U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Imunoterapia Específica no Tratamento da Asma e/ou Rinite Alérgica em Idade Pediátrica

Mariana Lopes Cupertino de Miranda

M

2025

Imunoterapia Específica no Tratamento da Asma e/ou Rinite Alérgica em Idade Pediátrica

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante

Mariana Lopes Cupertino de Miranda

Nº aluno: 201907508

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico institucional: up201907508@edu.icbas.up.pt

Orientador

Dra. Maria Fernanda Soares Teixeira

Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno-Infantil do Norte

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientador

Prof. Doutor Manuel José Ferreira de Magalhães

Assistente Graduado de Pediatria no Centro Materno-Infantil do Norte

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Junho, 2025

Declaração de Integridade Científica

Eu, Mariana Lopes Cupertino de Miranda, nº 201907508, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar — Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou doutra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias e pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras de atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referenciação. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e auto-plágio constitui uma infração académica.

Porto, junho de 2025.

Assinado por: **Mariana Lopes Cupertino de Miranda**
Num. de Identificação: 15790720
Data: 2025.06.08 22:06:03 +0100

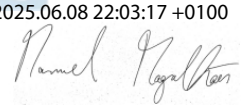
(Mariana Lopes Cupertino de Miranda)

Assinado por: **Maria Fernanda Soares Teixeira**
Num. de Identificação: 03702071
Data: 2025.06.05 16:15:28+01'00'

CHAVE MÓVEL

(Dra. Maria Fernanda Soares Teixeira)

Assinado por: **MANUEL JOSÉ FERREIRA DE MAGALHÃES**
Num. de Identificação: 12516934
Data: 2025.06.08 22:03:17 +0100



(Prof. Doutor Manuel José Ferreira Magalhães)

Resumo

A asma e a rinite alérgica são duas doenças atópicas muito prevalentes, sendo que a atual estimativa é que estas patologias combinadas afetem aproximadamente 20% da população mundial. A asma caracteriza-se por uma inflamação das vias aéreas associada a uma limitação variável do fluxo expiratório e apresenta-se através de sinais e sintomas como dispneia, tosse, sibilância e aperto torácico. Por sua vez, a rinite alérgica manifesta-se sob a forma de rinorreia aquosa, congestão nasal, prurido e esternutos. Diversos fatores podem desencadear agudizações destas doenças, sendo um deles a exposição a alergénios como pólens e ácaros. Em termos de impacto a nível pessoal, acredita-se que estas patologias estejam associadas a um comprometimento significativo do desempenho escolar na infância, ao perturbarem a qualidade do sono e ao provocarem absentismo escolar devido a recorrentes agudizações com necessidade de internamento e idas a consultas. A sua abordagem terapêutica é maioritariamente baseada em medidas de evicção dos alergénios e farmacoterapia de controlo e de alívio sintomático. Não obstante, muitas das crianças continuam sintomáticas e com uma qualidade de vida prejudicada, apesar da sua correta adesão à terapêutica estabelecida. Tendo isto em conta, a imunoterapia deve ser considerada, por ser o único tratamento específico e modificador de algumas doenças atópicas, tendo demonstrado capacidade não só de induzir tolerância específica a longo prazo e de prevenir o desenvolvimento de novas doenças alérgicas, mas também de melhorar os sintomas e de reduzir a necessidade de farmacoterapia. Relativamente ao seu modo de utilização, a imunoterapia específica consiste na administração subcutânea ou sublingual de doses crescentes de extratos de alergénios, de forma a induzir um estado de tolerância clínica e imunológica na exposição subsequente a esse mesmo alergénio. A sua eficácia clínica depende de um mecanismo imunológico bem definido que promove os linfócitos T reguladores e minimiza a resposta imune induzida pelos alergénios. Segundo as diretrizes da *European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI), esta terapêutica tem indicações formais em crianças com rinite alérgica, asma e determinadas alergias alimentares e veneno de himenópteros. Na asma, está reservada para casos ligeiros a moderados, bem ou parcialmente controlados e com um volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1) superior a 70%. Na rinite alérgica, deve ser considerada em casos moderados a graves ou menos graves para aproveitar o seu efeito preventivo. As suas limitações incluem a fraca adesão terapêutica, a sua longa duração, o risco de reações adversas potencialmente fatais e os seus custos elevados.

Palavras-chave: Imunoterapia Específica; Asma; Rinite Alérgica; Crianças; Alergia Pediátrica; Tratamento.

Abstract

Asthma and allergic rhinitis are two highly prevalent atopic diseases, with current estimations suggesting that these conditions combined affect approximately 20% of the global population. Asthma is characterized by airway inflammation and variable expiratory flow limitation, and presents with signs and symptoms such as dyspnea, cough, wheezing and chest tightness. Allergic rhinitis, on the other hand, manifests through watery rhinorrhea, nasal congestion, pruritus and sneezing. There are several factors that can trigger exacerbations of these diseases, one of the most common being exposure to allergens such as pollens and house dust mites. In terms of personal impact, these conditions are believed to significantly impair school performance during childhood, as they disrupt sleep quality and lead to school absenteeism due to recurrent exacerbations requiring hospital visits or admissions. Their therapeutic approach is manly based on allergen avoidance strategies and the use of control and symptom-relief pharmacotherapy. Nevertheless, many children remain symptomatic and with an impaired quality of life despite correct adherence to the prescribed treatment. In this context, allergen immunotherapy should be considered, as it is the only specific and disease-modifying treatment for certain atopic disorders. It has demonstrated the ability to not only induce long-term allergen-specific tolerance and to prevent the development of new allergic diseases, but also improve symptoms and reduce pharmacotherapy needs. In terms of its use, allergen immunotherapy consists of the subcutaneous or sublingual administration of increasing doses of allergen extracts, with the aim of inducing a state of clinical and immunological tolerance upon subsequent exposure to the same allergen. Its clinical efficacy relies on a well-defined immunological mechanism that promotes regulatory T cells and downregulates the immune response triggered by allergens. According to the guidelines of the European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI), this therapeutic has formal indications in children with allergic rhinitis, asthma, and specific food or hymenoptera venom allergies. In asthma, is reserved for mild to moderate cases that are well ou partially controlled, with a forced expiratory volume in one second (FEV_1) superior to 70%. In allergic rhinitis, it should be considered in moderate to severe cases, or even in milder cases to benefit from its preventive effect. Its main limitations include poor treatment adherence, the requirement for prolonged therapy, the risk os potentially life-threatening adverse reactions and high costs.

Keywords: Allergen immunotherapy; Asthma; Allergic Rhinitis; Children; Pediatric allergy; Treatment.

Índice de Abreviaturas

AAAAI — American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

ARIA — Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

EAACI — European Academy of Allergy & Clinical Immunology

FcεRI — Recetores de alta afinidade para IgE

GINA — Global Initiative for Asthma

IC — Intervalo de Confiança

IgE — Imunoglobulina E

IL — Interleucinas

SCIT — Imunoterapia Específica Subcutânea

SLIT — Imunoterapia Específica Sublingual

SMD — Diferença Média Padronizada

Th1 — Linfócitos T helper tipo 1

Th2 — Linfócitos T helper tipo 2

VEF_1 — Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

Índice

Introdução *1*

Objetivos *5*

Metodologia *5*

Imunoterapia Específica, Asma e Rinite Alérgica *6*

Evolução da Imunoterapia Específica **6**

Mecanismos da Imunoterapia Específica **7**

Formas de Administração da Imunoterapia Específica **8**

Indicações da Imunoterapia Específica **9**

Indicações na Asma 9

Indicações na Rinite Alérgica 10

Eficácia da Imunoterapia Específica **10**

Eficácia na Asma 10

Eficácia na Rinite Alérgica 12

Segurança da Imunoterapia Específica **13**

Segurança da SCIT 13

Segurança da SLIT 14

Limitações da Imunoterapia Específica **15**

Conclusão *17*

Referências Bibliográficas *18*

Introdução

A asma é uma doença respiratória complexa que se caracteriza por uma inflamação crónica das vias aéreas associada a uma limitação variável do fluxo expiratório, podendo esta ser revertida, parcial ou totalmente, de forma espontânea ou com recurso a farmacoterapia. É considerada a doença crónica mais comum da infância, ao afetar cerca de 14% das crianças a nível mundial e tem um impacto significativo na qualidade de vida. [1,2]

A sua etiopatogenia parece resultar da interação de fatores genéticos e epigenéticos com fatores ambientais, tendo sido identificados vários marcadores genéticos associados à asma e à inflamação da via aérea. Está igualmente provado que a exposição precoce ao fumo do tabaco, a ambientes poluídos e a alergénios domésticos e/ou externos tem um impacto significativo no desenvolvimento desta patologia. Outros fatores de risco importantes incluem o contacto precoce com vírus respiratórios, a história pessoal e/ou familiar de doenças atópicas (rinite alérgica, dermatite atópica e asma) e a obesidade. [1,2,3]

Devido à sua elevada heterogeneidade e de forma a facilitar a sua abordagem, os doentes com asma podem ser agrupados nos "fenótipos da asma", tendo em conta as suas características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas. Segundo as *guidelines* da *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2025, atualmente são reconhecidos seis fenótipos, nos quais estão incluídos a asma alérgica, asma não alérgica, tosse equivalente asmática, asma de início tardio, asma com limitação persistente da via aérea e a asma associada à obesidade. No âmbito deste trabalho, o mais relevante é o fenótipo da asma alérgica, que habitualmente tem início durante a infância, está fortemente associado a história familiar e/ou pessoal de atopia e resulta de uma inflamação da via aérea tipo 2. [3,4,5]

De uma forma simplificada, o mecanismo fisiopatológico das doenças alérgicas pode ser dividido em duas fases: (1) a fase de sensibilização precoce, durante a qual são criadas as respostas iniciais da imunoglobulina E (IgE) específica do alergénio e dos linfócitos T e (2) a fase efetora, durante a qual a doença se manifesta. [5]

Relativamente à primeira fase, a exposição a antigénios considerados inócuos induz, nos indivíduos alérgicos, uma resposta imune tipo 2 com a produção de IgE, enquanto nos indivíduos saudáveis, o que se verifica é a indução de um estado de tolerância regulado pelos linfócitos T reguladores. [5] A resposta imune tipo 2 é iniciada pelas células apresentadoras de antigénios que captam os alergénios e apresentam os seus componentes antigénicos, através de uma molécula de complexo major de histocompatibilidade tipo II, aos linfócitos T *naïve* que se encontram nos gânglios linfáticos, induzindo, assim, a sua diferenciação em linfócitos T helper tipo 2 (Th2). [6,7,8] Os

linfócitos Th2, ao sintetizarem e libertarem as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, induzem a recombinação *class-switch* IgE e a maturação dos linfócitos B, que passam a ser responsáveis por produzir IgE específica para determinados alergénios, podendo este fenómeno durar décadas. [5,6,7,8]

Na fase efetora, a resposta imune tipo 2 já está estabelecida. O encontro repetido com o mesmo alergénio induz a rápida desgranulação dos mastócitos e dos basófilos através da ligação cruzada, via recetores de alta afinidade (FcεRI), às moléculas de IgE. Como os grânulos dos mastócitos contêm histamina, leucotrienos e prostaglandinas, ocorre vasodilatação, edema, hipersecreção de muco e broncoconstrição. Os eosinófilos são igualmente recrutados para as áreas de inflamação, através da citocina IL-5, e libertam substâncias tóxicas que causam lesão direta do tecido e hiperreatividade brônquica, agravando ainda mais o quadro clínico. Após a resposta aguda, os mediadores libertados podem continuar a recrutar e a ativar as células do sistema imunitário, fenómeno conhecido como fase latente. Em última instância, a perpetuação destas respostas resulta na acumulação de linfócitos Th2 ativos, eosinófilos, células dendríticas inflamatórias e linfócitos T *natural killer* nos tecidos, contribuindo para as características crónicas da asma alérgica. [5,6,7,8]

Quanto ao seu diagnóstico, este é essencialmente clínico em crianças até aos cinco anos, isto é, baseado em fatores de risco, manifestações clínicas e alterações documentadas no exame físico. Efetivamente, uma criança com história familiar de asma que se apresente com episódios recorrentes de sibilância, tosse, dispneia e aperto torácico após a exposição a determinados *triggers* e que melhora após a realização de salbutamol inalado tem muito provavelmente asma. É de destacar que os *triggers* mais frequentemente implicados são as infeções respiratórias virais, aeroalergénios específicos, exposição passiva ao fumo do tabaco e poluição, alterações do ambiente em termos de temperatura e humidade, contacto com animais, odores e emoções intensas, exercício físico e algumas classes farmacológicas, como os β-bloqueadores e os anti-inflamatórios não esteroides. A partir dos seis anos, altura em que as crianças começam a ter capacidade de colaborar na realização das provas funcionais respiratórias, a demonstração de reversibilidade do broncoespasmo faz o diagnóstico. [2,9]

As provas funcionais respiratórias mais utilizadas são a espirometria e o pico de fluxo expiratório, estando este último reservado para as situações em que a primeira opção não se encontra disponível. A espirometria tem como objetivos documentar, num primeiro momento, a existência de limitação do fluxo expiratório e, num segundo momento, a existência de reversibilidade através do aumento do valor do VEF_1 em mais de 12% após a administração de um agonista β_2 de curta ação. Avaliações periódicas dos valores de VEF_1 devem ser realizados, de forma a monitorizar a eficácia da terapêutica e o seu impacto na função pulmonar. [2,4,9]

Confirmado o diagnóstico de asma, existem meios auxiliares de diagnóstico adicionais que permitem caracterizar melhor a doença, nomeadamente os testes cutâneos (*in vivo*) e a determinação de IgEs específicas séricas (*in vitro*). Normalmente, os testes cutâneos são a primeira linha por serem simples, rápidos de realizar, económicos e muito sensíveis. Por sua vez, os testes *in vitro* são preferencialmente utilizados em situações de ausência de cooperação para a realização dos testes *in vivo*, história prévia de anafilaxia, história sugestiva de alergia e teste *in vivo* negativo, indicação para imunoterapia específica ou na impossibilidade de suspender terapêutica que possa influenciar os resultados. Importa destacar que um resultado positivo em qualquer um destes testes não é suficiente para se concluir que a sintomatologia apresentada resulta da exposição ao alergénio. Para tal, é necessário estabelecer uma relação de causa-efeito, isto é, comprovar, através da história clínica, que os sintomas só ocorrem aquando da exposição ao alergénio e que melhoram na sua ausência. [4,8,9,10] Nos casos com indicação para imunoterapia específica, podem ainda ser utilizadas técnicas de diagnóstico molecular, que permitem identificar o perfil de reatividade IgE do doente a um nível molecular. [11]

O seu tratamento a longo prazo tem como principais objetivos alcançar um controlo adequado da sintomatologia e minimizar, ao máximo, os riscos desta patologia, sendo que, para tal, devem ser combinadas medidas farmacológicas com não farmacológicas. A abordagem não farmacológica consiste na evicção dos alergénios, na educação dos doentes relativamente aos fatores de risco modificáveis e na realização de avaliações frequentes do controlo da doença. A abordagem farmacológica envolve dois componentes-chave: (1) a terapêutica de manutenção, que deve ser usada de forma contínua, mesmo na ausência de sintomas e (2) a terapêutica de alívio, usada apenas durante os episódios de agravamento para o rápido alívio dos sintomas. Como terapêutica de manutenção, podem ser usados corticoides inalados, agonistas β_2 de longa ação (em associação com os corticoides inalados), antagonistas dos recetores dos leucotrienos, imunoterapia específica e anticorpos monoclonais, como os anti-IgE. Já a terapêutica de alívio inclui agonistas β2 de curta ação e antagonistas muscarínicos de curta ação, assim como agonistas β2 longa ação em associação com corticoides inalados. Segundo as *guidelines* de 2025 da GINA, o tratamento farmacológico envolve uma abordagem em escada de acordo com a gravidade da doença e o seu controlo sintomático, sendo este último classificado em bem controlado, parcialmente controlado e não controlado, de acordo com a sintomatologia nas últimas quatro semanas. [2,4,8,9]

A rinite alérgica é uma outra patologia alérgica com uma prevalência significativa na idade pediátrica, ao afetar 2 a 25% das crianças a nível mundial e é mediada pela produção de IgEs após a exposição a antigénios inócuos, como aeroalergénios. Os seus principais fatores de risco são a existência de uma história familiar de rinite alérgica e/ou de outras doenças alérgicas e é desencadeada pelos mesmos *triggers* da asma. [12,13,14]

Tendo em conta as semelhanças verificadas entre a asma alérgica e a rinite alérgica, quer em termos de mecanismos patogénicos e fisiopatológicos quer em termos de fatores de risco, fenótipos e *triggers*, foi criado o conceito de "via aérea comum". Este realça a ideia de que existe uma relação significativa entre a via aérea superior e inferior, defendendo que estas duas regiões anatómicas funcionam como entidades unificadas suscetíveis a processos de doença partilhados. [12,14,15]

Relativamente ao seu diagnóstico, este resulta da combinação de aspetos da história clínica, do exame objetivo e de alguns métodos complementares. De facto, a presença de sintomas como esternutos, rinorreia aquosa, congestão nasal e prurido, após a exposição a aeroalergénios, numa criança que tenha ao exame objetivo alterações como a prega nasal transversa e a prega de Dennie-Morgan é sugestiva desta patologia. A realização de testes para determinar a sensibilização alérgica das crianças, como os *in vivo* ou *in vitro*, está indicada, assim como o diagnóstico molecular. [12,13,14,16]

Segundo as *guidelines* mais recentes da *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (*ARIA), a doença pode ser classificada, de acordo com a sua frequência, em intermitente ou persistente, sendo este último termo definido pela presença de sintomas durante mais do que quatro dias durante uma semana, nas últimas quatro semanas. Para além disso, pode ainda ser considerada ligeira, moderada ou grave, tendo em conta a gravidade dos seus sintomas e o seu impacto na qualidade de vida. [13,16]

O seu tratamento tem por base a evicção dos alergénios, a lavagem nasal com solução isotónica e a administração de terapia direcionada, que inclui anti-histamínicos H1 de segunda geração orais ou intranasais, corticoesteroides intranasais e combinações fixas de anti-histamínicos H1 e corticoesteroides intranasais. Em algumas circunstâncias, a imunoterapia específica e os antagonistas dos recetores dos leucotrienos são classes farmacológicas a considerar. [12,13,14,16]

Tanto na asma como na rinite alérgica, o que se tem verificado é que, apesar da existência de uma correta adesão à terapêutica estabelecida, muitas das crianças continuam sintomáticas e com uma qualidade de vida prejudicada. De facto, comprovou-se que estas duas patologias estão associadas a um comprometimento significativo do desempenho escolar na infância, ao perturbarem a qualidade do sono e ao provocarem absentismo escolar devido a recorrentes agudizações com necessidade de internamento e idas a consultas. Tendo isto em conta, a imunoterapia é um tratamento a considerar, por ser o único específico e modificador da evolução de algumas doenças atópicas, tendo demonstrado capacidade não só de induzir tolerância específica a longo prazo e de prevenir o desenvolvimento de novas doenças alérgicas, mas também de melhorar os sintomas e de reduzir a necessidade de farmacoterapia. [2,12,13,14,16,17]

Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é fornecer uma visão abrangente sobre o tratamento com imunoterapia específica em crianças com diagnóstico de asma e/ou rinite alérgica. Assim, visa-se uma melhor compreensão dos vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos na eficácia deste tratamento, das suas indicações em ambas as patologias, bem como da sua segurança e possíveis limitações.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foram pesquisados artigos nos websites *PubMed* e *ScienceDirect,* recorrendo às palavras-chave "*Allergen immunotherapy", "Asthma", "Allergic Rhinitis" e "Children"* combinadas com o operador booleano "AND". A pesquisa inicial abrangeu artigos de revisão bibliográfica e sistemática, meta-análises e estudos de controlo randomizados, publicados entre janeiro de 2017 e abril de 2025 e redigidos em inglês. Contudo, durante a elaboração do trabalho, surgiu a necessidade de analisar artigos que tinham sido publicados previamente a 2017, quer pelo seu interesse científico quer por estarem referenciados em publicações mais recentes.

Relativamente à escolha dos artigos mais relevantes, primeiro fez-se uma seleção com base no título e posteriormente com base no resumo. Foram excluídos artigos duplicados, os que não disponibilizaram o texto completo e os que abordavam temas fora do âmbito desta revisão, como alergias alimentares, veneno de himenópteros e dermatite atópica. Os restantes foram cuidadosamente analisados na sua íntegra, de forma a garantir a sua pertinência para o tema da imunoterapia específica em crianças com asma e rinite alérgica. Adicionalmente, foram ainda analisadas as mais recentes *guidelines* da GINA, EAACI e ARIA.

Imunoterapia Específica, Asma e Rinite Alérgica

Evolução da Imunoterapia Específica

A imunoterapia específica foi introduzida pela primeira vez na prática clínica, em 1911, por Leonard Noon, um jovem cientista que aplicou injeções repetidas de extrato de pólen de gramíneas em indivíduos com rinite alérgica com o objetivo de induzir a sua tolerância clínica. Na altura, o que se documentou foi uma redução significativa da sensibilidade conjuntival imediata aquando da exposição a esse alergénio, bem como uma diminuição dos sintomas de rinite alérgica e de asma, na época alérgica seguinte. [15,18,19,20]

Em 1954, Frankland organizou um ensaio duplamente cego que confirmou a eficácia da injeção subcutânea de pólen de gramíneas em indivíduos alérgicos e provou ainda que esta técnica é mais eficaz quando são utilizadas doses mais concentradas de extratos. Já em 1978, Norman e Lichtenstein demonstraram que a imunoterapia é específica para determinados alergénios, na medida em que a injeção de extratos de pólen de ambrósia era eficaz no alívio dos sintomas em indivíduos com sensibilidade durante a época da ambrósia, mas não durante a época do pólen de gramíneas subsequente. [18,19,20]

Paralelamente ao aprofundamento dos conhecimentos sobre a especificidade da imunoterapia, foram desenvolvidos avanços significativos na qualidade e segurança dos extratos alergénicos utilizados. Inicialmente, recorria-se a extratos naturais brutos, aquosos e pouco padronizados, que estavam associados a elevados riscos de reações adversas. Anos mais tarde, foram introduzidos adjuvantes como o hidróxido de alumínio e a L-tirosina, que ao promoverem uma libertação mais lenta do alergénio (conhecido como o efeito *depot*), eram capazes de potenciar a eficácia imunitária, diminuir a frequência das administrações e promover uma resposta imune mais duradoura. [17,21,22,23]

Entre as décadas de 1970 e 1980, surgiram os alergoides — extratos alergénicos modificados quimicamente, geralmente através de processos de polimerização com agentes como o formaldeído ou glutaraldeído, com o objetivo de reduzir a alergenicidade sem comprometer a imunogenicidade. Esta modificação possibilitou a administração de doses mais elevadas com risco substancialmente menor de reações adversas sistémicas. [18,21,24]

Atualmente, os extratos de alergénios mais utilizados em imunoterapia, especialmente na Europa, são os despigmentados polimerizados. Estes são submetidos a rigorosos processos de padronização e controlo de qualidade, de modo a garantir consistência, segurança e eficácia clínica. Quanto aos principais alergénios disponíveis, destacam-se os ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), os pólenes de gramíneas

(como *Phleum pratense*), árvores (como oliveira e bétula), epitélios de animais (gato, cão) e fungos (como *Alternaria*). [25,26]

Mecanismos da Imunoterapia Específica

Após mais de cem anos, a imunoterapia específica continua a ser uma ferramenta importante no tratamento de doenças alérgicas como a asma e a rinite alérgica, tendo até sido documentados os seus benefícios a longo prazo nas crianças. Esta consiste na administração gradual de quantidades crescentes de extratos de alergénios para os quais os doentes estão sensibilizados, com o objetivo de modular a resposta imune a esse alergénio e aliviar os sintomas alérgicos. O pretendido é alcançar um estado de não responsividade sustentada que persiste após a descontinuação da terapia, refletindo uma reestruturação do sistema imunológico. No entanto, isto apenas foi verificado em alguns casos. [18,27]

Para que a tolerância imunológica seja alcançada, têm de ocorrer várias alterações a nível celular e a nível do sistema imunitário inato e adaptativo. No início desta terapêutica, observa-se frequentemente um aumento temporário dos níveis de IgE no sangue periférico e, por vezes, documenta-se até um agravamento da sintomatologia. Todavia, à medida que se vão realizando mais administrações, o que se verifica é um desvio imunológico que favorece as respostas Th1 específicas de alergénios, em vez da resposta imune Th2 típica dos indivíduos alérgicos. [27,28]

Efetivamente, a exposição repetida a doses elevadas de extratos de alergénios resulta na ativação de células dendríticas do subtipo tolerogénico que são responsáveis por induzir a diferenciação dos linfócitos T *naïve* em linfócitos T reguladores e por promover a sua expansão. Por sua vez, os linfócitos T reguladores suprimem a produção de linfócitos Th2 e produzem citocinas como a IL-10, a IL-35 e o fator de crescimento transformador beta que induzem a troca de classe dos linfócitos B, passando a haver a produção de IgGs e IgAs específicas para os alergénios, em vez de IgEs. [6,15,17,18,27,28,29,30]

Estas imunoglobulinas competem com a IgE pela ligação aos alergénios, impedindo a formação de complexos alergénio-IgE e inibem o recrutamento de mastócitos, basófilos e eosinófilos, deixando de ocorrer a sua desgranulação mediada por FcεRI e a libertação dos mediadores (histamina, leucotrienos e prostaglandinas) que são responsáveis pela sintomatologia alérgica. Paralelamente, verifica-se ainda a inibição das células linfoides inatas do grupo 2 que potenciam a diferenciação dos linfócitos T *naïve* em linfócitos Th2, através da libertação de IL-5 e IL-13. [6,15,17,18,27,28,29,30]

Formas de Administração da Imunoterapia Específica

As formas de administração da imunoterapia específica mais usadas e mais aceites globalmente são a subcutânea (SCIT) e a sublingual (SLIT), sendo ambas consideradas eficazes no tratamento de crianças alérgicas com manifestações respiratórias. Atualmente, não existe nenhuma evidência que sugira que uma via seja superior à outra, pelo que a sua escolha depende essencialmente da preferência do doente e da experiência do médico. [17,19,31]

A imunoterapia subcutânea consiste na administração de injeções de doses padrão de extratos de alergénio. Atendendo ao risco de desenvolvimento de reações potencialmente fatais, como o choque anafilático, esta técnica deve ser realizada na presença de um médico treinado e em locais que estejam devidamente equipados para que se possa intervir rapidamente, caso seja necessário. Antes de cada injeção, importa avaliar o estado de saúde do doente, através de um exame físico cuidado, e determinar se houve alguma infeção ou sintomatologia recente que possa contraindicar a sua realização. No final de cada tratamento, os doentes devem ainda permanecer em vigilância durante pelo menos 30 minutos, uma vez que a maioria dos efeitos adversos ocorrem durante esse período. Existem vários esquemas de administração desta terapêutica, como a pauta convencional e a rápida, sendo esta última a mais utilizada atualmente. A pauta convencional envolve duas fases: (1) a de indução, na qual se fazem injeções semanais com doses crescentes de extratos durante 3 a 6 meses e (2) a de manutenção, na qual são realizadas injeções mensais com uma dose fixa durante 3 a 5 anos. Após este período, muitos doentes desenvolvem um efeito protetor prolongado, podendo-se considerar a interrupção terapêutica. Já a pauta rápida envolve a administração de várias injeções de doses crescentes numa única visita. Normalmente, as doses de alergénios são dadas em intervalos que variam entre 15 e 60 minutos até se alcançar a dose alvo de manutenção. A partir daí, faz-se a administração da dose de manutenção mensalmente durante 3 a 5 anos. Apesar da pauta rápida apresentar a vantagem de permitir alcançar uma dose terapêutica mais cedo do que a pauta convencional, tem a desvantagem de estar associada a um risco aumentado de desenvolvimento de reações sistémicas adversas. É de salientar que, em ambos os casos, se deve fazer um acompanhamento regular com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento e a adesão terapêutica, monitorizar possíveis reações adversas e determinar se a imunoterapia pode ser descontinuada ou se são necessários ajustes na dose. [19,32,33]

A imunoterapia sublingual envolve a administração de extratos de alergénios, que tanto pode ser sob a forma de *spray* e gota como sob a forma de comprimido debaixo da língua até que se dissolva. Apesar de os seus esquemas de administração variarem de acordo com os diferentes produtos, o que está mais recomendado é a realização de uma dose única diária. A primeira dose deve ser feita em ambiente de cuidados de saúde, para que seja possível uma rápida intervenção,

caso se desenvolva uma reação adversa grave. As restantes já são realizadas no domicílio. Esta via apresenta alguns benefícios em relação à subcutânea, nomeadamente o conforto de evitar injeções, a conveniência da administração em casa e um perfil de segurança favorável. Os seus efeitos adversos incluem reações locais que geralmente desaparecem após a primeira semana e reações sistémicas que são bastante raras. [19,32,33]

Adicionalmente, outras vias de administração — via epicutânea e via intralinfática — estão a ser investigadas, embora ainda sem eficácia clínica e segurança comprovadas. A imunoterapia epicutânea consiste na administração de extratos de alergénios através de adesivos epidérmicos e a intralinfática envolve a administração, guiada por ecografia, dos extratos nos gânglios linfáticos. [18,19,27]

Indicações da Imunoterapia Específica

Indicações na Asma

Durante muito tempo, a imunoterapia específica no tratamento de crianças com asma foi considerada controversa, em parte devido à existência de tratamentos farmacológicos eficazes e com poucos efeitos secundários. Contudo, atualmente, recomenda-se a avaliação da história alérgica de todos os indivíduos com asma, bem como a realização de testes alérgicos *in vivo* ou *in vitro*, de modo a determinar se poderiam beneficiar desta abordagem terapêutica. [15,34,35] Isto porque os principais pré-requisitos para a sua implementação incluem a comprovação de uma relação causal clara entre o desenvolvimento de sintomas respiratórios e a exposição ao alergénio, a evidência de sensibilização específica ao alergénio e, ainda, o uso de compostos cuja eficácia foi demonstrada em ensaios clínicos controlados. [34]

Segundo as *guidelines* da *GINA* de 2025*,* a imunoterapia específica não deve ser utilizada como uma primeira linha de tratamento, mas como uma terapêutica adicional em doentes com asma que apresentem uma sensibilização clinicamente significativa a aeroalergénios. [4,34,35] Assim, a abordagem terapêutica da asma envolve, num primeiro momento, a realização de terapêutica inalatória intensificada (corticosteroide inalado em associação ou não com agonista β_2 de longa ação, consoante o degrau em que o doente se encontra) com o intuito de alcançar o controlo da doença. Num segundo momento, quando já se começa a observar uma melhoria significativa da sintomatologia, a imunoterapia específica pode ser considerada. [34]

As indicações para a sua utilização incluem asma ligeira a moderada, alérgica, bem ou, pelo menos, parcialmente controlada com farmacoterapia e a documentação de um VEF_1 superior a 70% do previsto. Para além disso, considera-se que a idade mais adequada para o seu início é a partir

dos 5 anos, uma vez que, antes disso, as crianças ainda têm dificuldade em cooperar na sua administração e a evidência dos seus benefícios é limitada. Esta técnica está contraindicada em crianças com a doença não controlada, devido ao risco aumentado de reações adversas graves e até fatais. [19,32,33,34,35]

Indicações na Rinite Alérgica

Na rinite alérgica, tem-se verificado uma crescente preferência pela imunoterapia específica, devido a preocupações relacionadas com o uso prolongado da medicação de manutenção. Esta terapêutica tem demonstrado eficácia em crianças com rinite alérgica sazonal, causada por pólenes, ácaros do pó doméstico, fungos e animais. Adicionalmente, vários estudos, como o realizado por Zielen et al. (2017) e Farraia et al. (2022), destacaram o seu papel na prevenção de novas sensibilizações e na redução do risco de desenvolvimento de asma em crianças já diagnosticadas com rinite alérgica. [16,36,37,38]

De acordo com as *guidelines* da *EAACI* de 2020, esta terapêutica deve ser considerada em crianças que permanecem significativamente sintomáticas, ou seja, que apresentem doença moderada ou severa, apesar da correta implementação de medidas de evicção de alergénios e da terapêutica médica otimizada. Destaca-se que, para classificar a doença como severa, é necessário que os sintomas interfiram na qualidade de vida ou no sono. Em alternativa, esta técnica pode ainda ser ponderada em casos menos graves, com o intuito de aproveitar o seu potencial efeito preventivo no desenvolvimento de asma. Por fim, à semelhança da asma, a sua idade de início deve ser a partir dos 5 anos e é necessário haver documentação de sensibilização específica ao alergénio através de um teste cutâneo ou um teste IgE específico positivo. [17,34,36,39]

Eficácia da Imunoterapia Específica

Eficácia na Asma

A eficácia da imunoterapia específica, quer por via sublingual quer por via subcutânea, está amplamente documentada na literatura científica, com múltiplas meta-análises, revisões sistemáticas e estudos de controlo randomizados a demonstrarem os seus benefícios em idade pediátrica. Todavia, a heterogeneidade entre estudos — resultante de diferenças nos critérios de inclusão, na duração dos protocolos terapêuticos e nos resultados avaliados — dificulta a comparação direta entre trabalhos e compromete a robustez das conclusões retiradas. [19,31,40]

De acordo com a revisão sistemática de Rice et al. (2018), que incluiu 17 estudos de controlo randomizados, existe evidência moderada de que a SCIT reduz, a longo prazo, a necessidade de medicação de manutenção na asma pediátrica e evidência limitada de que poderá também melhorar a qualidade de vida e os valores de VEF_1 nestes doentes. [40,41]

De uma forma semelhante, o estudo de controlo randomizado organizado por Zielen et al. (2010), que incluiu 65 crianças, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos e diagnosticadas com asma alérgica ligeira a moderada, mostrou que a adição da SCIT à terapêutica de base levou a uma redução significativa da dose necessária de corticoide inalado, mantendo o controlo adequado da asma. Esta redução foi não só estatisticamente significativa ($p < 0,05$), mas também clinicamente relevante. [40,42]

Por sua vez, o estudo de controlo randomizado realizado por Tsai et al. (2010), no qual participaram 40 crianças com asma alérgica moderada a grave, mostrou uma redução significativa tanto na sintomatologia como no uso de medicação, após 6 meses. Ambos os grupos — controlo e imunoterapia — apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa na média das pontuações de uso da medicação, sendo essa redução mais acentuada no grupo da imunoterapia (diferença média = 0,95; $p < 0,01$). De igual modo, a pontuação dos sintomas melhorou significativamente em ambos os grupos, com superioridade estatística no grupo da imunoterapia (diferença média = 0,3; $p < 0,01$). Para além disso, registou-se uma redução na frequência de idas ao serviço de urgência e no número de hospitalizações. [43] Resultados semelhantes foram observados no ensaio clínico simples-cego, controlado por fármaco conduzido por Alzakar et al. (2010), no qual se evidenciou uma melhoria sustentada da sintomatologia clínica e uma redução do uso da medicação de manutenção. [44]

Relativamente à imunoterapia sublingual, a revisão sistemática realizada por Rice et al. (2018), que analisou 11 estudos, encontrou apenas uma evidência fraca de que esta abordagem contribui para a redução do uso de medicação de manutenção e para a melhoria do VEF_1. [40,41] Por outro lado, a meta-análise desenvolvida por Liao et al. (2015), que inclui 11 estudos com um total de 454 crianças com asma alérgica, demonstrou uma redução significativa da sintomatologia asmática no grupo tratado com SLIT ($p = 0,007$), bem como um aumento dos níveis séricos de sIgG4 ($p = 0,011$), quando comparado com o grupo de controlo. [40,45]

Comparando a eficácia entre estas duas formas terapêuticas, Yang et al. (2024) concluíram que não há nenhuma diferença estatisticamente significativa na redução dos sintomas asmáticos (diferença média = -0,05 [IC 95%: -0,21 a 0,10]) nem na melhoria do VEF_1 (diferença média = -1,60 [IC 95%: -6,27 a 3,08]). [46]

Em suma, a literatura disponível evidencia que tanto a SCIT como a SLIT apresentam benefícios na gestão da asma em idade pediátrica, particularmente na redução da necessidade da

medicação de manutenção e na melhoria da sintomatologia. Adicionalmente, os dados disponíveis não permitem afirmar a superioridade de uma técnica em relação à outra, uma vez que os resultados de estudos comparativos não demonstram diferenças estatisticamente significativas em termos de eficácia clínica. [40,41,42,43,44,45,46]

Eficácia na Rinite Alérgica

De acordo com as *guidelines* de 2020 da *EAACI*, a maioria dos estudos sobre a eficácia da imunoterapia específica na rinite alérgica incluiu exclusivamente adultos, resultando em recomendações mais limitadas para o seu uso em crianças e adolescentes. No entanto, é importante salientar que revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de controlo randomizados demonstraram evidências do seu benefício nesta faixa etária. [17,19,45]

Nesse sentido, a revisão sistemática realizada por Dhami et al. (2017), que incluiu 61 estudos de controlo randomizado sobre a eficácia da SCIT e 71 sobre a eficácia da SLIT no tratamento da rinite alérgica em crianças, evidenciou benefícios significativos quer no controlo da sintomatologia (SMD = -0,53; IC 95%: -0,63 a -0,42) quer na redução do uso de farmacoterapia (SMD = -0,37; IC 95%: -0,49 a -0,26), a curto prazo. Para além disso, foi observada uma evidência modesta de que a imunoterapia específica pode contribuir para o controlo sintomático, mesmo após a descontinuação do tratamento. [17,47,48]

Estes resultados são corroborados por um estudo de controlo randomizado, fase III, duplamente cego e controlado por placebo, desenvolvido por Schuster et al. (2025), que avaliou a eficácia e a segurança da SLIT em crianças, entre os 5 e os 11 anos de idade, com diagnóstico de rinite alérgica e/ou asma. Durante o tempo do estudo, o grupo tratado com SLIT apresentou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas (superior a 22,0%, IC 95%), do uso de medicação, bem como uma melhoria da qualidade de vida, em comparação com o grupo de placebo. [49]

De forma semelhante, Macedo et al. (2025) realizaram um estudo de controlo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo com 65 doentes, entre os 12 e os 16 anos, diagnosticados com rinite alérgica moderada a severa e persistente. Após 12 meses de tratamento, o grupo submetido a SLIT apresentou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) no uso de anti-histamínicos para o controlo dos sintomas quando comparados com o grupo do placebo. Contudo, não se verificou nenhuma alteração nos níveis de IgE total sérico, IgE específico sérico e IgG4 nos dois grupos. [50]

Segundo a revisão sistemática realizada por Yang et al. (2023), a SCIT e a SLIT apresentam uma eficácia semelhante na redução da sintomatologia (SMD combinado = 0,41; IC 95%: -0,46 a

1,28; I^2 = 89,6%; p = 0,353), não havendo uma diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens. Além disso, ambas as terapêuticas demonstraram efeitos comparáveis na prevenção do desenvolvimento de novas sensibilizações e de asma. [51]

À semelhança do que foi observado na asma, a evidência disponível demonstra que tanto a SLIT como a SCIT são eficazes no tratamento da rinite alérgica em idade pediátrica, promovendo melhorias significativas na sintomatologia e na redução do uso da medicação de manutenção. Além disso, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as duas abordagens, pelo que ambas podem ser consideradas opções válidas. [17,47,48,49,50,51]

Segurança da Imunoterapia Específica

Segurança da SCIT

Desde que a SCIT começou a ser utilizada, sabe-se que a injeção subcutânea de alergénios em indivíduos sensibilizados pode desencadear reações adversas, tanto locais como sistémicas, algumas das quais são graves ou até mesmo fatais. [52]

As reações locais são bastante frequentes, ocorrendo em cerca de 26 a 86% dos indivíduos, e incluem o aparecimento de eritema, edema e prurido no local da injeção, sintomas que são facilmente tratados com corticoesteroides tópicos, aplicação de gelo e anti-histamínicos H1 orais. [30,40,52,53,54]

Por sua vez, as reações sistémicas podem incluir o atingimento de vários sistemas como o cutâneo, causando prurido e urticária; o trato gastrointestinal, manifestando-se através de dor abdominal e diarreia; as vias respiratórias, provocando tosse, dispneia, broncoespasmo e sibilância; e o sistema cardiovascular, resultando em taquicardia, hipotensão arterial e até síncope. Estas reações são mais propensas a resultarem em fatalidades, tendo sido reportados, na década de 80, casos de reações fatais à SCIT tanto no Estados Unidos da América como no Reino Unido. [30,52,53,55]

Para se minimizar o número de reações fatais, foram investigados e identificados vários fatores de risco que parecem estar na sua origem, nomeadamente a realização de injeções em doentes com asma não controlada, a administração de doses superiores às recomendadas ou do extrato errado, o atraso na administração da adrenalina durante o choque anafilático e a administração de injeções durante o pico da época alérgica. [52,53,54]

Atualmente, com a implementação de indicações mais restritas para a sua utilização, bem como a existência de um controlo mais rigoroso de todo o processo, o risco de reações fatais foi significativamente reduzido. Como resultado, a prevalência de reações sistémicas severas em crianças é inferior a 0,1% das injeções. Segundo os resultados dos inquéritos (2008-2017) da

American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) e da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), as reações sistémicas não fatais ocorreram em 0,15% das injeções e em 0,7% dos doentes tratados com SCIT. Para além disso, foram observadas 7 fatalidades em 54,4 milhões de injeções. [54,56]

Estes dados são corroborados pelo estudo realizado por Rodriguez et al. (2016) que teve como intuito avaliar a segurança da utilização da imunoterapia específica em idade pediátrica. Participaram 1563 doentes com idades médias de 11,7± 3,9 anos, diagnosticados com asma e/ou rinite alérgica, que foram submetidos a cursos de imunoterapia específica. A SCIT foi administrada em 71,4% dos casos (n=1127), enquanto a SLIT foi usada nas restantes 451 crianças (73,8% gotas e 26,2% comprimidos). O estudo documentou cerca de 23 reações sistémicas adversas associadas à SCIT, das quais a maioria ocorreu durante o aumento da dosagem de extratos de alergénios (n=21, 91,3%). As reações foram, na sua grande maioria, ligeiras e identificaram-se três casos de anafilaxias, dois dos quais necessitaram de tratamento com adrenalina. Não foi reportada nenhuma fatalidade e os sistemas mais afetados foram, por ordem, o respiratório, o cutâneo, o sistema nervoso e o vascular. Tendo isto em conta, concluiu-se que a SCIT é segura na população pediátrica e está associada a uma baixa incidência de reações sistémicas geralmente não fatais. [53,57]

Segurança da SLIT

A SLIT apresenta um perfil de segurança mais favorável do que a SCIT, ao estar associada a um menor número de reações adversas sistémicas, que são em tudo semelhantes às reações sistémicas provocadas pela SCIT, e ao nunca ter provocado fatalidades. Foram apenas relatados alguns casos isolados de anafilaxia, observados em doentes submetidos a terapêutica com múltiplos alergénios. [39,40,53,58] Uma revisão compreensiva organizada por Cox et al. (2006) de 104 estudos relacionados com o uso de SLIT em indivíduos alérgicos revelou ainda que, por cada 100 mil doses de SLIT administradas, ocorrem cerca de 1,4 eventos adversos graves.[40]

Relativamente aos seus efeitos locais, estes são bastante frequentes, ocorrendo em 80 a 90% dos doentes tratados com esta abordagem, e manifestam-se geralmente no primeiro dia de tratamento. Na maioria dos casos, são ligeiros e resolvem-se espontaneamente após uma a três semanas. Os sintomas mais descritos incluem prurido e/ou disestesia oral, irritação da orofaringe, edema da língua e da mucosa oral, vómitos, dor abdominal e diarreia. É importante salientar que estas reações, embora comuns, não exigem um tratamento específico, sendo sobretudo uma questão de tolerabilidade e não de segurança. [30,40,54,58,59]

Apesar de estar associada a reações adversas locais e/ou sistémicas, a sua segurança em idade pediátrica foi documentada numa grande variedade de estudos. [19,40,49] De acordo com

Schuster et al. (2025), foram reportadas reações adversas relacionadas com a SLIT em mais de 50% das crianças, tanto do grupo de controlo como no grupo tratado com esta técnica, havendo uma maior frequência no grupo submetido à SLIT. A grande maioria das reações foram ligeiras, não tendo sido necessário alterar a medicação que estavam a realizar no estudo. Reações alérgicas severas, como urticária ligeira no tórax e abdómen, dor epigástrica e mal-estar generalizado, foram descritas em 3 crianças do grupo tratado com SLIT e em 2 crianças no grupo de controlo. Nenhum destes eventos precisou de ser tratado com adrenalina e todos recuperaram totalmente. [49]

Na revisão sistemática realizada por Lin et al. (2018), foram identificados 33 artigos que abordavam a segurança do uso da SLIT, sendo que 20 eram estudos de controlo randomizados e os restantes casos de controlo e coorte. Documentou-se que as reações locais foram comuns quer nos indivíduos submetidos à SLIT quer nos que pertenciam aos grupos de controlo (diferenças de risco variaram de -0,03 a 0,765). As reações alérgicas sistémicas foram igualmente frequentes (algumas chegaram a ocorrer em 22% dos doentes), com apenas alguns casos relatados de anafilaxias e nenhum relato de morte (diferenças de risco variaram de -0,03 a 0,06). Dois dos três casos de anafilaxia reportados aconteceram em doentes que se encontravam a realizar terapêutica com múltiplos alergénios. Tendo em conta estes dados, a SLIT apresenta um perfil de segurança favorável, sendo uma opção geralmente bem tolerada em idade pediátrica, com efeitos adversos leves e de fácil resolução. [60]

Limitações da Imunoterapia Específica

Embora a imunoterapia específica seja o único tratamento modificador das doenças atópicas, com eficácia e segurança comprovadas, apresenta algumas limitações que devem ser consideradas e exploradas. [19]

Entre elas, destaca-se a adesão terapêutica, que é um pré-requisito crucial para a eficácia deste tratamento e que exige uma avaliação adequada. Para que esta seja alcançada, é fundamental que os doentes e os seus familiares sejam devidamente informados sobre as vias e os horários de administração do tratamento, bem como sobre os seus benefícios, potenciais riscos, duração e custos. [19,32] Até à data, vários estudos documentaram taxas de adesão relativamente baixas à SCIT e à SLIT, com valores a variar entre 23 e 89% para a SCIT e entre 64 e 95% para a SLIT. A via de administração associada a uma melhor adesão terapêutica continua a ser controversa: alguns autores argumentam que a SCIT favorece um maior cumprimento terapêutico por implicar visitas regulares ao hospital para as injeções, enquanto outros acreditam que a SLIT apresenta melhores resultados devido à sua maior conveniência. [32,61] De acordo com Ridolo et al. (2023), as expectativas irrealistas relativamente à eficácia da imunoterapia específica são uma causa

importante de menor adesão terapêutica, visto que muitos doentes acabam por interromper o tratamento por considerarem que a sua eficácia é questionável ou por não obterem os resultados que esperavam. Da mesma forma, o facto de ser um tratamento prolongado — com uma duração mínima de 5 anos para ser eficaz — e que, no caso da SCIT, implica deslocações recorrentes ao hospital, tem sido reportado como uma razão importante de descontinuação terapêutica.[62]

As reações adversas representam outra limitação relevante da imunoterapia específica. Com efeito, está comprovado que tanto a SCIT como a SLIT provocam reações adversas, algumas das quais podem ser potencialmente fatais, o que frequentemente resulta na interrupção precoce do tratamento. Das duas vias de administração, foi reportada uma taxa de interrupção superior nos doentes tratados com SLIT em comparação com os tratados com SCIT, uma vez que, apesar de a SLIT provocar menos efeitos adversos sistémicos, está associada a efeitos locais mais desconfortáveis. [62]

Uma outra limitação da imunoterapia específica está relacionada com os seus aspetos financeiros, que englobam não só os custos dos extratos, das consultas e das injeções, mas também os custos das horas de trabalho perdidas pelos pais. É de ressalvar que os seus custos variam significativamente consoante o país de residência e o seu sistema nacional de saúde, uma vez que, em alguns países, existe uma comparticipação parcial ou até mesmo total do tratamento, enquanto noutros, o doente é responsável por pagar a sua totalidade.[62] Não obstante, de acordo com o consenso da AAAAI e EAACI de 2013 e com o estudo realizado por Farraia et al. (2023) em Portugal, a imunoterapia específica é considerada uma mais-valia a longo prazo, por ser mais custo-efetiva do que o tratamento convencional. [63,64]

As contraindicações clínicas representam igualmente uma limitação à utilização da imunoterapia específica, uma vez que impedem a sua administração em determinados grupos de doentes. As suas contraindicações absolutas incluem asma grave e/ou não controlada, doenças autoimunes sistémicas ativas e/ou severas, neoplasias malignas ativas e iniciação durante a gravidez. Por sua vez, as contraindicações relativas abrangem os casos de asma parcialmente controlada, terapêutica com β-bloqueadores, doenças cardiovasculares, patologia psiquiátrica, história de reações adversas severas à imunoterapia específica e doenças autoimunes sistémicas em remissão ou órgão-específicas. [19,32,33].

Conclusão

Este trabalho teve como principal objetivo sintetizar o conhecimento atual mais relevante sobre o tratamento com imunoterapia específica em crianças com diagnóstico de asma e/ou rinite alérgica. Estas duas patologias são cada vez mais prevalentes em idade pediátrica e têm um impacto significativo na qualidade de vida, pelo que se torna essencial explorar outras abordagens terapêuticas que sejam capazes de não só controlar a sintomatologia, mas também de atuar na modificação do curso natural da doença.

Neste contexto, destaca-se a imunoterapia específica, uma técnica desenvolvida há mais de cem anos. Esta, através da administração sublingual ou subcutânea de doses crescentes de extratos de alergénios, é capaz de reestruturar o sistema imunológico, induzindo uma tolerância específica a longo prazo aos alergénios e prevenindo o desenvolvimento de novas doenças alérgicas. Em pediatria, a sua eficácia e segurança foram comprovadas em vários estudos, estando indicada na asma ligeira a moderada, bem ou parcialmente controlada com um VEF_1 superior a 70% e na rinite alérgica moderada a grave ou em casos menos graves para aproveitar o seu efeito preventivo.

Apesar disto, o que se verifica é que continua a ser subutilizada, em parte devido a algumas das suas limitações. Entre os principais obstáculos identificados, salienta-se a fraca adesão terapêutica — relacionada maioritariamente com a duração prolongada de tratamento, cerca de 5 anos, e a perceção de resultados insatisfatórios —, o risco de desenvolvimento de reações adversas locais ou sistémicas que podem ser potencialmente fatais, a necessidade de um acompanhamento médico regular, os seus custos associados e ainda as suas contraindicações absolutas e relativas.

Grandes avanços científicos têm vindo a ser desenvolvidos nesta área, em parte para tentar colmatar estas limitações, contribuindo para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e para o desenvolvimento de novas formulações e vias de administração, mais seguras e cómodas. Paralelamente, as evidências mais recentes sublinham que a imunoterapia específica é considerada uma mais-valia a longo prazo, por ser mais custo-efetiva do que o tratamento convencional.

Em suma, a imunoterapia específica apresenta-se como uma alternativa terapêutica eficaz, segura e promissora para crianças com asma e/ou rinite alérgica, devendo a sua utilização ser mais incentivada. Futuros estudos deverão procurar combater a heterogeneidade existente na literatura científica — causada por diferenças nos critérios de inclusão, nas metodologias, na duração dos tratamentos e nos resultados avaliados — de forma a assegurar uma base de evidência mais sólida e comparável. Só assim, será possível tirar conclusões robustas sobre a eficácia e a segurança da imunoterapia e avançar para uma prática clínica mais uniforme e consistente.

Referências Bibliográficas

[1] Ferrante G, Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. Front Pediatr. 2018;6:186. doi:10.3389/fped.2018.00186

[2] Martin J, Townshend J, Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. BMJ Paediatr Open. 2022;6(1):e001277. doi:10.1136/bmjpo-2021-001277

[3] Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. Front Pediatr. 2019;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246

[4] Global Initiative for Asthma (GINA) (Internet). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Genebra: Global Initiative for Asthma; 2025. Disponível em: https://ginasthma.org/gina-reports/. Consultado pela última vez a 2025/05/25.

[5] Komlósi Z, van de Veen W, Kovács N, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. Mol Aspects Med. 2022;85:100995. doi: 10.1016/j.mam.2021.100995

[6] Kucuksezer U, Ozdemir C, Cevhertas L, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. Allergol Int. 2020;69(4):549-560. https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002

[7] Figueiredo I, Ferreira S, Fernandes J, et al. A review of the pathophysiology and the role of ion channels on bronchial asthma. Front Pharmacol. 2023;14:1236550. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1236550

[8] Papapostolou N, Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. J Pers Med. 2022;12(7):1162. https://doi.org/10.3390/jpm12071162

[9] Patel SJ, Teach SJ. Asthma. Pediatr Rev. 2019 Nov;40(11):549-567. doi: 10.1542/pir.2018-0282

[10] Muthupalaniappen L, Jamil A. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. Malays Fam Physician. 2021;16(2):19–26. doi: 10.51866/rv1141

[11] Matricardi P, van Hage M, Custovic A, et al. Molecular allergy diagnosis enabling personalized medicine. J Allergy Clin Immunol. 2025;22:S0091-6749(25)00065-X. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.014

[12] Goniotakis I, Perikleous E, Fouzas S, et al. A clinical approach of allergic rhinitis in children. Children. 2023;10(9):1571. https://doi.org/10.3390/children10091571

[13] Brożek J, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050

[14] Tosca M, Naso M, Ciprandi G. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma: What therapy? Glob Pediatr.

2024;7:100125. https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2023.100125

[15] Li X, Shang J, Liu J, et al. A meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in the management of respiratory allergies. J Asthma. 2024;61(10):1337-1346. https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2349604

[16] Wang Y, Li Q, Zhang H, et al. New progress in pediatric allergic rhinitis. Front Immunol. 2024;15:1452410. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410

[17] Alvaro-Lozano M, Akdis A, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol.2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. https://doi.org/10.1111/pai.13189

[18] Durham S, Shamji M. Allergen immunotherapy: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2022;23(5):317–328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1

[19] Arasi S, Pajno G, Panasiti I, et al. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. Minerva Pediatr. 2020;72(5):343-357. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05959-9.

[20] Gutermuth J, Grosber M, Pfaar O, et al. 111 years of allergen-immunotherapy: A long and successful history of the only available disease-modifier in allergic diseases Allergol Select. 2022:6:248-258. doi: 10.5414/ALX02330E.

[21] Nelson H. The evolution of allergy immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(4):357-366. doi: 10.1016/j.anai.2020.11.011

[22] Zubeldia J, Ferrer M, Dávila I, et al. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019;29(2):103-111. doi: 10.18176/jiaci.0349

[23] Gamazo C, D' Amelio C, Gastaminza G, et al. Adjuvants for allergy immunotherapeutics. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(10):2416–2427. doi: 10.1080/21645515.2017.1348447

[24] López-Matas M, Gallego M, Iraola V, et al. Depigmented Allergoids Reveal New Epitopes with Capacity to Induce IgG Blocking Antibodies. Biomed Res Int. 2013;2013:284615. doi: 10.1155/2013/284615

[25] Carnés J, Morales M, Moya R, et al. Characterization of Depigmented-Polymerized Pollen Extracts for Allergen Immunotherapy: Presence of Relevant Allergens and Molecular Size Consistency. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(3):926–8.e1. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.061

[26] Ankermann T, Brehler R. Allergic asthma: An indication for allergen immunotherapy. Allergol Select. 2023;7:33–38. doi: 10.5414/ALX02332E

[27] Rahman R, Wesemann D. Immunology of allergen immunotherapy. Immunother Adv. 2022;2(1):ltac022. doi: 10.1093/immadv/ltac022

[28] Sahiner U, Giovannini M, Escribese M, et al. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. J Pers Med. 2023;13(5):845. https://doi.org/10.3390/jpm13050845

[29] Gunawardana N, Durham S. New approaches to allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):293–305. https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.014

[30] Boursiquot J, Gagnon R, Quirt J, et al. Allergen immunotherapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024;20(Suppl 3):66. https://doi.org/10.1186/s13223-024-00935-2

[31] Giudice M, Licari A, Brambilla I, et al. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic Point of View. Children. 2020;7(6):58. https://doi.org/10.3390/children7060058

[32] Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, et al. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. Front Pediatr. 2017;5:82. doi: 10.3389/fped.2017.00082

[33] Moote W, Kim H, Ellis A. Allergen-specific immunotherapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):53. doi: 10.1186/s13223-018-0282-5

[34] Virchow J, Pfaar O, Lommatzsch M. Allergen immunotherapy for allergic asthma. Allergol Select. 2024;8:6–11. doi: 10.5414/ALX02451E

[35] Tosca A, Licari A, Olcese R, et al. Immunotherapy and Asthma in Children. Front Pediatr. 2018;6:231. https://doi.org/10.3389/fped.2018.00231

[36] Small P, Keith P, Kim H. Allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):51. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7

[37] Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy. 2018;73(1):165-177. doi: 10.1111/all.13213

[38] Farraia M, Paciência I, Mendes F, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. Allergy. 2022;77(6):1719-1735. doi: 10.1111/all.15295

[39] Alamri R, Aljabri G, Tahlawi R, et al. Immunotherapy in the Treatment of Allergic Rhinitis in Children. Cureus. 2022;14(12):e32464. doi: 10.7759/cureus

[40] Giannetti A, Ricci G, Procaccianti M, et al. Safety, Efficacy, and Preventive Role of Subcutaneous and Sublingual Allergen Immunotherapy for the Treatment of Pediatric Asthma. J Asthma Allergy. 2020;13:575–587. doi: 10.2147/JAA.S234280

[41] Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic

review. Pediatrics. 2018;141(5):e20173833. doi:10.1542/peds.2017-3833

[42] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2010;126 (5):942–949. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.002

[43] Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, et al. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children. Pediatr Neonatol. 2010;51(1):14–18. doi:10.1016/S1875-9572(10)60004-6

[44] Alzakar RH, Alsamarai AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. Allergy Asthma Proc. 2010;31 (4):324–330. doi:10.2500/aap.2010.31.3353

[45] Liao W, Hu Q, Shen LL, et al. Sublingual immunotherapy for asthmatic children sensitized to house dust mite: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(24):e701. doi:10.1097/MD.0000000000000701

[46] Yang W, Wang W, Ji Y, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in the treatment of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. J Asthma. 2025;62(1):124-133. doi: 10.1080/02770903.2024.2391441.

[47] Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72(11):1597-1631. doi: 10.1111/all.13201

[48] Incorvaia C, Ciprandi G, Nizi MC, et al. Subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy: a tale of two routes. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020;52(6):245-257. https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.150

[49] Schuster A, Caimmi D, Nolte H, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet Reg Health Eur. 2025;48:101136. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101136

[50] Macedo P, Moraes P, Arruda L, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy using a combination of Dermatophagoides pteronyssinus and Blomia tropicalis extracts in patients with allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. World Allergy Organ J. 2025;18(1):101020. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.101020

[51] Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2023;14:1274241. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1274241

[52] Incorvaia C, Cavaliere C, Schroeder J, et al. Safety and adverse reactions in subcutaneous allergen immunotherapy: a review. Acta Biomed. 2023;94(4):e2023172. doi: 10.23750/abm.v94i4.14239

[53] James C, Bernsten D. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Feb;17(1):55–59. doi: 10.1097/ACI.0000000000000335

[54] Filippo M, Votto M, Caminiti L, et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(Suppl 27):27–30. doi: 10.1111/pai.13622

[55] Pajno G, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Ital J Pediatr. 2017;43(1):13. https://doi.org/10.1186/s13052-016-0315-y

[56] Bernsten D, Epstein T. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc. 2020;41(2):108-111. doi: 10.2500/aap.2020.41.200001

[57] Del Rio P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):60-70. doi: 10.1111/pai.12660

[58] Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. Allergol Int. 2018;67(3):301-308. doi: 10.1016/j.alit.2018.03.008

[59] Bernstein D, Bardelas Jr J, Fogh B, et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. Postgrad Med. 2017;129(6):590-597. doi: 10.1080/00325481.2017.1302306

[60] Lin S, Azar A, Suarez-Cuervo C, et al. Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: An updated systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(9):982-992. doi: 10.1002/alr.22152

[61] Gehrt F, Xu Q, Baiardini I, et al. Adherence in allergen immunotherapy: Current situation and future implications. Allergol Select. 2022;6:276–284. doi: 10.5414/ALX02318E

[62] Ridolo E, Nicoletta F, Barone A, et al. Causes of Non-Adherence to Allergen-Specific Immunotherapy: A Foundation towards a Patient-Personalized Approach. J Pers Med. 2023;13(8):1206. doi: 10.3390/jpm13081206

[63] Burks A, Calderon M, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(5):1288-96.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.049

[**64**] Farraia M, Paciência I, Mendes F, et al. Cost-effectiveness analysis of grass pollen specific immunotherapy in children with allergic rhinitis compared to the standard of care symptomatic treatment in Portugal. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2023;55(5):212–228. https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.240

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**