

**Priscilla Rios Cordeiro Macedo**

**Avaliação da segurança e eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual com alérgenos perenes (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) em pacientes com rinite alérgica através de dados clínicos e laboratoriais**

Versão corrigida. Resolução CoPGr6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP



**São Paulo  
2023**

**Priscilla Rios Cordeiro Macedo**

**Avaliação da segurança e eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual com alérgenos perenes (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) em pacientes com rinite alérgica através de dados clínicos e laboratoriais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia  
Orientador: Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão

Versão corrigida. Resolução CoPGr6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

**São Paulo  
2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Macedo, Priscilla Rios Cordeiro  
Avaliação da segurança e eficácia terapêutica da  
imunoterapia sublingual com alérgenos perenes  
(Dermatophagoides pteronyssinus e Blomia  
tropicalis) em pacientes com rinite alérgica  
através de dados clínicos e laboratoriais /  
Priscilla Rios Cordeiro Macedo. -- São Paulo, 2023.  
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Alergia e Imunopatologia.  
Orientador: Clóvis Eduardo Santos Galvão.

Descritores: 1.Rinite alérgica 2.Imunoterapia  
sublingual 3.Ácaros da poeira doméstica 4.Segurança  
5.Eficácia

USF/FM/DBD-351/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluna: Priscilla Rios Cordeiro Macedo

Título: Avaliação da segurança e eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual com alérgenos perenes (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) em pacientes com rinite alérgica através de dados clínicos e laboratoriais.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em ciências.

Área de concentração: Alergia e Imunopatologia.

Aprovada em: 19 de outubro de 2023

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a **Deus** por me permitir concluir este projeto, por ser meu refúgio e por sua misericórdia.

Aos meus pais, **Noel e Noélia**, por buscarem sempre o melhor para mim (apesar das dificuldades) e por suas orações.

Ao meu esposo, **André**, por estar ao meu lado e ser um exemplo de dedicação à ciência.

A minha filha, **Maria**, que além de ter acompanhado de pertinho a coleta dos dados, ainda dividiu o nosso tempo juntas ao longo do estudo.

A **Priscila Moraes**, uma amiga enviada por Deus para me ajudar no atendimento aos pacientes, concedendo seu tempo e seu conhecimento ao longo dos 3 anos.

A meus **primos** (especialmente minhas primas-irmãs **Laíla e Beatriz**) e **tios** por me apoiarem em todas as fases da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Aos **pacientes** por participarem do estudo e permitir que o mesmo acontecesse.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Clóvis Eduardo G. dos Santos** por acreditar no projeto, por conseguir os insumos necessários para a realização deste estudo e por me incentivar a seguir em frente apesar da falta de sala para atendimento aos pacientes, na procura pelas amostras que sumiram ao longo do estudo.

A Profa. Dra. **Ana Paula Mochione**, Profa. Dra. **Karla Arruda**, Prof. Dr. **João de Melo** e ao Prof. Dr. **Fernando Aaresturp**, membros da minha banca de qualificação, pelas sugestões que me permitiram aprimorar esta dissertação. Ao Prof. Dr. **Fábio F. Morato Castro** por acreditar no meu trabalho e fazer questionamentos visando o meu crescimento profissional e acadêmico. A Dra. **Alexandra Sayuri** e a Dra. **Cynthia Mafra** por me ajudarem na busca de pacientes para o estudo.

Ao **Eliomar** e a **Dr. Mori**, por acreditar no projeto e fornecer as imunoterapias aos pacientes.

Aos **funcionários** do ambulatório de Alergia e Imunologia: **Júnior**, pelo cuidado na recepção e agendamento dos pacientes; **Maurício**, por me ajudar nos registros dos *prick tests*; **Rosana** (Rô) por ensinar técnicas para coleta de amostra dos pacientes que tinha mais dificuldade; **Serafim** (Será), por ter realizado todas as espirometrias e se esforçado para encaixar os pacientes na agenda.

Ao **Carlos Palma**, funcionário do laboratório LIM 60, por me ajudar na realização dos ImmunoCAP®, muitas vezes chegando mais cedo para aumentar o número de amostras analisadas/dia, ensinando como processar as amostras e por confiar em mim.

A amiga **Mariele Morandi**, por sua alegria contagiante, por sempre me ouvir e por torcer junto com as minhas conquistas.

Aos **residentes** e **estagiários** por me ajudarem na busca ativa de pacientes.

Agradeço a **Fernanda Amorim** e **Alaís Brito** (“Lai”) pelo apoio e cuidado com Maria, dando-me tempo para dedicar-me a dissertação.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que  
o melhor fosse feito”

(Martin Luther King)



# SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas  
Lista de Símbolos  
Lista de Tabelas  
Lista de Figuras  
Resumo  
Abstract

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	
1.1	Rinite alérgica	
1.1.1	Epidemiologia.....	1
1.1.2	Quadro clínico.....	2
1.1.3	Fisiopatologia.....	3
1.1.4	Tratamento.....	8
1.2	Imunoterapia.....	8
1.3	Imunoterapia sublingual.....	9
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	
2.1	Objetivo primário.....	12
2.2	Objetivos secundários.....	12
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	
3.1	Aspectos éticos.....	13
3.2	Casuística.....	13
3.3	Desenho do estudo.....	14
3.3.1	Racional para o cálculo da dose de manutenção da imunoterapia.....	16
3.4	Avaliação clínica.....	17
3.5	Exames complementares	
3.5.1	Teste Cutâneo de Punctura.....	19
3.5.2	Determinação dos Níveis de Anticorpos IgE total, IgE e IgG4 específicas.....	19
3.5.3	Prova de Função Pulmonar.....	20
3.6	Análise estatística.....	20
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	
4.1	Caracterização dos pacientes no início do estudo.....	22
4.2	Segurança da ITSL.....	25
4.3	Avaliação da resposta clínica à ITSL	
4.3.1	Quanto ao uso de medicações para controle dos sintomas.....	26
4.3.2	Quanto ao escore de sintomas e de qualidade de vida..	29
4.4	Avaliação laboratorial.....	31
<b>5</b>	<b>Discussão</b> .....	34
<b>6</b>	<b>Conclusões</b> .....	40
<b>7</b>	<b>Anexos</b> .....	41

<b>8</b>	<b>Referências.....</b>	<b>61</b>
----------	-------------------------	-----------

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
<i>B. tropicalis</i>	Ácaro <i>Blomia tropicalis</i>
Blo t	Antígeno específico do ácaro <i>Blomia tropicalis</i>
Breg	Células B reguladoras
Breg	Células B reguladoras
CD	Células dendríticas
CD2	Células dendríticas tipo 2
CVF	Capacidade Vital Forçada
<i>D. farinae</i>	Ácaro <i>Dermatophagoides farinae</i>
<i>D. pteronyssinus</i>	Ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Der p 1	Antígeno específico 1 do ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Der p 2	Antígeno específico 2 do ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
EA	Eventos Adversos
FcεRI	Receptores de alta afinidade
FeNO	Fração expiratório de óxido nítrico
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL-13	Interleucina 13
IL-25	Interleucina 25
IL-33	Interleucina 33
IL-4	Interleucina 4
ILC	Células linfóides inatas locais
ILC2	Células linfóides inatas locais tipo 2
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ITA	Imunoterapia com Alérgenos
ITSC	Imunoterapia Subcutânea
ITSL	Imunoterapia Sublingual
PEF	Pico de Fluxo Expiratório
RA	Rinite Alérgica
RQLQ	<i>Rhinitis Quality of Life Questionnaire</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th naïve	Células T naïve
Th1	Células T auxiliares tipo 1
TH1	Resposta celular T tipo 1
TH17	Resposta celular T tipo 17
Th2	Células T auxiliares tipo 2
TH2	Resposta celular T tipo 2
TNF	Fator de necrose tecidual
TNSS	<i>Total Nasal Symptoms Score</i>
Treg	Células T reguladoras

TSLP  
VEF1  
WAO

Linfopoiatina estromal tímica  
Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo  
World Allergy Organization (Organização Mundial de  
Alergia)

## LISTA DE SÍMBOLOS

UBE	Unidade de Bioequivalência
%	Porcentagem
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
≥	maior ou igual
kU/L	Kilounidades por litro
Máx	Máximo
mcg	Micrograma
mcg/ dia	Micrograma por dia
Mín	Mínimo
mL	Mililitro
mm	milímetros
x/	vez por
µl	microlitro

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da Rinite Alérgica - Adaptado do ARIA (2008)..	3
Tabela 2	CrITÉrios de inclusão e exclusão adotados no estudo.....	13
Tabela 3	Características demográficas, clínicas e laboratoriais no início do estudo dos 65 pacientes que completaram 1 ano.....	23
Tabela 4	Incidência dos eventos adversos nos grupos ITSL e placebo no primeiro e segundo semestre.....	25
Tabela 5	Atividades do RQLQ mais selecionadas pelos 65 pacientes que completaram 1 ano de tratamento.....	29
Tabela 6	Escore dos sintomas nasais e valores do questionário RQLQ nos grupos ITSL e placebo ao longo de 12 meses.....	30
Tabela 7	Análise estatística das variáveis IgE total, IgE específica para <i>Der p 1</i> e Blo t e IgG4 específica para <i>Der p 1</i> e Blo t, entre os grupos ITSL e placebo, nos tempos T0 – T6: período de 0 a 6 meses; T6 – T12: período de 6 a 12 meses; T0 – T12: período de 0 a 12 meses.....	32

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Mecanismo fisiopatológico da rinite alérgica: O processo de sensibilização ao alérgeno ocorre a partir da quebra da função da barreira epitelial e apresentação do alérgeno às CD, as quais processam e apresentam-no às células TH naíve, promovendo o desenvolvimento de células TH2 e TFH. As células TH2 e TFH induzem a maturação de células B e a recombinação de troca de classe e, por fim, a produção de IgE específica ao alérgeno. Em paralelo, um mecanismo independente de células T, a partir de citocinas liberadas pelas células epiteliais, estimulam as ILCs2 as quais amplificam a resposta TH2, aumentando a produção de IgE específica, as quais se ligam aos receptores FcεRI localizados na superfície de mastócitos e basófilos, sensibilizando-os. Num segundo contato com o alérgenos, mastócitos e basófilos sensibilizados induzem o processo inflamatório..... 6
- Figura 2 Processo inflamatório da rinite alérgica: o processo inflamatório é dividido em 2 fases: fase precoce e fase tarde. Após novo contato com o alérgeno, mastócitos e basófilos sensibilizados são ativados induz a liberação de mediadores vasodilatadores e quimiocinas, recrutando células T efetoras, eosinófilos, basófilos e monócitos. Na fase tarde, as células recrutadas mantendo o processo inflamatório, induzindo o edema tecidual, produção de muco e congestão nasal..... 7
- Figura 3 Diagrama de fluxo dos pacientes ao longo de 12 meses. Total de 118 paciente foram selecionados e randomizados em dois grupos: grupo tratamento com imunoterapia sublingual (ITSL) com extrato de *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* e grupo placebo. Um total de 65 pacientes completaram o estudo. As análises de seguimento foram conduzidas de forma duplo-cega e a revelação dos grupos ocorreu apenas após a conclusão de todas as análises clínicas e imunológicas..... 22
- Figura 4 Comparação do número absoluto de pacientes, entre os grupos ITSL e placebo no início (T0) e final do estudo (T12); 4A: comparação quanto ao uso de anti-histamínico (loratadina); 4B: comparação quanto ao uso de montelucaste; 4C: comparação quanto ao uso de olopatadina; \*  $p < 0,0001$ , Teste Qui-quadrado..... 27

Figura 5	Comparação quanto a posologia da budesonida (mcg/dia), entre os grupos ITSL e placebo no início (T0) e final do estudo (T12); 5 A: grupo ITSL; 5B: grupo placebo.....	28
Figura 6	Evolução dos níveis séricos de IgE e IgG4 específicas nos grupos ITSL e placebo, nos tempos T0, T6 e T12. 6 A: níveis séricos de IgE para Der p 1 e Blo t, no grupo ITSL; 6B: níveis séricos de IgG4 para para Der p 1 e Blo t, no grupo ITSL; 6C: níveis séricos de IgE para Der p 1 e Blo t, no grupo placebo; 6D: níveis séricos de IgG4 para Der p 1 e Blo t, no grupo placebo; * p < 0,05; **p <0,01; ***p < 0,001, Teste ANOVA.....	31



## RESUMO

Macedo PRC. Avaliação da segurança e eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual com alérgenos perenes (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*) em pacientes com rinite alérgica através de dados clínicos e laboratoriais [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia clínica da imunoterapia sublingual (ITSL), com extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) e *Blomia tropicalis* (Bt), em paciente com rinite alérgica (RA) persistente moderada/grave. Métodos: Este foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de ITSL no tratamento de RA induzida por ácaros da poeira doméstica. Um total de 65 pacientes com RA, entre 12 e 60 anos, foram tratados por 12 meses e randomizados em dois grupos: ITSL e o grupo placebo. O grupo ITSL recebeu uma combinação de extratos contendo 1 mcg do alérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus* 1 (Der p 1)/dia e 753 UBE do alérgeno *Blomia tropicalis* (Blo t)/dia). Todos tiveram sua sensibilização confirmada por teste de punção de leitura imediata ou IgE específica sérica para *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis*. Escore de sintomas nasais (TNSS), questionário de qualidade de vida RQLQ, tratamento em uso e necessidade de medicamentos para controle dos sintomas foram registrados durante o estudo. Níveis de IgE total sérica, IgE e IgG4 específica séricas para Der p 1 e Blo t foram avaliados no início do estudo, 6 e 12 meses após o tratamento. O tratamento medicamentoso foi mantido em todos os pacientes. Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao número de eventos adversos entre os grupos. O grupo ITSL apresentou redução estatisticamente significativa no consumo de anti-histamínicos para controle dos sintomas ( $p < 0,0001$ , Teste Qui-quadrado) quando comparado ao placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao consumo de budesonida, montelucaste e olopatadina. Não houve alteração estatisticamente significativa na IgE total sérica, IgE e IgG4 específica sérica para ambos os alérgenos quando comparados os grupos ITSL e placebo. Conclusão: Após um ano, a dose de 1 mcg de Der p 1/dia e 753 UBE de Blo t/dia, revelou-se segura no tratamento de ITSL e eficaz no controle das crises de RA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Rinite alérgica. Imunoterapia sublingual. Ácaros da poeira doméstica. Segurança. Eficácia.

## ABSTRACT

Macedo PRC. Evaluation of the safety and therapeutic efficacy of sublingual immunotherapy with perennial allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*) in patients with allergic rhinitis through clinical and laboratory data [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

The aim of this study was to evaluate the safety and clinical efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) with extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) and *Blomia tropicalis* (*B. tropicalis*) in a patient with moderate/severe persistent allergic rhinitis (AR). Methods: This was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of SLIT in the treatment of house dust mite-induced AR. A total of 65 RA patients, aged between 12 and 60 years, were treated for 12 months and randomized into two groups: SLIT and the placebo group. The SLIT group received a combination of extracts containing 1 mcg of the allergen *Dermatophagoides pteronyssinus* 1 (Der p 1)/day and 753 UBE of the allergen *Blomia tropicalis* (Blo t)/day. All had their sensitization confirmed by immediate reading puncture test or serum specific IgE for *D. pteronyssinus* and *Blo t*. Nasal Symptom Score (TNSS), RQLQ quality of life questionnaire, current treatment, and need for medication to control symptoms were recorded during the study. Total serum IgE, serum IgE and specific IgG4 levels for Der p 1 and Blo t were assessed at baseline, 6 and 12 months after treatment. Pharmacotherapy in use was maintained in all patients. Results: There was no statistically significant difference in the number of adverse events between groups. The SLIT group showed a statistically significant reduction in the consumption of antihistamines to control symptoms ( $p < 0.0001$ , Chi-square test) when compared to placebo. There was no statistically significant difference regarding the consumption of budesonide, montelukast and olopatadine. There was no statistically significant change in serum total IgE, serum specific IgE and IgG4 for both allergens when comparing the SLIT and placebo groups. Conclusion: After one year, a dose of 1 mcg of Der p 1/day and 753 UBE of Blo t/day proved to be safe in the treatment of SLIT and effective in controlling AR crises.

KEYWORDS: Allergic rhinitis. Sublingual immunotherapy. House dust mite. Safety. Efficacy.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Rinite Alérgica

A rinite alérgica (RA) é uma doença crônica caracterizada por inflamação e/ou disfunção da mucosa de revestimento nasal, mediada por IgE, após exposição a alérgenos inalados (Bousquet et al., 2008). É uma das doenças crônicas mais comuns, sendo considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, com interferência na capacidade de trabalho e produtividade escolar, bem como na qualidade de sono (Cockburn et al., 1999).

Com frequência, a RA está associada a outras doenças, como conjuntivite alérgica, rinosinusite, dermatite atópica, alergia alimentar e asma (Bousquet et al., 2008). Representa, ainda, um forte fator de risco para o desenvolvimento de asma grave e de início precoce (Wang et al., 2022; Zakzul et al., 2013), e desenvolvimento da marcha atópica na primeira infância (Hahn e Bacharier, 2005).

#### 1.1.1. Epidemiologia da Rinite Alérgica

Estima-se que 10 – 30% dos adultos e mais de 40% das crianças são afetadas em todo o mundo (Bauchau e Durham, 2004; Bousquet et al., 2008) e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas (Zhang et al., 2021). Sua prevalência é mais elevada em países desenvolvidos, porém observa-se um aumento na prevalência em países em desenvolvimento, sendo nestes últimos com tendência a maior gravidade (Aït-Khaled et al., 2009).

No Brasil, estudos populacionais avaliando a prevalência de RA são limitados a escolares e adolescentes. Segundo dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, a prevalência de rinite alérgica, no período de 1996 a 2003, entre crianças de 6-7 anos era de 26,6%, e entre os adolescentes (13-14 anos) de 34,2% (Solé et al., 2004), com tendência a elevação. Observou-se, ainda, diferenças regionais nas manifestações dos sintomas, com maiores prevalências de sintomas nasais nos meses mais frios

do ano (maio a agosto), nas cidades das regiões sul e sudeste; e nas cidades do Nordeste, uma prevalência uniforme ao longo dos meses do ano (Sakano et al., 2018). Quanto a prevalência de RA entre os adultos, em um Curitiba, estudo observou uma prevalência de 47%, predominando os ácaros do pó domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*) e pólenes de gramíneas (*Lolium multiflorum*) como os principais agentes etiológicos (Araújo et al., 2016; Solé et al., 2015).

### 1.1.2. Quadro clínico

As manifestações clínicas da RA consistem em obstrução nasal, rinorreia anterior e posterior, espirros, prurido nasal e hiposmia. Os sintomas ocorrem durante 2 ou mais dias consecutivos, com duração maior ou igual a 1 hora/dia, sendo reversíveis espontaneamente ou com tratamento. Alguns pacientes, com frequência, apresentam sintomas conjuntivais (prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento) associados (Bousquet et al., 2008).

Quanto à classificação da RA, inicialmente, foi proposta a classificação quanto ao tempo de exposição ao alérgeno em perene, sazonal e ocupacional. Contudo, esta classificação nem sempre permitia a correta classificação da rinite em estudos epidemiológicos, uma vez que os pacientes, em sua maioria, são polissensibilizados. Posteriormente, outras formas de classificação surgiram quanto à duração dos sintomas em intermitente e persistente; e quanto à gravidade e impacto na qualidade de vida, em leve e moderada/ grave (Bousquet et al., 2001).

Atualmente, diversos critérios são empregados, conforme dados clínicos, frequência e intensidade dos sintomas, citologia nasal, fatores etiológicos, gravidade, duração, controle, resposta aos tratamentos e presença de comorbidades. Na prática clínica, o mais utilizado é a classificação baseada em frequência e intensidade dos sintomas (Bousquet et al., 2008) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação da Rinite Alérgica - Adaptado do Aria (2008).

Duração / Frequência dos sintomas	
Intermitente	Persistente
Sintomas < 4 dias/semana ou < 4 semanas	Sintomas ≥ 4 dias/ semana ou ≥ 4 semanas
Intensidade	
Leve (todos presentes)	Moderada/ Grave (pelo menos 1)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– sem interferência no sono</li> <li>– sem interferência nas atividades diárias, desportivas ou de lazer – sem interferências nas atividades da escola ou trabalho</li> <li>– sem sintomas incomodativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– perturbação do sono</li> <li>– perturbação nas atividades diárias, desportivas ou de lazer – dificuldades nas atividades da escola e/ou trabalho</li> <li>– sintomas incomodativos</li> </ul>

Diversos alérgenos são capazes de provocar uma reação de hipersensibilidade, sendo os principais alérgenos os pólenes (*outdoor*) e ácaros da poeira doméstica (*indoor*). Destaca-se, entretanto, a relevância da hipersensibilidade aos ácaros quando comparado aos pólenes, uma vez que o risco de desenvolvimento de asma com hipersensibilidade aos ácaros é seis vezes maior quando comparados a aquelas sensíveis ao pólen (Linneberg et al., 2002).

Dentre os ácaros da poeira doméstica destacam-se as espécies *Dermatophagoide pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*), *Dermatophagoide farinae* (*D. farinae*) (International Workshop Report, 1988) e, em regiões de clima tropical ou subtropical, *Blomia tropicalis* (*B. tropicalis*). No Brasil, por exemplo, a prevalência de sensibilização de pacientes com rinite alérgica para *Dermatophagoides pteronyssinus* é 83% e *Blomia tropicalis* é 70,3% (Araújo et al., 2016).

### 1.1.3. Fisiopatologia

Até o momento, o mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento da rinite alérgica, assim como o desenvolvimento de outras doenças atópicas, ainda não é totalmente conhecido. Contudo, sabe-se que diversos fatores estão envolvidos, como susceptibilidade genética, rota de exposição, dose e características estruturais do alérgeno, tempo de exposição; bem como forte influência da resposta imune inata, como infecções ou bactérias comensais (Bousquet et al., 2020; Sozener et al., 2021).

Para melhor entendimento da fisiopatologia da RA, faz-se necessário uma breve revisão do funcionamento da cavidade nasal e sua importância. A mucosa nasal é composta por células ciliadas, células globosas secretoras de muco e membrana basal. Ela representa a primeira linha de defesa contra patógenos e alérgenos transportados pelo ar, exercendo um papel de filtro através do muco e cílios nasais. Uma vez retidos, patógenos e aeroalérgenos são posteriormente transferidos para nasofaringe posterior e deglutidos. Além de sua função mecânica, o muco nasal possui propriedades antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, funcionando, também, como uma barreira química (Bousquet et al., 2020). Logo, a mucosa nasal funciona como primeira linha de defesa.

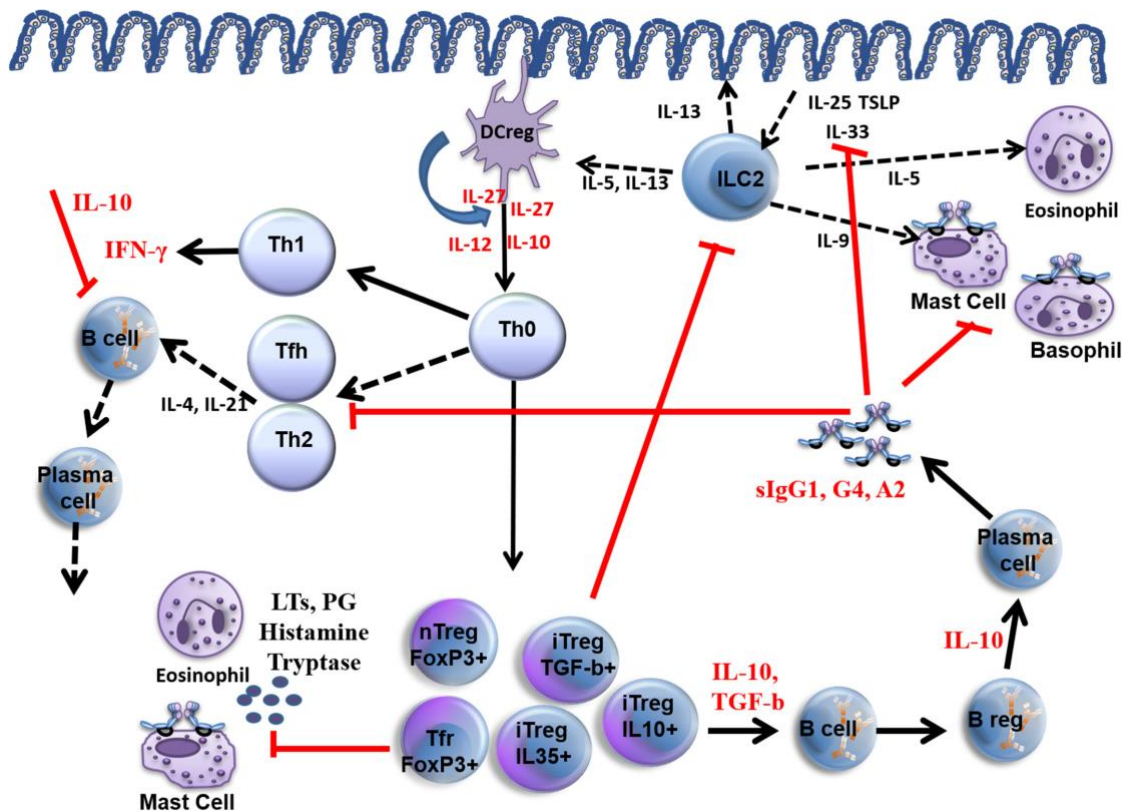
Fatores ambientais, como tabagismo, poluentes e aeroalérgenos, quando em contato com a mucosa nasal, podem interferir na função de barreira e induzir um processo inflamatório, aumentando a produção de muco, o funcionamento das células mucociliares, alterando a homeostase vascular e, conseqüentemente, aumentando a permeabilidade e congestão nasal (Rosenwasser, 2007; Eifan e Durham, 2016; Sozener et al., 2021).

O processo fisiopatológico da rinite alérgica inicia com a sensibilização ao alérgeno. O mecanismo de sensibilização está associado a disfunção da barreira epitelial, a partir das alterações nas “*tight junctions*” via ação de histona deacetilase, permitindo que alérgenos atravessem a barreira epitelial ativando células dendríticas (CD), estimulando a resposta imune inata e adaptativa. As células epiteliais, na tentativa de reparo tecidual, passam a liberar alarminas (como interleucina 33 (IL-33), linfopietina estromal tímica (TSLP) e interleucina 25 (IL-25), as quais estimulam o desenvolvimento de células T auxiliares naïve (Th naïve), células dendríticas tipo 2 (CD2) e células linfóides inatas locais tipo 2 (ILC2). Nos pacientes atópicos, as Th naïve, na presença da interleucina 4 (IL-4), induz o desenvolvimento de células T auxiliares tipo 2 (Th2). Concomitantemente, as CD se deslocam para região de linfonodos, estimulando as células T folicular auxiliares (TFh), as quais podem retornar à circulação e ao ambiente da mucosa nasal, comportando-se como células Th2, secretando IL-4 e interleucina 13 (IL-13), as quais estimulam a transcrição das células B germinativas. Por fim, a interação entre as células B e as TFh, induzindo a produção das imunoglobulinas E (IgE) específicas (Drazdauskaitè et al., 2020).

Em paralelo, as ILC2 são células capazes de induzir uma resposta inflamatória independente da estimulação de receptores das células T, atuando como amplificador da resposta celular T tipo 2 (TH2) (específica ao estimular a troca de classe de IgE ou produzindo citocinas pró-inflamatórias em reações não mediadas por IgE. Tais citocinas podem atuar reduzindo os níveis de expressão das “tight junctions”, contribuindo, de forma adicional, na disfunção da barreira, aumentando a sensibilização ao alérgeno e estimulando a resposta inflamatória (Eifan e Durham, 2016; Bousquet et al., 2020).

Uma vez induzida a produção de IgE específicas, estas se ligam aos receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes nas superfícies celulares de mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígenos, tornando-as sensibilizadas (contendo o complexo IgE-FcεRI). Num segundo encontro com o alérgeno, tais células são ativadas, estimulando o processo inflamatório na mucosa nasal (Figura 1) (Eifan; Durham, 2016; Drazdauskaitè et al., 2020; Sahiner U.M. et al, 2023).

**Figura 1** – Mecanismo fisiopatológico da rinite alérgica: O processo de sensibilização ao alérgeno ocorre a partir da quebra da função da barreira epitelial e apresentação do alérgeno às CD, as quais processam e apresentam-no às células Th naïve, promovendo o desenvolvimento de células Th2 e TFh. As células Th2 e TFh induzem a maturação de células B e a recombinação de troca de classe e, por fim, a produção de IgE específica ao alérgeno. Em paralelo, um mecanismo independente de células T, a partir de citocinas liberadas pelas células epiteliais, estimulam as ILCs2 as quais amplificam a resposta TH2, aumentando a produção de IgE específica, as quais se ligam aos receptores FcεRI localizados na superfície de mastócitos e basófilos, sensibilizando-os. Num segundo contato com o alérgenos, mastócitos e basófilos sensibilizados induzem o processo inflamatório



Fonte: Sahiner U.M. et al, 2023

O processo inflamatório da rinite alérgica pode ser classificado em 2 fases: precoce e tardia. A fase precoce inicia minutos após reação cruzada entre o alérgeno e IgE específica, resultando na degranulação de mastócitos e basófilos, mediadores inflamatórios pré-formados como histamina, leucotrienos e prostaglandinas. Tais mediadores atuam alterando a permeabilidade vascular e estimulando terminações nervosas teciduais, resultando em congestão nasal,





#### **1.1.4. Tratamento**

O tratamento da rinite alérgica envolve três abordagens: evitar a exposição ao alérgeno, medicamentos para o controle dos sintomas e a imunoterapia alérgeno específica (ITA). Como evitar a exposição nem sempre é possível, o tratamento medicamentoso (anti-histamínico nasal/oral, corticoide nasal e antileucotrienos), consiste na principal abordagem clínica.

Geralmente, os anti-histamínicos são utilizados para o controle dos sintomas nos casos de rinite leve e intermitente, com ação rápida no controle dos espirros, coriza e prurido nasal, porém com menor ação no controle da obstrução nasal. Nos casos de RA moderada/ grave e persistente, o corticoide tópico nasal é eficaz no controle de todos os sintomas, na maioria dos pacientes, sendo os anti-histamínicos utilizado no controle das crises. Contudo, em alguns casos, mesmo altas doses do corticoide tópico não se consegue o controle dos sintomas, sendo indicada a ITA (Bousquet et al., 2020).

Diferente dos tratamentos farmacológicos, a ITA é o único tratamento que atua tanto no controle dos sintomas como estimulando o sistema imune regulatório e tolerância ao alérgeno, permitindo um controle dos sintomas mesmo após sua interrupção (Bousquet et al., 2008).

#### **1.2. Imunoterapia**

A imunoterapia alérgeno específica (ITA) consiste na administração de extratos alergênicos purificados, em doses e concentrações crescentes, com o objetivo de induzir tolerância/ hipossensibilidade ao alérgeno, ou seja, reduzir os sintomas após novo contato com o alérgeno. Tal prática foi descrita pela primeira vez por Dr. Leonard Noon, em 1911, ao administrar, por via subcutânea, extratos de gramíneas para controle dos sintomas respiratórios na estação polínica (Noon, 1911). Em 1968, Johansson e colaboradores a partir de seu estudo, introduziu o conceito de tratamento modificador da história natural das doenças respiratórias (Johnstone e Dutton, 1968). Apesar de ainda não ser totalmente compreendido o mecanismo de indução da tolerância, sabe-se que esta ocorre a partir de alterações tanto na resposta imune inata como na resposta humoral (Jutel et al., 2016).

Nas primeiras horas do início do tratamento, observa-se uma redução na ativação e degranulação de mastócitos e basófilos, reduzindo os níveis de histamina e triptase e, portanto, o risco de reações anafiláticas. O segundo mecanismo é a supressão do estímulo ao desenvolvimento de CD2 e promoção da diferenciação de células T e B virgens para fenótipos reguladores, que por sua vez, suprimem as respostas TH2 e TFH2, favorecendo a diferenciação de TH1 (indução de tolerância periférica). Com a inibição das respostas TH2, ocorre uma redução da eosinofilia local, redução de células plasmocitárias produtoras de IgE específica. Ao induzir o desenvolvimento de células B reguladoras (Breg) ocorre o aumento de anticorpos bloqueadores como imunoglobulina subclasse Imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina A (IgA). Tais subclasses atuam competindo com IgE pela ligação ao alérgeno, impedindo a ligação cruzada de receptores de alta afinidade nas superfícies de mastócitos e basófilos e, portanto, sua degranulação. Ao inibir o desenvolvimento da resposta TH2, a ITA reduz a infiltração local de eosinófilos na mucosa nasal, mastócitos e eosinófilos teciduais, resultando em concentrações reduzidas de eotaxina e histamina nos fluidos nasais e conseqüente redução dos sintomas. (Cavkaytar et al., 2014; Jutel et al., 2016; Drazdauskaitè et al., 2020).

Na década de 80, após a ocorrência de eventos adversos graves e fatais, viu-se a necessidade de uma via alternativa mais segura, quando, então, a via sublingual passou a apresentar relevância. Diversos ensaios clínicos e metanálises evidenciaram sua segurança e eficácia, levando em 1998, o reconhecimento pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma rota alternativa e mais segura (Bousquet et al., 1998, Durham e Shamji, 2023; Passalacqua et al., 2020).

### **1.3. Imunoterapia Sublingual**

Desde o início da prática da ITA, apesar de outras vias de administração terem surgido, a principal via de administração era a subcutânea. Na década de 80, muitas reações adversas fatais foram descritas na Europa (CSM Update, 1986), levando a restrições no seu uso e estimulando a investigação de novas rotas de administração. Nesse contexto, em 1986, foi publicado o primeiro ensaio duplo-cego, placebo-randomizado, com extrato de ácaros em baixa

concentração administrado por via sublingual, cujos resultados encorajaram novos estudos. Em 1998, Passalacqua e Canônica publicaram um ensaio, também com extrato de ácaros, no tratamento de rinoconjuntivite alérgica, e no mesmo ano, uma publicação da World Health Organization reconheceu sua eficácia e segurança. Em 2001, o ARIA reconheceu a via sublingual como rota alternativa (Passalacqua et al, 2020).

A ITSL revelou-se então uma nova opção de tratamento principalmente para aqueles com pouca disponibilidade de tempo para visitas regulares aos consultórios, necessárias na ITSC. Diante deste cenário, surgiram diversos estudos com ITSL avaliando sua segurança e eficácia, apontando-a com perfil de segurança maior comparado ao da ITSC, devido ao perfil tolerogênico das células apresentadoras de antígeno localizadas na mucosa oral e consequente redução da intensidade da resposta pró-inflamatória que ocorrem nas reações alérgicas sistêmicas (Calderón et al., 2012).

Dentre as reações adversas da ITSL, predominam as reações locais e de leve intensidade acometendo 50-85% dos pacientes e, em sua maioria, ocorrendo na fase de indução. Dentre as reações adversas destacam-se: prurido e edema em lábios, prurido e edema de mucosa oral, edema de tonsila, lesões aftosas em língua e tonsilas, irritação na garganta, percepção alterada do paladar, prurido em conduto auditivo, dor epigástrica e hipogástrica, náuseas, vômitos e diarreia (Calderón et al., 2012; Carminati et al., 2013; Passalacqua et al., 2013).

Além do perfil de segurança, a ITSL tem mostrado efeito duradouro após a sua interrupção (Marogna et al., 2010). Em relação a sua eficácia, alguns fatores, influenciam a resposta ao tratamento: dose ideal, duração do tratamento, esquema de administração, forma galênica (comprimidos ou gotas) e a aderência ao tratamento.

Até o momento, nos Estados Unidos e países europeus, a única forma galênica aprovada é a comprimido, sendo a forma gotas administrada *off-label*. Quanto a dose, algumas têm sido sugeridas como a ideal (segura e eficaz), sendo a dose para ácaros da poeira doméstica 16 mcg de *Der p* 1/dia (Jin et al., 2017). Quanto a duração e esquema, o uso diário e duração de 4 anos tem sido sugerido (Marogna et al., 2010). A aderência ao tratamento é um desafio não

apenas para ITSL, mas para qualquer tratamento a longo prazo, sendo a relação médico-paciente um dos principais fatores envolvidos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Primário

Avaliação da segurança e eficácia clínica de nova dose de imunoterapia sublingual com extratos de *Blomia tropicalis* e *Dermatophagoides pteronyssinus* em paciente com rinite alérgica persistente moderada/grave.

### 2.2. Objetivos Secundários

1. Avaliar comportamento dos níveis de IgE total, IgE e IgG4 específica para *Der p 1* e *B. tropicalis* após 1 ano de tratamento;
2. Avaliar redução significativa dos escores de sintomas nasais (*Total Nasal Symptoms Score* – TNSS) e o questionário de qualidade de vida RQLQ no grupo tratado com ITSL quando comparado ao grupo placebo.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Aspectos éticos**

Este estudo foi avaliado e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da instituição - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do HCFMUSP e pela CAPPesq (Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP), no dia 23 de março de 2017, sob processo número nº1.978.680 (Anexo A).

Todos os pacientes ou seus responsáveis que concordaram em participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) previamente ao início do tratamento com imunoterapia sublingual. Além do TCLE assinados pelos seus responsáveis, aqueles menores de 18 anos assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Anexo C) foi assinado por cada paciente menor de 18 anos.

#### **3.2 Casuística**

Os pacientes incluídos no estudo estavam em acompanhamento ou foram encaminhados para triagem no ambulatório de rinite alérgica dos serviços de Imunologia Clínica e Alergia e Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes tinham histórico de rinite alérgica persistente moderada/ grave, conforme classificação e diagnóstico do ARIA (Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma). Alguns estavam em lista de espera para o tratamento com ITSC. Todos preencheram os critérios de inclusão e exclusão (Tabela 2).

**Tabela 2** - Critérios de inclusão e exclusão adotados no estudo.

Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade 12 a 60 anos</li> <li>- Ter rinite alérgica persistente</li> <li>- Sensibilização para <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> e <i>Blomia tropicalis</i> (mediante <i>prick test</i> com pápula <math>\geq 3\text{mm}</math> e/ou IgE sérica específica <math>&gt; 0,35 \text{ kUA/L}</math>)</li> <li>- VEF1 <math>\geq 70\%</math> do predito</li> <li>- Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (<b>Anexo 1</b>) e naqueles menores de 18 anos, preenchimento do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (<b>Anexo 2</b>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asma persistente moderada ou grave e/ ou uso de corticoide inalado</li> <li>- Ter realizado tratamento com imunoterapia previamente</li> <li>- VEF1 <math>\leq 70\%</math> do predito</li> <li>- Gravidez</li> <li>- Analfabetismo</li> <li>- Doença psiquiátrica</li> <li>- Doenças cardiovasculares, insuficiência de órgãos e doenças que aumentem o risco de efeitos colaterais da adrenalina</li> <li>- Uso de beta-bloqueador</li> <li>- Outras doenças imunológicas, auto-ímmunes ou malignidade, e uso de tratamento imunomodulador nos últimos cinco anos.</li> </ul>

### 3.3 Desenho do Estudo

Este foi um ensaio clínico, duplo-cego, controlado com placebo envolvendo pacientes com diagnóstico de rinite alérgica persistente moderada/ grave, sensibilizados *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis*, em um único centro.

Foi calculado o tamanho amostral considerando a prevalência de rinite nesse tipo de tratamento em 10%, com um delta de 5% (a prevalência pode variar entre 5% e 15%), ou seja, um nível de significância de 5%; e um poder de 90%, chegou-se ao valor de 43 indivíduos em cada grupo, acrescentando-se 20% devido a possíveis perdas chegando a um cálculo final de 51 indivíduos por grupo de estudo.

Os pacientes foram recrutados por um período de 19 meses (julho de 2017 a fevereiro de 2019). Todos os pacientes passaram por análise do prontuário, avaliação clínica (anamnese e exame físico) e exames complementares (teste cutâneo de leitura imediata, coleta de amostra de sangue e espirometria). Após preencher os critérios do estudo (Tabela 2), foram alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo ITSL e grupo placebo, conforme apresentado no diagrama de fluxo das fases do ensaio (Figura 3).

Todos mantiveram o tratamento para rinite e conjuntivite. Houve padronização das medicações, sendo utilizado como corticoide nasal a Budesonida nas doses de 32 mcg ou 50 mcg (conforme disponibilidade na



farmácia), loratadina na dose de 10 mg/dia, como anti-histamínico, o montelucaste (5 ou 10 mg/dia, conforme posologia adequada para idade), como anti-leucotrieno, e olopatadina colírio, como anti-histamínico.

Conforme admissão, cada paciente era identificado com um número. Uma lista de randomização foi gerada por um pesquisador que não se envolveu em nenhuma interação com os pacientes. Apenas a equipe do laboratório e o gerente sênior da empresa que forneceu o extrato tiveram acesso. Os frascos foram preparados pelo laboratório IPI-ASAC Brasil. Eles eram idênticos e rotulados apenas com o número e informações técnicas (data de validade, concentração e lote).

Os extratos foram fornecidos pelo laboratório IPI-ASAC Brasil, licenciado no Brasil para preparar e comercializar o material a partir de extratos liofilizados produzidos na Espanha pela ASAC Pharma. O extrato de *B. tropicalis* foi retirado do lote k1, com data de validade para novembro de 2020; e o extrato de *D. pteronyssinus*, dos lotes J2 e P01, com data de validade para maio de 2019 e junho de 2024, respectivamente.

Cada frasco foi preenchido ou com a combinação de extratos (*D. pteronyssinus* e *B. tropicalis*) ou com solução placebo, seguindo a lista de randomização. A uma diluição utilizada durante todo o estudo (50%:50%). A apresentação em cada frasco no grupo de tratamento era 1 mcg/dia de Der p 1 e 753 UBE/dia de Blo t. As diluições foram preparadas com água bidestilada contendo 50% de glicerol. Cada gota continha aproximadamente 0,25 mcg de Der p 1 e 188,25 UBE de Blo t. A solução placebo foi idêntica ao diluente do extrato, composto por água bidestilada e 50% de glicerol.

O regime de tratamento compreendia uma administração diária com uma fase de indução rápida. Na fase de indução, foi orientado administrar 1 gota no primeiro dia, aumentando 1 gota a cada dia, até atingir um total de 4 gotas/dia. A primeira dose foi administrada sob supervisão médica, com liberação após 30 minutos. Os pacientes foram orientados a administrar por via sublingual, seguido por um período de retenção de 1 minuto e subsequente deglutição. Os pacientes foram orientados a ingerir líquidos apenas após 5 minutos e a alimentar-se após 30 minutos. Juntamente com o frasco, foram entregues o esquema de indução,

orientações do uso da ITSL (Anexo D) e um plano de ação (Anexo E) (Epstein et al., 2017).

Em caso de crises de rinite, os pacientes foram orientados a fazer uso de loratadina até melhora. Ao ser admitido, durante o primeiro mês, os pacientes foram orientados a preencher o *Total Nasal Symptoms Score* (TNSS) (Anexo F) 1x/semana. Visitas regulares ocorriam a cada mês, porém devido a necessidade de ausentar-se do trabalho ou escola, as visitas passaram para cada 2 ou 3 meses.

Nem os pesquisadores nem a equipe do laboratório sabiam a qual grupo cada paciente pertencia. O cegamento do estudo foi mantido até todos os pacientes completarem 1 ano e todos os dados clínicos e laboratoriais serem coletados e preparados para análise estatística.

### **3.3.1 Racional para o cálculo da dose de manutenção da imunoterapia**

Em 2016, período da elaboração deste projeto de pesquisa, existiam poucos estudos envolvendo alérgenos perenes e ITSL. Naqueles utilizando alérgenos perenes, a maioria era com os alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*). Até então, não tínhamos encontrado estudos envolvendo uso de *B. tropicalis*.

Após revisão da literatura, via PUBMED, identificou-se a dose de 16 mcg de Der p 1/dia, como dose segura e eficaz (Bergmann et al., 2014), administrada com a apresentação de comprimidos orodispersíveis. Esta dose corresponderia a 24 a 100 vezes a dose mensal de imunoterapia subcutânea (5 – 20 mcg/mês). Contudo, no Brasil, a forma de administração sublingual disponível é a líquida e, até 2017, a dose utilizada era de 0,15 mcg de alérgenos maiores de *D. pteronyssinus* (sendo 0,06 mcg de Der p 1) e 114,75 UBE de Blo t/ dia (3.442,5 UBE/mês). Nesta forma galênica, encontrou-se na literatura uma ampla variação na concentração de Der p 1 (0,6 – 14,5 mcg/mL) (Larenas-Linnemann e Mösges, 2016).

No Brasil, diferente dos Estados Unidos e dos países europeus, a única forma galênica é a líquida (até o presente momento). Nesta forma, diferente dos

comprimidos orodispersíveis, não havia um consenso quanto a dose ideal. Assim, considerando as diferenças climáticas, carga acarífera (Brasil x Europa), fator econômico da população, experiência de alergistas brasileiros e a existência de alguns estudos utilizando baixas doses com resposta clínica, definiu-se a dose de 2 mcg/dia de Der p 1, correspondendo a 8 gotas/dia.

Quanto a dose de manutenção para *Blomia tropicalis*, tivemos dificuldade na sua determinação, uma vez que poucos estudos envolviam tal alérgeno. Optou-se por utilizar o extrato na concentração de 7.530 UBE de Blo t/mL, já em comercialização no Brasil. Não foi possível a transformação para unidade de medida em micrograma (mcg).

Definiu-se a dose de manutenção 1.506 UBE de Blo t/dia (45.180 UBE/mês). Contudo, no primeiro mês, 22 pacientes foram incluídos. Destes, 9/22 pacientes (40,9%) relataram dispneia ou tosse seca, sendo orientados a interromperem o uso da ITSL até melhora dos sintomas e reavaliação médica. Assim, por motivo de segurança, optou-se por manter o mascaramento do estudo e reduzir a dose de manutenção para 1 mcg/dia de Der p 1 e 753 UBE de Blo t/dia de (4 gotas/ dia) para todos os pacientes.

### 3.4 Avaliação Clínica

A resposta clínica foi avaliada através do *Total Nasal Symptoms Score* (TNSS) (Anexo G) e da necessidade de medicação de resgate (loratadina) para controle dos sintomas. O escore nasal avaliou a presença e a gravidade dos seguintes sintomas: obstrução nasal, coriza, prurido nasal e espirros. Cada sintoma deveria ser pontuado de 0 a 3, conforme a seguinte graduação: 0 ausência de sintomas, 1 sintomas leves, sem causar incômodo, 2 sintomas moderados, causando incômodo frequentemente, mas não o suficiente para interferir com as atividades diárias normais ou com o sono noturno e 3 sintomas graves com interferência nas atividades diárias ou no sono, com escore máximo de 12. Segundo a classificação de gravidade modificada do ARIA, a partir do TNSS, a RA poderia ser classificada como leve (nenhum item afetado), moderada (1 a 3 itens afetados) e grave (todos os quatro itens afetados) (Valero et al., 2007).

Para avaliação da qualidade de vida, foi aplicado o questionário específico para rinite, padronizados para o *Juniper's questionnaires* (RQLQ - *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*), relacionado a sintomas nos últimos 7 dias (Anexo H). Utilizamos o RQLQ validado para português de Portugal, visto que, após contato com Juniper's questionnaires, obteve-se como resposta a negativa para validação para o português do Brasil. Antes da utilização do RQLQ, para garantir a ausência de erro de interpretação, o questionário foi aplicado a todos os pacientes que frequentaram o ambulatório de rinite alérgica ao longo do mês de maio de 2017.

O RQLQ é um questionário desenvolvido para mensurar problemas funcionais (emocionais, físicos, sociais e ocupacionais) e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes com RA. Este questionário é autoadministrado, contendo 28 questões, envolvendo 5 domínios: limitações de atividades (padronizadas), problemas práticos e sintomas nasais, sintomas oculares e outros sintomas. Cada item é avaliado numa escala de 0 a 6, onde 0 = não incomodado/a e 6 = extremamente incomodado/a. As 3 primeiras questões são relacionadas às principais atividades mais limitantes, as quais são previamente selecionadas a partir de uma lista padrão e avaliadas nos diferentes tempos. Tem como pontuação mínima 0 e máxima 6, sendo quanto mais próximo do zero, melhor a qualidade de vida.

A proposta inicial era que o TNSS fosse respondido em casa pelos pacientes, contudo, devido a baixa adesão do preenchimento pelos pacientes, optou-se por sua avaliação durante a visita médica, porém, sem interferência dos pesquisadores na resposta dos pacientes. Assim o TNSS foi aplicado em cada visita ao ambulatório e o RQLQ foi aplicado nos tempos T0, T6 e T12.

Apesar da European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ter definido a redução do escore combinado de sintomas e medicações como parâmetro de avaliação primária à ITA (Pfaar et al., 2014), até o início deste estudo (2017), tal escore não tinha sido validado (Sousa-Pinto et al, 2021).

### 3.5 Exames complementares

#### 3.5.1 Teste Cutâneo de Punctura

Todos os participantes foram submetidos ao teste cutâneo de punctura de leitura imediata antes de iniciar o estudo. O teste foi realizado em um único momento. Foi utilizado um painel de sete alérgenos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Barata mix*, epitélio de gato, epitélio de cão, pólen e *Aspergillus fumigatus* (teste de punctura – IPI-ASAC do Brasil). Uma solução de histamina na concentração de 10mg/mL foi utilizada como controle positivo e uma solução salina como controle negativo. As leituras ocorreram após 20 minutos da aplicação do extrato alergênico. Foi definido como resposta positiva a presença de uma pápula de diâmetro médio de pelo menos 3 mm em relação ao controle negativo.

#### 3.5.2 Determinação dos Níveis de Anticorpos IgE total, IgE e IgG4 específicas

Dosagens de IgE total, IgE e IgG4 específicas para Der p 1 e Blo t foram realizadas através da técnica de ImmunoCAP®, em amostras do soro coletadas nos tempos T0, T6 e T12. As amostras foram armazenadas a -80°C e posteriormente processadas pelo aparelho ImmunoCAP®100E previamente calibrado conforme instruções técnicas do fabricante. Para cada exame, utilizou-se o volume 240 µl (40 µl para a análise e 200 µl de volume morto). Foram processadas até 48 amostras por vez, com duração média de 2 horas e 36 minutos.

O processamento das amostras inicia-se com a pré-lavagem dos *Caps*, preparando para a reação entre o antígeno e o anticorpo. Após este período o aparelho realiza a pipetagem de 40µl de cada amostra, dando início ao processo de incubação com anticorpo anti-IgE, anti-IgE ou anti-IgG4 para Der p 1 e Blo t. Depois de incubada as amostras, inicia-se a pipetagem do conjugado em todos os *Caps* com as amostras. Inicia-se, então, uma segunda incubação. Após 1 hora e 2 minutos, é feita a pipetagem da solução de desenvolvimento, e 45 minutos após, a pipetagem da solução *stop*. Vinte e seis minutos após, o

aparelho dá início a pipetagem do branco reagente, seguido pela pipetagem do branco de *rinse*. A próxima etapa consiste na leitura no fluorímetro, com leitura do branco de *rinse* e todos os 48 *Caps* dos pacientes. Segue-se o processo com a lavagem do disco de eluição, sinalizando o término do ensaio, com liberação dos *Caps* no reservatório e lavagem dos poços de eluição. Todo o material era desprezado, trocado a água dos recipientes, higienizado os poços com água *Milli-Q*, garantindo a retirada de qualquer resíduo. Foi realizada a manutenção semanal e mensal do equipamento, conforme instrução técnica. Os resultados obtidos apresentavam uma Sensibilidade de 89% e uma Especificidade de 91%, segundo informações da Thermo Fisher.

### 3.5.3 Prova de Função Pulmonar

Todos realizaram a prova de função pulmonar no início do estudo. Utilizou-se o espirômetro KOKO e softwaer Koko PTF-System eletrônico (Pds Instrumentation, Inc. Louisville, CO), com valores de referência segundo as Diretrizes para Teste de Função Pulmonar (Pereira, 2002). Foram analisados os maiores valores de três medidas da Capacidade Vital Forçada (CVF) e do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1), expressos como percentagem dos valores preditos para a população de referência brasileira.

### 3.6 Análise estatística

As variáveis contínuas da amostra foram descritas com valores de média, desvio padrão, mediana, mediana dos desvios absolutos da mediana e intervalo de confiança de 95%.

Além das estatísticas descritivas, os dados contínuos foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk para aferição da normalidade de sua distribuição e, nos casos de comparações foram avaliadas pelo teste de Levene para aferição da homogeneidade de variâncias.

As comparações das variáveis em função das categorias experimentais foram feitas pelo teste do t de Student (original ou com a modificação de Welch) ou pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, conforme os tipos de distribuição dos

dados. Nas situações em que mais de dois níveis categóricos dividiam os dados foram usados os testes ANOVA ou Kruskal-Wallis, conforme a presença ou ausência de distribuição normal. Nos testes de medidas repetidas foi utilizado o método ANOVA de medidas repetidas, com teste prévio de esfericidade e eventuais correções de Greenhouse-Geisser ou Huynd-Feldt, conforme os níveis do tamanho do efeito. Nos casos de violação da normalidade foi utilizado o teste de Friedman para medidas repetidas não paramétricas.

As variáveis categóricas foram descritas por tabulação das frequências e testadas entre si pelo teste do Qui-quadrado. Nos casos de testes de avaliações nominais repetidas foi utilizado o teste de McNemar e nas situações em que mais de uma variável categórica foram testadas para determinação de outra variável foi utilizado o modelo logístico padrão com variável de ligação do tipo “logit” e método de mínimos quadrados ponderado iterativo.

O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 5% e todos os testes foram realizados utilizando o programa R versão 4.0.5 (31-03-2021) - "Shake and Throw", distribuído por "The R Foundation for Statistical Computing Platform".

## 4 RESULTADOS

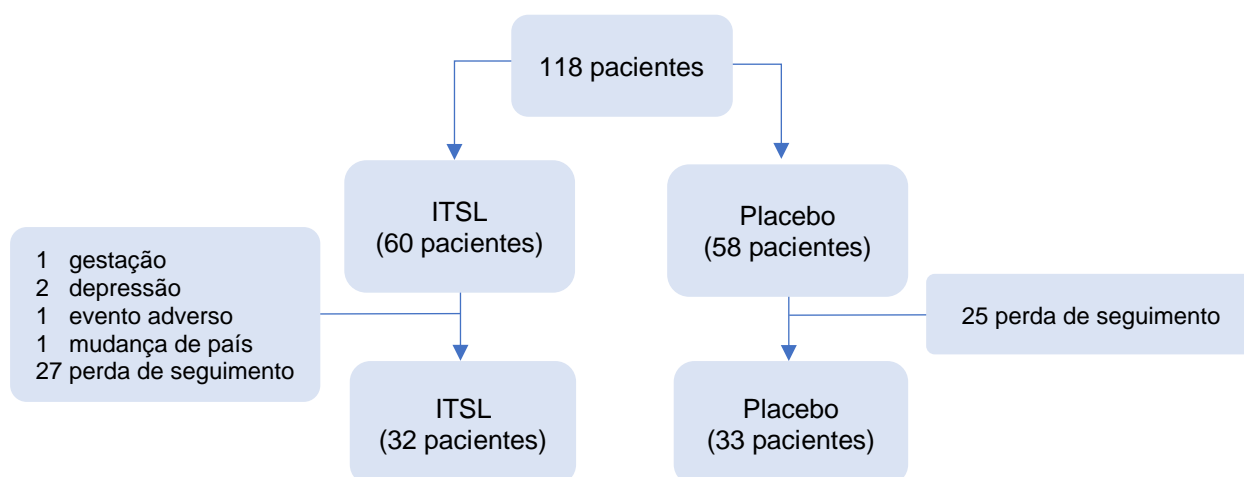
### 4.1. Caracterização dos Pacientes no Início do Estudo

Incluímos no estudo 118 pacientes (71 mulheres e 47 homens) com diagnóstico de rinite alérgica persistente moderada/grave, destes 65/118 (55%) completaram 12 meses de tratamento. Dos 53 (45%) pacientes que abandonaram o estudo ao longo do primeiro ano, 84,6% dos pacientes deixaram até o sexto mês do estudo. Os motivos de saída do estudo foram: falta de adesão ao tratamento, necessidade de afastamento do trabalho e/ou escola, quadro de depressão, mudança de país, evento adverso e gestação. Não houve diferença de abandono entre os grupos avaliados ( $p$ : 0,7436). Não foi observada diferença quando comparamos o sexo, a faixa etária e as comorbidades nos dois grupos ( $p > 0,05$ ).

A Tabela 3 apresenta as características demográficas dos 65 pacientes que completaram o estudo. Destes, 32 pacientes receberam ITSL com a combinação dos extratos de *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* e 33 receberam placebo (Figura 3). Outras condições alérgicas estavam associadas, sendo as principais a conjuntivite alérgica (73,85%), a asma (47,69%) e a dermatite atópica (36,92%). O número de pacientes sensibilizados a outros alérgenos, além de *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* foi 16,9%, porém sem exposição direta ou manifestação clínica quando expostos.



**Figura 3** – Diagrama de fluxo dos pacientes ao longo de 12 meses. Total de 118 paciente foram selecionados e randomizados em dois grupos: grupo tratamento com imunoterapia sublingual (ITSL) com extrato de *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* e grupo placebo. Um total de 65 pacientes completaram o estudo. As análises de seguimento foram conduzidas de forma duplo-cega e a revelação dos grupos ocorreu apenas após a conclusão de todas as análises clínicas e imunológicas



**Tabela 3** - Características demográficas, clínicas e laboratoriais no início do estudo dos 65 pacientes que completaram 1 ano.

Variáveis	(n = 32)	(n = 33)	
<b>Idade em anos, média (Mín - Máx)</b>	22,7 (12 - 48)	21,7 (12 - 47)	NS <sup>a</sup>
<b>12a- 18a</b>	14 (43,8%)	17 (51,5%)	NS <sup>a</sup>
<b>&gt; 18a</b>	18 (56,2%)	16 (48,5%)	NS <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino n (%)</b>	17 (53,2%)	12 (36,4%)	NS <sup>a</sup>
<b>Feminino n (%)</b>	15 (46,9%)	21 (63,6%)	NS <sup>a</sup>
<b>Escore nasal de sintomas (TNSS), média ± DP</b>	6.4 ± 3,02	6.09 ± 2,64	NS <sup>a</sup>
<b>Leve (≤ 5)</b>	14 (43,8%)	13 (39,4%)	NS <sup>a</sup>
<b>Moderada (6 - 10)</b>	13 (40,6%)	19 (57,6%)	NS <sup>a</sup>
<b>Grave (&gt; 10)</b>	5 (15,6%)	1 (3%)	NS <sup>a</sup>
<b>RQLQ, média (Mín - Máx)</b>	3,5 (1,83 - 5,77)	3,4 (1,52 - 5,1)	0,727
<b>IgE total, média geométrica kU/L (Mín - Máx)</b>	698,9 (19,3 - 5.000)	502 (18,6 - 5.000)	0,466
<b>IgE específica média, kU<sub>A</sub>/L (Mín - Máx)</b>			
<b>Der p 1</b>	29,5 (1,61 - 100)	25,9 (0,39 - 100)	0,682
<b>Blo t</b>	27,1 (1,43 - 100)	21,1 (2,01 - 100)	0,515
<b>IgG4, para média, kU<sub>A</sub>/L (Mín - Máx)</b>			
<b>Der p 1</b>	0,13	0,08	0,09
<b>Blo t</b>	0,14	0,09	0,95
<b>Comorbidades</b>			
<b>Conjuntivite (%)</b>	26 (81,2%)	22 (66,7%)	NS
<b>Asma (%)</b>	14 (43,7%)	17 (51,5%)	NS
<b>Dermatite atópica (%)</b>	10 (31,2%)	14 (42,4%)	NS
<b>Urticária (%)</b>	3,1%	0%	NS
<b>Alergia alimentar (%)</b>	3,1%	0%	NS
<b>Hipersensibilidade a drogas (%)</b>	3,1%	3%	NS

N: número absoluto; RQLQ: questionário de qualidade de vida; Der p 1: antígeno específico do grupo 1 do ácaro *D. pteronyssinus*; Blo t: antígeno específico do ácaro *B. tropicalis*; Mín: valor mínimo; Máx: valor máximo; NS<sup>a</sup> – teste do Qui-quadrado

## 4.2. Segurança da ITSL

Dos 65 pacientes que completaram o estudo, 91 eventos adversos (EA) foram relatados nos primeiros 6 meses (T0-T6) e 54 eventos adversos nos últimos seis meses do estudo (T6-T12). A maioria dos EA ocorreu nos primeiros meses do estudo.

Os principais eventos adversos foram piora dos sintomas oculares, seguido de dispneia. A Tabela 4 resume os eventos adversos e compara os números entre os dois períodos avaliados (T0-T6 e T6-T12). No geral, os eventos adversos foram relatados em frequências semelhantes nos grupos ITSL e placebo, nos dois períodos. Não houve evento adverso grave ou anafilaxia.

No primeiro mês do estudo, 9 pacientes apresentaram queixa de dispneia entre o quinto e o décimo dia de tratamento. Apenas dois não tinham histórico de asma. Um (1/9) paciente foi afastado por manutenção dos sintomas respiratórios e alteração do  $VEF_1 < 70\%$ . Após desmascaramento do estudo, identificou-se que este paciente pertencia ao grupo placebo.

Dois pacientes queixaram-se de disfagia (1 ITSL e 1 placebo). Ambos realizaram endoscopia digestiva alta, tendo sido afastada a Esofagite Eosinofílica, evoluindo com melhora clínica e seguimento no estudo.

**Tabela 4** - Incidência dos eventos adversos nos grupos ITSL e placebo no primeiro e segundo semestre.

Eventos Adversos	T0 – T6			T6 – T12		
	ITSL	Placebo	<i>p</i>	ITSL	Placebo	<i>p</i>
Aftas	4	2	0,37	1	4	0,41
Prurido em orofaringe	5	4	0,24	2	2	0,67
Dispneia	4	5	0,11	4	4	0,52
Tosse	3	4	0,72	3	1	0,29
Urticária	3	2	0,62	3	0	0,07
Piora da DA	5	8	0,78	2	5	0,25
Prurido no ouvido	2	2	0,97	1	2	0,57
Dor abdominal	3	3	0,62	0	1	0,32
Disfagia	0	1	0,32	1	1	0,98
Náusea	0	1	0,32	0	0	0,90
Sintomas oculares	15	11	0,88	9	7	0,52
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>47</b>		<b>27</b>	<b>27</b>	

T0-T6 – período de 0 a 6 meses

T6-T12 – período de 6 a 12 meses

### 4.3 Avaliação da resposta clínica à ITSL

#### 4.3.1 Quanto ao uso de medicações para controle dos sintomas

No início do tratamento, 27 (81,8%) pacientes do grupo placebo e 25 (78,1%) pacientes do grupo ITSL faziam uso de loratadina  $\geq 3x/$  semana. Após 12 meses, 24 pacientes (72,7%) do grupo placebo continuavam fazendo uso de loratadina  $\geq 3$  vezes/ semana e apenas 5 (15,6%) do grupo ITSL. Quando avaliado o consumo de anti-histamínico entre os grupos, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo ITSL e o grupo placebo ( $p < 0,0001$ , Teste Qui-quadrado) (Figura 4A).

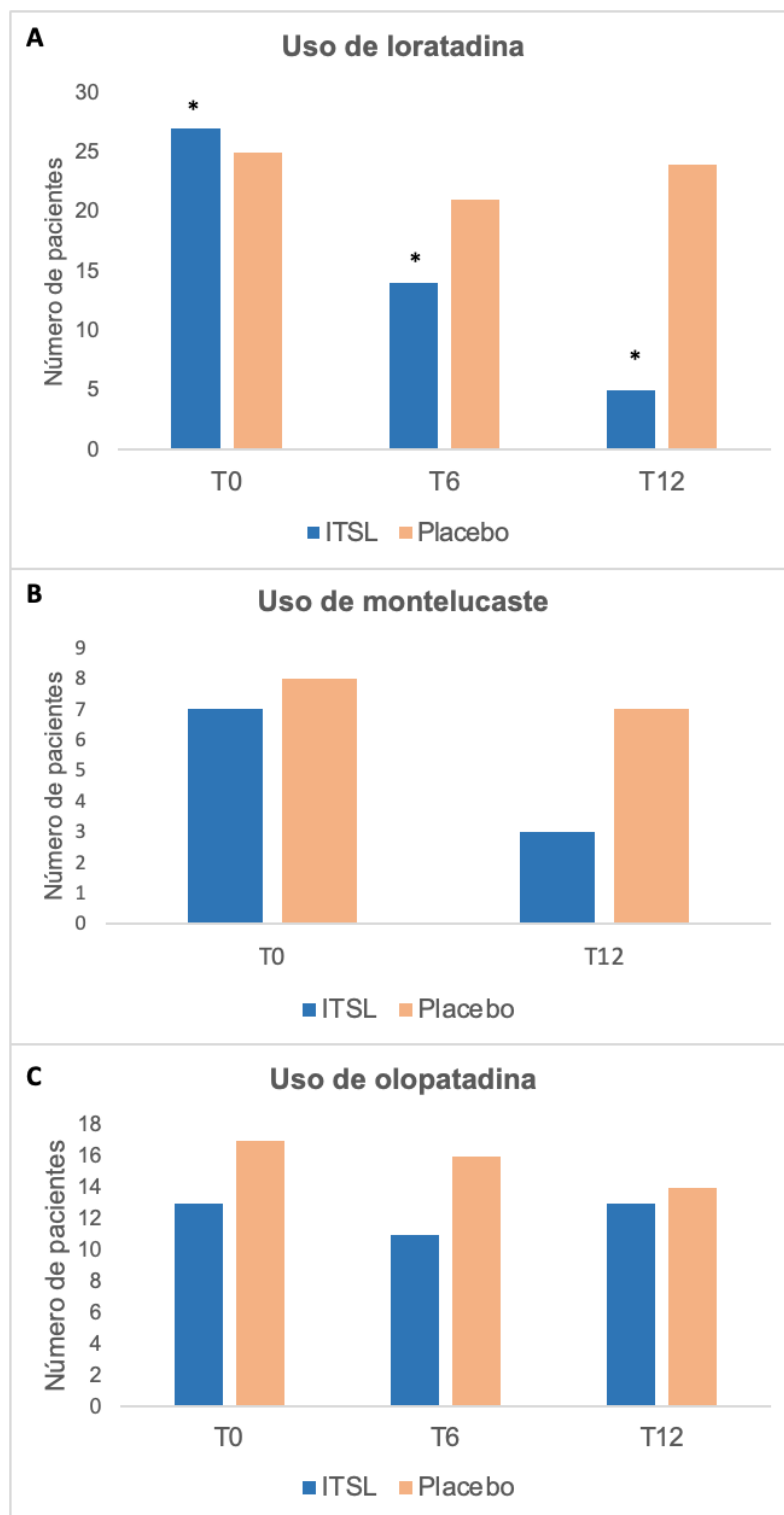
Quanto ao uso do montelucaste, 8 (24,2%) pacientes do grupo placebo e 7 (21,9%) pacientes do grupo tratamento. Ao final do primeiro ano, 7 (21,1%) pacientes mantiveram o uso no grupo placebo e 3 (9,4%) pacientes do grupo ITSL. Houve diferença significativa no grupo ITSL entre os tempos T0 e T12 ( $p=0,0455$ , teste de McNemar), porém comparando entre os grupos, a diferença

não foi estatisticamente significativa ( $p=0,186$ , teste do Qui-quadrado) (Figura 4B).

Entre os pacientes com conjuntivite associada a RA, 13 (40,6%) pacientes do grupo ITSL e 17 (51,5%) pacientes do grupo placebo estavam em uso da olopatadina. Após 12 meses, este número passou para 11 (34,4%) e 16 (48,5%), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa dentro de cada grupo ( $p=0,206$  e  $p=0,285$ , teste McNemar) nem entre os grupos ( $p=0,248$ , teste Qui quadrado) (Figura 4C).

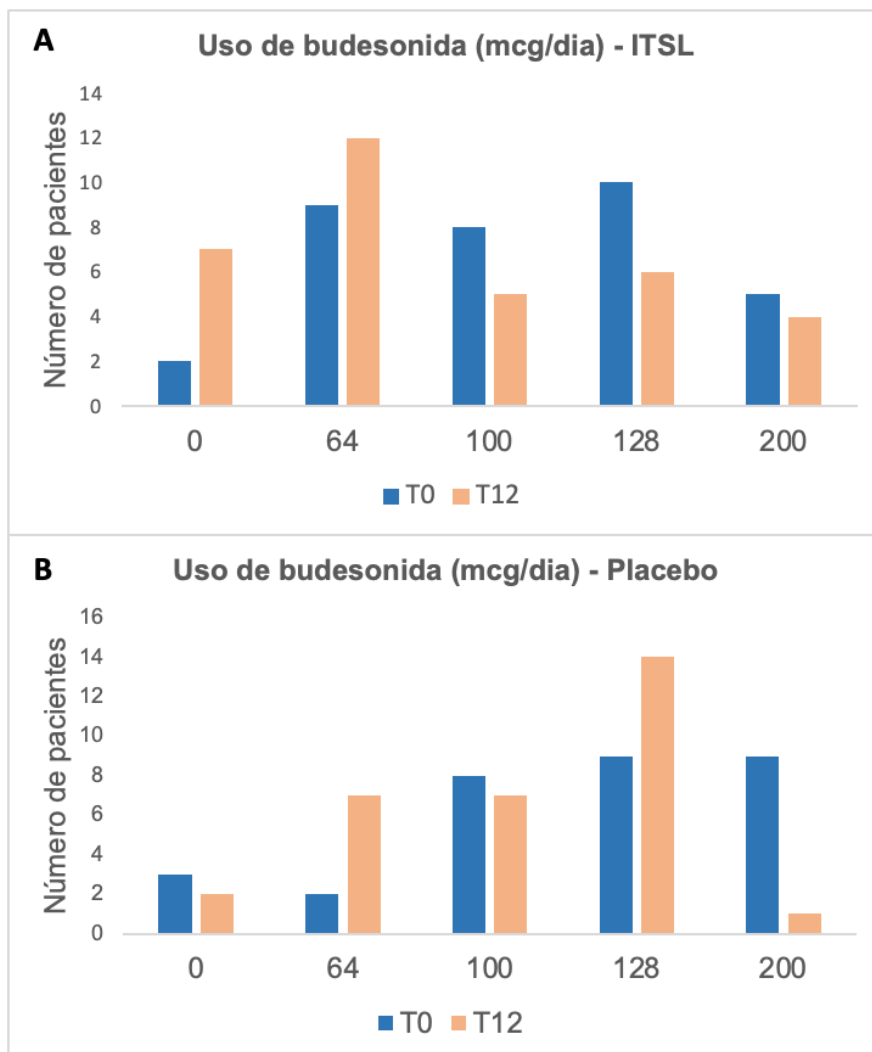
Após 12 meses de acompanhamento, houve redução da média do consumo de Budesonida, tanto no grupo placebo (redução de 10%) como no grupo ITSL (redução de 19,7%), sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,26$ , teste do Qui-quadrado) (Figura 5A e 5B).

**Figura 4** – Comparação do número absoluto de pacientes, entre os grupos ITSL e placebo no início (T0) e final do estudo (T12); 4A: comparação quanto ao uso de anti-histamínico (loratadina); 4B: comparação quanto ao uso de montelucaste; 4C: comparação quanto ao uso de olopatadina; \*  $p < 0,0001$ , Teste Qui-quadrado



ITSL: Imunoterapia sublingual.

**Figura 5** – Comparação quanto a posologia da budesonida (mcg/dia), entre os grupos ITSL e placebo no início (T0) e final do estudo (T12); 5 A: grupo ITSL; 5B: grupo placebo



ITSL: Imunoterapia sublingual.

#### 4.3.2. Quanto ao escore de sintomas e de qualidade de vida

No RQLQ, as principais atividades cujos sintomas da rinite mais impactaram a qualidade de vida foram: fazer trabalho doméstico, brincar com animais, usar aspirador de pó, fazer consertos/ reparos em casa e fazer atividade física (Tabela 5).

**Tabela 5** - Atividades do RQLQ mais selecionadas pelos 65 pacientes que completaram 1 ano de tratamento.

<b>Atividades</b>	<b>ITSL</b>	<b>Placebo</b>	<b>TOTAL</b>
Fazer trabalho doméstico	19	21	40
Brincar com animais	8	9	17
Usar aspirador de pó	5	11	16
Fazer consertos/ reparos casa	7	8	15
Fazer atividade física	5	6	11
Ler	6	3	9
Uso do computador	5	2	7
Passear a pé	3	4	7
Praticar esportes	3	3	6
Ver TV	3	2	5
Visitar amigos e família	1	4	5
Atividades ao ar livre	2	3	5
Manter vida social normal	2	2	4
Comer	3	1	4
Tratar do jardim/quintal	3	0	3
Passar ferro	3	0	3
Tratar do cão	3	0	3
Exercer a profissão	1	2	3
Nadar	1	1	2
Ter relações sexuais	0	2	2
Falar	1	1	2
Andar de bicicleta	0	1	1
Brincar c/ criança	1	0	1
Conduzir	1	0	1
Cantar	1	0	1
Levar as crianças ao parque	0	1	1
Fazer compras	0	0	0
Jogar tênis	0	0	0
Sentar-se ao ar livre	0	0	0

ITSL: Imunoterapia sublingual.

A Tabela 6 resume os dados do escore de sintomas nasais (TNSS) e o RQLQ. Tanto no grupo ITSL como no grupo placebo, houve uma redução no valor do RQLQ, porém sem diferença estatística significativa entre os grupos ( $p$ : 0,962, teste de Mann-Whitney). Quanto ao escore de sintomas nasais, também



não se observou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas comparando os tempos T0 e T12 entre os grupos ( $p$ : 0,38, teste de Mann-Whitney).

**Tabela 6** - Escore dos sintomas nasais e valores do questionário RQLQ nos grupos ITSL e placebo ao longo de 12 meses.

	ITSL (mediana)	Placebo (mediana)	Valor $p$
<b>RQLQ</b>			
T0	3,19	3,27	0,727
T6	1,28	1,71	0,609
T12	1,73	1,67	0,962
<b>TNSS</b>			
T0	6,00	6,00	0,874
T6	4,50	5,50	0,429
T12	5,00	6,50	0,380

RQLQ: questionário de qualidade de vida; ITSL: imunoterapia sublingual; TNSS: escore de sintomas nasais

#### 4.4. Avaliação laboratorial

Os efeitos da ITSL quanto a mudança no perfil de resposta imunológica, foram avaliados pela determinação dos níveis séricos de IgE Total, IgE e IgG4 específicas para Der p 1 e Blo t, nos 3 tempos: T0, T6 e T12. Não houve diferença significativa, entre os grupos, nos níveis séricos das imunoglobulinas no início do estudo ( $p > 0,05$ , Teste do Qui-quadrado) (Tabela 3).

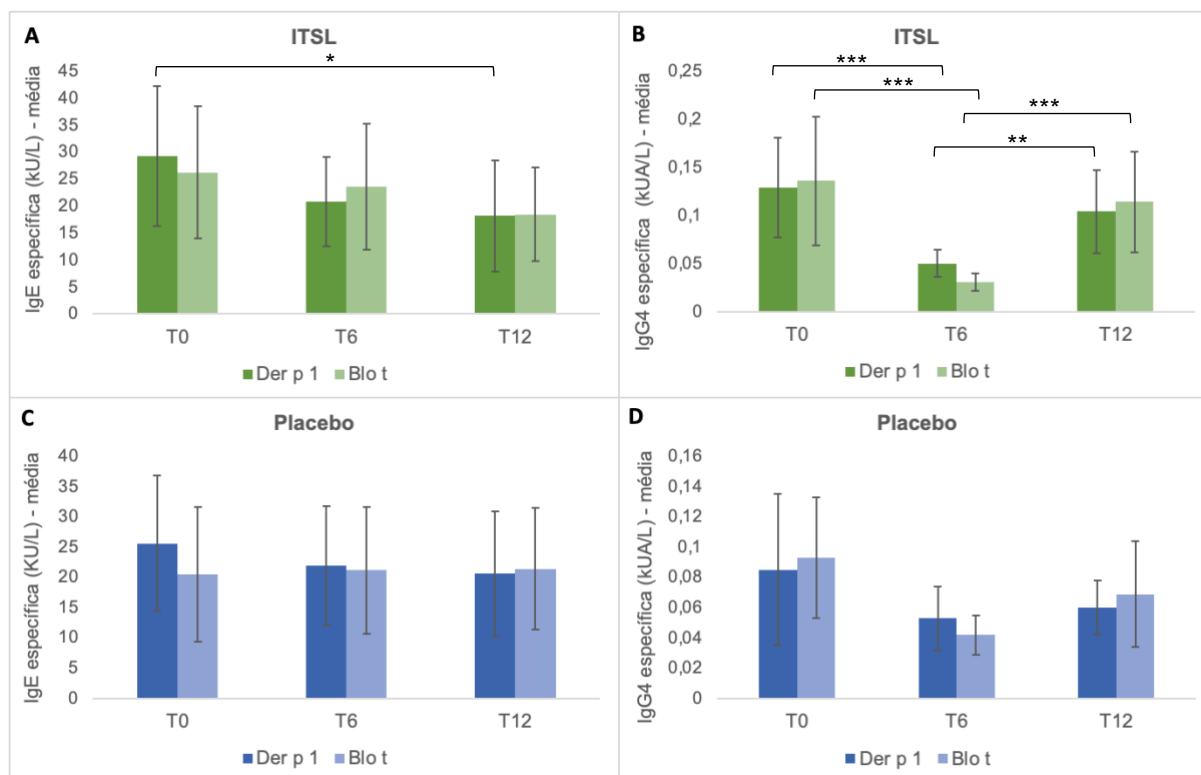
Quanto a análise da dinâmica dos níveis de IgE total, IgE e IgG4 específica, para ambos os alérgenos, entre o grupo ITSL e o placebo, não encontramos diferença significativa ( $p > 0,05$ , Teste de Mann-Whitney). Contudo, observando o comportamento dos níveis de imunoglobulinas específicas em cada grupo, no grupo ITSL, encontramos algumas diferenças quando comparado ao grupo placebo (Tabela 7).

Os níveis de IgE específica para Der p 1 evoluiu com queda entre T0 e T6 seguido por um aumento entre T6 e T12, nos dois grupos. Analisando as variações em cada grupo, observou-se relevância estatisticamente significativa

apenas no grupo ITSL ( $p$ : 0,009, Teste ANOVA) (Figura 6A). Quanto aos níveis séricos de IgE específica para Blo t, apenas no grupo ITSL observou-se comportamento de queda entre T0 e T6, seguido de aumento entre T6 e T12 (Figura 6A); contudo sem significância estatística ( $p$ : 0,268, Teste ANOVA). No grupo placebo, os níveis séricos de IgE para Blo t mantiveram-se estáveis nos 3 tempos (Figura 6C).

Os níveis de IgG4 específicas para Der p 1 e Blo t apresentaram queda entre T0 e T6 seguido de aumento entre T6 e T12 nos dois grupos (Figura 6B e 6D); porém apenas no grupo ITSL houve diferença estatisticamente significativa tanto para Der p 1 ( $p$  < 0,0001 teste ANOVA) quanto para Blo t ( $p$ : 0,0013, teste ANOVA).

**Figura 6:** Evolução dos níveis séricos de IgE e IgG4 específicas nos grupos ITSL e placebo, nos tempos T0, T6 e T12. 6 A: níveis séricos de IgE para Der p 1 e Blo t, no grupo ITSL; 6B: níveis séricos de IgG4 para Der p 1 e Blo t, no grupo ITSL; 6C: níveis séricos de IgE para Der p 1 e Blo t, no grupo placebo; 6D: níveis séricos de IgG4 para Der p 1 e Blo t, no grupo placebo; \*  $p$  < 0,05; \*\* $p$  < 0,01; \*\*\* $p$  < 0,001, Teste ANOVA



ITSL: Imunoterapia sublingual.

**Tabela 7-** Análise estatística das variáveis IgE total, IgE específica para Der p 1 e Blo t e IgG4 específica para Der p 1 e Blo t, entre os grupos ITSL e placebo, nos tempos T0 – T6: período de 0 a 6 meses; T6 – T12: período de 6 a 12 meses; T0 – T12: período de 0 a 12 meses.

	Variáveis	Teste ANOVA	T0 - T6	T6 - T12	T0 - T12
Placebo	IgE Total	0,000002	0,000009	0,009	0,01
	IgE Der p 1	0,33	-	-	-
	IgE Blo t	0,36	-	-	-
	IgG4 Der p 1	0,92	-	-	-
	IgG4 Blo t	0,09	-	-	-
ITSL	IgE Total	0,0000026	0,00006	0,000008	1,0
	IgE Der p 1	0,009	1,0	0,05	0,027
	IgE Blo t	0,27	-	-	-
	IgG4 Der p 1	0,000028	0,00004	0,002	1,0
	IgG4 Blo t	0,00014	0,002	0,00009	1,0

Os números se referem ao valor de  $p$  do Teste de Mann-Whitney.  
ITSL: Imunoterapia sublingual.

## 5 DISCUSSÃO

Ao longo de mais 30 anos, um número crescente de ensaios clínicos com ITSL vem sendo publicados, avaliando a eficácia, segurança e dose ideal. Estes estudos são realizados, na grande maioria, em países europeus, utilizando extratos de pólenes administrados sob a forma de comprimidos orodispersíveis – única forma galênica aprovada e que permite apenas a adição de um único alérgeno. Apesar de comumente utilizada na prática de alergologistas, em especial, alergologistas brasileiros, a ITSL gotas é utilizada *off-label* e, com frequência, necessita da mistura de alérgenos. Além disso, diferente dos norte-americanos e europeus, a sensibilização para *B. tropicalis* é elevada e poucos são os estudos utilizando este alérgeno, não apenas na ITSL, mas também, na ITSC.

Considerando a realidade brasileira e a escassez de estudos envolvendo o uso de extratos de *B. tropicalis*, desenhamos este ensaio clínico duplo-cego placebo-controlado com o objetivo de avaliarmos a segurança e eficácia da ITSL no tratamento de RA. Após 12 meses de tratamento, utilizando a dose de 1 mcg de Der p 1 associada a 753 UBE de Blo t/ dia (doses maiores do que a atualmente utilizada na prática clínica), identificamos uma redução significativa no consumo de anti-histamínicos (mais de 50%) no grupo ITSL e a ausência de diferença significativa dos eventos adversos entre os grupos. Tais dados, portanto, permitiu inferir quanto a segurança da dose administrada e controle das crises de rinite.

Na literatura, a maioria dos estudos com ITA e RA utilizam extratos de ácaros da poeira doméstica os ácaros *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, cuja relevância em países temperados é alta. Todavia, em países localizados na região tropical, destaca-se, também, a sensibilização ao ácaro *B. tropicalis*. Diferente dos alérgenos do *D. farinae*, os alérgenos de *B. tropicalis* apresentam baixa homologia com os de *D. pteronyssinus* (Arruda et al., 1991; Simpson et al., 2003), sendo sugerido por alguns pesquisadores a inclusão do extrato de *B. tropicalis* no preparo das ITA (Puccio et al., 2004, Chew et al., 1999). Apesar da

sua importância, como os países que mais publicam sobre o assunto são os países europeus e norte-americanos, há poucos estudos envolvendo o uso de extratos contendo *B. tropicalis* tanto na ITSC como na ITSL. (Rodríguez., 2008; Rondon et al., 2021; Cardona-Villa., 2022).

No Brasil, na ITSC, com base em estudos europeus, utiliza-se a dose de 5 a 20 mcg/mês de alérgenos maiores de *D. pteronyssinus* (Bousquet et al., 1997); sendo que, em alguns pacientes, faz-se necessário a redução da dose para continuidade do tratamento. Ainda segundo a literatura internacional, na ITSL a dose de manutenção indicada como segura e eficaz é de 16 mcg de Der p 1/dia (480 mcg de Der p 1/mês), sob a apresentação de comprimidos orodispersíveis (Jin et al., 2017). Quanto às apresentações em gotas, a dose ideal ainda não foi identificada com precisão (Edwards e Wise, 2017). Estima-se, contudo, que a dose acumulativa mensal de manutenção para ITSL seja em média de 87 vezes em relação a dose de manutenção da ITSC (Cox et al., 2006).

Diferente da ITSC cuja dose de manutenção foi obtida a partir de estudos europeus, na ITSL, até o início deste estudo, a dose utilizada, era de 0,15 mcg de alérgenos maiores de Der p/dia (sendo 0,06 mcg de Der p 1), resultando numa dose acumulativa mensal de 4,5 mcg de Der p (sendo 1,92 mcg de Der p 1). Logo, a dose de Der p era 106,7 vezes menor em relação a europeia e menor que a dose de manutenção da ITSC (5mcg/mês); porém, estudo local, não controlado por placebo, apresentou resposta clínica (Aarestrup et al., 2021).

Diante deste cenário, nosso estudo teve o objetivo de avaliar a segurança e eficácia clínica da ITSL, mas ao invés de utilizarmos a dose habitualmente recomendada pelos fabricantes nacionais, após revisão da literatura, optou-se por uma nova dose: 2 mcg de Der p 1 e 1.506 UBE/dia de Blo t (vide justificativa em metodologia). Todavia, no primeiro mês, com 9/22 pacientes apresentando quadro de dispneia, levantou-se o questionamento quanto a segurança da dose administrada. Surgiram duas hipóteses: seria a dose de 16 mcg de Der p 1/dia segura para nossa população? Ou as reações estariam associadas a dose de *B. tropicalis*, uma vez que utilizamos uma dose maior que a já utilizada na prática e considerada segura?

No artigo publicado por Caraballo Luís et al, os autores chamam a atenção para as particularidades da alergia em regiões tropicais e a necessidade de mais

estudos, uma vez que temos diferenças quanto ao clima, dieta e população (Caraballo et al., 2016). Logo, apesar de segura e eficaz em países temperados, considerando a maior carga acarífera em países de clima tropical, a dose de 2 mcg de Der p 1 seria uma dose segura? Como não encontramos estudos duplo-cegos placebo-controlado utilizando ITSL e extratos de *B. tropicalis*, optou-se pela manutenção do cegamento do estudo e redução da dose para 1 mcg de Der p 1/dia e 753 UBE de Blo t/dia.

Após desmascaramento, identificou-se que entre os 9 pacientes a ocorrência de dispneia foi semelhante entre os grupos. Não poderíamos, portanto, atribuir os episódios de dispneia a dose da ITSL. Tais achados, associados a ausência de diferença significativa do número de eventos adversos entre os grupos ao longo dos 12 meses de tratamento, permite inferir quanto à segurança da dose utilizada tanto para Der p 1 (1 mcg/dia) como para Blo t (753 UBE/dia).

Para avaliação da eficácia da dose utilizada, analisamos os dados referentes a redução do consumo de medicamentos, escore de sintomas nasais, questionário de qualidade de vida (RQLQ) e a resposta imunológica a partir do comportamento da IgE total e das IgE e IgG4 específicas para Der p 1 e Blo t.

Diferente de outros estudos envolvendo ITSL e ácaros da poeira doméstica, após 1 ano de ITSL, não identificamos melhora estatisticamente significativa no TNSS e no RQLQ (Radulovic et al., 2010; Soh et al., 2016). Fatores como tempo prolongado para admissão dos pacientes pode ter influenciado os valores tanto do TNSS como do RQLQ. O início da admissão dos pacientes ocorreu no mês de julho, logo, no inverno, estação marcada por piora importante dos sintomas nasais em pacientes com rinite (Downie et al., 2004). Entretanto, apesar de estarmos em um serviço de referência, por também ser um serviço terciário, parte dos pacientes apresentavam outras comorbidades e, portanto, não preenchiam os critérios do estudo. Desta forma, a admissão dos pacientes ocorreu em diferentes meses/ estações do ano, exercendo influência nos valores do início do estudo, com escores mais baixos no verão ou primavera, com interferência na percepção dos sintomas, podendo representar um viés de informação no estudo.

Apenas dois pesquisadores (reduzindo o viés do investigador) acompanharam os pacientes ao longo do estudo influenciando na relação médico-paciente (efeito Hawthorne). Tal efeito pode ser percebido uma vez que identificamos uma percepção alterada dos sintomas, tendendo a minimizar a gravidade dos mesmos ou negá-los, apesar de presentes, implicando em baixas pontuações no TNSS e no RQLQ. Como o estudo foi submetido ao duplo cegamento, a avaliação dos pesquisadores poderia confrontar com os dados obtidos dos pacientes, minimizando a influência deste comportamento. Contudo, uma parte dos pacientes já estava há alguns meses no estudo impossibilitando acrescentar o TNSS do pesquisador.

Em paralelo, o aumento da frequência das avaliações médicas (a cada 2 a 3 meses, ao invés de a cada 4 a 6 meses) podem ter influenciado na adesão ao tratamento farmacológico no grupo placebo, resultando em baixas pontuações do TNSS e do RQLQ ao final dos 12 meses, e, representando um viés de confundimento. O efeito placebo, inerente ao desenho do estudo, também, pode estar associado ao benefício clínico encontrado no grupo placebo, justificando, assim, a melhora no TNSS e RQLQ em ambos os grupos.

O aumento da adesão ao uso das medicações, tanto no grupo ITSL como no placebo, também podem ter influenciado nos resultados do consumo da budesonida e do montelucaste. Tal viés poderia ser minimizado orientando os pacientes a fazerem uso destes medicamentos apenas se sintomas. Quanto ao consumo da loratadina, como os pacientes eram orientados a fazer uso apenas nas crises foi possível perceber sua redução nos primeiros 12 meses.

Segundo critérios da Organização Mundial de Alergia (WAO), uma redução de 20% ou mais no consumo de medicamentos permite inferir resposta clínica à ITSL (Canonica et al., 2007). No estudo, encontramos uma redução de 53% no consumo da loratadina no grupo ITSL. Assim, embora não tenha encontrado diferenças significativas entre os grupos quanto aos escores de sintomas nasais (TNSS), questionário de qualidade de vida RQLQ ou redução no consumo de budesonida e montelucaste, a redução do consumo de loratadina, no grupo ITSL, permite inferir um melhor controle das crises de rinite no grupo ITSL. Avaliações e segmento clínico, ao final dos 3 anos de tratamento, permitirão melhores conclusões.

Encontramos uma taxa de desistência no estudo de 45%, logo, acima da esperada no cálculo amostral (aproximadamente 20%) e acima da encontrada em outros estudos com ITSL (Makastori et al., 2014). Contudo, quando comparada a taxa de adesão em estudos na vida real (12% em 3 anos de tratamento) (Vita et al., 2010), observou-se que a taxa de adesão encontrada no primeiro ano foi dentro do esperado, bem como nos 3 anos de tratamento (37/118 pacientes, ou seja, 31,35%) (Wang et al., 2017).

Quanto a avaliação da resposta imunológica, até o momento, não existe um biomarcador bem definido para avaliação da resposta à imunoterapia. Em 2017, a EAACI publicou um *Position Paper* resumindo os possíveis candidatos a biomarcador, sendo citados os seguintes: IgE total, IgE específica e razão sIgE/IgE total, subclasses de IgG (IgG1 específica, IgG4 específica e a razão IgE específica/IgG4 específica), atividade inibitória sérica para IgE, ativação de basófilos, citocinas e quimiocinas, marcadores celulares (células reguladoras T, células reguladoras B e células dendríticas) e biomarcadores in vivo (Shamji et al., 2021). Selecionamos para avaliação laboratorial a análise do comportamento das imunoglobulinas IgE total, IgE e IgG4 específicas para Der p 1 e Blo t (Alvaro-Lozano et al., 2021).

Analisando o comportamento dos níveis de IgE e IgG4 específicas durante o primeiro ano de tratamento com ITSL, não encontramos aumento dos níveis séricos. Na literatura, a dinâmica dos níveis de IgE e IgG4 específicas apresenta resultados variados. Quanto aos níveis de IgE específica, há estudos descrevendo tanto queda dos níveis quanto aumentos ou níveis inalterados (Di Lorenzo et al., 2009; Lue et al., 2006; Bahceciler et al., 2005); e quanto aos níveis de IgG4 específica tanto elevação dos níveis (maioria) como ausência de variação (Lue et al., 2006; Bahceciler et al., 2005).

Quanto aos níveis isolados de IgG4 específica quanto a relação IgE /IgG4 específicas, vem questionando o uso destes como biomarcador da eficácia da ITA a nível individual, mas sim medidas funcionais do IgG4 (Shamji et al., 2021; Sahiner et al., 2023). Um estudo paralelo, analisou as medidas funcionais das IgG4 específicas de alguns dos nossos pacientes em uso de ITSL, encontrando-se um aumento da diversidade de epítomos de IgG4, ou seja, uma maior



capacidade de ligação do anticorpo IgG4 aos peptídeos alérgenos (Figo et al., 2023).

Até o momento, diante da não consistência quanto aos biomarcadores, a melhora clínica e redução de medicamentos de resgate permanecem como padrão-ouro para avaliação da eficácia da ITA (Pfaar et al., 2014). Assim, diante da redução significativa do consumo de medicação de resgate (anti-histamínicos) no grupo ITSL, podemos inferir que tais mudanças podem estar relacionadas ao efeito da ITSL na dose de 1 mcg de Der p 1/ dia associado 753 UBE de Blo t/dia. Contudo, mais estudos precisam ser realizados com doses escalonadas para ambos alérgenos, bem como, estudos em pacientes sensibilizados apenas ao *B. tropicalis*. Ressaltamos, ainda, que diante das diferenças climáticas entre países localizados nas regiões tropicais e temperadas, tais estudos devem ser realizados em países tropicais para melhor definição da dose.

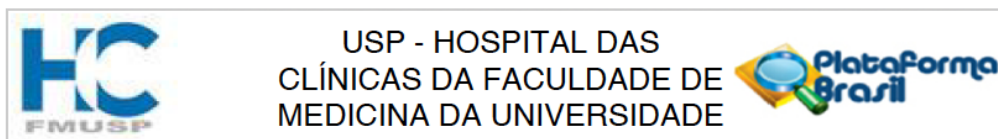
Avaliações ao final dos 3 anos de tratamento podem apresentar resultados diferentes aos encontrados.

## 6 CONCLUSÕES

1. A dose de 1 mcg de Der p 1/ dia e 753 UBE de Blo t/ dia foi considerada segura em pacientes com rinite alérgica persistente moderada/grave.
2. Após um ano de imunoterapia sublingual utilizando a dose de 1 mcg de Der p 1/ dia e 753 UBE de Blo t/ dia observamos uma redução estatisticamente significativa no consumo de anti-histamínico.
3. Não encontramos mudanças estatisticamente significativas nos níveis séricos de IgE total, IgE específica e IgG4 específica para Der p 1 e Blo t após 1 ano de imunoterapia sublingual.
4. Não encontramos mudanças estatisticamente significativas no escore de sintomas nasais (TNSS) nem no questionário de qualidade de vida RQLQ.

## 7 ANEXOS

### Anexo A – Aprovação do Projeto no Comitê de Pesquisas (CEP)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual a alérgenos perenes (Dermatophagoides pteronyssinus e Blomia tropicalis) em pacientes com rinite persistente moderada/grave e/ou conjuntivite alérgica, através de dados clínicos e laboratoriais.

**Pesquisador:** Clóvis Eduardo Santos Galvão

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 64005516.1.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.978.680

##### Apresentação do Projeto:

Projeto prospectivo duplo-cego randomizado para avaliação da eficácia de imunoterapia sublingual a alérgenos perenes.

##### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia terapêutica da imunoterapia sublingual a alérgenos perenes (Dermatophagoides pteronyssinus e Blomia tropicalis) em pacientes com rinite persistente moderada/grave e/ou conjuntivite alérgica, através de dados clínicos e laboratoriais e determinar perfil clínico e laboratorial dos pacientes que melhor respondem ao tratamento com imunoterapia sublingual e avaliar a aderência ao tratamento.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto apresenta os riscos inerentes à imunoterapia sublingual descritos no projeto para aqueles que receberão as vacinas. Os pacientes serão beneficiados com o diagnóstico e o tratamento da rinite alérgica.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A vacina é bem elaborada e exequível.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.978.680

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os autores realizaram as alterações solicitadas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

TCLE foi reescrito de acordo com as exigências desta comissão.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_772567.pdf	01/03/2017 11:04:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SLIT_PARA_ACAROS.pdf	01/03/2017 11:03:40	Clóvis Eduardo Santos Galvão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL.pdf	01/03/2017 11:01:42	Clóvis Eduardo Santos Galvão	Aceito
Outros	Folha_de_rosto.pdf	24/01/2017 09:41:56	Clóvis Eduardo Santos Galvão	Aceito
Outros	Cadastro_online.pdf	24/01/2017 09:40:42	Clóvis Eduardo Santos Galvão	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_.pdf	16/01/2017 11:33:18	Clóvis Eduardo Santos Galvão	Aceito

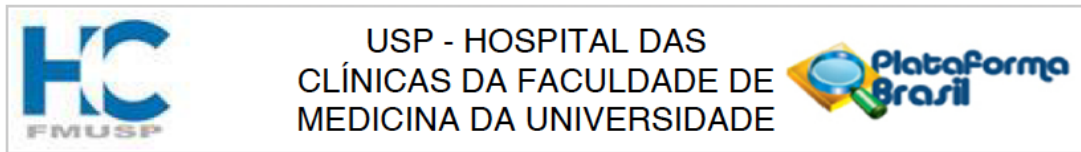
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.978.680

SAO PAULO, 23 de Março de 2017

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

**Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F 

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

APTO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

---

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA****1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da resposta clínica e imunológica a imunoterapia sublingual para *Dermatophagoides pteronyssius* e *Blomia tropicalis* em pacientes portadores de rinite e conjuntivite alérgicas**

PESQUISADOR: Priscilla Rios Cordeiro Macedo

CARGO/FUNÇÃO: Médica Alergista e Imunologista.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: 153.683 CRM/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Imunologia Clínica e Alergia

**2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO RISCO BAIXO  RISCO MAIOR **3. DURAÇÃO DA PESQUISA:** 1 ano**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE  
OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

O objetivo deste estudo é avaliar a resposta clínica e laboratorial da imunoterapia sublingual a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, e saber se conseguimos ter um melhor controle da sua rinite alérgica/conjuntivite através do uso de vacinas sublinguais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você será convidado (a) a comparecer mensalmente durante o período de um ano ao Ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas para seguimento e controle clínico.

Na **Primeira visita** ao Hospital das Clínicas, deverão ser realizados os seguintes procedimentos:

1. Responder o questionário para avaliar o grau da rinite/conjuntivite, bem como um questionário de qualidade de vida que será respondido durante a consulta;
2. Fazer um exame para medir a sua respiração, quando será necessário que você sopre com força várias vezes em um tubo. Durante o exame, você será medicado e realizará novamente os sopros. Você poderá ficar um pouco cansado, mas este cansaço passará em alguns minutos. No final do teste, você será medicado, caso haja necessidade.
3. Fazer um teste de alergia, colocando-se gotinhas de um líquido sobre seus braços, e depois, sobre cada uma delas serão feitas leves picadas na pele com agulhas descartáveis. É muito difícil acontecer, mas se você não se sentir bem durante este teste, será socorrido (a).
4. Será coletado secreção da sua cavidade nasal para avaliação laboratorial da mesma
5. Você terá que colher sangue para avaliação do grau de sua alergia. Parte do sangue coletado será armazenado para posterior análise.
6. Após coleta dos dados acima você será orientado (a) quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.
7. A primeira dose da vacina será aplicada na primeira consulta para avaliar possíveis reações, com liberação após 30 minutos da administração da mesma. Após a vacina será administrada diariamente em sua residência.
8. Você receberá um cartão de sintomas onde descreverá quaisquer reações que possam ocorrer: reações locais em mucosas como edema/inchaço em lábios, língua, úvula, coceira em lábios, língua, garganta, ouvido, olhos, lacrimejamento ou vermelhidão ocular, dor abdominal ou

náuseas. Esse questionário deverá ser respondido semanalmente no primeiro mês e após apenas uma semana antes de cada consulta.

9. As medicações de uso habitual para rinite/conjuntivite serão padronizadas (budesonida spray nasal, olapatadina colírio e loratadina), deverão ser administradas diariamente conforme prescrição médica, com doses segundo a necessidade de cada paciente.

Na **Segunda visita** ao Hospital das Clínicas, 4 semanas após a primeira visita, serão feitos os seguintes procedimentos:

1. Trazer questionário dos sintomas da rinite/conjuntivite alérgica (respondido semanalmente).
- 2. Você deverá trazer o frasco da vacina.**
3. Responder algumas perguntas sobre como anda sua rinite/conjuntivite.
4. Após a consulta você receberá novo frasco com as doses da vacina reforçando as orientações quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.

Na **Terceira, Quarta e quinta visita** ao Hospital das Clínicas (as quais ocorrerão com intervalo de um mês entre elas) serão repetidos os mesmos procedimentos da segunda visita, porém com questionário respondido apenas 1 semana antes da consulta.

Na **sexta visita** ao Hospital das Clínicas serão realizados os seguintes procedimentos:

1. Trazer questionário dos sintomas da rinite/conjuntivite alérgica (que deverá ser respondido 1 semana antes da consulta).
2. Você deverá trazer o frasco da vacina.
3. Responder algumas perguntas sobre como anda sua rinite/conjuntivite durante avaliação médica.
4. Responder o questionário para avaliar o grau da rinite/conjuntivite, bem como um questionário de qualidade de vida que será aplicado durante a consulta;



5. Será coletada secreção da sua cavidade nasal para avaliação laboratorial da mesma
6. Você terá que colher sangue para avaliação do grau de sua alergia. Parte da amostra desse sangue será armazenada para posterior avaliação.
7. Após coleta dos dados acima você receberá novo frasco com as vacinas, será reorientado (a) quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.
8. As medicações de uso habitual para rinite deverão ser administradas diariamente conforme prescrição médica, com doses segundo a necessidade de cada paciente.

**Entre a sétima e décima primeira visita** ao Hospital das Clínicas serão realizados os mesmos procedimentos da segunda a quinta visita.

**Na décima segunda visita** ao Hospital das Clínicas serão repetidos os mesmos procedimentos da sexta visita.

O uso da vacina sublingual já é utilizado em vários países europeus para o tratamento de rinite e conjuntivite alérgica, contudo a maioria dos estudos envolve alergia ao pólen. A imunoterapia é o único tratamento capaz de modificar a evolução da rinite alérgica, sendo os demais medicamentos capazes apenas de controlar os sintomas. Atualmente a via subcutânea é a via mais utilizada na imunoterapia, contudo necessita de visitas semanais no início do tratamento (fase de indução) e após mensalmente (fase de manutenção) com duração de 3 a 5 anos. Poderá haver benefício direto para o participante, pois se trata de um estudo para se observar se o uso dessas vacinas pode modificar a evolução e controlar melhor sua rinite quando comparado a todos os medicamentos habituais que você já faz uso. Somente no final do estudo poderemos responder a esta pergunta, e então, se for o caso, sugerir que esta medicação tem um papel importante no controle da rinite alérgica e pode ser utilizada no tratamento.

A pesquisa terá a duração de um ano, porém as vacinas serão disponibilizadas durante o período de 3 anos.

**A não aderência ao tratamento implicará na saída do paciente do estudo e interrupção do fornecimento das vacinas.**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal responsável é a pesquisadora PRISCILLA RIOS CORDEIRO MACEDO que pode ser encontrada no telefone (11) 97173-7691.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br).

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade – **As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.**

É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: **não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.** Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da resposta clínica e imunológica a imunoterapia sublingual para *Dermatophagoides pteronyssius* e *Blomia tropicalis* em pacientes portadores de rinite e conjuntivite alérgicas”.

Eu discuti com a pesquisadora Priscilla Rios Cordeiro Macedo sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo

voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Anexo C - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pacientes Acima dos 12 anos de idade

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU  
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: \_\_\_\_\_  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F   
 DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_  
 APTO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

2. RESPONSÁVEL LEGAL: \_\_\_\_\_  
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): \_\_\_\_\_  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F   
 DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_  
 APTO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Avaliação da resposta clínica e imunológica a imunoterapia sublingual para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* em pacientes portadores de rinite alérgica

**PESQUISADOR:** Priscilla Rios Cordeiro Macedo

**CARGO/FUNÇÃO:** Médica Alergista e Imunologista.

**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** 153.683 CRM/SP

**UNIDADE DO HCFMUSP:** Divisão de Imunologia Clínica e Alergia

**2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

RISCO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

**3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano****III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU  
SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

O objetivo deste estudo é avaliar a resposta clínica e laboratorial da imunoterapia sublingual a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, e saber se conseguimos ter um melhor controle da sua rinite alérgica/conjuntivite através do uso de vacinas sublinguais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você será convidado (a) a comparecer mensalmente durante o período de um ano ao Ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas para seguimento e controle clínico.

Na **Primeira visita** ao Hospital das Clínicas, deverão ser realizados os seguintes procedimentos:

10. Responder o questionário para avaliar o grau da rinite/conjuntivite, bem como um questionário de qualidade de vida que será respondido durante a consulta;
11. Fazer um exame para medir a sua respiração, quando será necessário que você sopre com força várias vezes em um tubo. Durante o exame, você será medicado e realizará novamente os sopros. Você poderá ficar um pouco cansado, mas este cansaço passará em alguns minutos. No final do teste, você será medicado, caso haja necessidade.
12. Fazer um teste de alergia, colocando-se gotinhas de um líquido sobre seus braços, e depois, sobre cada uma delas serão feitas leves picadas na pele com agulhas descartáveis. É muito difícil acontecer, mas se você não se sentir bem durante este teste, será socorrido (a).
13. Será coletado secreção da sua cavidade nasal para avaliação laboratorial da mesma
14. Você terá de colher sangue para avaliação do grau de sua alergia. Parte do sangue coletado será armazenado para posterior análise.
15. Após coleta dos dados acima você será orientado (a) quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.
16. A primeira dose da vacina será aplicada na primeira consulta para avaliar possíveis reações, com liberação após 30 minutos da administração da mesma. Após a vacina será administrada diariamente em sua residência.
17. Você receberá um cartão de sintomas onde descreverá quaisquer reações que possam ocorrer: reações locais em mucosas como edema/ inchaço em lábios, língua, úvula, coceira em lábios, língua, garganta, ouvido, olhos, lacrimejamento ou vermelhidão ocular, dor abdominal ou náuseas. Esse questionário deverá ser respondido semanalmente no primeiro mês e após apenas uma semana antes de cada consulta.
18. As medicações de uso habitual para rinite/conjuntivite serão padronizadas (budesonida spray nasal, olatadina colírio e loratadina), deverão ser administradas diariamente conforme prescrição médica, com doses segundo a necessidade de cada paciente.

Na **Segunda visita** ao Hospital das Clínicas, 4 semanas após a primeira visita, serão feitos os seguintes procedimentos:

5. Trazer questionário dos sintomas da rinite/conjuntivite alérgica (respondido semanalmente).
6. **Você deverá trazer o frasco da vacina.**
7. Responder algumas perguntas sobre como anda sua rinite/conjuntivite.

8. Após a consulta você receberá novo frasco com as doses da vacina reforçando as orientações quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.

Na **Terceira, Quarta e quinta visita** ao Hospital das Clínicas (as quais ocorrerão com intervalo de um mês entre elas) serão repetidos os mesmos procedimentos da segunda visita, porém com questionário respondido apenas 1 semana antes da consulta.

Na **sexta visita** ao Hospital das Clínicas serão realizados os seguintes procedimentos:

9. Trazer questionário dos sintomas da rinite/conjuntivite alérgica (que deverá ser respondido 1 semana antes da consulta).
10. Você deverá trazer o frasco da vacina.
11. Responder algumas perguntas sobre como anda sua rinite/conjuntivite durante avaliação médica.
12. Responder o questionário para avaliar o grau da rinite/conjuntivite, bem como um questionário de qualidade de vida que será aplicado durante a consulta;
13. Será coletada secreção da sua cavidade nasal para avaliação laboratorial da mesma
14. Você terá que colher sangue para avaliação do grau de sua alergia. Parte da amostra desse sangue será armazenada para posterior avaliação.
15. Após coleta dos dados acima você receberá novo frasco com as vacinas, será reorientado (a) quanto a técnica de armazenamento e forma de uso das vacinas sublinguais.
16. As medicações de uso habitual para rinite deverão ser administradas diariamente conforme prescrição médica, com doses segundo a necessidade de cada paciente.

**Entre a sétima e décima primeira visita** ao Hospital das Clínicas serão realizados os mesmos procedimentos da segunda a quinta visita.

**Na décima segunda visita** ao Hospital das Clínicas serão repetidos os mesmos procedimentos da sexta visita.

O uso da vacina sublingual já é utilizado em vários países europeus para o tratamento de rinite e conjuntivite alérgica, contudo a maioria dos estudos envolve alergia ao pólen. A imunoterapia é o único tratamento capaz de modificar a evolução da rinite alérgica, sendo os demais medicamentos capazes apenas de controlar os sintomas. Atualmente a via subcutânea é a via mais utilizada na imunoterapia, contudo necessita de visitas semanais no início do tratamento (fase de indução) e após mensalmente (fase de manutenção) com duração de 3 a 5 anos. Poderá haver benefício direto para o participante, pois se trata de um estudo para se observar se o uso dessas vacinas pode modificar a evolução e controlar melhor sua rinite quando comparado a todos os medicamentos habituais que você já faz uso. Somente no final do estudo poderemos responder a esta pergunta, e então, se for o caso, sugerir que esta medicação tem um papel importante no controle da rinite alérgica e pode ser utilizada no tratamento.

A pesquisa terá a duração de um ano, porém as vacinas serão disponibilizadas durante o período de 3 anos.

**A não aderência ao tratamento implicará na saída do paciente do estudo e interrupção do fornecimento das vacinas.**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal responsável é a pesquisadora PRISCILLA RIOS CORDEIRO MACEDO que pode ser encontrada no telefone (11) 97173-7691.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br).

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade – **As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.**

É garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: **não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.** Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da resposta clínica e imunológica a imunoterapia sublingual para *Dermatophagoides pteronyssius*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* em pacinetes portadores de rinite alérgica”.

Eu discuti com a pesquisadora Priscilla Rios Cordeiro sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Anexo D – Esquema de Indução e Orientações de uso****ESQUEMA DE DOSES DE IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL**

- 1º dia: 1 gota
- 2º dia: 2 gotas
- 3º dia: 3 gotas
- 4º dia: 4 gotas
- A partir do 4º dia: 4 gotas todos os dias

**ORIENTAÇÕES QUANTO AO USO**

- Não administrar a medicação em jejum
- Colocar a (s) gota(s) debaixo da língua e só engolir após 1 minuto engolir
- Não ingerir alimentos ou líquidos 5 minutos após a administração
- Se reações adversas (listadas no plano de ação) → seguir orientações do PLANO DE AÇÃO
- Se esquecer 1 dose **NÃO FAZER** dose dobrada no dia seguinte → anotar dose esquecida
- **Conservar vacina na geladeira - a não conservação da vacina na geladeira implica na redução da potência do extrato, prejudicando o tratamento.**



**Anexo E – Plano de Ação****PLANO DE AÇÃO PARA REAÇÕES LOCAIS E SISTÊMICAS COM  
IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL**

Paciente: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Alergias: \_\_\_\_\_

Problemas de Saúde: \_\_\_\_\_

Medicações em Uso: \_\_\_\_\_

**PARA REAÇÕES LOCAIS GRAVE\***

- Boca/ Garganta: edema que causa rouquidão e/ou sensação de garganta fechando
  - OU PARA REAÇÕES SISTÊMICAS
  - Pele: placas por todo o corpo ou vermelhidão
- Pulmão: sensação de respiração curta, tosse e/ ou chiado no peito
  - Coração: pulso fraco (bradicardia), tontura ou desmaio
- Gastrointestinal: Dor abdominal intensa, vômitos, diarreia e/ou cólicas

**\*Você pode apenas ter poucos sintomas. Sintomas podem ter risco de vida  
AÇÃO Injetar adrenalina na coxa (dose única)**

- Adrenalina 0,3 mg

Contato de emergência: (11) 97173-7691 – Priscilla Rios

**PARA REAÇÕES LEVE A MODERADA LOCAIS**

- Boca: Prurido (coceira) e / ou inchaço leve dos lábios e/ ou língua
  - Garganta: Prurido irritante, irritação e / ou leve aperto
    - Ouvido: prurido irritante
- Gastrointestinal: leve dor abdominal, náuseas e/ou cólicas

**AÇÃO Use Antihistamínico: \_\_\_\_\_ mg ou ml**

Se chiado no peito, falta de ar, sensação de respiração curta: Fazer \_\_\_\_ puffs de salbutamol (100 mcg/jato).

Adaptado de Epstein et al, 2016

**Anexo F - Total Nasal Symptoms Score (TNSS)**

Nome: \_\_\_\_\_ Frasco: \_\_\_\_\_

De acordo com as pontuações abaixo preencha conforme os sintomas nasais nos últimos 7 dias.

0 – Não apresentou.

1 - Leve, mas não causa incômodo.

2 - Moderado, causando incômodo frequentemente, mas não o suficiente para interferir com as atividades diárias normais ou com o sono noturno.

3 - Grave, causando incômodo suficiente para interferir com as atividades diárias normais ou com o sono noturno.

Semanas	Obstrução nasal	Coriza	Espirros	Coceira no nariz	Total
Semana 1					
Semana 2					
Semana 3					
Semana 4					

**Anexo G – Rhinitis Quality Life Questionarie (RQLQ)****QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Orientações para o preenchimento:

- Solicite ao paciente que identifique 3 atividades que tenham sido limitadas por sintomas nasais ou oculares durante a semana anterior e escreva-as nas linhas abaixo.
- Explique ao paciente os cartões de resposta amarelo e verde.
- Peça ao paciente que dê uma pontuação a cada item: fazendo um círculo no número que melhor descreve como você passou na última semana.
- Faça cada pergunta exatamente da forma que está escrito. Se necessário, leia mais de uma vez.

**ATIVIDADES (VER LISTA DE ATIVIDADES)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) ao desempenhar cada uma das seguintes atividades durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Atividade 1: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Atividade 2: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Atividade 3: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**SONO (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO AMARELO)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) ao desempenhar cada um dos seguintes problemas do sono, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Dificuldade em adormecer: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Acordar durante à noite: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Não dormir bem à noite: \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**OUTROS SINTOMAS (sintomas que não sejam do nariz/ dos olhos) (vide lista de respostas) (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO AMARELO)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) pelos seguintes problemas, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Fadiga (falta de energia) \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Sede \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Menos trabalho produzido \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Cansaço \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Falta de concentração \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Dor de cabeça \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Exaustão \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**PROBLEMAS PRÁTICOS (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO AMARELO)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) pelos seguintes problemas, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Ter de andar com lenço de assoar \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
 Necessidade de coçar o nariz ou os olhos \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Necessidade de assoar várias vezes \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**SINTOMAS DO NARIZ (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO AMARELO)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) pelos seguintes problemas, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Nariz tapado \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Pingo no nariz \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Espirros \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Secreções a escorrer do nariz para garganta 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**SINTOMAS DOS OLHOS (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO AMARELO)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) pelos seguintes problemas, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Comichão nos olhos \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Olhos lacrimejantes \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Olhos doridos \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Olhos inchados \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**EMOÇÕES (VER OPÇÕES DE RESPOSTAS NO CARTÃO VERDE)**

Até que ponto se sentiu incomodado (a) pelos seguintes problemas, durante a última semana, devido aos seus sintomas do nariz ou dos olhos?

Frustração, tristeza ou revolta \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Impaciência ou irrequietude \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Irritação \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Embaraço pelos seus sintomas \_\_\_\_\_ 0. 1. 2. 3. 4. 5. 6.

**LISTA DE ATIVIDADES**

<b>Atividades</b>			
Fazer trabalho doméstico	Praticar esportes	Tratar do cão	Cantar
Brincar com animais	Ver TV	Exercer a profissão	Levar as crianças ao parque
Usar aspirador de pó	Visitar amigos e família	Nadar	Fazer compras
Fazer consertos/ reparos casa	Atividades ao ar livre	Ter relações sexuais	Jogar tênis
Fazer atividade física	Manter vida social normal	Falar	Sentar-se ao ar livre
Ler	Comer	Andar de bicicleta	
Uso do computador	Tratar do jardim/quintal	Brincar c/ criança	
Passear a pé	Passar ferro	Conduzir	

## LISTA DE RESPOSTAS

**CARTÃO AMARELO**

6. EXTREMAMENTE INCOMODADO (A)
5. MUITO INCOMODADO (A)
4. BASTANTE INCOMODADO (A)
3. MODERADAMENTE INCOMODADO (A)
2. UM POUCO INCOMODADO (A)
1. LIGEIRAMENTE INCOMODADO (A)
0. NÃO INCOMODADO (A)

**CARTÃO VERDE**

6. SEMPRE
5. QUASE SEMPRE
4. BASTANTE TEMPO
3. ALGUM TEMPO
2. POUCO TEMPO
1. QUASE NUNCA
0. NUNCA

**Anexo H - Prontuário ITSL**

Nome: _____ Nº Frasco: _____	
Registro HC: _____	Tel.: (    ) _____
Data: _____. Esqueceu dose? NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Quantas? _____ Horário da aplicação: Manhã <input type="checkbox"/> / Tarde <input type="checkbox"/> / Noite <input type="checkbox"/> . Em uso de: <input type="checkbox"/> Budesonida _____ mcg : _____ / <input type="checkbox"/> Loratadina 10mg: _____ <input type="checkbox"/> Olopatadina colírio _____ / <input type="checkbox"/> Outros: _____	
Reação? NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> . Qual? _____ Escore (TNSS): Obstrução: _____ / Coriza: _____ / Espirro: _____ / Prurido: _____ / TOTAL: _____ Intercorrências: _____ Sintomas nasais: _____ Sintomas oculares: _____ Outros: _____	
Exame físico: _____	
Condução: _____	

Data: _____. Esqueceu dose? NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Quantas? _____ Horário da aplicação: Manhã <input type="checkbox"/> / Tarde <input type="checkbox"/> / Noite <input type="checkbox"/> . Em uso de: <input type="checkbox"/> Budesonida _____ mcg : _____ / <input type="checkbox"/> Loratadina 10mg: _____ <input type="checkbox"/> Olopatadina colírio _____ / <input type="checkbox"/> Outros: _____	
Reação? NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> . Qual? _____ Escore (TNSS): Obstrução: _____ / Coriza: _____ / Espirro: _____ / Prurido: _____ / TOTAL: _____ Intercorrências: _____ Sintomas nasais: _____ Sintomas oculares: _____ Outros: _____	
Exame físico: _____	
Condução: _____	

## 8 REFERÊNCIAS

Aarestrup MF, Aarestrup PF, de Andrade MS, Aarestrup BJV, Nagato AC, Aarestrup FM. Satisfaction of allergic patients treated with house dust mite sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211015528. doi: 10.1177/20587384211015528. PMID: 33985377; PMCID: PMC8127737.

Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009 Jan;64(1):123-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x. PMID: 19132975.

Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, Arzt-Gradwohl L, Barber D, Bazire R, Cavkaytar O, Comberiati P, Dramburg S, Durham SR, Eifan AO, Forchert L, Halken S, Kirtland M, Kucuksezer UC, Layhadi JA, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E, Riggioni C, Roberts G, Rodríguez Del Río P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189. PMID: 32436290; PMCID: PMC7317851.

Araujo LM, Rosario NA, Mari A. Molecular-based diagnosis of respiratory allergic diseases in children from Curitiba, a city in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Jan-Feb;44(1):18-22. doi: 10.1016/j.aller.2015.03.001. Epub 2015 May 13. PMID: 25982581.

Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TA, Naspitz CK. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy*. 1991 Jul;21(4):433-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb01683.x. PMID: 1913266.

Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:287-294.

Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-764.

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;133:1608-1614.e6.

Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, Melén E, Palomares O, Scadding GK, Togias A, Toppila-Salmi S.

Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 3;6(1):95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0. PMID: 33273461.

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x. PMID: 18331513.

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (eds). World Health Organization position paper: allergen immunotherapy—therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53(suppl 54):1-15.

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891. PMID: 11707753.

Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012 Mar;67(3):302-11. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22150126.

Caminati M, Dama A, Schiappoli M, Senna G. Balancing efficacy against safety in sublingual immunotherapy with inhalant allergens: what is the best approach? *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):937-47. doi: 10.1586/1744666X.2013.837262. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24099148.

Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):317-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x. PMID: 17298350.



Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, Hossny E, García E, Rosario N, Ansotegui I, Puerta L, Sánchez J, Cardona V. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J*. 2016 Jun 27;9:20. doi: 10.1186/s40413-016-0110-7. PMID: 27386040; PMCID: PMC4924335.

Cardona-Villa R, Uribe-Garcia S, Calvo-Betancur VD, Cantillo JF, Fernández-Caldas E. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a mixture of glutaraldehyde-modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, and *Blomia tropicalis*. *World Allergy Organ J*. 2022 Sep 8;15(9):100692. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100692. PMID: 36119655; PMCID: PMC9467880.

Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2014 Aug;17:30-7. doi: 10.1016/j.coph.2014.07.003. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25062122.

Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, Altiner S, Ozbey U, Ogulur I, Mitamura Y, Yilmaz I, Nadeau K, Ozdemir C, Mungan D, Akdis CA. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022 May;77(5):1418-1449. doi: 10.1111/all.15240. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35108405; PMCID: PMC9306534.

Chew FT, Yi FC, Chua KY, Fernandez-Caldas E, Arruda LK, Chapman MD, Lee BW. Allergenic differences between the domestic mites *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29(7):982-8. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00543.x. PMID: 10383600.

Cockburn IM, Bailit HL, Berndt ER, Finkelstein SN. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. *J Occup Environ Med* 1999;41:948–953.

Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1021–35.

CSM Update: Desensitising vaccines. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Oct 11;293(6552):948. PMID: 20742706; PMCID: PMC1341725.

Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergenspecific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1103-1110.

Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, Peat JK, Salome CM. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy*. 2004 Apr;59(4):406-14. doi: 10.1111/j.1398-9995.2003.00420.x. PMID: 15005764.

Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Dec 12;21(1):2. doi: 10.1007/s11882-020-00977-7. PMID: 33313967; PMCID: PMC7733588.

Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023 May;23(5):317-328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36253555; PMCID: PMC9575636.

Edwards TS, Wise SK. Clinical Applications of Sublingual Immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017 Dec;50(6):1121-1134. doi: 10.1016/j.otc.2017.08.010. PMID: 29103453.

Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016 Sep;46(9):1139-51. doi: 10.1111/cea.12780. PMID: 27434218.

Epstein TG, Calabria C, Cox LS, Dreborg S. Current Evidence on Safety and Practical Considerations for Administration of Sublingual Allergen Immunotherapy (SLIT) in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):34-40.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.017. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815065.

Figo DD, Cordeiro Macedo PR, Gadermaier G, Remuzgo C, Castro FFM, Kalil J, Galvão CES, Santos KS. IgE and IgG4 Epitopes of Dermatophagoides and Blomia Allergens before and after Sublingual Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 20;24(4):4173.

Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25:231–246, v.

International Workshop Report. Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. International Workshop report. *Bull World Health Organ*. 1988;66(6):769-80. PMID: 3069235; PMCID: PMC2491145.

J. Bousquet, R.F. Lockey, H.J. Malling, E. Alvarez-Cuesta, G. W. Canônica, M. D. Chapman, P. J. Creticos, J. M. Dayer, S. R. Durham, P. Demoly, R. J. Goldstein, T. Ishikawa, K. Ito, D. Kraft, P. H. Lambert, H. Lowenstein, U. Müller, P. S. Norman, R. E. HY. *Informe da Organização Mundial da Saúde*. Genebra [Internet]. 1997. Available from: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol231/imun.htm>.

Jin JJ, Li JT, Klimek L, Pfaar O. Sublingual Immunotherapy Dosing Regimens: What Is Ideal? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):1-10. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.027. PMID: 28065336.

Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics*. 1968;42:793-802.

Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358-68.

Larenas-Linnemann DE, Mösges R. Dosing of European sublingual immunotherapy maintenance solutions relative to monthly recommended dosing of subcutaneous immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Jan-Feb;37(1):50-6. doi: 10.2500/aap.2016.37.3907. PMID: 26831847.

Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048-52.

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;17:408-415.

Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, Bisoffi G, Ridolo E, Durham SR, Senna G. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials – a systematic review. *Allergy* 2014; 69: 571–580.

Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):969-75. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20934206.

Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177(4580):1572-1573.

Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):93-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039. Epub 2013 May 15. PMID: 23683513.

Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020 May;75(5):1107-1120. doi: 10.1111/all.14113. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31715001.

Pereira, CAC. Diretrizes para Testes da Função Pulmonar. *J Pneumol* 28(Supl 3) – outubro de 2002.

Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, M€osges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867.

Puccio FA, Lynch NR, Noya O, Noda A, Hagel I, López E, López R, Caraballo L, Mercado D, DiPrisco MC. Importance of including *Blomia tropicalis* in the routine diagnosis of Venezuelan patients with persistent allergic symptoms. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):753-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00454.x. Erratum in: *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1241. Noga, O [corrected to Noya, O]. PMID: 15180763.

Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;2010(12):CD002893. doi: 10.1002/14651858.CD002893.pub2. PMID: 21154351; PMCID: PMC7001038.

Rodríguez Santos O. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros [Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites]. *Rev Alerg Mex.* 2008 Mar-Apr;55(2):71-5. Spanish. PMID: 19058484.

Rondon C, Sánchez-Borges M, Cupello ER, Fabiano F, Capriles-Hulett A. Aqueous intradermal low-dose house dust mite immunotherapy in tropical settings: a valid cost-effective approach for developing nations? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021 Mar 1;49(2):31-39. doi: 10.15586/aei.v49i2.52. PMID: 33641291.

Rosenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Jan-Feb;28(1):10-5. doi: 10.2500/aap.2007.28.2977. PMID: 17390750.

Sahiner, U.M.; Giovannini, M.; Escribese, M.M.; Paoletti, G.; Heffler, E.; Alvaro Lozano, M.; Barber, D.; Canonica, G.W.; Pfaar, O. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. *J Pers. Med.* 2023, 13, 845. <https://doi.org/10.3390/jpm13050845>.

Sakano E, Sarinho ES, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis ---an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84:3---14.

Shamji MH, Larson D, Eifan A, Scadding GW, Qin T, Lawson K, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2021, 148, 1061–1071.e11. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.030.

Simpson A, Green R, Custovic A, Woodcock A, Arruda LK, Chapman MD. Skin test reactivity to natural and recombinant *Blomia* and *Dermatophagoides* spp. allergens among mite allergic patients in the UK. *Allergy.* 2003 Jan;58(1):53-6. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.23354.x. PMID: 12580807.

Soh JY, Thalayasingam M, Ong S, Loo EX, Shek LP, Chao SS. Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis: prospective study of clinical outcomes over a two-year period. *J Laryngol Otol.* 2016 Mar;130(3):272-7. doi: 10.1017/S0022215116000025. Epub 2016 Jan 19. Erratum in: *J Laryngol Otol.* 2017 Feb;131(2):187. PMID: 26781592.

Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, Yamada E, Werneck F, Freitas LS, et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32:7-12.

Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-35.

Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Jutel M, Agache I, Canonica GW, Czarlewski W, Papadopoulos NG, Bergmann KC, Devillier P, Laune D, Klimek L, Anto A, Anto JM, Eklund P, Almeida R, Bedbrook A, Bosnic-Anticevich S, Brough HA, Brussino L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Charpin D, Chivato T, Costa EM, Cruz AA,

Dramburg S, Durham SR, De Feo G, Gerth van Wijk R, Fokkens WJ, Gemicioğlu B, Haahtela T, Illario M, Ivancevich JC, Kvedariene V, Kuna P, Larenas-Linnemann DE, Makris M, Mathieu-Dupas E, Melén E, Morais-Almeida M, Mösges R, Mullol J, Nadeau KC, Pham-Thi N, O'Hehir R, Regateiro FS, Reitsma S, Samolinski B, Sheikh A, Stellato C, Todo-Bom A, Tomazic PV, Toppila-Salmi S, Valero A, Valiulis A, Ventura MT, Wallace D, Wasserman S, Yorgancioglu A, De Vries G, van Eerd M, Zieglmayer P, Zuberbier T, Pfaar O, Almeida Fonseca J, Bousquet J. Development and validation of combined symptom-medication scores for allergic rhinitis. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):2147-2162. doi: 10.1111/all.15199. Epub 2022 Jan 15. PMID: 34932829.

Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadaño E, Herdman M, Dávila I, Del Cuvillo A, Colás C, Baró E, Antépara I, Alonso J, Mullol J. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):359-65. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.006. Epub 2007 May 25. PMID: 17531304.

Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy*. 2010 May;65(5):668-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02223.x. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19845569.

Wang S, Qi L, Wei H, Jiang F, Yan A: Smoking behavior might affect allergic rhinitis and vasomotor rhinitis differently: a mendelian randomization appraisal. *World Allergy Organ J*. 2022, 15:100630. 10.1016/j.waojou.2022.100630

Wang T, Li Y, Wang F, Zhou C. Nonadherence to sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: a real-life analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Apr;7(4):389-392. doi: 10.1002/alr.21909. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28151587.

Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sanchez J, Ahumada V, Ring J, Ollert M, Caraballo L. Early life IgE responses in children living in the tropics: a prospective analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):788-97.

Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2021;00:1-7. <https://doi.org/10.1111/all.15044>.