71% dos pacientes tratados com a ITSL para ácaros, dos quais 34,5% relataram reações locais leves. Embora esses eventos adversos leves e moderados sejam comuns, poucos trabalhos descreveram interrupção do tratamento atribuída às

reações, atingindo apenas 5,8% dos pacientes que receberam ITSL^{21,44,46}. Nesta diretriz, foram incluídas duas revisões sistemáticas extensas sobre a segurança da ITSL no tratamento da asma. Normansell e colaboradores(2015)⁵⁰ analisaram 34 estudos com um total de 5256 participantes, dos quais 27 (2560 participantes) relataram eventos adversos. Fortescue e colaboradores (2020)⁵¹ avaliaram 66 estudos com 8846 participantes, dos quais 29 estudos (4810 participantes) descreveram reações adversas. Ambas as revisões concluíram que os pacientes tratados com ITSL apresentam um risco ligeiramente aumentado de eventos adversos quando comparados com grupo controle. No entanto, é importante ressaltar que o grau de evidência foi considerado moderado, uma vez que os pacientes incluídos nos estudos apresentavam asma leve ou moderada, não sendo possível extrapolar os resultados para asma grave^{50,51}.

Conclusões

1. A ITSL com ácaros da poeira domiciliar é segura no tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA FORTE; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
2. A ITSL com polens é segura no tratamento da asma em crianças e adultos (GRADE: EVIDÊNCIA FORTE; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).

Questão 5: Quais são os critérios para indicação de Imunoterapia com alérgenos (ITA) na asma?

A ITA tem sido reconhecida como uma abordagem terapêutica de medicina de precisão para o tratamento da asma alérgica, visando alterar o curso natural da doença por meio da indução de tolerância a alérgenos específicos. A seleção de candidatos para ITA requer uma abordagem cuidadosa, fundamentada em critérios clínicos e diagnósticos^{4,11-13,20}.

Para iniciar a ITA, é necessário primeiro confirmar o diagnóstico de asma alérgica. Isso envolve uma revisão detalhada da história clínica do paciente, avaliação dos sintomas respiratórios e testes funcionais pulmonares. A identificação da sensibilidade a alérgenos específicos é crucial, realizada por meio de testes

cutâneos e/ou dosagem de IgE específica no soro, destacando a importância de alérgenos como ácaros da poeira doméstica na patogênese da asma alérgica^{4,11,12,24-26}.

A indicação de ITA é particularmente considerada em pacientes com asma persistente, os quais frequentemente enfrentam limitações diárias significativas e um impacto negativo substancial na qualidade de vida, além dos riscos associados ao uso prolongado de medicações. A ITA mostra-se benéfica não apenas na melhoria dos sintomas e na redução da necessidade de medicação, mas também na diminuição da sensibilização a novos alérgenos¹⁷⁻²¹.

Avaliar o impacto da asma na qualidade de vida dos pacientes é critério essencial para a indicação de ITA. Pacientes que sofrem com restrições em atividades físicas, absenteísmo escolar ou no trabalho, e uma deterioração no bem-estar geral podem se beneficiar significativamente da ITA. A melhoria na qualidade de vida com a ITA, relatada por Lozano et al. (2014)²⁶, destaca os benefícios desta terapia além do controle dos sintomas asmáticos.

Finalmente, a seleção de pacientes para ITA deve considerar a preferência e disposição do paciente para aderir a um regime terapêutico de longo prazo, que inclui o compromisso com o protocolo de tratamento e visitas regulares ao especialista. Considerando que a ITA sublingual é extremamente segura e de fácil aceitação por crianças, o consenso brasileiro e a WAO (Organização Mundial de Alergia) sugerem a idade de dois anos como limite inferior de indicação desse tratamento^{4,14}. Por outro lado, a ITSC é indicada a partir de 5 anos baseado especificamente no critério de segurança. Esta recomendação sobre ITSC, justifica-se pela ausência de realização de ensaios clínicos em população infantil abaixo de 5 anos, dificuldade de reconhecimento de reações adversas em crianças menores e dificuldades de comunicação entre profissional que supervisiona a aplicação em crianças. Os motivos acima citados dificultam o diagnóstico de reações sistêmicas e implementação de atendimento médico imediato, principalmente, em reações alérgicas graves.

Conclusões:

1. A indicação de ITA na asma é um processo criterioso que integra a confirmação do diagnóstico de asma alérgica, a gravidade dos sintomas, o impacto na qualidade de vida e a sensibilização confirmada a alérgenos específicos. (GRADE: EVIDÊNCIA FORTE; GRAU DE RECOMENDAÇÃO: FORTE).
2. Uma abordagem individualizada oferece oportunidade de alterar o curso da asma alérgica, promovendo benefícios clínicos significativos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Questão 6: Quais são as contraindicações do emprego da Imunoterapia com alérgenos (ITA) no tratamento da asma?

A ITA tem se consolidado como uma abordagem terapêutica valiosa para pacientes com asma alérgica, visando a dessensibilização a alérgenos específicos. No entanto, a seleção cuidadosa dos pacientes é crucial, uma vez que certas condições podem aumentar o risco de reações adversas ou diminuir a eficácia do tratamento.

Asma Não Controlada:

A asma não controlada é, possivelmente, a contra indicação mais crítica para a ITA. Pacientes cuja asma não é adequadamente controlada por medicamentos convencionais correm risco significativamente aumentado de exacerbações graves durante o tratamento com IT¹¹. As exacerbações podem ser desencadeadas pelas próprias injeções de alérgenos, resultando em eventos adversos sérios, incluindo asma aguda grave. Portanto, antes de considerar a ITA, é imperativo que o controle da asma seja otimizado, e a estabilidade da condição seja mantida por um período adequado¹⁷. Pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) abaixo de 70% apresentam contra indicação para iniciar ITA. Após alcance do controle da asma e recuperação da função pulmonar com VEF1 acima de 70%, a utilização da

imunoterapia com alérgenos é sempre uma terapêutica a ser considerada para modificar o curso da história natural da doença, permitindo o controle de sintomas e redução do emprego de medicações.

Doenças de base

Doenças autoimunes graves e não controladas, doenças infecciosas em atividade, uso de imunossuppressores, dermatite atópica grave não controlada, neoplasias, doenças psiquiátricas que inviabilizem a perfeita consciência do indivíduo, abuso de drogas, doenças cardíacas, especialmente as coronariopatias, e qualquer outra doença ou condição clínica que contra indique o uso de adrenalina tais como: doenças renais graves, hipertensão arterial grave, uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)^{21,31,42,49,52,55,58,65} são situações que podem contraindicar o emprego da imunoterapia com alérgenos. Entretanto, de acordo com os principais consensos^{1,2,4,5,11-13,34} há que se considerar o estágio da doença e sua gravidade. Doenças imunológicas controladas, uso de inibidores da ECA, betabloqueadores e doenças em geral controladas, onde o risco da ITA é menor que seus benefícios, são contra indicações relativas. Portanto, a análise de custos e benefícios deve ser sempre considerada para iniciar a imunoterapia com alérgenos.

Indivíduos com doenças autoimunes ativas e graves representam um grupo no qual a ITA é contra indicada. A interação entre a terapia alérgeno-específica e as doenças autoimunes ainda não é completamente entendida. Assim, pacientes com diagnóstico de doenças como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide ativa, ou esclerose múltipla, entre outras condições autoimunes graves, não devem ser indicados para realizar o tratamento com ITA⁶⁵.

A análise dos dados da literatura indica que pacientes com condições médicas graves, além das doenças autoimunes, podem necessitar de uma avaliação mais cuidadosa antes de iniciar a ITA. Essas condições incluem, mas não estão limitadas a doenças cardiovasculares graves e doenças pulmonares crônicas não asmáticas. A presença dessas condições não exclui

automaticamente o paciente da ITA, mas exige uma avaliação detalhada dos potenciais riscos associados ao tratamento, considerando a estabilidade da condição concomitante e a capacidade do paciente de tolerar possíveis efeitos adverso^{11,14,17}.

Uma importante observação deve ser feita sobre o emprego da ITA em pacientes com esofagite eosinofílica. Nolte e colaboradores (2020) excluem pacientes portadores de esofagite eosinofílica para uso de ITSL⁶⁸. Esta recomendação tem fundamento quanto à possibilidade de extratos alergênicos promoverem uma sensibilização alérgeno-específica na mucosa esofágica contribuindo para o agravamento da esofagite eosinofílica. Entretanto, não existe uma contra indicação absoluta para o emprego de ITSC em pacientes com esofagite eosinofílica.

Idade avançada

Embora a ITA tenha sido amplamente estudada e utilizada em crianças e adultos jovens, sua aplicação em idosos ainda suscita cautela. A preocupação não se deve à ineficácia do tratamento nessa faixa etária, mas à presença de comorbidades que podem aumentar o risco de reações adversas. Além disso, a capacidade de resposta imunológica pode ser diferente em idosos, potencialmente afetando a eficácia da ITA. Portanto, a decisão de iniciar a ITA em pacientes com idade avançada deve ser baseada em uma avaliação rigorosa do estado geral de saúde, comorbidades existentes e capacidade de adesão ao tratamento^{4,14}.

Gestação:

A gestação constitui uma contra indicação relativa à ITA devido à escassez de dados sobre a segurança deste tratamento durante a gravidez. Embora não haja evidências conclusivas de que a ITA possa ser prejudicial ao feto, a precaução é aconselhada. Geralmente, recomenda-se evitar iniciar a ITA em mulheres grávidas, principalmente devido ao risco teórico de reações adversas que possam comprometer a gestação. Entretanto, em casos onde a paciente já esteja em curso de ITA e apresente boa tolerância, pode-se considerar a

continuação do tratamento, avaliando cuidadosamente os riscos e benefícios^{11,14}.

Conclusões:

1. Todos os pacientes com história de asma devem ser cuidadosamente analisados e a função pulmonar avaliada através de espirometria com prova broncodilatadora. Asma mal controlada e pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) abaixo de 70% são contra indicações absolutas.
2. Doenças graves em atividade (especialmente as imunológicas, infecciosas e neoplásicas) são contra indicações absolutas ao uso de ITA.
3. Doenças cardiovasculares controladas, uso de inibidores de ECA, betabloqueadores, doenças crônicas sob controle, doenças psiquiátricas leves, são contra indicações relativas onde o risco *versus* benefício deve ser avaliado individualmente.
4. Gravidez e lactação são condições que contra indicam de forma absoluta o início do tratamento, mas não a sua continuidade. É contra indicado o aumento da concentração da ITA se esta estiver na fase de indução.
5. Indivíduos portadores de esofagite eosinofílica apresentam contra indicação absoluta para o emprego de ITSL.
6. São escassos os ensaios clínicos que abordam esta questão. Estas recomendações são baseadas em estudos controlados, estudos de coorte e consensos internacionais sobre o assunto.

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

Embora diversos estudos científicos têm evidenciado uma associação entre a melhora dos sintomas e o aumento dos níveis de anticorpos bloqueadores das classes IgG (IgG1, IgG4)^{7,8,69} e IgA (IgA1 e IgA2)^{7,8}, a avaliação da eficácia

da ITA na asma ainda enfrenta desafios na prática clínica atual, uma vez que não existem exames ou testes disponíveis para avaliar diretamente a eficácia da ITA na asma^{4,5,11,12,13,61}.

Diversos questionários^{24,66,67} são utilizados para avaliar a intensidade e a frequência dos sintomas, como tosse, opressão torácica, sibilância e dispnéia em uma escala de 4 pontos (0, sem sintomas; 1, leve; 2, moderado; 3, grave) e também a frequência do uso de medicações (uso de beta2 agonistas, 1 ponto; corticoide inalatório, 2 pontos; corticoide oral, 3 pontos), são comumente utilizados para oferecer uma visão clínica abrangente do controle da asma^{24,66,67}. Questionários de qualidade de vida também são utilizados por muitos pesquisadores.

Avaliação de eventos adversos, incluindo tempo de início e resolução dos sintomas, gravidade e tratamento, é igualmente essencial no manejo dos pacientes em tratamento com ITA. Essas informações são frequentemente registradas em formulários específicos e devem ser cuidadosamente monitoradas⁶⁵.

No entanto, o uso de biomarcadores, como IgG4e IgE específicas, até o presente momento, ainda não é recomendado rotineiramente na prática clínica para avaliação da eficácia e/ou como ferramenta para suspensão da ITA devido aos resultados conflitantes nos estudos. Portanto, esses biomarcadores devem permanecer restritos ao campo de pesquisa até que sua utilidade seja mais bem estabelecida. Além disso, a medida do diâmetro da pápula dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*pricktest*) como marcador de eficácia da ITA é questionável, não sendo recomendada como método de monitoramento do tratamento^{4,64,65,67}.

Conclusões

1. Os critérios de monitoramento da eficácia da ITA são clínicos, sendo fundamental o uso de escores de sintomas e de medicação e questionários de qualidade de vida publicados em artigos e consensos.
2. Avaliação dos efeitos colaterais deve ser uma parte integrante do monitoramento da ITA.
3. Até o momento, o uso de biomarcadores imunológicos não deve ser adotado na prática clínica para monitorar a eficácia da ITA.
4. Os testes cutâneos devem ser utilizados somente para fins diagnósticos, não sendo recomendado como ferramenta de seguimento durante o tratamento com a ITA.
5. São escassos os ensaios clínicos que abordam esta questão. Estas recomendações são baseadas em estudos controlados, estudos de coorte e consensos internacionais sobre o assunto

Questão 8: Quais as recomendações para a suspensão da Imunoterapia com alérgenos (ITA) na asma?

A resposta à ITA deve ser avaliada regularmente, baseada em dados clínicos, como melhora dos sintomas, melhora da qualidade de vida, redução da dose de medicações de controle. Geralmente, os resultados do tratamento são observados em até 6 meses. Quando são utilizados esquemas acelerados de ITSC os resultados são observados precocemente em 1 a 2 meses. Se a avaliação clínica não demonstrar resultados satisfatórios no controle da asma, o tratamento deve ser suspenso. Após alcançar a dose de manutenção, a ITA deve ser continuada por um período de 3 a 5 anos. A remissão clínica prolongada da doença após a suspensão da ITA é observada em média por 7 a 10 anos^{4,5,11-13}. No entanto, em caso de recidivas, um novo ciclo de ITA pode ser considerado.

Conclusões

1. A duração da ITA deve ser, no mínimo, de três anos para possibilitar uma remissão clínica sustentada.
2. Não há biomarcadores estabelecidos até o momento para orientar a suspensão da ITA.
3. A avaliação clínica continua sendo o melhor parâmetro para determinar a eficácia da ITA. Em caso de falta de resultados clínicos após atingir a dose de manutenção, a ITA deve ser descontinuada.
4. São escassos os ensaios clínicos que abordam esta questão. Estas recomendações são baseadas em estudos controlados, estudos de coorte e consensos internacionais sobre o assunto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As diretrizes sobre imunoterapia com alérgenos (ITA) estabelecidas pela Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), Organização Mundial de Alergia (WAO)¹¹⁻¹⁴, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e a Iniciativa Global para a Asma (GINA) são documentos que estabelecem de forma clara o emprego da ITA no tratamento da asma alérgica. O principal objetivo desta revisão sistemática foi estabelecer diretrizes para as melhores práticas na aplicação da imunoterapia com alérgenos no tratamento da asma alérgica. Foram utilizadas estratégias de medicina baseada em evidências para abordar questões clínicas pertinentes, enfatizando as indicações, contra indicações, eficácia e segurança. Os desfechos primários investigados em cada estudo incluído nesta revisão sistemática demonstraram um alto grau de evidência quanto à eficácia e segurança da imunoterapia com alérgenos no tratamento da asma, seja por via subcutânea (ITSC) ou sublingual (ITSL).

A imunoterapia com alérgenos, com sua existência centenária, é considerada precursora da medicina de precisão contemporânea, caracterizada pelo emprego de agentes biológicos. Com medicamentos biológicos, bloqueamos citocinas específicas

e controlamos as manifestações clínicas da asma. Por outro lado, a ITA modifica a produção dessas citocinas, obtendo um controle de longo prazo dos sinais e sintomas, mesmo após o término do tratamento. Quando interrompemos o uso de biológicos, os sintomas geralmente retornam. Diferentemente, a ITA tem o potencial de manter o processo alérgico de inflamação Tipo 2 sob controle por longos períodos, mesmo após o término do tratamento.

A análise da literatura nos permite concluir que tanto a ITSC quanto a ITSL são procedimentos médicos que exigem formação acadêmica e profissional adequada. A condição básica para o sucesso deste tratamento de medicina de precisão em pacientes com asma alérgica é a identificação dos alérgenos específicos associados à patogênese da doença em cada indivíduo. Portanto, o Departamento de Imunoterapia da ASBAI orienta que a escolha dos extratos alergênicos adequados, a dose administrada, o manejo clínico das reações e o planejamento personalizado para cada caso são atitudes e condutas médicas especializadas que requerem profissionais com habilidades específicas na área de Alergia e Imunologia.

FIGURA 3- GRADEpro GDT - ITA com ÁCAROS para ASMA:

Autor(es): Departamento de Imunoterapia da ASBAI.

Pergunta: Extratos de Ácaros comparado a Placebo com mesmas características organolépticas para Asma alérgica (critérios GINA).

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

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Certeza
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Extrato de ÁCAROS	Placebo	
35	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2.715	1.496	⊕⊕⊕⊕ Alta

FIGURA 4- GRADEpro GDT - ITA com PÓLENS para ASMA:

Autor(es): Departamento de Imunoterapia da ASBAI.

Pergunta: Extratos de Pólenes comparado a Placebo com mesmas características organolépticas para Asma alérgica (critérios GINA).

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

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Certeza
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Extrato de pólenes	Placebo	
16	Ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	627	655	⊕⊕⊕○ Moderada

FIGURA 5: Risco de viés pelo RoB2 para ITA com ácaros

ID	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Tabar; 2005	+	+	+	+	+	+
2	Blumberga; 2006	+	+	!	+	+	!
3	Tsai; 2010	!	+	+	+	+	+
4	Uchida; 2021	!	+	+	+	+	!
5	Kim; 2021	!	+	+	-	+	-
6	Pifferi; 2002	+	+	+	+	+	+
7	Castro-Almarales; 2020	!	+	+	+	+	+
8	Eifan; 2010	+	+	+	+	!	!
9	Vidal; 2011	+	+	+	!	+	+
10	Lozano; 2014	+	!	+	+	+	!
11	Maestrelli; 2004	+	+	+	+	+	+
12	Yukselen; 2012	+	+	+	+	+	+
13	Zielen; 2010	+	+	+	+	+	+
14	Jutel; 2018	+	!	+	+	+	+
15	Yin; 2016	+	+	+	!	+	!
16	Santos; 2004	+	+	+	+	+	+
17	Tanaka; 2020	+	+	+	+	+	+
18	Karakoc-Aydiner; 2015	+	+	!	+	+	!
19	Bahçeciler; 2001	+	+	+	+	+	+
20	Pham-Thi; 2007	+	+	+	!	+	!
21	Di Rienzo; 2003	+	+	+	+	+	+
22	Trebuchon; 2014	!	+	+	+	+	+
23	Bousquet; 1999	+	+	+	+	+	+
24	Chan; 2019	-	+	+	+	+	-
25	De Blay; 2014	+	+	+	+	+	+
26	Tari; 1990	+	+	+	+	+	+
27	Baba; 2021	+	+	+	+	+	+
28	Zhang; 2021	+	+	+	+	+	+
29	Niu; 2006	+	+	+	+	+	+
30	Virchow; 2016	+	+	+	+	+	+
31	Lue; 2006	+	+	+	+	+	+
32	Ozdemir; 2007	+	+	+	+	+	+
33	Pajno; 2000	+	+	+	+	+	+
34	Wang; 2014	+	+	+	!	+	!
35	Zhong; 2018	+	+	+	+	+	+

+ 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

FIGURA 6: Risco de viés pelo RoB2 para ITA com pólenes

ID	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Arvidsson; 2002	+	+	+	-	+	-
2	Bødtger; 2002	+	!	+	+	!	!
3	Höiby; 2010	+	+	+	+	+	+
4	Mirone; 2004	+	+	+	+	+	+
5	Jacobsen; 2007	+	!	+	+	+	+
6	Marogna; 2013	+	+	+	+	!	!
7	Mösges; 2010	+	+	+	+	+	+
8	Ariano; 2001	+	+	+	+	!	!
9	Pajno; 2004	+	+	+	+	+	+
10	Bufe; 2004	+	+	+	+	+	+
11	André; 2003	!	+	+	+	+	+
12	De Blay; 2007	+	+	+	+	+	+
13	Stelmach; 2008	+	!	+	+	+	!
14	Troise; 2010	+	+	-	+	+	-
15	Vourdas; 1998	!	!	+	+	+	!
16	Pfaar; 2008	+	+	!	+	+	!

+ 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

Referências:

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 (GINA, 2022). 12.
3. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018 (Global Asthma Network, 2018).
4. 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;15(10):100697.
5. Brożek J L, Bousquet J, Agache I, 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(4):950-8.
6. Hammad H, Lambrecht B. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184:1469-85.
7. 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.
8. Durham SR, Shamji M. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Review Immunol*. 2023; 23:317.
9. Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, Jesenak M, Striz I. Allergen immunotherapy for allergic asthma: the future seems bright. *Respir Med*. 2023;210:107125.
10. Nakagome et al, 2021 Nakagome K, Nagata M. Allergen immunotherapy in asthma. *Pathogens*. 2021;10(11):1406
11. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55.

12. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65(12).
13. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 Suppl 25(Suppl 25):1-01.
14. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.
15. CelebiSözener Z, Mungan D, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis C. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):591-601.
16. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6):1485-98.
17. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agachel, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825-48.
18. Karakoc-Aydiner E, EifanAO, 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):334-42.
19. Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, Tang RB. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(1):14-8.
20. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo, V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002;57:785-90.
21. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):288-98.

22. Vidal C, Tabar AI, Figueroa J, Navarro JA, Sánchez C, Orovitg A, et al. Assessment of short-term changes induced by a *Dermatophagoides pteronyssinus* extract on asthmatic patients. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Drug Deliv*. 2011 Mar;8(2):152-8.
23. Kim CK, Callaway Z, Park JS, Kwon E. Efficacy of subcutaneous immunotherapy for patients with asthma and allergic rhinitis in Korea: effect on eosinophilic inflammation. *Asia Pac Allergy*. 2021 Oct 25;11(4):e43.
24. Castro-Almarales RL, Ronquillo-Díaz M, Álvarez-Castelló M, Rodríguez-Canosa J, González-León M, Enríquez-Domínguez I, et al. Subcutaneous allergen immunotherapy for asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized *Blomia tropicalis* vaccine. *World Allergy Organ J*. 2020;13(4):100098.
25. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(6):922-32.
26. Lozano J, Cruz MJ, Piquer M, Giner MT, Plaza AM. Assessing the efficacy of immunotherapy with a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in children by monitoring changes in clinical parameters and inflammatory markers in exhaled breath. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(2):140-7.
27. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM; Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma". Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):643-9. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.586. PMID: 15100667.
28. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):942-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.002. Epub 2010 Jul 10. PMID: 20624650.
29. Jutel M, Rudert M, Kreimendahl F, Kuna P. Efficacy and tolerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial. *Immunotherapy*. 2018;10(13):1149-61.

30. Chan AW, Luk W, Fung LH, Lee TH. The effectiveness of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis and its co-morbid conditions. *Immunotherapy*. 2019;11(16):1387-97. doi: 10.2217/imt-2019-0093.
31. Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):777-83.
32. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943-8.
33. Creticos PS. Subcutaneous allergen immunotherapy in the treatment of allergic respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(4):260-266
34. Lommatzsch M. Asthma therapy concepts through the ages. *Allergol Select*. 2024;8:1-5.
35. Nelson H. SCIT: Standard schedules, administration techniques, adverse reactions, and monitoring. 2022. UpToDate. MEDI MIDIA. Disponível em: <https://medilib.ir/uptodate/show/15757>. Acesso em 15 dez. 2023.
36. 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. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2215>. Acesso em: 10 dez. 2023.
37. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006;61(7):843-8.
38. Florido-López JF, Andreu-Balaguer C, Escudero C, Seoane-Rodríguez M, Hernández M, Navarro-Seisdedos LA, et al. Effectiveness and safety of a glutaraldehyde-modified, L-tyrosine-adsorbed and monophosphoryl lipid A-Adjuvanted allergen immunotherapy in patients with allergic asthma sensitized to olive pollen: A retrospective, controlled real-world study. *World Allergy Organ J*. 2020;13(12):100487.

39. Mirone, C., Albert, F., Tosi, A., Mocchetti, F., Mosca, S., Giorgino, M., Pecora, S., Parmiani S, Ortolani C. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisi folia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1408-14.
40. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 4:CD001186.
41. Höiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1062-70.
42. Yin GQ, Jiang WH, Wu PQ, He CH, Chen RS, Deng L. Clinical evaluation of sublingual administration of dust mite drops in the treatment of allergic asthma and allergic rhinitis of children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4348-53.
43. Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual con extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* em niños con asma. *RevAlerg Mex*. 2004;51(5):177-80.
44. Tanaka A, Tohda Y, Okamiya K, Azuma R, Terada I, Adachi M. Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults with Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):710-720.e14.
45. 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.
46. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(1):47-57.
47. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):206-10.

48. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite all. *ClinTranslAllergy*. 2014;4:15.
49. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 1999;54(3):249-60.
50. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011293.
51. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 9. Art. No.: CD011293.
52. Chan AW, Luk WP, Fung LH, Lee TH. The effectiveness of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis and its co-morbid conditions. *Immunotherapy*. 2019;11(16):1387-1397.
53. DeBlay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. *Respir Med*. 2014;108(10):1430-7.
54. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1990;18(5):277-84.
55. Baba SM, Rasool R, Gull A, Qureshi TA, Beigh AH, Qadri Q et al. Effectiveness of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of HDM-Induced Nasobronchial Allergies: A 3-Year Randomized Case-Control Study from Kashmir. *Front Immunol*. 2021;12:723814.
56. Zhang AZ, Liang ME, Chen XX, Wang YF, Ma K, Lin Z. Clinical Evaluation for Sublingual Immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* in Polysensitized Allergic Asthma Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:645356.
57. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med*. 2006;100(8):1374-83.

58. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults with Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25.
59. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(6):408-15.
60. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):508-15.
61. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000;55(9):842-9.
62. Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014;69:1181–88.
63. Zhong C, Yang W, Li Y, Zou L, Deng Z, Liu M et al. Clinical evaluation for sublingual immunotherapy with *Dermatophagoidesfarinae* drops in adult patients with allergic asthma. *Ir J MedSci*. 2018;187(2):441-446.
64. Eifan, A.O., Akkoc, T., Yildiz, A., Keles, S., Ozdemir, C., Bahceciler, N.N. and Barlan, I.B. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:922-932.
65. Asllani J, Mitsias D, Konstantinou G, Mesonjesi E, Xhixha F, Shehu E et al.; ADER study group. Adverse events in children and adolescents undergoing allergen immunotherapy for respiratory allergies-Report from the Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry (ADER), a European Academy of Allergy and Clinical Immunology taskforce. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(6):e12250.

66. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45. <https://doi.org/10.1111/pai.12807>.
67. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of allergy, asthma & immunology/European Academy of allergy and clinical immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288–1296.
68. 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*
69. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, 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):334-42. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):144. PMID: 26727762.

AUTORES - ORCID

Fernando Monteiro Aarestrup 0000-0001-9226-8271

Ernesto Akio Taketomi 0000-0003-4854-6822

Clóvis Eduardo Santos Galvão 0000-0002-0824-8671

Gil Bardini Alves 0009-0007-9142-9417

Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira 0000-0002-0921-7586

Mariana Graça Couto Miziara 0000-0003-4987-9346

Veridiana Aun Rufino Pereira 0000-0002-1936-9057

Dirceu Solé 0000-0002-3579-0861

Ekaterini Simoes Goudouris 0000-0002-1937-9124

Fabio Chigres Kuschnir 0000-0003-1432-2396

Wanderley Marques Bernardo 0000-0002-8597-5207