

Imunoterapia Alérgeno-Específica

*Autoria: Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Sociedade Brasileira de Pediatria*

Elaboração Final: 15 de julho de 2011

Participantes: Cohon A, Porto Neto AC, Galvão C, Marcelino F,
Guedes H, Tebyriçá JN, Barros MAMT,
Rosário Filho NA, Rubini NPM, Belluco P,
Pitchon R, Borges W, Vieira SE

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias Medline e SciELO, utilizando os seguintes termos descritivos (*Mesh Terms*): *desensitization, immunologic; immunotherapy; asthma; rhinitis, allergic, seasonal; rhinitis, allergic, perennial; Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Alternaria alternata, Hymenoptera, adverse effects, contraindications, mortality, pregnancy*. Foram também utilizados os termos: “*subcutaneous*”, “*sublingual*”, “*immunotherapy*”.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fazer recomendações para o uso adequado da Imunoterapia Alérgeno Específica, baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 14.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia alérgeno-específica (IT) é definida como a terapêutica com doses crescentes de alérgenos-específicos, para os quais o paciente apresente reação de hipersensibilidade mediada por IgE, causando sintomas alérgicos. A IT pode ser realizada por diversas vias de administração e para diferentes situações clínicas, especialmente, asma, rinoconjuntivite e alergia à picada de insetos. Em crianças, além da heterogeneidade dos estudos, são poucos os ensaios clínicos, levando-se em conta que é uma terapia utilizada há décadas. Talvez, essa dificuldade possa ser parcialmente explicada, no que se refere à imunoterapia subcutânea, pelo dilema ético de se utilizar placebo em crianças, por via parenteral e durante 3 a 5 anos. Há, também, dificuldades para comparar resultados, devido ao uso de alérgenos diferentes, em diferentes concentrações e por tempo variável.

Para assegurar a eficácia e a segurança da IT, as indicações e contraindicações devem seguir as melhores evidências disponíveis na literatura. Esta diretriz resalta os principais aspectos clínicos da IT e traz recomendações baseadas em evidências científicas.

1. EM QUAIS SITUAÇÕES CLÍNICAS A IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENOS PODE SER INDICADA?

A IT apresenta diferentes níveis de eficácia, de acordo com as características do paciente e do tratamento. Há acentuada heterogeneidade entre os ensaios clínicos randomizados, em relação aos alérgenos utilizados. Vários ensaios clínicos não seguem adequada alocação dos pacientes. Os estudos incluem pacientes portadores de rinite e/ou asma com evidência de associação entre sintomas da doença e exposição natural não controlada ao alérgeno para o qual o paciente é sensibilizado, ou seja, para o qual apresenta IgE específica detectada por teste cutâneo ou *in vitro*¹(A).

Em adultos com rinoconjuntivite alérgica sazonal, ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou melhora clínica nos pacientes tratados com imunoterapia subcutânea ou sublingual em relação ao grupo placebo. Houve piora do escore clínico no grupo placebo (-0,2 pontos) e melhora do escore clínico nos pacientes submetidos a imunoterapia subcutânea e sublingual (0,75 pontos

- IC: 0,02-1,31 - $p < 0,02$ e 0,36 pontos - 95% IC: 0,18-0,86 - $p < 0,002$, respectivamente em relação ao placebo). Também houve necessidade significativamente menor de medicação nos grupos tratados com IT²(A).

Em pacientes com asma, os estudos que avaliam a eficácia da IT apresentam menor qualidade. É grande a heterogeneidade entre os estudos no que se refere aos extratos utilizados e aos desfechos avaliados. Em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, apenas 15 estudos foram adequadamente controlados. Diferentes alérgenos foram avaliados, como ácaros, fungos, pelos de animais, pólen e múltiplos alérgenos. De forma geral, foi observada melhora de escore clínico (diferença média de -0,72, 95% IC: -0,99 a -0,33). Foi constatada a necessidade de tratar 4 (95% IC 3 a 5) pacientes para evitar a deterioração clínica em 1 e a necessidade de tratar 5 (95% IC 4 a 6) pacientes para evitar o aumento de medicação em 1. A IT foi associada à redução de hiperresponsividade, porém não mostrou efeito significativo na função pulmonar¹(A).

A IT pode ser benéfica para a redução das doses de medicações de controle da asma, como os corticosteroides, diante da dificuldade de controle farmacológico dos sintomas por efeitos adversos ou ineficácia da medicação, necessidade de multiterapia ou resistência do paciente em utilizar o tratamento medicamentoso. Um ensaio clínico randomizado foi realizado em adultos asmáticos com alergia a ácaros domésticos. Os pacientes apresentavam asma moderada a grave, com função pulmonar normal (FEV1,70%) e uso de corticosteroide inalatório. A redução das doses de corticosteroide foi significativamente maior, após 2 anos de tratamento, no grupo que recebeu IT ($p < 0,03$), porém essa diferença não foi observada

após 3 anos. Nos pacientes com asma persistente moderada, a redução foi mais significativa. Não foram observadas diferenças na avaliação clínica da asma entre os dois grupos³(A).

Recomendação

A IT pode ser recomendada para pacientes com RA e asma, para redução de sintomas clínicos e do uso de medicação de controle. Para a indicação da IT nessas situações, é necessário que o paciente apresente sintomas da doença após exposição natural ao alérgeno, presença de anticorpos IgE específicos para alérgenos e doença clinicamente relevante com sintomas perenes ou em grande parte do ano, mesmo sob terapêutica habitual¹⁻³(A).

2. A IT COM ALÉRGENOS É EFICAZ NO TRATAMENTO DA ASMA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES?

Em crianças, também é grande a heterogeneidade dos estudos. Estudo prospectivo com seguimento por 3 anos utilizou um alérgeno perene comum em nosso meio (*Dermatophagoides pteronyssinus*). O grupo tratado melhorou significativamente dos sintomas, com redução da utilização de medicamentos e da hiperresponsividade brônquica. Além disso, nenhuma sensibilidade nova ocorreu no período do estudo, porém, o número de crianças avaliadas foi reduzido (15 tratadas x 14 placebo)⁴(B). A IT com extrato de *D. pteronyssinus*, por 12 meses, demonstrou diminuição da tosse noturna e do chiado, além de redução significativa da fase tardia nos testes de broncoprovocação específica, em crianças asmáticas sensibilizadas pelo mesmo alérgeno⁵(A).

A administração de IT para o fungo *Alternaria alternata*, em pacientes monossensibilizados,

demonstrou melhora significativa dos sintomas respiratórios no grupo ativo em relação ao grupo placebo. O escore clínico médio diminuiu de $4,50 \pm 1,24$ para $3,18 \pm 1,54$, no grupo tratado, e de $4,46 \pm 1,94$ para $3,78 \pm 1,20$, no grupo placebo ($p < 0,05$). O pico de fluxo expiratório aumentou significativamente apenas no grupo tratado ($p < 0,05$)⁶(A). A IT para o fungo *Cladosporium herbarum* foi avaliada em ensaio clínico randomizado, que incluiu 30 crianças com diagnóstico de rinite e/ou asma. Após 6 meses de tratamento, os escores de sintomas oculares, nasais e brônquicos e as medidas de pico de fluxo expiratório melhoraram de forma semelhante nos dois grupos. Por outro lado, outras medicações para rinite e asma foram menos utilizadas no grupo que utilizou a IT ($P < 0,01$). A sensibilidade brônquica ($P < 0,01$) e conjuntival ($P = 0,01$) foram reduzidas no grupo IT, após 10 meses de tratamento⁷(A).

Também são controversos os resultados da IT em relação à responsividade brônquica, em crianças tratadas com IT para ácaros e pelo de animais. Os estudos incluem pequeno número de pacientes. Em ensaio clínico onde todos os pacientes ($n=29$) receberam IT para gramíneas e corticosteroides, um grupo recebeu também IT para ácaros e pelo de gato e o grupo controle recebeu placebo. Foi observada melhora na hiperresponsividade brônquica, sendo que a diferença entre o grupo IT ácaro + pelo e o placebo foi particularmente notada no teste de broncoprovocação alérgeno-específica, após 3 anos de tratamento⁸(B). O uso de IT em asmáticos sensibilizados para pelo de cão, avaliado na comparação entre 15 crianças tratadas com IT e 12 com placebo, promoveu redução significativa na sensibilidade conjuntival ao pelo do animal, no entanto, a diminuição na sensibilidade brônquica não atingiu significado estatístico⁹(B).

A IT com extrato de gramíneas apresenta resultados controversos em crianças. É pequeno o número de crianças incluídas nos estudos. Para a asma sazonal, a administração de IT para pólen de gramíneas, por duas estações polínicas, foi associada à redução no escore de sintomas e uso de medicações no grupo tratado, comparando ao placebo ($p=0,04$). Houve, também, reduções significativas nas reatividades cutânea, brônquica e conjuntival ao alérgeno após IT ($p = 0,002$, $p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente)¹⁰(A). Porém, em outro estudo com extrato de gramíneas, tanto o grupo ativo quanto o placebo demonstraram pronunciada piora clínica durante a estação polínica¹¹(B).

Em pacientes com rinite alérgica, a IT pode, também, proporcionar benefícios persistentes, mesmo após sua descontinuação, e foi associada à redução do risco de desenvolvimento de asma no futuro. Estudo randomizado e aberto constou do seguimento de 147 crianças com rinoconjuntivite alérgica por 10 anos e comparou pacientes que iniciaram o estudo com idade entre 6 e 15 anos, e receberam IT subcutânea específica ou placebo durante 3 anos. A melhora da rinoconjuntivite foi significativamente maior no grupo IT subcutânea, efeito mantido após 7 anos do término do tratamento (VAS - "Visual Analogue Scale": $-20,9 \times -12,4$ mm, $p < 0,05$ para conjuntivite; e $-19,9 \times -11,5$ mm, $p < 0,05$ para rinite). Após 3 anos de tratamento, a ocorrência de asma foi menor no grupo IT subcutânea em relação ao controle (OR=2,5 - IC: 1,1-5,0), assim como 2 anos após o término do tratamento (OR=3,1 - IC: 1,4-6,9). Após 7 anos do término do tratamento, a ocorrência de asma foi, respectivamente, 25% (16/64) e 43% (23/53), ou seja, redução de risco de 18%¹²(B).

O uso de múltiplos alérgenos na IT parece não apresentar efeito benéfico adicional ao obtido pelo tratamento medicamentoso da asma. O escore dos medicamentos diminuiu no grupo tratado, assim como o número de pacientes com remissão parcial ou total da asma. Porém, não houve diferença em relação ao grupo placebo¹³(A).

Recomendações

- A IT pode ser recomendada no tratamento da asma em crianças e adolescentes, para redução dos sintomas e diminuição do uso de medicamentos. É uma opção a ser considerada, quando: a asma for extrínseca; a sensibilidade ao alérgeno for clinicamente relevante e identificada por meio de métodos diagnósticos; o alérgeno não puder ser evitado suficientemente com os métodos de controle ambiental; os métodos e medicamentos atuais forem insuficientes para o controle dos sintomas^{5,6,10}(A);
- Em pacientes com rinoconjuntivite alérgica, a IT pode prevenir o desenvolvimento de asma¹²(B). A imunoterapia tem efeito preventivo no desenvolvimento de novas sensibilizações alérgicas, além de prevenir a progressão de rinite alérgica para asma¹⁴(B).

3. A IT PODE SER INDICADA PARA PACIENTES INDEPENDENTEMENTE DA IDADE?

Os estudos incluem pacientes acima de 5 anos de vida e capazes de colaborar com o procedimento; em adultos, não há limite de idade¹(A). A IT com alérgenos pode beneficiar pacientes idosos e apenas a idade cronológica não deve constituir contraindicação para esse procedimento. Por outro lado, a presença de comorbidades e o uso de algumas medicações

que podem aumentar o risco de insucesso no tratamento de reações adversas à IT são frequentes em idosos. A comparação dos efeitos da IT, após 1 a 5 anos, em pacientes asmáticos com mais de 54 anos e menos de 50 anos, demonstrou eficácia clínica média de 80% em ambos os grupos, com diferença significativa em relação ao grupo de idosos que não receberam IT, nos quais 73% não relataram melhora¹⁵(B).

Recomendação

Em relação à idade, a IT pode ser recomendada para pacientes acima de 5 anos capazes de entender e colaborar com o procedimento¹(A)¹⁵(B).

4. NA RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA E NA ASMA ATÓPICA, A IT É MAIS EFICAZ QUE O USO DE CORTICOSTEROIDE TÓPICO?

A utilização de corticosteroides inalados e tópicos nasais tem sido largamente estudada e sua eficácia comprovada, fazendo com que essas drogas sejam consideradas de eleição para o tratamento dessas duas doenças. No entanto, são poucos e heterogêneos os estudos que compararam os efeitos dessas medicações e da IT. Para o tratamento de rinoconjuntivite alérgica, a aplicação intranasal de corticosteroides mostrou-se mais eficaz que a IT pré-sazonal na redução de sintomas ($p < 0,0001$)¹⁶(A).

Para o tratamento da asma, são raros os ensaios clínicos que comparam as duas formas de tratamento. A maior parte dos estudos avaliou a IT como terapêutica adicional ao tratamento medicamentoso padrão. Dois ensaios abertos foram comparativos. A terapêutica com budesonida inalatória mostrou resultados mais rápidos na melhora dos sintomas que a IT para ácaros, no entanto, com um declínio mais rápido no efeito

após sua suspensão¹⁷(B). Pacientes portadores de rinite e asma foram randomizados para receber IT sublingual para gramíneas ou corticosteroide inalatório durante a estação polínica. Após 5 anos, o escore clínico para sintomas de asma foi menor nos pacientes que receberam IT sublingual (escore médio = 52 x 110 – p<0,001, para o grupo IT e corticosteroide, respectivamente). A IT sublingual foi associada a maior redução da hiperresponsividade brônquica (PD20-900x684-p<0,005, para o grupo IT e corticosteroide, respectivamente)¹⁸(B).

Recomendação

São poucos e heterogêneos os estudos que compararam IT e corticosteroide no tratamento da rinoconjuntivite alérgica e da asma alérgica. Não é recomendada a substituição do tratamento medicamentoso com corticosteroide por IT para esses pacientes¹⁶(A)¹⁷(B).

5. A IT COM ALÉRGENOS É EFICAZ NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA?

Ainda são poucos os estudos que avaliaram adequadamente a IT para o tratamento de crianças e adultos com dermatite atópica (DA). É pequeno o número de pacientes avaliados e há heterogeneidade quanto a doses e via de administração da IT.

Os estudos que avaliaram a eficácia da IT para a DA incluíram, em sua maioria, pacientes com a forma alérgica, caracterizada por níveis elevados de IgE e testes cutâneos imediatos positivos para alimentos e aeroalérgenos ambientais, tais como os ácaros da poeira doméstica. A redução da exposição a esses fatores ambientais já foi associada à melhora do quadro clínico¹⁹(A), porém outros estudos demonstram resultados insatisfatórios²⁰(A).

Em ensaio clínico randomizado, foram utilizadas três doses de manutenção (20, 2.000 e 20.000 SQ-U) de extrato de ácaros, por um ano, para adultos com DA. O escore de sintomas clínicos (SCORAD) diminuiu nos três grupos, sendo observado efeito dose-dependente (-10, 95%IC: -15,8 a -4,2; -16,9, 95% IC: 22,7 a 11,2; -11, 95%IC: -24,7 a -13,4, respectivamente). Os sintomas foram menores nos dois grupos com doses mais elevadas em relação ao grupo com baixa dosagem (p = 0,0379), após um ano de tratamento. A necessidade de corticosteroide tópico foi significativamente menor no grupo que utilizou a dose maior de alérgenos (p = 0,0007). Esse estudo incluiu 89 pacientes, porém apenas 51 concluíram o seguimento²¹(B).

Estudo duplo-cego controlado por placebo foi realizado em crianças com DA grave. Após 8 meses de tratamento, o grupo ativo (n = 13) não apresentou melhora significativa, comparado ao grupo placebo. Em uma segunda fase da pesquisa, 7 dos 13 pacientes do grupo ativo foram divididos em dois grupos e tratados por mais 6 meses, com pequena vantagem nos escores de sintomas para o grupo ativo (n = 4). A amostra foi muito pequena para permitir conclusões confiáveis. Foi observado efeito placebo²²(B). Recente ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo, avaliou a efetividade da IT sublingual com extrato de ácaros, em 56 crianças e adolescentes de 5 a 16 anos, com DA. Apenas os pacientes com DA leve ou moderada apresentaram melhora significativa do escore clínico, após o 9º mês de terapia (p<0,0005), enquanto nenhuma alteração foi observada nos pacientes com DA grave. Também pela escala visual (VAS) foi observada redução de 39% no grupo tratado, apenas nos que apresentavam DA leve a moderada. O mesmo foi observado

com a análise de uso de corticosteroide tópico. Os resultados sugerem que a IT sublingual pode representar uma forma adicional de tratamento da DA em pacientes devidamente selecionados²³(A).

Recomendação

A IT não é recomendada para o tratamento da DA. Os estudos disponíveis são poucos, heterogêneos e seus resultados não sustentam a recomendação. São necessários mais estudos para comprovar sua eficácia em pacientes selecionados²³(A) e para padronização das doses²¹(B).

6. A IT É EFICAZ PARA A PREVENÇÃO DE REAÇÕES ALÉRGICAS AO VENENO DE INSETOS PICADORES OU SUGADORES?

A IT tem sido estudada para a prevenção de reações alérgicas sistêmicas a picadas de insetos da ordem “*Hymenoptera*”: abelhas, vespas, marimbondos²⁴(B) e formigas lava-pés (*Solenopsis*)²⁵(C). Os estudos abordam, especialmente, pacientes que apresentam reações sistêmicas ao veneno do inseto, confirmadas por testes cutâneos ou IgE específica.

INSETOS PICADORES

Ensaio clínico randomizado comparou a IT com extrato do veneno de abelhas, extrato do corpo inteiro do inseto e placebo. Após 6 a 10 semanas, as reações sistêmicas ocorreram em frequência significativamente menor no grupo tratado com o extrato do veneno em relação aos outros dois grupos: 1/18 (5%) x 7/11(63%) x 7/12 (58%), respectivamente para os grupos “veneno” x “corpo inteiro” x “placebo”. Os grupos que receberam extrato de corpo inteiro e placebo apresentaram

resultados semelhantes entre si e, significativamente, menores que o grupo que recebeu extrato de veneno ($p < 0,01$). Posteriormente, os 14 pacientes dos grupos “placebo” e “corpo inteiro” que apresentaram falha de tratamento foram submetidos à imunoterapia com extrato de veneno e apenas um apresentou reação subsequente²⁴(B). A IT pode ser benéfica, também, para diminuir as reações locais extensas a picadas de abelhas²⁶(A).

Ensaio clínico, realizado na Austrália, avaliou a eficácia da IT para alergia à ferroada de formigas (*jack jumper*). Os pacientes foram randomizados para receber IT ou placebo. Após o procedimento, a presença de reação alérgica ao estímulo específico ocorreu em 9 de 23 (39%) e em 21 de 29 (72%) pacientes, respectivamente, ou seja, a redução do risco absoluto foi de 33% ($p < 0,0001$). Duas espécies de formigas, *Solenopsis richteri* e *Solenopsis invicta*, são frequentes causadoras de reações sistêmicas na América do Sul. O relato de 37 pacientes alérgicos ao veneno dessas formigas, que receberam injeções para hipossensibilização, demonstrou que entre os dez pacientes que foram submetidos a novo estímulo (27%), apenas 1 (10%) sofreu reação sistêmica²⁵(C).

Estudos que avaliaram a evolução natural de pacientes que apresentaram reações alérgicas à picada de insetos demonstram que a recorrência pode não ser tão frequente. Para determinar a história natural de reações cutâneas à picada de formigas em crianças, foi realizado estudo retrospectivo com análise de 20 anos, em uma clínica especializada. Foram selecionados pacientes menores de 16 anos, na época da reação alérgica, caracterizada apenas por quadro cutâneo local ou generalizado e não submetidos a IT. Foram contatados 31 de 57 pacientes. Vinte (65%)

pacientes relataram não ter desenvolvido reações graves, desde então. Onze (35%) pacientes não haviam sido picados novamente, cinco haviam se mudado da região onde o problema é endêmico. Não houve relatos de reações anafiláticas²⁷(C). Estudo de coorte avaliou 138 pacientes com reações anafiláticas à picada de insetos. Os pacientes foram, em ambiente de terapia intensiva, submetidos a novo estímulo com o mesmo veneno e apenas 28% dos indivíduos desenvolveram novo quadro anafilático²⁸(B).

A ocorrência de anafilaxia à picada de insetos sugadores (mosquitos, pernilongos) é excepcional. É escasso o número de pacientes estudados submetidos à imunoterapia. Não há ensaios controlados que justifiquem o uso da IT para profilaxia de reações alérgicas à picada de insetos sugadores^{29,30}(D).

Recomendação

A IT pode ser recomendada para pacientes com episódio prévio de reações sistêmicas a picadas de insetos da ordem “*Hymenoptera*”, que apresentem títulos elevados de IgE específica para o veneno, ou teste cutâneo positivo. A recomendação é baseada em evidências mais fortes para alergia a veneno de abelhas²⁶(A) e formigas “*jack jamper*” e menos fortes para formigas “*Solenopsis*”²⁵(C). Não é recomendada a IT para alergia a veneno de insetos sugadores.

7. AS REAÇÕES ADVERSAS SISTÊMICAS À IT SÃO FREQUENTES?

Desde a introdução da IT, em 1911, sua segurança vem sendo avaliada por vários estudos. Em pacientes sensibilizados, a IT acarreta risco variável do desencadeamento de reações adversas locais e sistêmicas³¹(D).

A frequência de reações locais varia de 26% a 86% das injeções. A presença de reações locais extensas não tem valor preditivo para a ocorrência de reações sistêmicas futuras, o que dispensa a redução da concentração do extrato. Em estudo retrospectivo, foi avaliado o valor do ajuste da dose do extrato em pacientes que haviam apresentado reação local extensa e a ocorrência de reações sistêmicas durante a administração subsequente do mesmo extrato. Não foram observadas diferenças estatísticas quanto à taxa de reações sistêmicas em pacientes submetidos ou não ao ajuste de dose do extrato (7,3% x 4,7%, p=0,7)³²(B).

Por outro lado, quando as reações locais extensas são frequentes, é maior o risco de reações sistêmicas. Durante estudo multicêntrico controlado, foi observada frequência 4 vezes maior de reações locais extensas (maiores do que 25 mm) em pacientes que posteriormente tiveram reação sistêmica durante a imunoterapia em comparação àqueles que nunca apresentaram anafilaxia (19,5% x 5,3% das administrações, p<0,001)³³(B).

Reações sistêmicas são reações caracterizadas por sinais generalizados e/ou sintomas que ocorrem longe do local da aplicação. Em análise retrospectiva de 20 anos (1981 a 2000), entre 435.854 doses subcutâneas ministradas a 4.600 pacientes, a frequência de reações sistêmicas variou de 115, nos primeiros 10 anos, a 26, nos 10 anos seguintes (5,2% e 1,08% dos pacientes, respectivamente)³⁴(B). Durante estudo multicêntrico prospectivo, foram relatadas reações sistêmicas leves e moderadas em 0,3% das 17.526 doses administradas (3,7% dos pacientes). Prurido e urticária são as reações sistêmicas mais comuns. Sibilância, edema laríngeo, opressão torácica, vômitos, hipotensão e anafilaxia também podem ocorrer³⁵(B)³¹(D). A maioria

das reações sistêmicas precoces é inespecífica ou leve. As reações adversas tardias também são leves, em sua maioria, com sintomas semelhantes às reações imediatas, tais como asma, cefaleia, conjuntivite, prurido e fadiga³⁶(A).

O emprego de doses elevadas de vacinas potentes e padronizadas de alérgenos inaláveis, ou IT rápida com venenos de insetos ou com alérgenos inaláveis, pode estar associado a risco maior de reação sistêmica. Em estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, observou-se que a maioria das reações sistêmicas precoces foi inespecífica ou leve; 4,4% dos pacientes do grupo que recebeu doses mais altas de extrato alérgênico (*Alutard grass polen* – 100.000 SQ-U) evoluíram com reações moderadas, como asma e urticária, e nenhum choque anafilático ocorreu nos 410 pacientes estudados³⁶(A).

A análise prospectiva de 27.800 aplicações de IT resultou em 143 reações sistêmicas, sendo que 72% delas tiveram início em até 30 minutos após a ministração da vacina e 8% em 2 horas. Por essa razão, os pacientes devem permanecer sob supervisão médica, por 30 minutos após a injeção, em ambiente preparado para atender reações sistêmicas³⁷(C).

Recomendação

As reações sistêmicas por IT não são frequentes, mas podem ocorrer. A sua incidência aumenta com regimes de doses elevadas³⁶(A) e IT rápida (*rush*). É recomendado que o paciente permaneça por 30 minutos em observação após a aplicação da IT³⁷(C).

8. A IT PODE CAUSAR REAÇÕES ADVERSAS FATAIS OU QUASE FATAIS?

Reações quase fatais são estimadas em aproximadamente 5,4 a cada milhão de doses ministradas. Segundo análise retrospectiva de 1990 a 2001, a ocorrência média por ano de reações quase fatais confirmadas foi de 4,7 casos. As reações mais frequentes são hipotensão (80%) e insuficiência respiratória (10%); 46% ocorreram em pacientes asmáticos. A maioria dos casos (93%) ocorre em clínicas supervisionadas por médicos³⁸(B).

Reações sistêmicas fatais incidem em 1 caso por 2,5 milhões de injeções (média de 3,4 mortes por ano), segundo análise retrospectiva de período de 12 anos (1989 a 2001)³⁹(C). Também em levantamento prévio dos casos fatais associados à IT, que ocorreram entre 1985 e 1989, a incidência foi de 1/2 milhões de doses. De 17 casos fatais, 76% das mortes ocorreram em pacientes com diagnóstico de asma e a maioria tinha fatores que indicavam maior gravidade da asma. Outros fatores coadjuvantes foram: mudança para um novo frasco de extrato (29%), dose inadequada (29%), ministração do extrato durante estação polínica (29%) e sintomas antes da aplicação (23%). Também são descritos uso de droga inibidora da enzima de conversão da angiotensina e β -bloqueadores, ministração do extrato em domicílio ou em locais não equipados para atendimentos de emergências^{39,40}(C). São descritas reações adversas anteriores a IT em 9% dos casos de reações graves quase fatais. As reações adversas fatais ocorreram menos frequentemente em serviços com supervisão médica, diferentemente das reações quase fatais (59% x 93% - OR, 8,5; 95% IC, 1,98-41,3; $p = 0,002$)³⁸(B).

Recomendação

A ocorrência de reações fatais e quase fatais não é comum e está associada à existência de

fatores de risco, como asma grave, uso do extrato durante a estação de estímulo alérgeno, histórico de reações adversas sistêmicas anteriores, uso domiciliar ou em locais inadequados. A IT não é recomendada nessas situações^{38(B)},^{40(C)}.

9. QUAIS SÃO OS RISCOS DA IT EM PACIENTES ASMÁTICOS GRAVES?

A IT pode desencadear a exacerbação imediata ou tardia das doenças alérgicas de base, incluindo asma, rinite e DA. Na avaliação retrospectiva de reações fatais ou quase fatais decorrentes de IT, no período de 1990 a 2001, dos 17 casos fatais, 15 apresentavam asma não controlada. Nos casos de anafilaxia quase fatal, a insuficiência respiratória ocorreu exclusivamente em pacientes asmáticos, sendo que 57% dos quais apresentavam valores basais de FEV1 menores que 70% do previsto. Os casos fatais, em relação aos não-fatais, apresentavam maior frequência de visitas prévias a serviços de emergência (54% x 9%; OR: 12,1 - 95% IC: 2,6-61,1 - $p < 0,001$) e de hospitalizações prévias por asma (61,5% x 4%; OR: 34,7 - 95% IC: 5,7-251 - $p < 0,001$)^{38(B)}.

Recomendação

A IT não é recomendada para pacientes com asma grave e não-controlada (FEV1 < 70% dos valores previstos), devido ao risco elevado de reações adversas graves. Quando em vigência, nessas situações, a IT deve ser suspensa. No paciente asmático, é recomendada a realização da medida de pico de fluxo antes da administração do alérgeno, estando indicada a suspensão da administração do mesmo se houver evidência de exacerbação^{38(B)}.

10. QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES PARA IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENOS?

Os riscos mais altos de reações adversas graves à IT estão associados à presença de doença alérgica de base grave e não-controlada e doenças que reduzam a probabilidade de sobrevivência em caso de reações sistêmicas graves, tais como doenças neurológicas e cardiopulmonares que aumentam o risco dos efeitos colaterais da adrenalina^{15(B)}.

A IT não é recomendada a pacientes com asma instável ou asma grave, especialmente aqueles sob corticoterapia oral ou que necessitaram de intubação endotraqueal e/ou internação nos últimos 6 meses e pacientes com asma grave não-controlada por farmacoterápicos e/ou obstrução irreversível das vias aéreas (VEF1 consistentemente abaixo de 70% do valor previsto após tratamento farmacológico adequado)^{38(B)},^{40(C)}.

Nos casos de anafilaxia grave, o sistema cardiovascular é envolvido de forma intensa. As doenças cardiovasculares pré-existentes podem influenciar, negativamente, o prognóstico desses pacientes. Os pacientes em uso de bloqueadores adrenérgicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina podem apresentar risco aumentado de reações sistêmicas graves, porque esses medicamentos podem bloquear ou atenuar a resposta à epinefrina, que é o medicamento de escolha para reverter a anafilaxia. Em relatos de casos graves quase fatais de reações anafiláticas à IT, é descrito o uso de β -bloqueadores em 3% dos pacientes^{38(B)}. Em relatos de reações anafiláticas fatais à IT, também foi descrito o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina^{39(C)}.

Usualmente, não se inicia IT durante a gestação, assim como não se aumentam as doses, até o parto, uma vez que reações anafiláticas durante a gestação podem se associar a aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro e hipo-

xia fetal, além do risco conferido à gestante. No entanto, a IT é eficaz durante a gestação e pode ser continuada se iniciada anteriormente. Análise retrospectiva do uso de IT durante a gravidez incluiu 26 mulheres e 43 gestações; 36 gestações terminaram sem intercorrências. Houve 2 (8% das mulheres) reações adversas leves à IT, que não necessitaram de tratamento específico. Não houve reações adversas sistêmicas graves⁴¹(C). A continuidade da IT durante a gestação parece ser segura, não havendo risco aumentado de reações sistêmicas. Dois estudos envolvendo 121 gestações em 90 mulheres não submetidas a IT e 109 gestações em 81 mulheres sob IT com alérgenos demonstraram não haver aumento da prevalência de malformações congênitas no feto, assim como de abortamentos, mortes neo-natais, prematuridade e toxemia gravídica nas pacientes tratadas em comparação às gestantes não tratadas e à população geral^{42,43}(C).

Recomendação

As reações adversas à IT são raras, porém podem ser fatais. Portanto, todas as condições que aumentem o risco de anafilaxia ou reduzam a chance do seu tratamento bem sucedido constituem contraindicações ao seu uso. A IT é contraindicada em pacientes com asma grave, não controlada e em portadores de outras doenças associadas que reduzam a chance de sobrevida em caso de reações sistêmicas graves ou aumentem o risco de efeitos colaterais à adrenalina, como doenças neurológicas e cardiovasculares. Outras contraindicações são: uso de β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), por dificultar a resposta ao tratamento de reações anafiláticas³⁸(B)⁴⁰(C).

A gestação é contraindicação para o início da IT, porém não para sua manutenção⁴¹(C).

11. POR QUANTO TEMPO DEVE SER MANTIDA A IT?

São poucos os estudos que avaliaram o tempo de tratamento e que contribuam para a definição do momento em que a IT possa ser interrompida, mantendo, em longo prazo, a eficácia obtida. Estudo de revisão analisando o período ideal de duração da imunoterapia concluiu que não há parâmetros que definam quais os pacientes que irão manter os benefícios da IT após a sua interrupção, sendo inadequado estabelecer um prazo fixo para o término da IT. A taxa de recaídas após a suspensão da IT variou de zero a 55%³¹(D). A duração da IT para a hipersensibilidade contra insetos da classe *Hymenoptera* foi melhor investigada. O seguimento de 113 pacientes, tratados com IT para alergia à picada de insetos por 5 anos, mostrou recaídas em 16 (15%) deles, no prazo de 10 anos após o término. Cerca de 50% dos pacientes que apresentaram reações sistêmicas após o término da IT também apresentaram essas reações durante a IT. Foram encontrados testes cutâneos negativos mesmo em pacientes que apresentavam reações sistêmicas atuais após o término da IT (4 em 8 – 50%)⁴⁴(C). O seguimento por 3 anos e meio de 40 pacientes asmáticos alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* submetidos a IT, por 12 a 96 meses, foi realizado prospectivamente. Todos os pacientes se encontravam assintomáticos e com FEV1 normal na época da suspensão da IT. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram recaídas. A duração da IT foi associada à duração do seu efeito ($p < 0,04$)⁴⁵(B).

Recomendação

Não há evidências que estabeleçam o tempo de duração recomendado para a IT. As recaídas podem ocorrer em até 55% dos casos, após 10 anos do término da IT⁴⁵(B).

12. A IT REALIZADA EM AMBIENTE EXTRA-HOSPITALAR (CLÍNICAS, CONSULTÓRIOS E DOMICÍLIOS) É SEGURA?

As reações adversas sistêmicas à IT com evolução fatal ocorrem mais frequentemente que as não-fatais quando o procedimento é realizado em ambiente inadequado, ou seja, sem condições de fornecer tratamento imediato para reação anafilática. Estudo retrospectivo comparou as características de 68 reações quase fatais e 17 reações fatais à IT. As reações adversas fatais ocorreram menos frequentemente em serviços com supervisão médica, diferentemente das reações quase fatais (59% x 93% - OR, 8,5; 95% IC, 1,98-41,3; $p = 0,002$). Em clínicas não supervisionadas por médicos, não houve casos quase fatais e 12% dos casos fatais foram ministrações domiciliares. A pronta ministração de adrenalina é determinante para a evolução dos casos de anafilaxia à IT. Em 30% dos casos fatais houve tempo de demora maior que 20 minutos para o uso de adrenalina, tendo o mesmo ocorrido em apenas 6% dos casos não-fatais (OR, 7,3; 95% IC, 1,4-40; $p = 0,01$)^{38(B)}.

No Brasil, a imunoterapia é regulamentada pelo CFM Resolução 1784/2006, portanto é procedimento médico exclusivo e requer planejamento técnico médico.

Recomendação

É recomendado que a IT seja realizada em serviços adequadamente equipados para o pronto atendimento de emergências secundárias a reações adversas sistêmicas e supervisionadas por médico^{38(B)}.

13. A IT MULTIALERGÊNICA TEM EFICÁCIA COMPARÁVEL À MONOALERGÊNICA?

A maioria dos estudos duplo-cegos, placebo-controlados, que demonstraram a eficácia da IT, foi realizada com extratos de um único alérgeno, assim como os estudos que estabeleceram as doses efetivas de cada alérgeno foram realizados com extratos de um único alérgeno. Contudo, estudos posteriores avaliaram a eficácia da imunoterapia com determinadas misturas de alérgenos. Os resultados dessas pesquisas são controversos. Em estudo controlado, utilizando dois alérgenos modificados, a IT multialérgênica mostrou-se efetiva em relação ao grupo placebo, segundo a avaliação dos sintomas, necessidade de medicamentos e qualidade de vida. Nesse estudo, os pacientes apresentavam rinoconjuntivite alérgica com teste cutâneo positivo para os dois alérgenos a serem usados na IT e negativos para outros vinte extratos de alérgenos de gramíneas. O escore médio de sintomas foi melhor no grupo tratado [4,00 (3,52-4,45) x 5,85 (4,96-6,81) $p < 0,0001$], assim como o de avaliação de qualidade de vida [1,74 (1,50-1,98) x 2,34 (1,87-2,81) $p < 0,05$]^{46(A)}. Outras pesquisas avaliaram o valor da IT multialérgênica no tratamento da asma, porém não encontraram evidências de benefício. O uso de múltiplos alérgenos na IT não apresentou efeito benéfico adicional ao obtido pelo tratamento medicamentoso da asma. O escore dos medicamentos diminuiu no grupo tratado, assim como o número de pacientes com remissão parcial ou total da asma. Porém, não houve diferença em relação ao grupo placebo^{13(A)}. Em ensaio clínico no qual todos os pacientes ($n = 29$) receberam IT para gramíneas e corticosteroides, um grupo recebeu também IT para ácaros e pelo de gato e o grupo controle recebeu placebo. Foi observada melhora na hiperresponsividade brônquica, sendo que a diferença entre o grupo IT ácaro + pelo e o placebo foi particularmente notada no teste de broncoprovocação alérgeno-específica, após 3 anos de tratamento^{8(B)}. Um

fator para a eficácia da IT é o uso de alérgenos não relacionados⁴⁷(A).

A comparação da IT multialérgênica à monoalérgênica também demonstra resultados controversos. Ensaio clínico demonstrou superioridade da IT monoalérgênica em relação à multialérgênica em pacientes alérgicos a gramíneas em tratamento guiado pela sensibilização presente⁴⁸(A). Por outro lado, a comparação dos dois tipos de IT resultou em redução semelhante de sintomas clínicos para cerca de 1/10 do escore inicial, em ambos os grupos⁴⁹(A).

Recomendação

Os estudos relacionados à IT multialérgênica apresentam resultados controversos. Há necessidade de mais estudos de qualidade, com maior número de pacientes e utilizando mais de dois alérgenos não-relacionados^{48,49}(A).

14. A IT POR VIA SUBCUTÂNEA É MAIS EFICAZ QUE POR VIA SUBLINGUAL?

Apesar da grande heterogeneidade entre os estudos, avaliações realizadas por meio de meta-análises demonstram eficácia da IT sublingual em adultos e crianças portadores de asma, porém esse efeito é de magnitude moderada. No entanto, ainda faltam informações sobre o mecanismo de ação, doses ótimas e comparação com o tratamento convencional por via subcutânea⁵⁰(A). A revisão de 11 ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram a IT sublingual, apenas em crianças e adolescentes com rinoconjuntivite alérgica, não encontrou evidência de eficácia significante⁵¹(A).

Alguns estudos compararam diretamente as duas formas de IT. Estudo duplo-cego, placebo

controlado, para alergia ao pólen de bétula em adultos com rinoconjuntivite alérgica não demonstrou diferença significativa entre ambas as formas de IT. A ocorrência de efeitos adversos foi maior no grupo que recebeu IT subcutânea (16% x 0%)⁵²(B). Também em adultos com rinoconjuntivite alérgica a gramíneas, a IT sublingual reduziu sintomas para metade e IT subcutânea para um terço, em relação ao grupo placebo. A análise da significância estatística desse estudo é limitada pelo número reduzido de pacientes em cada grupo²(A). Em ensaio clínico aberto que avaliou pacientes com rinite e asma alérgica a ácaros, os resultados da IT sublingual foram favoráveis, apenas para a diminuição de sintomas de rinite⁵³(A).

Recomendação

A eficácia da IT por via sublingual ainda é controversa, não sendo recomendada em substituição à via subcutânea^{2,50}(A).

CONFLITO DE INTERESSE

Galvão C: Recebeu financiamento para realização de ensaios clínicos patrocinados pelas empresas Merck Sharp Dohme, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim e Novartis; recebeu recurso por comparecimento a Congresso patrocinado pela GSK e Novartis.

Tebyriçá JN: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelo Laboratório FDA Allergenic Ltda.

Rosário Filho N: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pela empresa Novartis Biociência; recebeu honorários por ministrar palestra pela Shering-Plouth, MSD, GSK, Sanofi-Aventis, Nycomed e FDA Allergenic Ltda.

REFERÊNCIAS

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.
2. Khinchi S, Poulsen LK, Carat F, André C, Malling HJ. Clinical effects of sublingual swallow and subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to birch pollen. A double blind, double dummy placebo controlled study. *Allergy* 2004;59:45-53.
3. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
4. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002;57:785-90.
5. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-5.
6. Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:67-75.
7. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladospodium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40.
8. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:609-14.
9. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1984;53:85-8.
10. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-8.
11. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Failure of hyposensitisation in treatment of children with grass-pollen asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:306-9.
12. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
13. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
14. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy:

- a six-year, follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
15. Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:332-5.
 16. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:606-11.
 17. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1279-84.
 18. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chioldini E, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:69-75.
 19. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8.
 20. Woodcock A, Forster L, Mathews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.
 21. Werfel T, Breuer K, Ruëff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5.
 22. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6.
 23. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
 24. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
 25. Rhoades RB, Schafer WL, Schmid WH, Wubbena PF, Dozier RM, Townes AW, et al. Hypersensitivity to the imported fire ant. A report of 49 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:84-93.
 26. Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D, et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:44-8.
 27. Nguyen SA, Napoli DC. Natural history of large local and generalized cutaneous reactions to imported fire ant stings in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:387-90.
 28. Van der Linden PW, Struyvenberg A, Kraaijenhagen RJ, Hack CE, van der Zwan

- JK. Anaphylactic shock after insect-sting challenge in 138 persons with a previous insect-sting reaction. *Ann Intern Med* 1993;118:161-8.
29. Ariano R, Panzani RC. Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Allergy Immunol (Paris)* 2004;36:131-8.
30. McCormack DR, Salata KF, Hershey JN, Carpenter GB, Engler RJ. Mosquito bite anaphylaxis: immunotherapy with whole body extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39-44.
31. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen Immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S25-85.
32. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK, Hagan LL, Napoli DC, Freeman TM. Safety and efficacy of an imported fire ant rash immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:556-62.
33. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions in patients who experience systemic reactions on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:82-6.
34. Ragusa VF, Massolo A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:52-5.
35. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
36. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
37. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993;14:347-50.
38. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
39. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
40. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Surveys of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-90. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
41. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:709-12.
42. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-72.

43. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:857-60.
44. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
45. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
46. Alvarez-Cuesta E, Aragonese-Gilsanz E, Martin-García C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:572-8.
47. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763-9.
48. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:43-53.
49. Petersen BN, Janniche H, Munch EP, Wihl JA, Böwadt H, Ipsen H, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy* 1988;43:353-62.
50. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
51. Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197-207.
52. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola GB, Di Cara G, Frati F. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:119-22.
53. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.